

# Липидозы (Тея – Сакса, Ниманна – Пика, Гоше, Фабри)

Выполнила: Тимофеева Ирина  
Вячеславовна  
Студентка группы М – 22 – 2 - 16

# Содержание:

Классификация заболевания по ОМИМ

Локализация пораженного гена по Парижской номенклатуре.

Патогенез заболевания

Фенотип больного

Клинические проявления

Диагностика и лечение заболевания

Литература

# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Тея-Сакса

TAY-SACHS DISEASE, PSEUDO-AB  
VARIANT, INCLUDED

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
15q23	Tay-Sachs disease	272800	AR	3	HEXA	606869
15q23	[Hex A pseudodeficiency]	272800	AR	3	HEXA	606869
15q23	GM2-gangliosidosis, several forms	272800	AR	3	HEXA	606869

# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Ниманна – Пика (тип А)

NIEMANN-PICK DISEASE,  
INTERMEDIATE,  
PROTRACTED  
NEUROVISCERAL,  
INCLUDED

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
11p15.4	Niemann-Pick disease, type A	257200	AR	3	SMPD1	607608

# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Ниманна – Пика (тип В)

NIEMANN-PICK DISEASE,  
INTERMEDIATE, WITH VISCERAL  
INVOLVEMENT AND RAPID  
PROGRESSION, INCLUDED

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
11p15.4	Niemann-Pick disease, type B	607616	AR	3	SMPD1	607608

# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Ниманна – Пика (тип С и D)

NIEMANN-PICK DISEASE, NOVA  
SCOTIAN TYPE, INCLUDED

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
18q11.2	Niemann-Pick disease, type D	257220	AR .....	3 ....	NPC1	607623
18q11.2	Niemann-Pick disease, type C1	257220	AR .....	3 ....	NPC1	607623

# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Гоше (тип 1)

GAUCHER DISEASE, NONCEREBRAL  
JUVENILE  
GLUCOCEREBROSIDASE DEFICIENCY  
ACID BETA-GLUCOSIDASE  
DEFICIENCY  
GBA DEFICIENCY

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1q22	Gaucher disease, type I	230800	AR	3	GBA	606463

# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Гоше (тип 2)

GAUCHER DISEASE, ACUTE NEURONOPATHIC TYPE

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1q22	Gaucher disease, type II	230900	AR	3	GBA	606463



# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Гоше (тип 3)

GAUCHER DISEASE, NORRBOTTNIAN TYPE, INCLUDED

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1q22	Gaucher disease, type III	231000	AR	3	GBA	606463

# Классификация заболевания по ОМИМ

## Болезнь Фабри

FABRY DISEASE, CARDIAC VARIANT, INCLUDED

### Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
<a href="#">Xq22.1</a>	Fabry disease, cardiac variant	<a href="#">301500</a>	XL .....	3 ...	GLA	<a href="#">300644</a>
<a href="#">Xq22.1</a>	Fabry disease	<a href="#">301500</a>	XL .....	3 ...	GLA	<a href="#">300644</a>

# Локализация пораженного гена по Парижской номенклатуре

- 1) Болезнь Тея-Сакса –заболевание вызвано мутацией в гене HEXA, который кодирует  $\alpha$ -субъединицу фермента гексоаминидазы А и находится на длинном плече хромосомы 15. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Таким образом, вероятность рождения больного ребёнка есть только в случае, когда оба родителя являются носителями мутантного гена, и составляет 25 %.
- 2) Болезнь Ниманна – Пика типы А и В вызываются мутациями гена кислой лизосомальной сфингомиелиназы (SMPD1). Этот фермент отвечает за расщепление сфингомиелина в мембранах лизосом. Его недостаточность приводит к избыточному накоплению сфингомиелина, а как следствие и к более широкому нарушению липидного метаболизма, включая накопление холестерина и других липидов клетки.

# Локализация пораженного гена по Парижской номенклатуре

Болезнь Ниманна-Пика тип С вызывается мутациями генов NPC1 или NPC2, которые кодируют белок клеточной мембраны, отвечающий за транспорт холестерина и липидов внутри клетки.

3) Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме [3, 4]. Присутствие двух мутантных аллелей гена сопровождается снижением (<30%) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов не утилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше) – перегруженных липидами макрофагов.

# Локализация пораженного гена по Парижской номенклатуре

Болезнь Фабри Клиническая картина болезни Фабри обусловлена мутациями в гене GLA, расположенном на длинном плече Xq22 и кодирующим фермент  $\alpha$ -галактозидазу А. Механизм наследования — сцепленный с полом:

1. Мужчины (обладатели одной дефектной X-хромосомы) с классическим фенотипом болезни Фабри по законам генетики способны передать мутантную хромосому только своим дочерям.
2. Женщины гетерозиготны (имеют одну нормальную и одну дефектную хромосому).

# Патогенез заболевания

-Патогенез болезни **Тей – Сакса** обусловлен мутационными поражениями гена, контролирующего синтез  $\alpha$ -субъединицы гексоаминидазы А. При отсутствии данного фермента в лизосомах клеток накапливается субстрат реакции GM2 ганглиозид, главным образом в ЦНС, вызывая нарушения в функциях нейронов.

-Патогенез болезни **Ниманна – Пика** связан с недостаточностью в тканях сфингомиелиназы (осуществляющая расщипление сфингомиелина). При недостаточности сфингомиелина нарушается его нормальный катаболизм и накопление в тканях печени, почек, ГМ, селезенке.

-Патогенез болезни **Гоше** заключен в дефиците фермента  $\alpha$ -глюкоцебразидазы. Накопление гликолипидов в клетках печени, костей, селезенке ведет к дистрофиям органов.

-Патогенез болезни **Фабри** обусловлен дефицитом фермента  $\alpha$ -галактозидаза А. Происходит накопление глоботриаозилцерамида в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов и других тканей. Полисистемная манифестация.

## Фенотип больного

- при болезни Тея – Сакса : крупная голова, атрофия мышц, кукольное лицо (характерный признак симптом «красной косточки» при осмотре офтальмоскопом сетчатки);
- при болезни Ниманна-Пика : Тип А – маленький рост, низкий вес, увеличены селезенка и печень. Кожа ребенка становится сухой, теряет свою эластичность, приобретает желтоватый цвет, местами определяются желтовато-серые или желто-коричневые пятна. Увеличиваются все группы лимфатических узлов, что можно определить при прощупывании (пальпации).

# Фенотип больного

-при болезни Гоше увеличение селезенки и печени,ногда печень увеличивается в размерах слабо, но наблюдаться это может тогда, когда удалена селезенка. Анемия. Общая слабость и быстрая утомляемость. Бледный цвет кожи. Тромбоцитопения – понижение уровня тромбоцитов (это часто приводит к носовым кровотечениям, появлению синяков на теле и других гематологических проблем), иногда встречаются случаи разрушения или ослабления костной ткани, что может проявляться в виде переломов, которые возникают на фоне отсутствия травм. Известны случаи, когда при болезни Гоше происходит развитие такого заболевания как артродез стопы и голени. Нарушение роста у детей.



# Фенотип больного

при болезни Фабри – выступающие лобные бугры, выраженные супраорбитальные дуги , массивно выдающаяся вперед нижняя челюсть, крупные губы, кривые конечности, короткие пальцы,, большая голова.

# Клинические проявления заболевания

При заболевании Тея – Сакса дисфагия, атаксия, утрата когнитивных функций, мышечная атрофия. Симптомы становятся все более серьезными. После 6 месяцев снижается двигательная активность, младенец теряет способность самостоятельно сидеть и менять позу. Постепенно развивается слепота, снижается слух, атрофируются мышцы и развивается полный паралич тела.

При ювенальной форме, помимо основных симптомов, наблюдается дизартрия (снижение четкости речи), спастичность, нарушение координации движений. Происходит постепенная утрата когнитивных функций - снижение памяти, внимания, работоспособности. Развивается деменция. На поздних стадиях болезни появляются судороги.

