

Лекция 5.

Болезни накопления

Лизосомные болезни накопления

Генетически обусловленный
дефект ферментов лизосом

снижение или полная потеря
активности какого-либо
лизосомного фермента

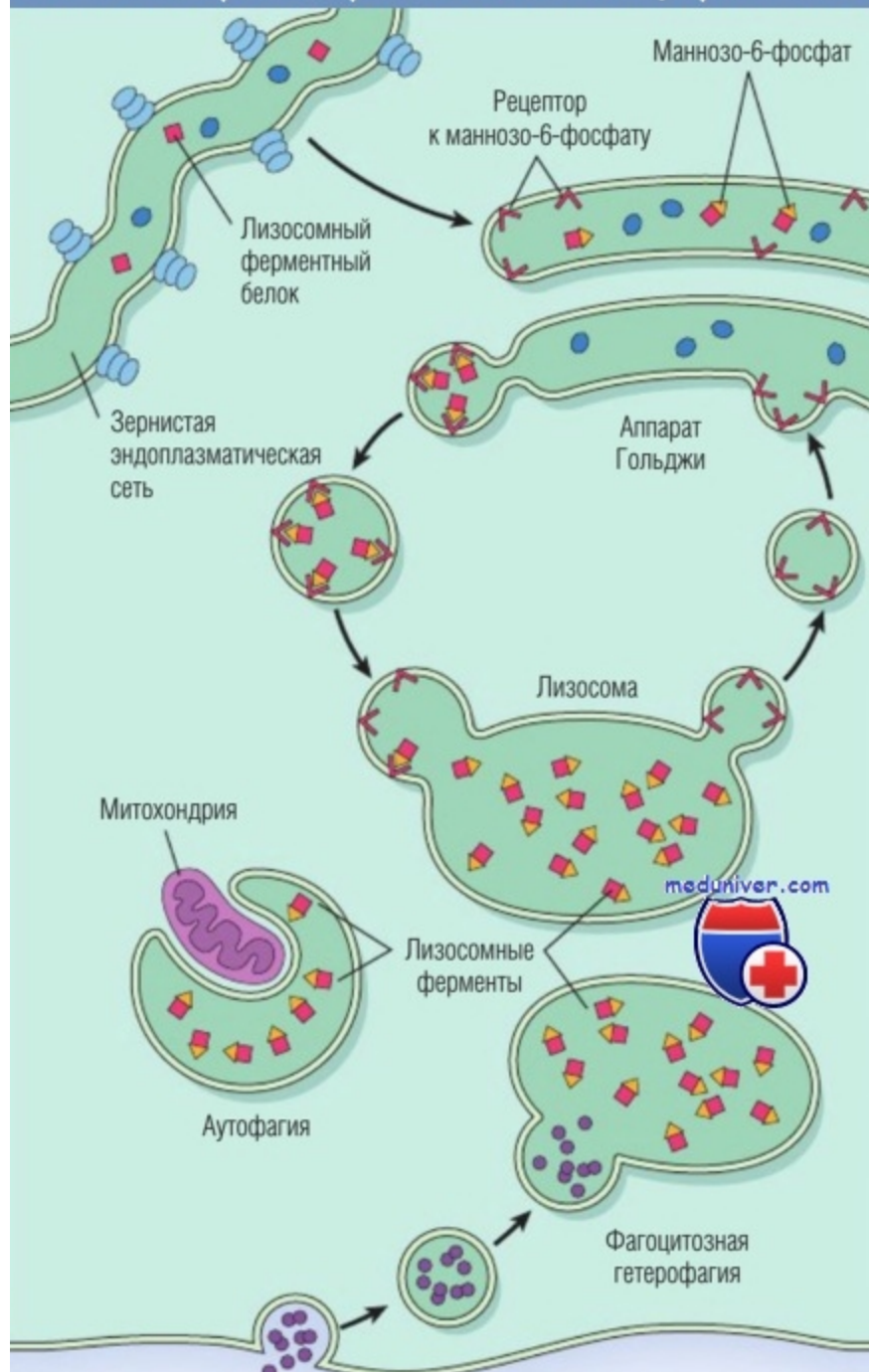
накопление
неутилизируемых
веществ в

лизосомах

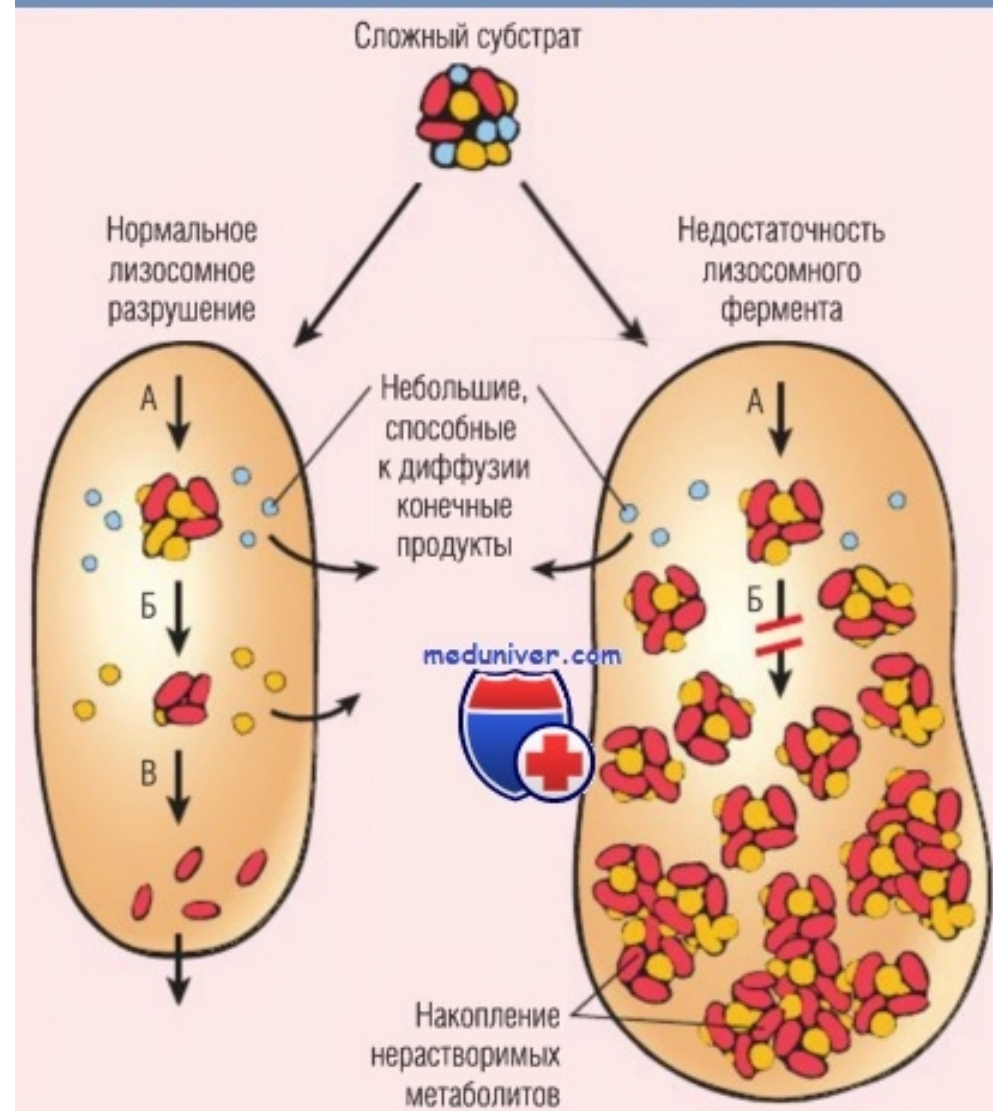
в лизосомах и
цитоплазме
клеток



Синтез и транспорт лизосомных ферментов

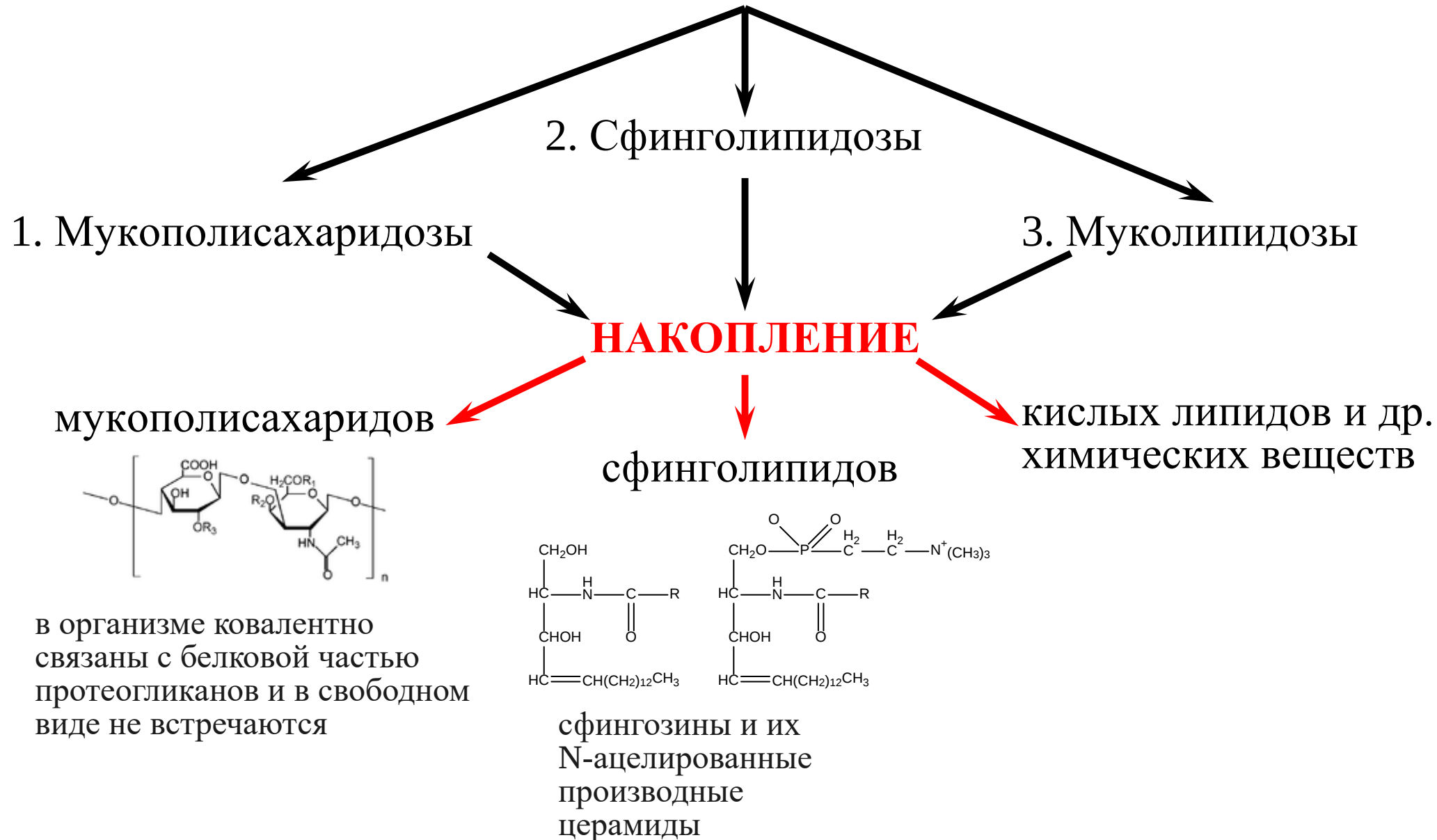


Лизосомные болезни накопления



Лизосомные болезни накопления

Различают три группы болезней накопления



Лизосомные болезни накопления (классификация)

Болезнь	Ферментная недостаточность	Основные накапливаемые метаболиты
meduniver.com		
Гликогенозы		
Тип II — болезнь Помпе	α -1,4-Гликозидаза (лизосомная гликозидаза)	Гликоген
Сфинголипидозы		
Ганглиозидоз G_{M1} Тип I — инфантильный, генерализованный Тип II — ювенильный	G_{M1} - β -Галактозидаза	Ганглиозид G_{M1} , олигосахариды, содержащие галактозу
Ганглиозидоз G_{M2} Болезнь Тея–Сакса Болезнь Сандхоффа Вариант АВ	Гексозаминидаза, α -субъединица Гексозаминидаза, β -субъединица Белок — активатор ганглиозида	Ганглиозид G_{M2} Ганглиозид G_{M2} , глобозид Ганглиозид G_{M2}
Сульфатидозы		
Метахроматическая лейкодистрофия Множественная сульфатазная недостаточность	Арилсульфатаза А Арилсульфатаза А, В, С; стероидная сульфатаза; идуронатсульфатаза; гепаран- <i>N</i> -сульфатаза	Сульфатид Сульфатид, стероидсульфат, гепарансульфат дерматансульфат
Болезнь Краббе Болезнь Фабри Болезнь Гоше Болезнь Ниманна–Пика типов А и В	Галактозилцераминидаза α -Галактозидаза А Глюкоцереброзидаза Сфингомиелиназа	Галактоцереброзид Церамидтригексозид Глюкоцереброзид Сфингомиелин
Мукополисахаридозы		
Мукополисахаридоз I-H (Гурлера) Мукополисахаридоз II (Гунтера)	α -L-Идуронидаза L-Идуносульфат-сульфатаза	Дерматансульфат, гепарансульфат
Муколипидозы		
