

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Болест на Niemann-Pick тип С.
Определение на заболяването
Болестта на Niemann-Pick type C (NPC) е рядко невровисцерално лизозомно заболяване, обусловено от нарушение в транспорта на липиди, водещо до натрупване на неестерифициран холестерол и гликофинголипиди в лизозомите на мозъчните структури и други тъкани. То се характеризира с изключителна клинична вариабилност от фатални неонатални форми, всл. тежко чернодробно засягане до късни форми с начало в зрялата възраст с водеща неврологична или психиатрична симптоматика.
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
E 75.2
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA646
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Заболеваемостта от NPC се оценява на 1:100,000- 150,000 живородени деца. До този момент в България са диагностициране 11 пациента със заболяването.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Чамова Т, Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев Ст, Митев В, Переновска П, Търнев И Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick C. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2014;4:12-18. 2. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генов К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Заболеваемостта от NPC се оценява на 1:100,000- 150,000 живородени деца.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Millat G, Marcais C, Rafi MA, et al. Niemann-Pick C1 disease: the P1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype. Am J Hum Genet. 1999; 65: 1321–29. 2. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009; 98: 152–165. 3. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld EB, Blanchette-Mackie JE, Pentchev P: Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In

<p>The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th edition. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. New York: Mc Graw Hill. 2001:3611-3634.</p> <p>4. Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. Neurologist. 2003; 9: 301–10.</p> <p>5. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:16.</p>
<p>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p>
<p>Болестта на Niemann-Pick тип С съответства на изискванията за рядко заболяване.</p>
<p>Критерии за диагностициране на заболяването</p>
<p>Диагнозата на болестта на Niemann Pick С се основава на:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Клинични данни за невровисцерално засягане. Невроизобразяващи изследвания, които могат да са нормални или да установят хиперинтензи лезии в бялото мозъчно вещество при T2 измерване, засягане на hippocampus, thalamus, striatum, corpus callosum при детските форми и прогресираща атрофия на горната и предната част на vermis, изтъняване на corpus callosum и лека общомозъчна атрофия у възрастните 2. Невроофтальмологичното изследване, което установява вертикална погледна пареза, забавена инициация на очните сакади, окуломоторна апраксия 3. Електроенцефалография 4. Аудиометрия с данни за невросензорно намаление на слуха 5. Електромиографията в някои случаи установява периферно нервно засягане 6. Ехография на коремни органи с данни за хепато- или спленомегалия <p>Създаден е индекс за съмнение за болестта на NPC (http://www.npc-si.com/calculator), който има за цел да улесни и ускори диагностицирането на заболяването.</p> <p>Въз основа на този индекс, пациентите се разделят на три големи групи, които определят поведението в диагностично отношение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • При оценка < 40 т. - болни с нисък риск за NPC (следва да се търсят първо други причини за клиничните симптоми) • При оценка 40-69 т. - възможна диагноза, налагаща допълнително проследяване и обсъждане на пациента • При оценка > 70 т. – задължително се насочват към център по NPC за последваща биохимична, хистологична и генетична диагностика <p>Скринингови показатели са изследването на серумната хитотриозидаза, която се повишава и при други лизозомни заболявания (болестта на Gaucher) и lysosphingomyelin-509 в суха капка кръв, нов обещаващ биомаркер с висока чувствителност и специфичност.</p> <p>Дефинитивната диагноза на заболяването изисква установяването на нарушена интрацелуларна холестеролова хомеостаза в култивирани фибробласти чрез филипиново оцветяване или доказване на мутации в NPC1 или NPC2- гените, позволявящи последващо генетично консултиране и пренатална диагностика.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Божинова В, Славкова Е, Димова П, Миланов И. Болест на Niemann Pick С- съвременни диагностични критерии, диференциална диагноза и представяне на случай. Българска неврология. 2014;15(1):36-41. 2. Чамова Т, Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радинова М, Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Черникова С, Кръстев Ст, Митев В, Переновска П, Търнев И Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick С.

