

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Болест на Niemann-Pick тип В.
Определение на заболяването
<p>Болестта на Niemann-Pick тип В е обусловена от дефицит на кисела сфингомиелиназа, всл. мутации в SMPD1 гена (sphingomyelin phosphodiesterase-1).</p> <p>Клиничната картина варира от тежка инфантилна форма с неврологично засягане и летален изход до 3-годишна възраст до форма с късно начало с водещи висцерални прояви (прогресиращо засягане на черния дроб, слезката и белия дроб), без ангажиране на централната нервна система, като се описват и междинни форми.</p> <p>До този момент в България в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ са диагностицирани 23 болни с Niemann-Pick тип В- интермедиерна форма.</p> <p>Диагностичният алгоритъм включва:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Клинична оценка чрез подробен неврологичен и соматичен статус 2. Консултация с невроофтальмолог за идентификация на макулно хало 3. Изследване на ПКК, липиден профил, чернодробни ензими 4. Консултация с хематолог при тромбоцитопения 5. Консултация с гастроентеролог, при необходимост чернодробна биопсия 6. Провеждане на ретгенография на бял дроб 7. Функционално изследване на дишането 8. Ехография на коремни органи за оценка на хепато-/спленомегалията 9. Оценка на костната плътност, поради риск от остеопения 10. Оценка на резидуалната активност на кисела сфингомиелиназа в левкоцити 11. Генетично изследване за мутации в <i>SMPD1</i> гена <p>На този етап лечението на Niemann-Pick тип В е симптоматично с цел превенция и повлияване на усложненията, макар, че се правят опити за повишаване на ензимната активност на киселата сфингомиелиназа в рамките на клинични изпитания.</p>
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
E 75.2.
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA77293
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
До този момент в България в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

са диагностицирани 23 болни с Niemann-Pick тип В- интермедиерно форма.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Търнев И, В. Михайлова. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. Изд. Медик Арт, София, 2014. 2. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, Tincheva R, Khuyomdzhev D, Bertranpetit J, Chandler D, Angelicheva D, Kremensky I, Seeman P, Tournev I, Kalaydjieva L. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. <i>Brain</i>. 2007, 130 (4), 1050-1061. 3. Mihaylova V, Hantke J, Cherninkova S, Krastev S, Radionova M, Raycheva M, Sinigerska I, Jelev H, Jablenski A, Kalaydjieva L, Tournev I. Severe neuropsychiatric symptoms in two siblings with intermediate type of Niemann-Pick disease. <i>J Neurol</i>. 2008, 14 4. Черникова С, Михайлова В, Търнев И, Хантке Я, Синигерска И, Тинчева Р, Оскар А, Калайджиева А. Офталмологична симптоматика при интермедиерна форма на болестта на Niemann-Pick при български роми. <i>Български офталмологичен преглед</i>, 2007, 1, 7–11.
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Болестността от дефицит на сфенгомиелиназа се оценява на 1:250,000.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Търнев И, В. Михайлова. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. Изд. Медик Арт, София, 2014. 2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. <i>JAMA</i>. 1999;281:249–54 3. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, Tincheva R, Khuyomdzhev D, Bertranpetit J, Chandler D, Angelicheva D, Kremensky I, Seeman P, Tournev I, Kalaydjieva L. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. <i>Brain</i>. 2007, 130 (4), 1050-1061. 4. Mihaylova V, Hantke J, Cherninkova S, Krastev S, Radionova M, Raycheva M, Sinigerska I, Jelev H, Jablenski A, Kalaydjieva L, Tournev I. Severe neuropsychiatric symptoms in two siblings with intermediate type of Niemann-Pick disease. <i>J Neurol</i>. 2008, 14 5. Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. <i>Am J Hum Genet</i>. 2002;71:1413–9
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
Болестта на Niemann-Pick тип В съответства на дефиницията за рядко заболяване.
Критерии за диагностициране на заболяването
<p>Диагностични критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Изоставане в невропсихичното развитие 2. Изоставане във физическото развитие 3. Хепатоспленомегалия 4. Интерстициално белодробно заболяване 5. Макулно хало от невроофталмологичното изследване 6. Хиперлипидемия 7. Тромбоцитопения