I-Клеточная болезнь (муколипидоз II) и псевдополидистрофия Гурлера	Фосфорилирующие ферменты, необходимые для формирования выявляющего маннозо-6-фосфат маркера (без такого маркера кислые гидролазы не могут попасть в лизосомы и секретируются из клетки)	Мукополисахарид, гликолипид
Болезни накопления комплексных углеводов		
Фукозидоз	α -Фукозидаза	Сфинголипиды, содержащие фукозу, и фрагменты гликопротеинов
Маннозидоз Аспартилглюкозаминурия	α -Маннозидаза Аспартилглюкозаминид-гидролаза	Маннозосодержащие олигосахариды Аспартил-2-деокси-2-ацетамидоглюкозамин
Другие		
Болезнь Вольмана Недостаточность кислого фосфата	Кислая липаза Лизосомная кислая фосфатаза	Эфиры холестерина, триглицериды Фосфатные эфиры

Клинически болезни подразделяют на два типа

с преимущественным поражением

нервной системы

мышечной системы

лейкодистрофии

(дегенеративно-диффузный мозговой склероз)

генерализованная демиелинизация нервной системы — потеря нервными волокнами их миелиновых оболочек

мукополисахаридозы

нарушение расщепления

мукополисахаридов —

генерализованный гликогеноз

**Заболевания,
связанные с нарушением метаболизма
сфинголипидов**

Болезнь Тея-Сакса

272800 15q23 Аутосомно-рецессивное заболевание

Дефицит β -гексозаминидазы А

Накапливающееся вещество – G_{M2} -ганглиозид

Три формы



Острая инфантильная

Наиболее распространенная
Симптомы возникают через несколько месяцев после рождения.

Течение прогрессирующее:

- быстро ухудшаются двигательные навыки,
- развивается слепота, глухота, паралич.

Смерть в течение 2-3 лет.

Поздняя ювенильная

Встречается крайне редко.
Первые проявления в промежутке от 2 до 10 лет.

Постепенно распадаются приобретенные сложные навыки – ходьба, речь, письмо.

Средняя продолжительность жизни – 15 лет

Хроническая взрослая

Описаны единичные случаи данной формы, которая начинается в 25-30 лет. Нарушение речи, произвольных двигательных актов, расстройствами психики (психозы).