Медикарт. Неврология и психиатрия. 2014;4:12-18.

3. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генев К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20
4. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:16.
5. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Chadha-Boreham H, Kolb SA. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. J Inherit Metab Dis. 2014;37(1):93-101. doi: 10.1007/s10545-013-9626-y.
6. Zech M, Nübling G, Castrop F, Jochim A, Schulte EC, Mollenhauer B, Lichtner P, Peters A, Gieger C, Marquardt T, Vanier MT, Latour P, Klünemann H, Trenkwalder C, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Meitinger T, Oexle K, Haslinger B, Lorenzl S, Winkelmann J. Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age- Related Neurodegenerative Disorders. PLoS One. 2013;30;8(12):e82879. doi: 10.1371/journal.pone.0082879. eCollection 2013.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Диагнозата на болестта Niemann Pick C се основава на:

1. Клинични данни за невровисцерално засягане. Невроизобразяващи изследвания, които могат да са нормални или да установят хиперинтензи лезии в бялото мозъчно вещество при T2 измерване, засягане на *hypocampus, thalamus, striatum, corpus callosum* при детските форми и прогресираща атрофия на горната и предната част на *vermis*, изтъняване на *corpus callosum* и лека общомозъчна атрофия у възрастните
2. Невроофтالمологичното изследване, което установява вертикална погледна пареза, забавена инициация на очните сакади, окуломоторна апраксия
3. Електроенцефалография
4. Аудиометрия с данни за невросензорно намаление на слуха
5. Електромиографията в някои случаи установява периферно нервно засягане
6. Ехография на коремни органи с данни за хепато- или спленомегалия

Създаден е индекс за съмнение за болестта на NPC (<http://www.npc-si.com/calculator>), който има за цел да улесни и ускори диагностицирането на заболяването.

Въз основа на този индекс, пациентите се разделят на три големи групи, които определят поведението в диагностично отношение:

- При оценка < 40 т. - болни с нисък риск за NPC (следва да се търсят първо други причини за клиничните симптоми)
- При оценка 40-69 т. - възможна диагноза, налагаща допълнително проследяване и обсъждане на пациента
- При оценка > 70 т. – задължително се насочват към център по NPC за последваща биохимична, хистологична и генетична диагностика

Скринингови показатели са изследването на серумната хитотриозидаза, която се повишава и при други лизозомни заболявания (болестта на Gaucher) и *lysosphingomyelin-509* в суха капка кръв, нов обещаващ биомаркер с висока чувствителност и специфичност.

Дефинитивната диагноза на заболяването изисква установяването на нарушена интрацелуларна холестеролова хомеостаза в култивирани фибробласти чрез

филипиново оцветяване или доказване на мутации в NPC1 или NPC2- гените, позволяващи последващо генетично консултиране и пренатална диагностика.

Много силни - по 40 т. за всеки		Вертикална погледна парализа	
		Катаплексия при смях	
Силни- по 20 т. за всеки	Пролонгиран неонатален неочакван иктер или холостаза		Когнитивен регрес или деменция
	Изолирана спленомегалия		
Умерени- по 10 т. за всеки		Атаксия, често падане	Психиатрични синдроми – илюзии, халюцинации и или други
		Дизартрия и/или дисфагия	
		Дистонии	
Слаби- по 5 т. за всеки		Придобит и прогресиращ спастицитет	Резистентни на лечение психиатрични синдроми
			Психиатрични заболявания
По 1 т.	Фетален хидропс	Хипотония	Поведенчески отклонения в детството и юношеството
	Сиблинги с фетален асцит	Забавено развитие	
		Миоклонии	
Комбинации	Висцерални и неврологични- 40 т. Висцерални и психиатрични- 40 т. Неврологични и психиатрични- 20 т.		
Фамилна обремененост	Родител, брат или сестра с NPC- 40 т. Братовчед с NPC- 20 т.		