Первые симптомы взрослой формы заболевания - затрудненное глотание, нарушение координации и дизартрия. Часто появляются психические нарушения схожие с симптомами шизофрении (зрительные и слуховые галлюцинации, апатия, снижение эмоциональности). Без лечения наблюдается ухудшение когнитивных функций.

# Клинические проявления заболевания

При заболевании Ниманна – Пика:

тип А – классическая форма болезни (инфантильная, острая нейропатическая) - ребенка ухудшается аппетит, он начинает терять в весе и отставать в росте. Возможны периодические рвоты и поносы. Постепенно увеличивается живот из-за печени и селезенки (печень увеличивается раньше, чем селезенка), развивается асцит. Конечности тонкие и очень худые; детки не держат голову, не переворачиваются с живота на спину, не следят за игрушкой. Повышается мышечный тонус в руках и ногах, развивается мышечная слабость. Сухожильные рефлексy также повышаются. Постепенно утрачивается слух, снижается зрение, могут быть эпилептические припадки.

# Клинические проявления заболевания

тип В – висцеральная форма (хроническая, без вовлечения нервной системы) поражение печени приводит к повышенной кровоточивости из-за нарушения свертывающей системы крови. Часто развивается анемия. Беспокоят боли в животе, периодические нарушения стула, изредка тошнота и рвота. Живот увеличивается в размерах. В связи с накоплением жиров в легочной ткани формируются инфильтраты, частые простудные заболевания у таких детей; характеризуется длительным хроническим течением.

тип С – ювенильная форма (подострая, хроническая нейропатическая) неврологические нарушения начинаются со снижения мышечного тонуса, постепенно формируется слабость мышц, нарушается совместная деятельность глазных яблок, становятся невозможными согласованные движения глаз, особенно при взгляде вверх. Развивается нарушение координации, тремор. Характерны насильственные выкручивающие движения в голове и туловище. Появляются эпилептические припадки. Нарушается глотание и речь. Слабоумие.

тип D – форма из Новой Скотии (по названию провинции в Канаде, у жителей которой встречается эта форма). В последнее время этот тип объединили с типом С.

# Клинические проявления заболевания

Печень и селезенка при болезни Гоше у ребенка увеличиваются. Возможно замедление полового созревания, роста, случаются переломы костей, дети страдают от гематом. Собственный внешний вид способен вызывать у ребенка эмоциональные расстройства.

Первый ненеуропатический тип (он часто встречается у ашкеназских евреев): характеризуется умеренным, иногда бессимптомным течением заболевания. Психология поведения не изменяется, головной и спинной мозг не повреждается. Симптомы проявляются чаще после тридцати лет.

Второй тип представляет нейропатическую инфантильную форму, встречается редко. Симптомы проявляются в младенческом возрасте уже к полугоду. Происходит прогрессирующее поражение мозга ребенка. Смерть может наступить внезапно от удушья. Все дети погибают до достижения двух лет. Третий тип (нейропатическая ювенильная форма). Симптоматика наблюдается с 10 лет.

Усиление признаков имеет постепенный характер. Гепатоспленомегалия протекает безболезненно и не нарушает функции печени. Возможно нарушение психологии поведения, наступление неврологических осложнений, портальная гипертензия, венозное кровотечение и смерть. Поражение костной ткани клетками Гоше может привести к ограничению подвижности и инвалидности.

# Клинические проявления заболевания

При болезни Фабри впервые проявляется у взрослых и детей в пред- и пубертатный период. Симптоматика недуга сводится к следующему: Жжение и болезненность, возникающие в конечностях, усиливающиеся при физических нагрузках и контакте с горячим. Боль нередко сопровождается лихорадочными состояниями. Слабость. Очень часто подобные проявления сопровождаются плохим настроением, тревожностью, чувством беспокойства. Снижение потоотделения. Утомляемость ног и рук. Протеинурия. Недуг, сопровождается повышенным выведением белка вместе с мочой. Нередко такой симптом становится причиной неправильной постановки диагноза. Образование высыпаний в области ягодиц, паха, губ, на пальцах. Вегетативные нарушения. Приблизительно у трети детей одновременно с перечисленными симптомами развивается суставной синдром. Ребенок испытывает нарастающие мышечные боли, снижение зрения, недостаток сердечно-сосудистой деятельности. По мере прогрессирования ферментной недостаточности наблюдается поражение почек, повышение артериального давления.