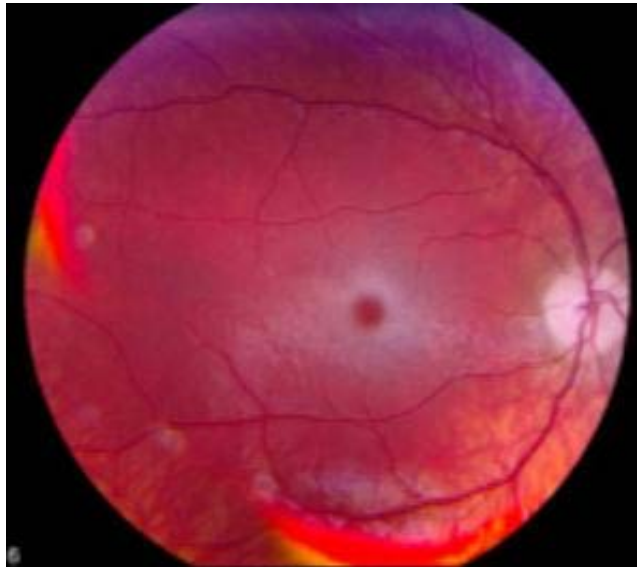
Прогноз летальности неизвестен.

Болезнь Тея-Сакса

Симптомы:

Новорожденные с данным заболеванием развиваются нормально в первые месяцы жизни. В возрасте около полугода возникает регресс в психическом и физическом развитии. Ребенок теряет зрение, слух, способность глотать. Появляются судороги. Мышцы атрофируются и наступает паралич.

Для Болезни Тея-Сакса характерно наличие красного пятна (симптом «вишневой косточки»), расположенного на сетчатке напротив зрачка. Это пятно можно увидеть с помощью офтальмоскопа.



Болезнь Гоше

Три основных типа

Аутосомно-рецессивное заболевание

Тип I

Болезнь Гоше I
(ненейропатическая)
встречается с частотой
1/50000.

Наиболее часто – среди
евреев ашкенази (1/450)
230800

1q22

Дефицит кислой

β-глюкоцереброзидазы

Накопление

глюкозилцерамида

Болезнь Гоше II

(нейропатическая
инфантильная форма)

Частота встречаемости
1/100000, этнической
предрасположенности
не имеет

230900

1q22

Дефицит кислой

β-глюкозидазы

Накопление

глюкозилцерамида

Тип II

Тип III

Болезнь Гоше III
(подострая
нейропатическая
(ювенильная) форма)

Тип 3 может
начинаться как в
детстве, так и у
взрослых с частотой
встречаемости
1/100000.

231000

1q22

Дефицит кислой

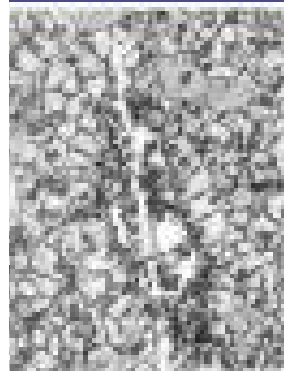
β-глюкозидазы

Накопление

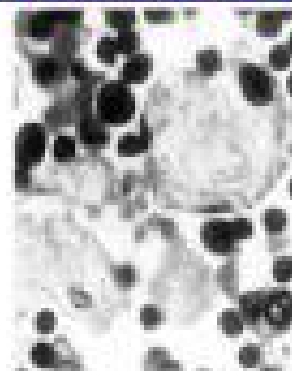
глюкозилцерамида



Клетки Гоше



Клетки Гоше в печени



Клетки Гоше
в селезенке



Клетки Гоше в костном
мозге



В почечных синусоидах
выявляются клетки Гоше.



Нормальный макрофаг

Рисунок 1. Пациент с болезнью Гоше (наблюдение проф. А.Я. Губергрица)

Болезнь Гоше I

Начинается в детстве или во взрослом возрасте.

Симптомы – увеличенная печень и сильно увеличенная селезёнка → разрывы и дополнительные повреждения.

Возможны слабость костей и выраженные костные заболевания.

Могут быть нарушения лёгких и почек.

+ поражение
костного мозга =

анемия,
тромбоцитопения и
лейкопения.

Частые гематомы,
постоянная усталость.

Болезнь Гоше II

Манифест заболевания 3-5 мес.

Неврологические осложнения (тяжелые судорожные приступы, гипертонус, апноэ, выраженная задержка умственного развития) проявляются к 6 мес.

Симптомы включают гепатоспленомегалию, широкое прогрессирующее повреждение мозга, нарушенную моторику глаз, спастичность, судороги, ригидность конечностей. Больные дети плохо сосут и глотают; обычно умирают в возрасте от одного до двух лет.



Болезнь Гоше III

У большинства медленное прогрессирование и умеренные неврологические симптомы.

Первым неврологическим признаком, как правило, окулоmotorная апраксия, расстройство глазодвигательных функций.

По мере прогрессирования заболевания, присоединяются:

атаксия,

мышечная спастичность и

слабоумие.

Спленомегалия безболезненная и обычно выявляется случайно.

Больные доживают до подросткового и взрослого возраста.

Одна из главных причин инвалидизации при 1 и 3 типе болезни Гоше - поражение костной ткани вследствие накопления липидов в остеокластах и замещении инфильтратами клеток Гоше нормальных элементов костного мозга.

Случаи тяжелой печеночной недостаточности встречаются редко. Чаще встречается относительная портальная гипертензия как следствие фиброза.

Болезнь Фабри

301500 Xq22. 1 Сцепленное с X-хромосомой заболевание.

НО! Гетерозиготные женщины с болезнью Фабри испытывают значительные жизнеугрожающие состояния, требующие медицинского лечения и вмешательства.

Дефицит α -галактозидазы А.

Накапливается – глоботриаозилцерамид или церамидтригексозид.

Распространённость от 1/40.000 до 1/120.000 живых новорождённых.

Симптомы: генерализованная вегетативная нейропатия → боли и парестезии в конечностях, грудной клетке, животе, вследствие поражения спинномозговых узлов и периферических нервов;

ангиоэктазии в виде красно-фиолетовых узелков в нижней части туловища с гиперкератозом;

кардиопатия и нефропатия, деменция, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу.

Полисистемная манифестация.

Конечная стадия обусловлена сосудистыми осложнениями (инсульт, инфаркт миокарда, почечная недостаточность).