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Божинова В, Славкова Е, Димова П, Миланов И. Болест на Niemann Pick C- съвременни диагностични критерии, диференциална диагноза и представяне на случай. Българска неврология. 2014;15(1):36-41.
2. Чамова Т, Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев Ст, Митев В, Переновска П, Търнев И Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick C. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2014;4:12-18.
3. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генев К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20
4. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:16.

5. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Chadha-Boreham H, Kolb SA. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(1):93-101. doi: 10.1007/s10545-013-9626-y.
6. Zech M, Nübling G, Castrop F, Jochim A, Schulte EC, Mollenhauer B, Lichtner P, Peters A, Gieger C, Marquardt T, Vanier MT, Latour P, Klünemann H, Trenkwalder C, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Meitinger T, Oexle K, Haslinger B, Lorenzl S, Winkelmann J. Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age- Related Neurodegenerative Disorders. *PLoS One.* 2013;30;8(12):e82879. doi: 10.1371/journal.pone.0082879. eCollection 2013.

Алгоритми за лечение на заболяването

Мултисистемното засягане при болестта на Niemann-Pick C налага мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на болните. Miglustat е малка иминозахарна молекула, която преминава кръвно-мозъчната бариера и обратимо подтиска ензима гликоцерамид синтетаза, катализиращ първия етап от синтезата на гликофинголипиди, като по-този начин намалява тяхното натрупване в тъканите. Този медикамент е с доказан ефект по отношение на леко подобрение, стабилизиране или забавяне на прогресията на заболяването (скоростта на хоризонталните очни сакади, дисфагията, двигателния дефицит, когнитивните нарушения, като ефектът е по-добър при лечение на късните детски, ювенилните и формите при възрастни. Тази терапия се съчетава със симптоматично медикаментозно и немедикаментозно лечение:

- Трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти за контрол на катаплексията
- Антиконвулсанти (Valproate, Lamotrigin и Levetiracetam). Carbamazepine, Oxcarbazepine, Vigabatrin се избягват, поради риска от индуциране на миоклонии, Phenytoin не се прилага, поради риск от влошаване на церебеларната симптоматика
- Дистония и тремор -антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин
- Мелатонин за лечение на инсомнията
- Поставяне на гастростома при дисфагия
- Рехабилитация за превенция на контрактурите

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab.* 2009; 98: 152–165.
2. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, Walterfang M, Korenke GC, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2009;98(3):243-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.07.003
3. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab.* 2009a, 98; 152-165.
4. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2009b, 98; 250-254.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на пациенти с болест на Niemann-Pick следва да се осъществява на всеки 6 месеца от мултидисциплинарен екип от невролози, детски невролози и педиатри, в зависимост от възрастта на началото на заболяването, като се изследват

състоянието на пациентите с помощта на клинични, клинико-лабораторни, неврофизиологични, образни и невропсихологични изследвания.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009; 98: 152–165. 2. Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. Neurologist. 2003; 9: 301–10. 3. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol. 2007;6(9):765-72. 4. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, Vanier MT, Pineda M. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:12. doi: 10.1186/1750-1172-8-12.
Алгоритми за рехабилитация на заболяването
Системната рефабилитация е от основно значение за тези болни. На този етап няма конкретен алгоритъм за рехабилитация при тези болни, предвид изразената клинична вариабилност на мултисистемно засягане. Препоръчва се индивидуализиран подход.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009; 98: 152–165.
Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)
В засегнатите семейства се препоръчва пренатална диагностика за профилактика на нови случаи с болестта.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009; 98: 152–165.
Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба
<p>На този етап в УМБАЛ „Александровска“ диагностиката и проследяването на пациентите с болест на Niemann-Pick тип C се поемат по клинична пътека.</p> <p>Скрининговите биохимични методи се извършват на базата на научна колаборация с проф. Ролф, Albrecht-Kossel-Institute for Neuroregeneration (AKos)</p> <p>Centre for Mental Health Disease University of Rostock Gehlsheimerstrasse 20 D-18147 Rostock</p>