# Диагностика и лечения заболевания Тея - Сакса

Диагностика: определение активности фермента гексозаминидазы в сыворотке крови, лейкоцитах или фибробластах (активность гексозаминидазы В всегда ниже нормы), фермент гексозаминидаза А практически отсутствует или его активность значительно ниже нормальной + наличие симптома «вишневой косточки»

Лечение: На данный момент не существует препаратов, позволяющих вылечить болезнь Тея-Сакса. Симптомы и лечение заболевания до сих пор являются предметом научных исследований.

Пренатальная диагностика: биопсия хориона

# Диагностика и лечения заболевания Ниманна - Пика

Диагностика: определяют активность сфингомиелиназы в культуре фибробластов кожи и лейкоцитах (для типа А и В), обнаруживают накопление неэтерифицированного холестерина в культуре фибробластов кожи (для типа С), проводят поиск генетических дефектов в 11, 14, 18-й хромосомах. Пункция костного мозга у таких больных обнаруживает специфические «пенистые» клетки Ниманна-Пика (они так выглядят из-за накопления жиров).

Лечение: заболевание неизлечимо. В основном проводится симптоматическое лечение для облегчения страданий больного.



# Диагностика и лечения заболевания Гоше

Диагностика: 1. Анализ крови (ферменты Гоше) + определяется уровень глюкоцереброзидазы в лейкоцитах и наличие фибробластов.  
2.Анализы ДНК (генетические мутации, которые могли спровоцировать развитие болезни Гоше) . Преимущества заключаются том, что данный метод позволяет определить заболевание на начальных стадиях, иногда даже на ранних сроках беременности.  
3.Анализ костного мозга (тельца Гоше).

Лечение: данное заболевание встречается очень редко, его лечение малоэффективно, направлено главным образом на угнетение симптоматики и снятие болезненных ощущений.

# Диагностика и лечения заболевания Фаббри

Диагностика:

Для мужского пола : Анализ родословной, генеалогического древа. Исследование на содержание фермента галактозидаза в крови. Анализ ДНК – проводится в случае получения неоднозначных результатов биохимических исследований

Для женского пола: Анализ родословной. Анализ ДНК. Содержание фермента в крови не является основным показателем болезни, что обусловлено несимметричной активацией X-хромосом. Он может находиться в пределах нормы, даже если у женщины присутствует недуг.

Лечение:

Пациентам назначаются препараты альфа-, бета-галактозидазы

Пренатальная диагностика:

Исследование осуществляется при помощи измерения уровня фермента в тканях плода

# Литература

## **БОЛЕЗНЬ ТЕЯ-САКСА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

*Звершхановский Ф.А., Галан А.И., Проць О.Б.*

Медицина транспорта Украины. 2006. [№ 1 \(17\)](#). С. 84-87.

## **БОЛЕЗНЬ НИМАННА-ПИКА У ДЕТЕЙ**

*Камалова А.А., Шакирова А.Р., Бикмуллина Г.М.*

Практическая медицина. 2012. [№ 7-1 \(63\)](#). С. 49.

## **БОЛЕЗНЬ ФАБРИ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

*Егорова А.Т., Базина М.И., Маусеенко Д.А., Киселева Е.Ю., Царюк Е.П.*

Сибирское медицинское обозрение. 2014. [№ 1 \(85\)](#). С. 89-92.

## **БОЛЕЗНЬ ТЕЯ – САКСА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

*Царегородцев И.С., Волосников Д.К., Земляков В.Л.*

Педиатрический вестник Южного Урала. 2012. Т. 9. [№ 1](#). С. 119-120.

## **БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

*Кляритская И.Л., Работягова Ю.С.*

Крымский терапевтический журнал. 2012. [№ 2 \(19\)](#). С. 51-57.