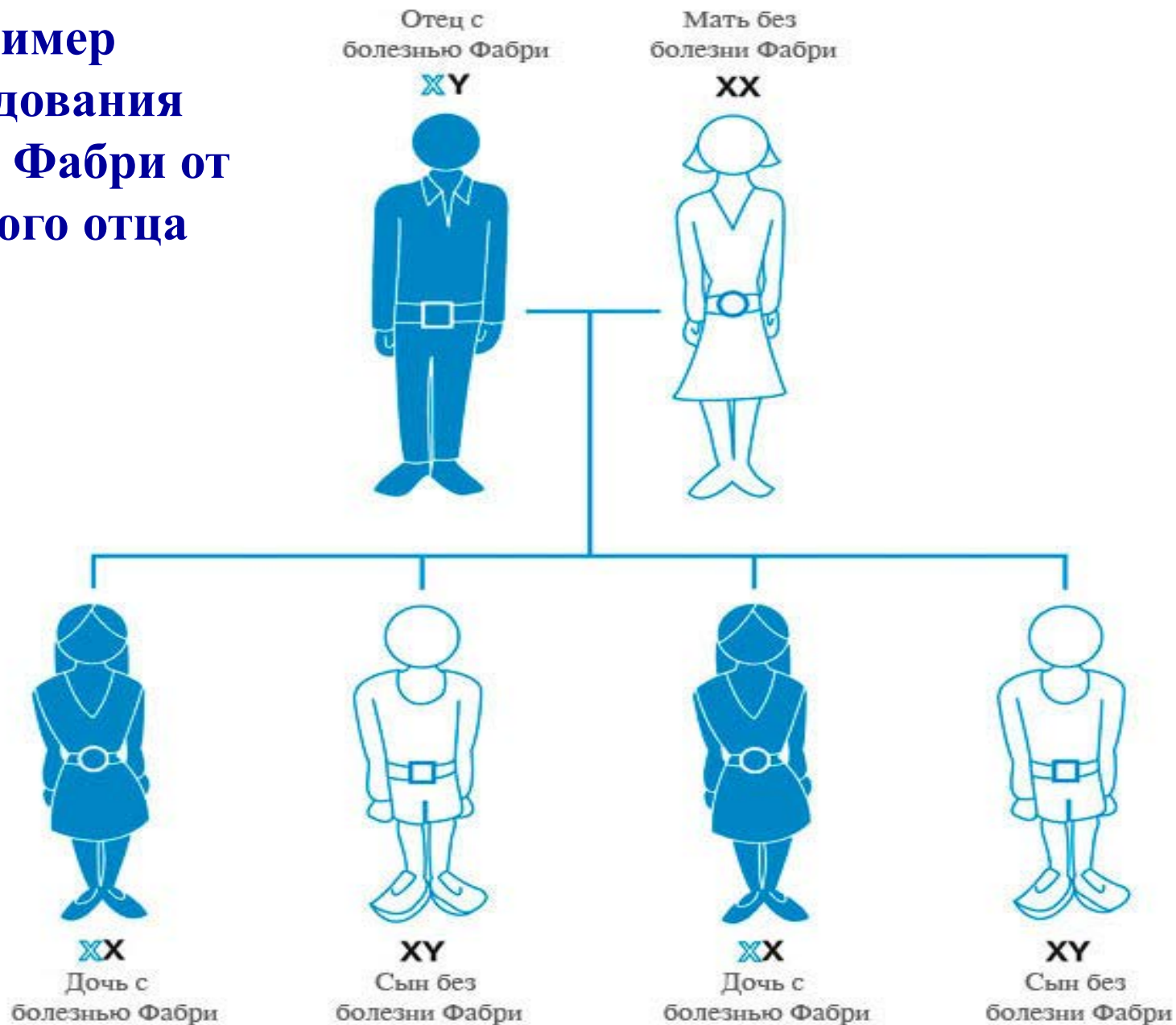
Полисистемные проявления

Прогрессивное накопление GL-3 связанное с прогрессивным вовлечением множества органов и систем:

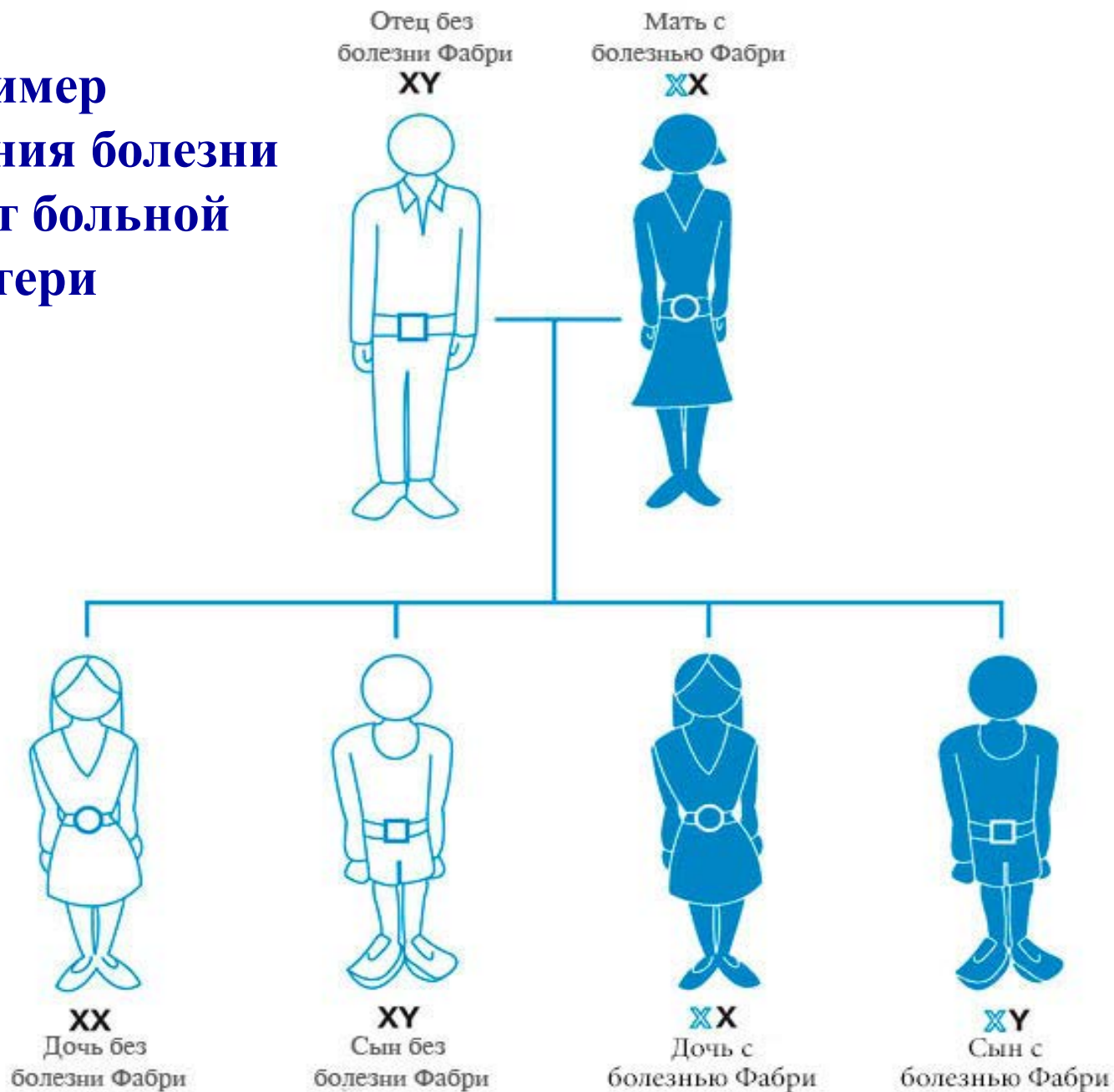
- Неврологические
- Дерматологические
- Глазные
- Желудочно-кишечные
- Почечные
- Кардиологические
- Церебро-васкулярные



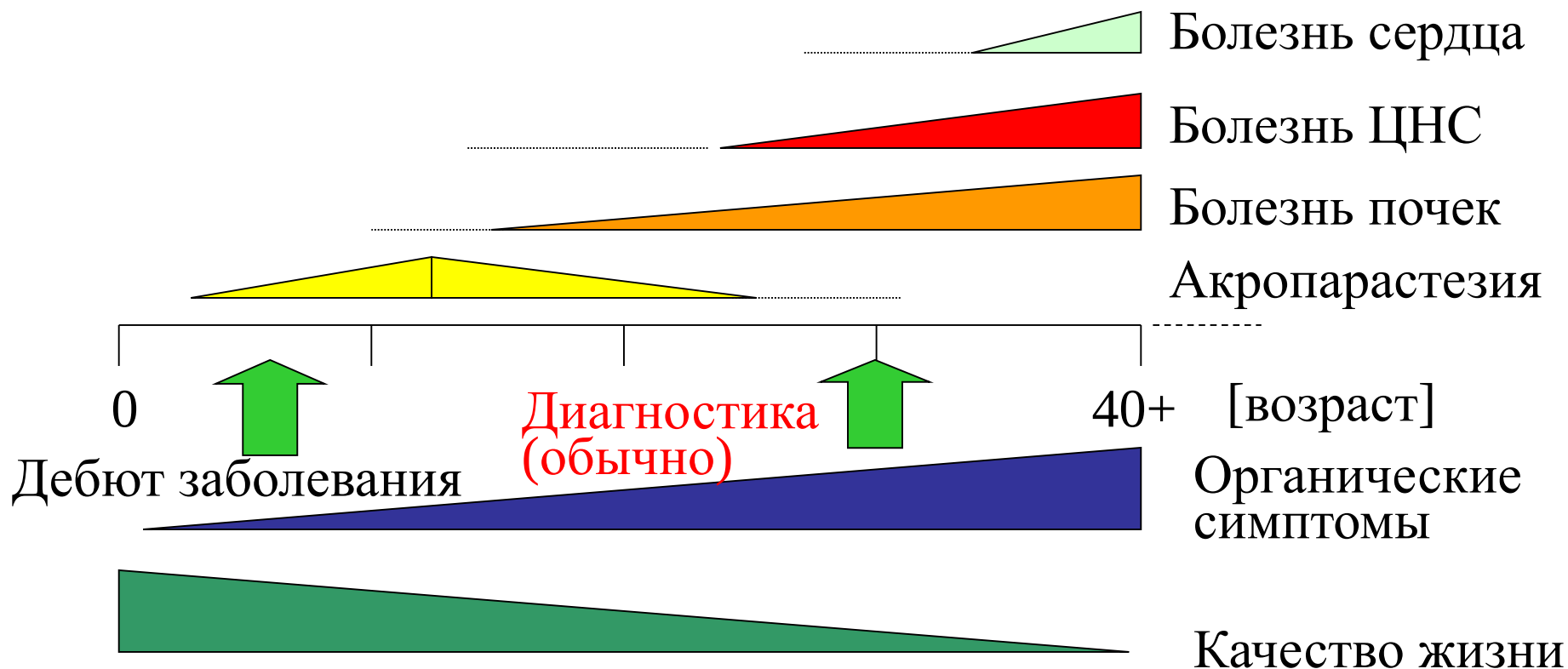
Пример наследования болезни Фабри от больного отца