8. Генетичен анализ, потвърждаващ мутации в *SMPD1* гена

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

1. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, Tincheva R, Khuyomdzhev D, Bertranpetit J, Chandler D, Angelicheva D, Kremensky I, Seeman P, Tournev I, Kalaydjieva L. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. *Brain*. 2007, 130 (4), 1050-1061.
2. Mihaylova V, Hantke J, Cherninkova S, Krastev S, Radionova M, Raycheva M, Sinigerska I, Jelev H, Jablenski A, Kalaydjieva L, Tournev I. Severe neuropsychiatric symptoms in two siblings with intermediate type of Niemann-Pick disease. *J Neurol*. 2008, 14
3. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, Brodie SE, Mendelson D, Skloot G, Desnic RJ, Kuriyama N, Cox GF. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008;122:e341-9
4. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and Mortality in type B Niemann Pick Disease. *Genet Med*. 2013;15:618-23.
5. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, McGovern MM. Liver and Skin Histopathology in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (Niemann-Pick Disease Type B). *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1234-46.
6. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, McGovern MM. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2004;114:e672-7

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Диагностичният алгоритъм включва:

1. Клинична оценка чрез подробен неврологичен и соматичен статус
2. Консултация с невроофтальмолог за идентификация на макулно хало
3. Изследване на ПМК, липиден профил, чернодробни ензими
4. Консултация с хематолог при тромбоцитопения
5. Консултация с гастроентеролог, при необходимост чернодробна биопсия
6. Провеждане на ретгенография на бял дроб
7. Функционално изследване на дишането
8. Ехография на коремни органи за оценка на хепато-/спленомегалията
9. Оценка на костната плътност, поради риск от остеопения
10. Оценка на резидуалната активност на кисела сфингомиелиназа в левкоцити
11. Генетично изследване за мутации в *SMPD1* гена

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

1. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, Tincheva R, Khuyomdzhev D, Bertranpetit J, Chandler D, Angelicheva D, Kremensky I, Seeman P, Tournev I, Kalaydjieva L. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. *Brain*. 2007, 130 (4), 1050-1061.
2. Mihaylova V, Hantke J, Cherninkova S, Krastev S, Radionova M, Raycheva M, Sinigerska I, Jelev H, Jablenski A, Kalaydjieva L, Tournev I. Severe neuropsychiatric symptoms in two siblings with intermediate type of Niemann-Pick disease. *J Neurol*. 2008, 14

3. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, Brodie SE, Mendelson D, Skloot G, Desnic RJ, Kuriyama N, Cox GF. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008;122:e341–9
4. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and Mortality in type B Niemann Pick Disease. *Genet Med*. 2013;15:618–23.
5. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, McGovern MM. Liver and Skin Histopathology in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (Niemann-Pick Disease Type B). *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1234–46.
6. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, McGovern MM. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2004;114:e672–7

Алгоритми за лечение на заболяването

Утвърдената терапия при пациенти с болестта на Niemann Pick B е симптоматична. Кървене: Повечето пациенти са с тромбоцитопения. При животозастрашаващо кървене се прилага тромбоцитна маса. При установен хиперспленизъм се препоръчва парциални спленектомия, защото тоталната води до обостряне на белодробната засягане.

Белодробното засягане налага кислородотерапия. Приложението на КС не е подробно проучено.

Хиперлипидемията налага приложение на статини.

Изооставането в растежа налага достатъчен прием на калории чрез храната.

Ензим заместителна терапия с рекомбинантна човешка кисела сфингомиелиназа при тези болни е в етап на клинични изпитания.

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

1. Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM, Turcotte JG, Campbell DA Jr, Holmes R, Magee JC. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant*. 2002;6:295–300.
2. Nicholson AG, Wells AU, Hooper J, Hansell DM, Kelleher A, Morgan C. Successful treatment of endogenous lipoid pneumonia due to Niemann-Pick Type B disease with whole-lung lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:128–31
3. Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, Parkman R, Weinberg KI, Wilson K, Kohn DB. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*. 2005;116:1022–5.
4. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, Culm-Merdek K, Shamiyeh E, Inguilizian H, Cox GF. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2015 May 30 Epub ahead of print.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Болните с Niemann Pick B следва да се проследяват ежегодно за:

- Ръст и тегло при децата, кървене, диспнея, коремни болки, главоболие, болки в крайниците
- Соматичен статус
- Неврологичен статус
- ПКК и биохимични изследвания (чернодробни ензими, липиден профил)
- Вентилаторни показатели и рентгенография на бял дроб и сърце

<ul style="list-style-type: none"> • Остеометрия (DEXA)
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, Brodie SE, Mendelson D, Skloot G, Desnic RJ, Kuriyama N, Cox GF. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. <i>Pediatrics</i>. 2008;122:e341–9 2. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and Mortality in type B Niemann Pick Disease. <i>Genet Med</i>. 2013;15:618–23. 3. Nicholson AG, Wells AU, Hooper J, Hansell DM, Kelleher A, Morgan C. Successful treatment of endogenous lipoid pneumonia due to Niemann-Pick Type B disease with whole-lung lavage. <i>Am J Respir Crit Care Med</i>. 2002;165:128–31 4. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, McGovern MM. Liver and Skin Histopathology in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (Niemann-Pick Disease Type B). <i>Am J Surg Pathol</i>. 2012;36:1234–46. 5. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, McGovern MM. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. <i>Pediatrics</i>. 2004;114:e672–7
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p>
<p>Системната рехабилитация 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.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, Linthorst GE, Groener JE, Morava E, Wevers RA, Mannens M, Aerts JM, Meersseman W, Akkerman E, Niezen-Koning KE, Mulder MF, Visser G, Wijburg FA, Lefeber D, Poorthuis BJ. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. <i>Mol Genet Metab</i>. 2012 Nov;107(3):526–33. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.06.015 2. Simões RG, Maia H. Niemann-Pick type B in adulthood. <i>BMJ Case Rep</i>. 2015;2015. pii: bcr2014208286. doi: 10.1136/bcr-2014-208286 3. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. <i>GeneReviews®</i> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>
<p>В засегнатите семейства се препоръчва пренатална диагностика за профилактика на нови случаи с болестта.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, Linthorst GE, Groener JE, Morava E, Wevers RA, Mannens M, Aerts JM, Meersseman W, Akkerman E, Niezen-Koning KE, Mulder MF, Visser G, Wijburg FA, Lefeber D, Poorthuis BJ. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease

<p>spectrum and natural course in attenuated patients. <i>Mol Genet Metab.</i> 2012 Nov;107(3):526-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.06.015</p> <p>2. Simões RG, Maia H. Niemann-Pick type B in adulthood. <i>BMJ Case Rep.</i> 2015;2015. pii: bcr2014208286. doi: 10.1136/bcr-2014-208286</p> <p>3. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. <i>GeneReviews®</i> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.</p>
<p>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</p>
<p>На този етап в УМБАЛ „Александровска“ диагностиката и проследяването на пациентите с болест на Niemann-Pick тип В се поемат по клинична пътека. Генетичната диагностика са усъществува чрез научна колаборация с лаборатории извън България.</p>
<p>Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)</p>
<p>До този момент в България в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ са диагностицирани и се проследяват 23 болни с Niemann-Pick тип В- интермедиерна форма.</p> <p>1. Търнев И, В. Михайлова. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. Изд. Медик Арт, София, 2014.</p> <p>2. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, Tincheva R, Khuyomdziev D, Bertranpetit J, Chandler D, Angelicheva D, Kremensky I, Seeman P, Tournev I, Kalaydjieva L. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. <i>Brain.</i> 2007, 130 (4), 1050-1061.</p> <p>3. Mihaylova V, Hantke J, Cherninkova S, Krastev S, Radionova M, Raycheva M, Sinigerska I, Jeleв H, Jablenski A, Kalaydjieva L, Tournev I. Severe neuropsychiatric symptoms in two siblings with intermediate type of Niemann-Pick disease. <i>J Neurol.</i> 2008, 14</p> <p>4. Чернинкова С, Михайлова В, Търнев И, Хантке Я, Синигерска И, Тинчева Р, Оскар А, Калайджиева А. Офталмологична симптоматика при интермедиерна форма на болестта на Niemann-Pick при български роми. <i>Български офталмологичен преглед,</i> 2007, 1, 7–11.</p>