Germany

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В Клиниката има утвърдена добра практика за диагностика, лечение и проследяване на болни с болестта на Niemann-Pick тип С. Диагностиката, лечението и проследяването на тези болни се осъществява от мултидисциплинарен екип от специалисти: невролози, детски невролози, психиатри, педиатри, гастроентеролози, хематолози, генетици. В провеждането на комплексното лечение участие взимат рехабилитатори и медицински сестри. До този момент за диагностицирани 11 пациенти в България, като при 9 от тях се провежда лечение и проследяване от мултидисциплинарен екип.

Публикации в списания:

1. Божинова В, Славкова Е, Димова П, Миланов И. Болест на Niemann Pick С- съвременни диагностични критерии, диференциална диагноза и представяне на случай. Българска неврология. 2014;15(1):36-41.
2. Чамова Т, Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев Ст, Митев В, Переновска П, Търнев И Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick С. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2014;4:12-18.
3. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генов К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20

Участия в научни конференции и конгреси:

1. Желязкова С, Чамова Т, Самуел Дж, Гергелчева В, Търнев И. Болест на Niemann Pick С- представяне на два случая с начало в зряла възраст. Национална конференция по неврология с международно участие, 12-15 юни 2014 г.
2. Гергелчева В, Чамова Т, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов С, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев С, Переновска П, Митев В, Търнев И. Болест на Niemann Pick тип С в България. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитие с международно участие 23-25.10.2014 г.
3. Chamova T, Guerguelcheva V, Vojinova V, Kirov A, Todorov T, Todorova A, Tournev I. Phenotypical and genetic variability in Bulgarian patients with Niemann Pick C disease. 7th Scientific Symposium on Niemann-Pick Disease Type C (NP-C): Pioneering Approaches to Diagnosis and Disease Management. Estoril, Portugal 20-21 May 2015
4. Чамова Т, Гергелчева В, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов Ст, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А, Чернинкова С, Кръстев Ст, Митев В, Божинова В, Търнев И. Клинична и генетична вариабилност при български пациенти с болест на Niemann Pick С. XIV Национален конгрес по неврология, 7 – 10.05.2015 г.- награден
5. Чамова Т. Болест на Niemann Pick С. Клинични характеристики и възможности за лечение. Българският опит. XIV Национален конгрес по неврология, 7 – 10.05.2015 г.

6. Търнев И. Селективен скрининг на пациенти с Niemann Pick C. Нови диагностични възможности. XIV Национален конгрес по неврология, 7 – 10.05.2015 г.
7. Чамова Т, Гергелчева В, Киров А, Тодоров Т, Желязкова С, Самуел Дж, Радионова М, Сарафов Ст, Черникова С, Кръстев Ст, Тодорова А, Търнев И. Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick C. Възможности за диагностика и лечение в България. 6та Национална конференция по редки болести и лекарства сираци, Пловдив, 2015, 11-12 септември.

Обща информация, алгоритми за диагностика, лечение и проследяване на болните с Niemann Pick C (NPC)

Въведение:

Болестта на Niemann-Pick type C (NPC) е рядко невровисцерално лизозомно заболяване, обусловено от нарушение в транспорта на липиди, водещо до натрупване на неестерифициран холестерол и гликофинголипиди в лизозомите на мозъчните структури и други тъкани. То се характеризира с изключителна клинична вариабилност от фатални неонатални форми, всл. тежко чернодробно засягане до късни форми с начало в зрялата възраст с водеща неврологична или психиатрична симптоматика (27).

Заболеваемостта от NPC се оценява на 1:100,000- 150,000 живородени деца (6; 19).