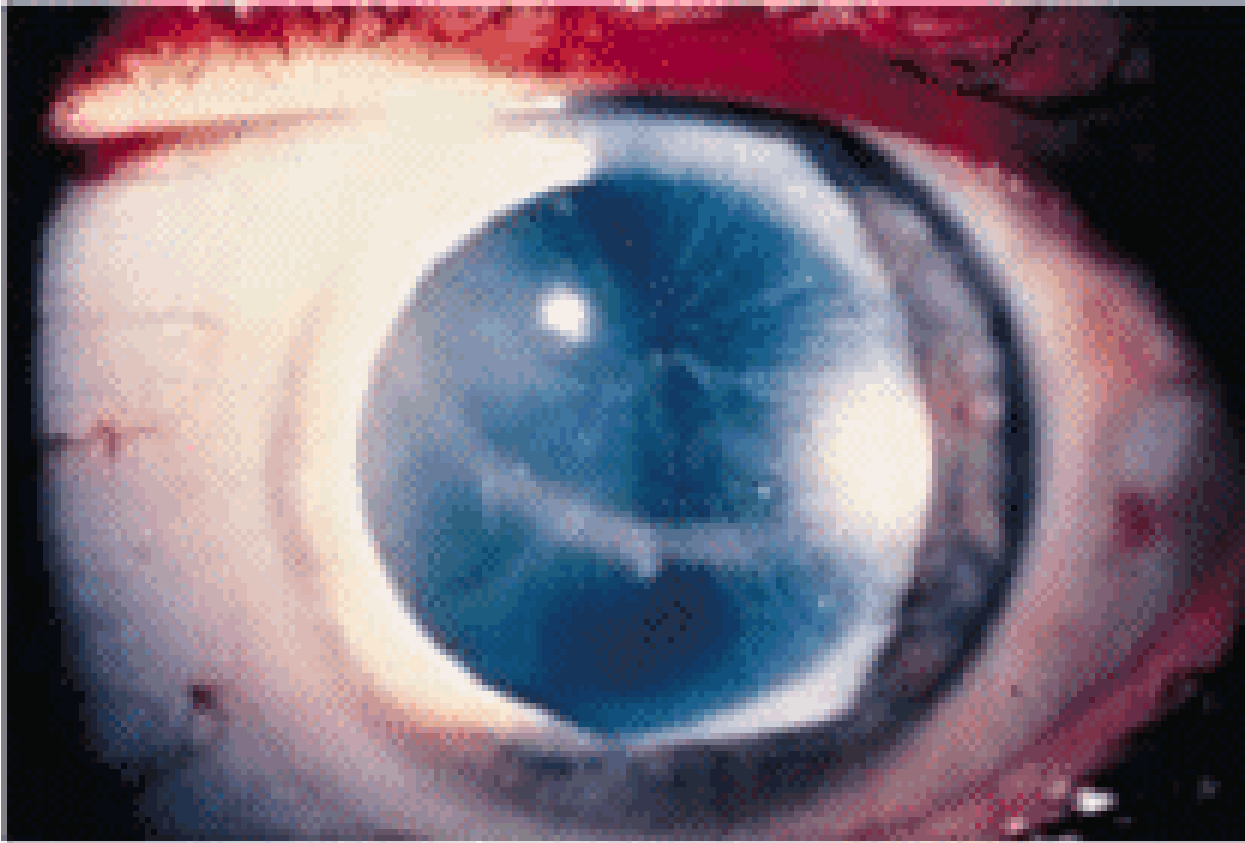


Пример наследования болезни Фабри от больной матери



Прогрессирование болезни Фабри





Спицеобразное помутнение роговицы при болезни Фабри

Диагностика – осмотр на щелевой лампе

Вследствие накопления GL-3 в стенках сосудов роговицы

Не ведет к снижению зрения

Диагностика :

Снижение активности α -галактозидазы

- плазма
- лейкоциты
- кожный лоскут

Повышение уровня GL-3 в плазме или моче

Грустная реальность

- 9 специалистов до диагноза
- 15 лет симптоматики до диагноза
- Частый неправильный диагноз

Почему так? – недостаточная осведомленность врачей!

Специфическая терапия

- Ферментозаместительная терапия
замещение α -GAL
 - Fabrazyme[®] (agalsidase beta)
 - Replagal[®] (agalsidase alfa)
- Генная терапия
 - замещение гена, ответственного за функцию α -GAL
- Подавляющая субстрат терапия
 - Блокировка или подавление синтеза субстрата

Fabrazyme® (agalsidase beta) для лечения болезни Фабри

Рекомендуемая доза и режим введения:

1 мг/кг массы тела пациента

Каждые 2 недели

Время инфузии – не менее 2-х часов



Результаты терапии

- Стабилизация функции почек
- Длительный поддерживающий эффект
- Снижение риска кардиоцеребральных осложнений
- Не выявлено дополнительных опасностей, связанных с длительной терапией.

Болезнь Ниманна-Пика

257220 18q11.2 Аутосомно-рецессивное наследование

Дефицит сфингомиелиназы

Накапливается – сфингомиелин в первую очередь в печени, селезёнке, лёгких, костном мозге и головном мозге.

Симптомы: умственная отсталость (не всегда),
гепатоспленомегалия

Четыре типа

Тип А
95% ген NPC1
инфантильная
форма

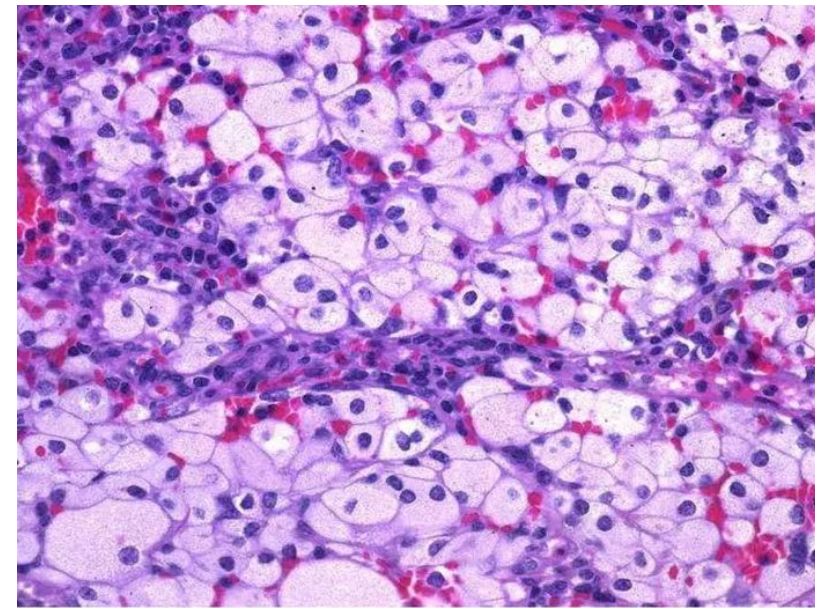
Тип В
5% ген NPC2
висцеральная
форма

Тип С
ювенильная
форма

Тип D
Новошотландский
вариант

клинически
едины

Новая Шотландия
Акадийского происхождения
Провинция на Юго-Востоке Канады



Пенистые клетки

Манифест в грудном возрасте, преимущественно в первом полугодии.

Начальные симптомы:

отказ ребенка от еды,

периодическая рвота,

резкое снижение массы с развитием гипотрофии,

задержка психофизического развития,

постепенное увеличение печени и селезенки, при пальпации они

плотные, с гладкой поверхностью, безболезненные,

позже развивается асцит.

Кожные покровы имеют восковой оттенок с участками усиленной пигментации. Отмечается поражение нервной системы. В дальнейшем развивается гипотония мышц, выраженное резкое отставание ребенка в психическом развитии, идиотия, глухота, у многих больных наступает атрофия зрительного нерва. Заболевание может протекать с преимущественным поражением нервной системы, печени, селезенки.

Липогранулематоз Фарбера

228000 8p22 Аутосомно-рецессивное наследование

Дефицит кислой церамидазы

Накапливается – церамид

Генодерматоз. Манифест в период новорожденности – узловатые эритематозные очаги уплотнения кожи тестоватой консистенции, локализующиеся в области суставов (вначале лучезапястных), а также на местах травмирования кожи. Гистологически уплотнения кожи представляют собой липогранулемы.

Симптомы: гепатоспленомегалия, артралгия, судорожный синдром, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, задержка психического и моторного развития.

В нервной системе как нейроны, так и глиальные клетки заполнены несulfированными гликозаминогликанами.

Больные умирают в возрасте 2-4 лет от легочных осложнений.

Лечение симптоматическое: витамины, липотропные средства.

Мукополисахаридозы (гликогенозы) VIII типов

ОМIM	Локализация	Дефицит	Заболевание хранения гликогена, тип:
# 232200	17q21. 31 ген G6PC	Глюкозо-6-фосфатаза	Ia (болезнь фон Гирке)
# 232300	17q25. 3 ген GAA	Кислая мальтаза (альфа-1,4- глюкозидаза)	II (болезнь Помпе)
# 232400	1p21. 2 ген AGL	Амилло-1,6-глюкозидаза	IIIa; IIIb (болезнь Форбса-Кори)
# 232500	3p12. 2 ген GBE1	D-1,4-глюкано-α- глюкозилтрансфераза	IV, болезнь Андерсена
#232600	11q13. 1 ген PYGM	фосфорилаза гликогена мышц	V; болезнь МакАрдля
# 232700	14q22. 1 ген PYGL	фосфорилаза гликогена печени	VI; болезнь Герса
# 232800	12q13. 11 ген PFKM	мышечная изоформа фосфофруктокиназы	VII; болезнь Таруи
# 306000	Xp22.13 ген PNKA2	печеночная фосфорилазокиназа	VIII; IXa1, X-сцепленный печеночный гликогеноз

Гликогеноз I

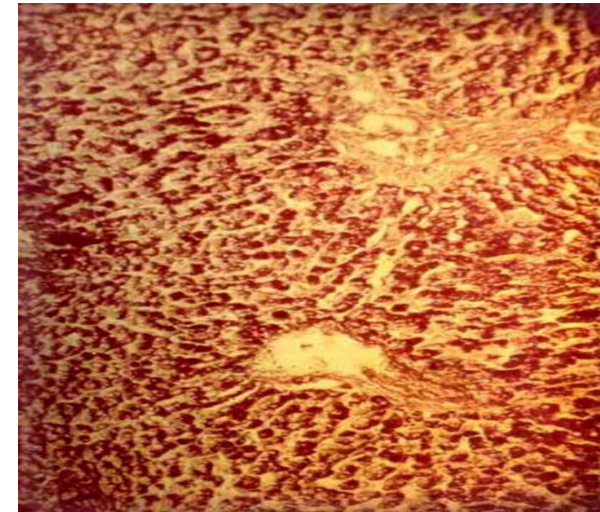
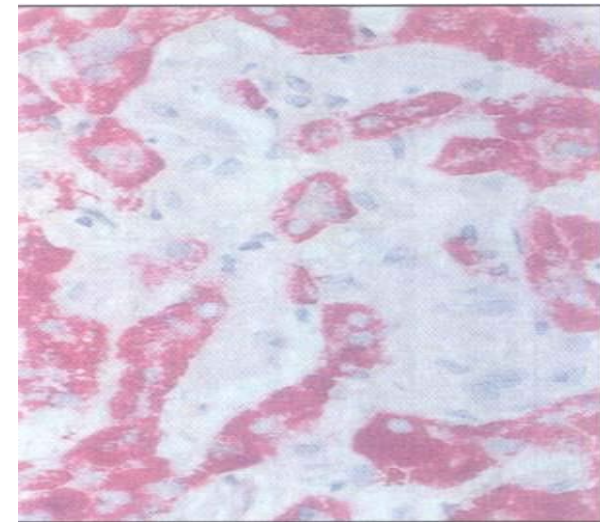
(нефромегальный гликогеноз, или болезнь Гирке)

1 : 2000 **AP** ♂=♀

Манифест в течение первого года жизни с тяжелой гипогликемией и гепатомегалией, вызванной накоплением гликогена в печени и почках.

Замедление роста, полового созревания, молочная ацидемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, у взрослых — высокая частота аденом печени.

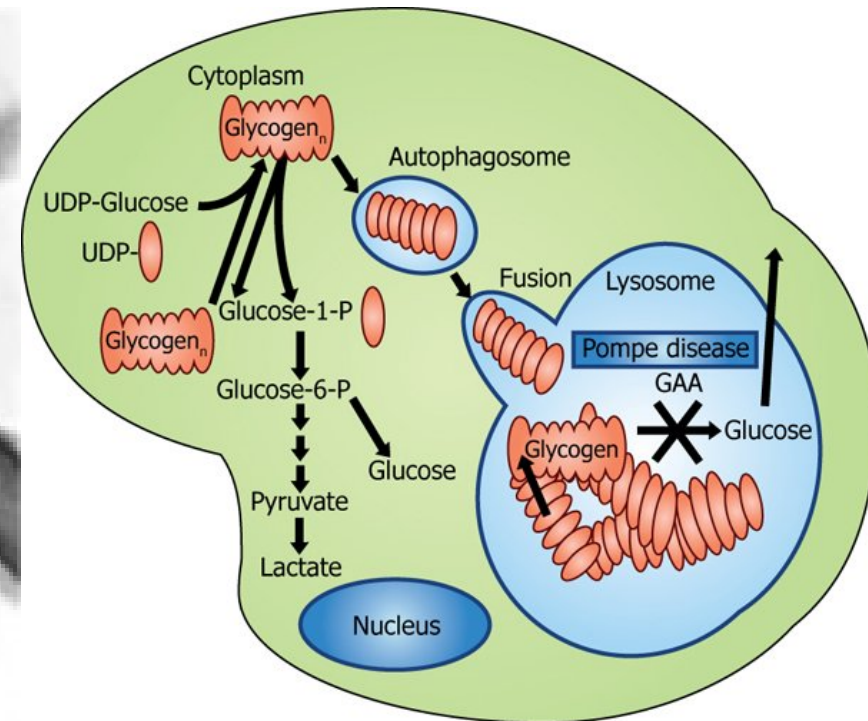
Организм удовлетворяет свои энергетические потребности путем усиления обмена жиров → гиперлипидемия, жировая дегенерация печени, почек, ксантоматоз.



Гликогеноз II

(болезнь Помпе, идиопатический генерализованный гликогеноз)

Характеризуется задержкой гликогена в лизосомах; гликоген не расщепляется из-за отсутствия кислой мальтазы. Симптомы заболевания появляются после рождения или через несколько недель. Дети апатичны, плохо едят, отмечается частая рвота. Рано развивается гепатомегалия.



Сердце увеличено в размерах, одышка и интермиттирующий цианоз. На ЭКГ синусовая тахикардия, ↑ зубца Р, отрицательный зубец Т, высокий вольтаж.