Заболяването се характеризира в автозомно-рецесивен тип на унаследяване, като се дължи на мутации в *NPC1*-гена разположен на 18q11-q12 (95% от случаите) или *NPC2*-гена локализирана на 14q24.3 в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние (7; 20). NPC1 протеинът участва в транспорта на гликофинголипиди, сфингозин и холестерол между вътрешната и периферната част на клетката, докато NPC2 е разтворим гликопротеин, локализиран в лизозомите, който също свързва холестерол и други стероли. Двата белтъка функционират в общ комплекс и осигуряват експорта на лизозомния холестерол. При пациенти с NPC абнормният липиден транспорт води до натрупване на G_{M2} и G_{M3} ганглиозиди в централната нервна система и неестерифициран холестерол, сфингомиелин, гликофинголипиди и сфингозин в слезката и черния дроб (23;24).

Някои структури на централната нервна система се увреждат по-рано и по-тежко при пациентите с NPC, което корелира с основните клинични прояви. Намалението на броя на клетките на Purkinje е ранна изява на заболяването, свързана с локомоторната атаксия, дизартрията и дисфагията, типични при пациентите (21). Неврофибрилерните дегенерации, ектопичната дендритогенеза и формирането на меганеврити в мозъчната кора са причина за изявата на епилептични пристъпи и когнитивен дефицит (21). Изразена невронна загуба се установява в ростралното интерстициално ядро на *fasciculus longitudinalis medialis*, контролиращо вертикалните очни движения, докато парамедианната понтинна ретикуларна формация, свързана с хоризонталните очни движения, е относително по-съхранена (15).

Клиничните прояви на заболяването се характеризират с изключителна хетерогенност по отношение на възрастта на начало (от перинаталния период до седмото десетилетие) и продължителността на живота (от няколко дни след раждането до над 70-годишна възраст) (8; 17; 18; 19;23).

Клиничната картина, насочваща към диагностициране на заболяването се основава на комбинация, висцерални (хепато- и/или спленомегалия), неврологични и психиатрични прояви (таблица 1, 11).

Неврологичните прояви при NPC включват вертикална и хоризонтална погледна пареза, апраксия на погледа, атаксия, дизартрия, дисфагия, дистония, геластична катаплексия, епилептични пристъпи, прогресираща деменция, невросензорно намаление на слуха (9). Първоначално се наблюдава забавяне на вертикалните очни сакади, последвано от хоризонталните, като най-често при поставянето на диагнозата е налице пълна вертикална погледна пареза (13). Психиатричните прояви включват психози, депресия, биполарно афективно или обесивно-компулсивно разстройство, рефрактерни на терапия(5; 16; 22). Хепато- и спленомегалията се срещат често, но липсата им особено при формите с късно начало не изключва диагнозата NPC (8). Пулмоналните инфилтрати се срещат при детските форми (4). В зависимост от възрастта на начало болестта на NPC се класифицира на следните форми (7):

- Пре-/перинатална форма с начало преди 3-месечна възраст, протичаща с *hydrops foetalis*, фетален асцит, пролонгиран иктер, чернодробна и дихателна недостатъчност.
- Ранна инфантилна форма с начало между 3 мес. и 2 г., характеризираща се с хепато-/спленомегалия, изоставане в НПР, мускулна хипотония, намаление на слуха, вертикална погледна пареза
- Късна инфантилна форма с начало между 2-6 г., включваща промени в походката, несръчност, чести падания, забавено проговаряне, катаплексия и епилепсия, намаление на слуха и изолирана органомегалия
- Ювенилна форма- с начало между 6 и 15 г., при която са налице атаксия, епилептични припадъци и катаплексия, когнитивни нарушения, нарушения на съня, разстройства в експресивната реч, хиперкинетично разстройство, шизофрено-подобни психози
- Форма при възрастните- след 15 г., характеризираща се с атаксия, дистония, вертикална погледна пареза и окуломоторна апраксия, деменцията и психични

разстройства, намаление на слуха и по-рядко в сравнение с по-ранните форми египептични пристъпи

Диагнозата на болестта на Niemann Pick C се основава на клиничните данни за невровисцерално засягане, невроизобразяващите изследвания, които могат да са нормални или да установят хиперинтензи лезии в бялото мозъчно вещество при T2 измерване, засягане на hippocampus, thalamus, striatum, corpus callosum при детските форми и прогресираща атрофия на горната и предната част на vermis, изтъняване на corpus callosum и лека общомозъчна атрофия у възрастните (20), невроофтальмологичното изследване, електроенцефалографията, аудиометрията, електромиографията, ехографията на коремни органи.