Часты повторные бронхиты, ателектазы, воспаление легких.

Мышечный тонус резко снижен → миопатия.

В сыворотке крови — ↑ глютаминщавелевоуксусной трансаминазы и альдолазы, мочевой кислоты.

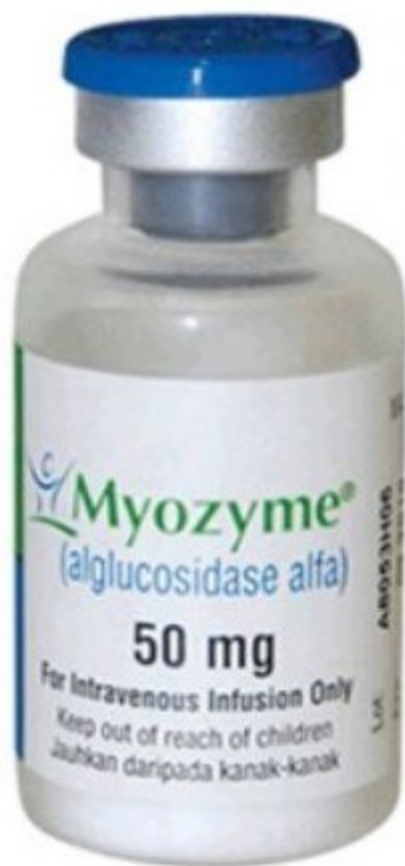
В мышцах и печени дефицит альфа-1,4- гликозидазы.

Пробы с глюкагоном и адреналином не изменены.

Этот тип гликогеноза прогностически наиболее неблагоприятен.

Смерть наступает на 1-м году жизни от сердечной или дыхательной недостаточности, часто с присоединением аспирационной пневмонии.

В настоящее время создан препарат Миозим (фирма "Genzyme") для фермент-заместительной терапии.



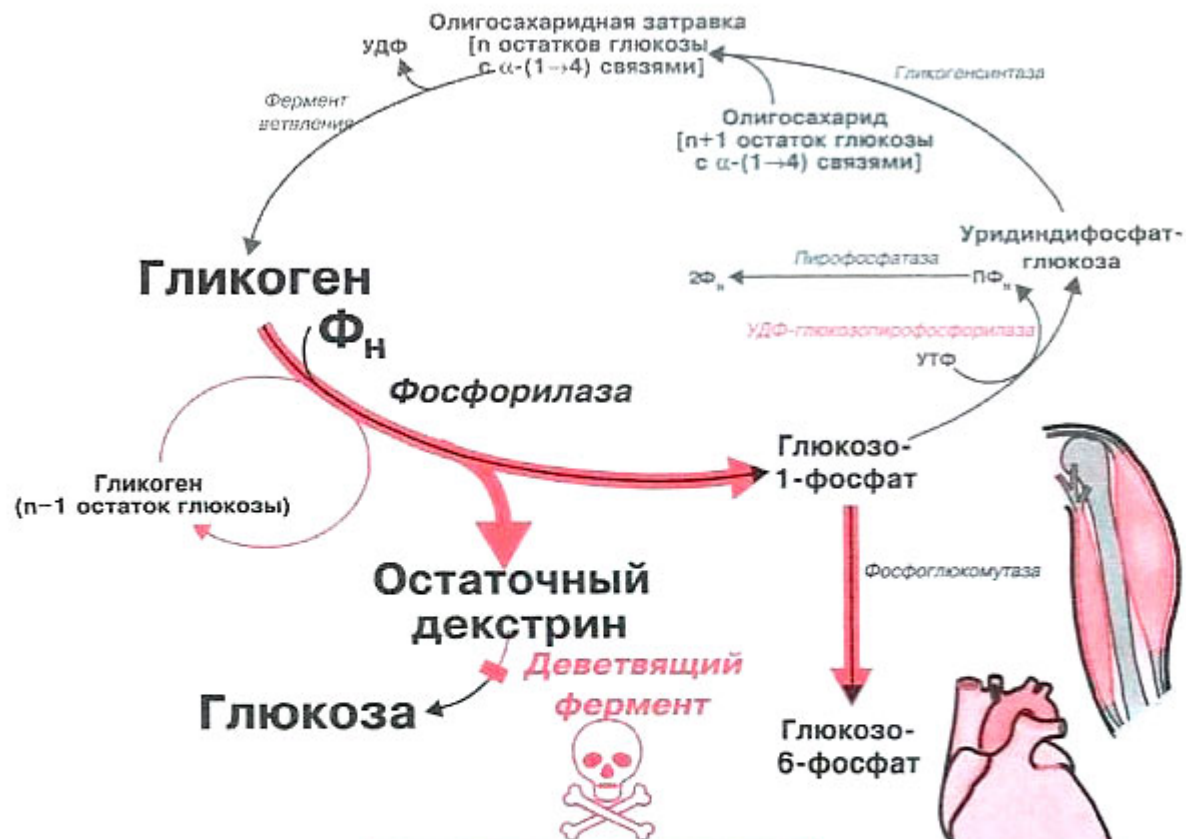
 **Myozyme®**
(alglucosidase alfa)

\$300,000 a year

SOFTMIXER.COM

Гликогеноз III (лимитдекстриноз) Болезнь Форбса-Кори

В популяции евреев-сефардов болезнь встречается с частотой 1:5400 новорожденных.



Болезнь Кори

Из-за недостаточности деветвящего фермента в печени и других органах накапливается остаточный декстрин

<https://doctorlib.info/genetics/medical-genetics/8.html>



Тереза и Карл Кори вместе получили Нобелевскую премию по физиологии или медицине в 1947 «за открытие каталитического превращения гликогена».

Лечение болезни Форбса-Кори

Цель лечения – предупредить гипогликемию голодания и возместить дефицит аминокислот. Проводится оно следующим образом:

- прием необходимого количества глюкозы в виде сырого кукурузного крахмала в сочетании с диетой, содержащей достаточное количество белков и других питательных веществ, устраняет метаболические нарушения и задержку роста;
- больным с выраженной задержкой роста и тяжелой миопатией показано непрерывное ночное зондовое питание смесью, содержащей глюкозу, олигосахариды и аминокислоты, и частый прием богатой белком пищи в дневное время.

Гликогеноз IV (болезнь Андерсена, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени)

АР

Болезнь проявляется только гепатоспленомегалией, задержкой развития → цирроз печени прогрессирует → портальная гипертензия, асцит, расширение вен пищевода. У некоторых больных развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Продолжительность жизни значительно снижена – без трансплантации печени смертельный исход наступает на 4-5 году жизни.

Описаны атипичные формы с медленно прогрессирующей патологией печени или с преимущественным поражением сердечной мышцы. Неврологический вариант заболевания у взрослых (болезнь с полиглюкозановыми тельцами) сходен по клиническим проявлениям с боковым амиотрофическим латеральным склерозом.

Гликогеноз V (болезнь МакАрдля)

АР

Проявления заболевания у детей становятся очевидными после незначительной физической нагрузки:

боль в мышцах, спазмы, быстрая утомляемость, слабость.

Иногда тонические сокращения мышц становятся генерализованными и приводят к общей скованности.

Позднее развиваются мышечная дистрофия, сердечная недостаточность. В состоянии покоя дети кажутся здоровыми.

Лечение не разработано.

Гликогеноз VI (болезнь Герса)

AP

Является одной из легких форм до умеренной гипогликемии, слабого кетоза, задержки роста и видной гепатомегалии.

Сердце и скелетные мышцы не страдают. Прогноз благоприятный.

Согласно Герсу, гликогенозом VI типа является любой гликогеноз, при котором имеется нормальная активность амило-1,6-глюкозидазы и глюкозо-6-фосфатазы.

Активность фосфоорилаз резко снижена, иногда она нормальна, но никогда не обнаруживают полного ее отсутствия.

Гликогеноз VII (болезнь Таруи)

АР

Гликогеноз VII типа характеризующееся мышечной слабостью, повышенной утомляемостью. Эти дети ходят на пальцах, что связано с укорочением мышечных волокон икроножных мышц. Характерна гепатомегалия.

Лечение направлено на борьбу с обменными нарушениями, в т.ч. с ацидозом. В некоторых случаях эффективно применение глюкагона, анаболических гормонов и глюкокортикоидов. Частые приемы пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов необходимы при гипогликемии. При мышечных формах гликогенозы улучшение отмечается при соблюдении диеты с высоким содержанием белка, назначении фруктозы (внутри по 50-100 г в день).

Гликогеноз VIII (X-сцепленный печеночный гликогеноз)

X-сцепленный рецессивный.

Один из самых легких гликогенозов человека.

Клинические симптомы включают гепатомегалию, задержку роста, повышение уровня глутамат-пируваттрансаминазы и глутамат-оксалоацетаттрансаминазы, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и гиперкетоз натощак. Эти клинические и биохимические нарушения постепенно исчезают с возрастом, и большинство взрослых пациентов протекают бессимптомно.

Пероксисомные болезни

Синдром Целвегера

Инфантильная болезнь Рефсума

Неонатальная адренолейкодистрофия

Ризомелическая точечная хондродисплазия

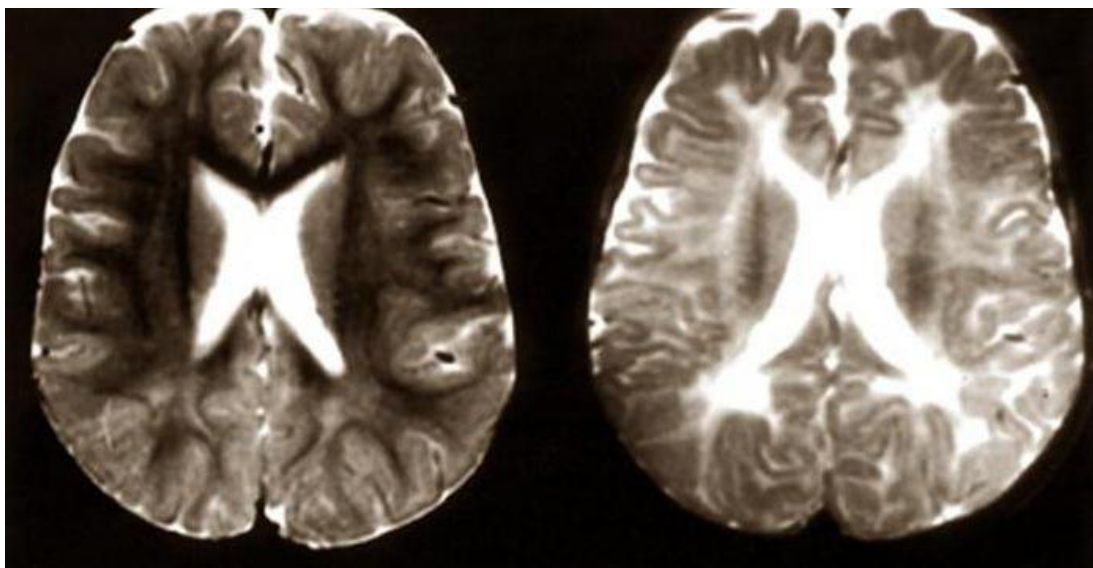
Синдром Цельвегера

214100 АР 7q21.2 ген PEX1

Выраженная неврологическая дисфункция, краниофациальные аномалии и дисфункция печени.

Биохимически – отсутствием пероксисом.

Наиболее сильно пострадавшие люди с классическим фенотипом синдрома Цельвегера умирают в течение первого года жизни.



<https://fb.ru/article/281640/sindrom-tselvegera-opisanie-prichinyi-simptomyi-i-osobennosti-lecheniya>



<http://symptomsofpravi.blogspot.com/2015/07/symptoms-of-zellweger-syndrome.html>

Инфантильная болезнь Рефсума

266500 AP 10p13 ген RNUH. Дефицит гидроксилазы фитаноил-КоА

Накопление фитановой кислоты в тканях организма: неврологические нарушения, ухудшение зрения, слуха, обоняния, ихтиозные изменения кожи, нарушения со стороны сердца. Диагностируется по уровню фитановой кислоты в крови и моче. Дополнительно проводится исследование нервной системы, зрительной функции, слуха и обоняния, сердечной деятельности. Основу лечения составляет диета с ограничением нутриентов, содержащих фитановую кислоту. При тяжелом состоянии пациентам показан плазмаферез.



<http://zdravua.org.ua/index.php/lechebnye-ucherezhdaniya/2-uncategorised?start=104>

Неонатальная адренолейкодистрофия (нарушение пероксисомного биогенеза 1В)

601539 AP 7q21.2 ген PEX1. 1 : 50.000 ♂=♀

Дебют в первые три месяца жизни, часто представлен черепно-лицевыми дизморфиями, задержкой психомоторного развития различной степени выраженности, гепатомегалией, снижением слуха и зрения, которые в большинстве случаев, имеют медленно-прогрессирующее течение. В некоторых случаях, поражение печени может быть ведущим симптомом болезни, что нередко приводит к развитию витамин К-зависимой коагулопатии, и в ряде случаев, заболевание может осложниться развитием внутричерепных кровоизлияний. При данных синдромах отсутствует хондродисплазия и кисты в почках.



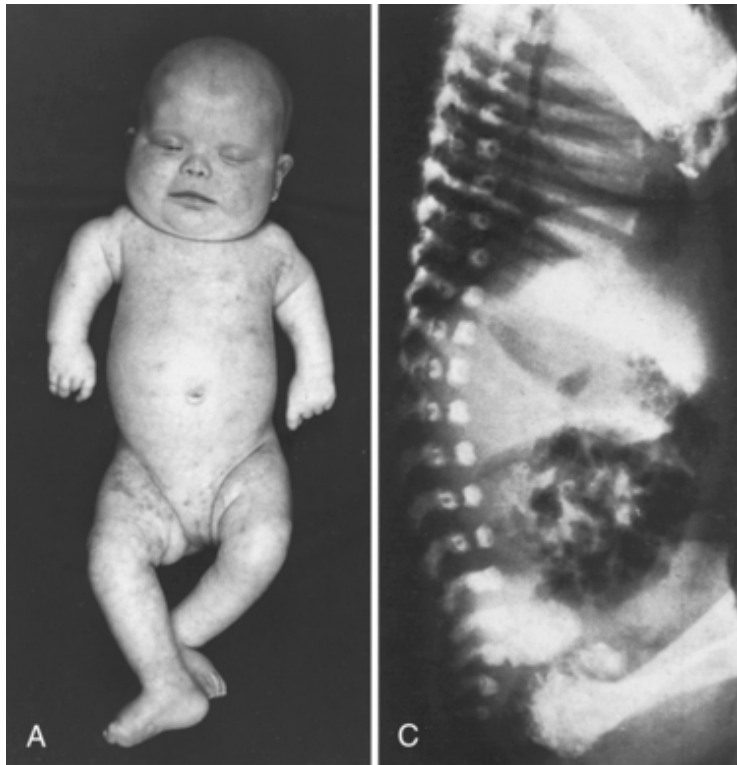
<https://raduga-omsk.ru/news/188337/>

Ризомелическая точечная хондродисплазия

215100 AP 6q23.3 ген PEX7. Нарушение рецептора пероксисомного сигнала таргетинга типа 2.

Отставание в росте, диспропорциональное укорочение конечностей с первичным поражением проксимальных отделов (точечная минерализация), множественные контрактуры суставов (60 %), микроцефалия. Лицо больных плоское, с запавшей переносицей, антимонголоидным разрезом глаз.

В 80 % случаев наблюдается двусторонняя катаракта, в 28 % случаев — ихтиозоформная дисплазия кожи, алопеция. Рентгенологически выявляются оссификация вентральной или дорсальной части позвонков, симметричное укорочение и деформация метафизов плечевой и бедренной костей. Отмечается тяжелая умственная отсталость. Большинство больных детей умирают на 1-м году жизни.



Ризомелическая точечная хондродисплазия

<https://neupsykey.com/peroxisomal-disorders/>