Създаден е индекс за съмнение за болестта на NPC (<http://www.npc-simulator.com/calculator>), който има за цел да улесни и ускори диагностицирането на заболяването (26). Въз основа на този индекс, представен на таблица 2, пациентите се разделят на три големи групи:

- При оценка < 40 т. - болни с нисък риск за NPC (следва да се търсят първо други причини за клиничните симптоми)
- При оценка 40-69 т. - възможна диагноза, налагаща допълнително проследяване и обсъждане на пациента
- При оценка > 70 т. – задължително се насочват към център по NPC за последваща биохимична, хистологична и генетична диагностика

Рутинните лабораторни изследвания като стандартна биохимия, липиден профил, урина и цереброспинален ликвор са нормални с изключение на пациентите с хиперспленизъм и иктер. Скринингов показател е изследването на серумната хитотриозидаза, която се повишава и при други лизозомни заболявания (болестта на Gaucher) и увеличението и е по-значимо при детските форми(2). Дефинитивната диагноза на заболяването изисква установяването на нарушена интрацелуларна холестеролова хомеостаза в култивирани фибробласти чрез филипиново оцветяване или доказване на мутации в NPC1 или NPC2- гените, позволявящи последващо генетично консултиране и пренатална диагностика (7):

Клиничната вариабилност и широката диференциална диагноза на заболяването са основните причина за късната диагноза при NPC. Инфантилните форми следва да бъдат разграничавани от билиарна атрезия, вродени инфекции, алфа-1 антитрипсинов дефицит, тирозинемия, хематологични заболявания (левкемия, лимфом, хистиоцитоза), други болести на натрупването (болест на Gaucher, Niemann-Pick тип A и B),

хромозомни аберации, вродени сърдечни малформации, инфекциозни заболявания, хемоглобинопатии в случаите с *hydropsfoetalis*. При ювенилната форма в съображение влизат тумори в средния мозък и епифизата, хидроцефалия, GM2 ганглиозидоза, митохондриални цитопатии, аминокислотурии и органични ацидопатии, невронални цероид-липофусцинози, ADFD, идиопатична торзионна дистония, допа-сензитивна дистония, болест на Wilson, псевдодеменция при депресия, субакутен склерозиращ паненцефалит, HIV асоциирана енцефалопатия. При късните форми заболяването трябва да се диференцира от болестта на Alzheimer, фронтотемпоралната деменция, прогресивна супрануклеарна парализ, невролуес, HIV енцефалопатия, първични психични заболявания (11).

Мултисистемното засягане при болестта на Niemann-Pick C налага мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на болните. Miglustat е малка иминозахарна молекула, която преминава кръвно-мозъчната бариера и обратимо подтиска ензима гликоцерамид синтетаза, катализиращ първия етап от синтеза на гликофинголипиди, като по-този начин намалява тяхното натрупване в тъканите(10). Този медикамент е с доказан ефект по отношение на леко подобрене, стабилизиране или забавяне на прогресията на заболяването (скоростта на хоризонталните очни сакади, дисфагията, двигателния дефицит, когнитивните нарушения (10; 12; 25), като ефектът е по-добър при лечение на късните детски, ювенилните и формите при възрастни. Тази терапия се съчетава със симптоматично медикаментозни и немедикаментозно лечение (20):

- Трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти за контрол на катаплексията
- Антиконвулсанти (Valproate, Lamotrigin и Levetiracetam). Carbamazepine, Oxcarbazepine, Vigabatrin се избягват, поради риска от индуциране на миоклонии, Phenytoin не се прилага, поради риск от влошаване на церебеларната симптоматика
- Дистония и тремор -антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин
- Мелатонин за лечение на инсомнията
- Поставяне на гастростома при дисфагия
- Рехабилитация за превенция на контрактурите

Заключение: Болестта на NPC е рядко невровисцерално заболяване с вариабилна клинична картина и широка диференциална диагноза, при което е налице

патогенетична терапия с доказан ефект. Ранната диагноза позволява своевременно започване на терапията, което подобрява прогнозата на болните.

Литература:

1. Божинова В, Славкова Е, Димова П, Миланов И. Болест на Niemann Pick C-съвременни диагностични критерии, диференциална диагноза и представяне на случай. *Българска неврология*. 2014;15(1):36-41.
2. Voot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, deMeulemeester TM, Mannens MM, Aerts JM, The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency, *J. Biol. Chem.* 1998;273:25680–25685.
3. Huang JY, Peng SF, Yang CC, Yen KY, Tzen KY, Yen RF. Neuroimaging findings in a brain with Niemann-Pick type C disease. *J Formos Med Assoc.* 2011;110(8):537-42. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60080-6
4. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD, Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease, *J. Pediatr.* 1993;123: 242–247.
5. Mattsson N, Månsson JE, Blomqvist M, Campbell E. Niemann-Pick type C disease. Rare but possible diagnosis in adult neurology and psychiatry. *Lakartidningen*. 2013 7-21;110(19-20):956-7.
6. Millat G, Marçais C, Rafi MA, et al. Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1321–29.
7. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab.* 2009; 98: 152–165.
8. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld EB, Blanchette-Mackie JE, Pentchev P: Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th edition. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. New York: Mc Graw Hill. 2001:3611-3634.
9. Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. *Neurologist.* 2003; 9: 301–10.
10. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):765-72.
11. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, Vanier MT, Pineda M. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:12. doi: 10.1186/1750-1172-8-12.
12. Pineda M1, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, Walterfang M, Korenke GC, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2009;98(3):243-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.07.003
13. Roitach KG, von Maydell RD, Das VE, et al. Evidence for independent feedback control of horizontal and vertical saccades from Niemann-Pick type C disease. *Vision Res.* 1997; 37: 3627–38.

14. Shulman LM, David NJ, Weiner WJ: Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 1995; 45:1739–1743.
15. Solomon D, Winkelmann AC, Zee DS, Gray L, Buttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1039: 436–45.
16. Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1021–22.
17. Trendelenburg G, Vanier MT, Maza S, Millat G, Bohner G, Munz DL, Zschenderlein R: Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2006; 77:997-998.
18. Vanier MT, Wenger DA, Comly ME, Rousson R, Brady RO, Pentchev PG: Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. *Clin Genet.* 1988; 33:331-348.
19. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet.* 2003; 64:269-281.
20. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:16.
21. Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1685: 48–62.
22. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18: 158–70.
23. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab.*2009a, 98; 152-165.
24. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.*2009b, 98; 250-254.
25. Wraith JE, Imrie J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:877-87.
26. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Chadha-Boreham H, Kolb SA. Niemann-Pick type C suspicion index tool: analyses by age and association of manifestations. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(1):93-101. doi: 10.1007/s10545-013-9626-y.
27. Zech M, Nübling G, Castrop F, Jochim A, Schulte EC, Mollenhauer B, Lichtner P, Peters A, Gieger C, Marcuardt T, Vanier MT, Latour P, Klünemann H, Trenkwalder C, Diehl-Schmid J, Pernecky R, Meitinger T, Oexle K, Haslinger B, Lorenzl S, Winkelmann J. Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age-Related Neurodegenerative Disorders. *PLoS One.* 2013;30;8(12):e82879. doi: 10.1371/journal.pone.0082879. eCollection 2013.