Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. ВойноЯсенецкого» Министерства здравоохранений России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «Лизосомальные болезни накопления. Часть I»

Выполнил: ординатор 2 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО специальности 31.08.42 Неврология

Гуревич В.А.

Красноярск 2021

**Содержание**

[Введение](#_bookmark0) 2

1. [Мукополисахаридозы 2](#_bookmark1)
2. [Муколипидозы 6](#_bookmark2)
3. [Олигосахаридоз и связанные с ним расстройства](#_bookmark3) 7
4. [Другие липидозы](#_bookmark4) 15
5. [Лизосомальные транспортные дефекты](#_bookmark5) 17
6. [Другие лизосомальные нарушения](#_bookmark6) 19
7. [Болезнь Помпе 21](#_bookmark7)
8. Болезнь Ниманна-Пика тип С 25
9. [Список литературы 32](#_bookmark11)

**Введение**

Лизосомальные ферменты разрушают макромолекулы либо самой клетки (например, когда перерабатываются структурные компоненты клетки), либо захваченные извне. Унаследованные дефекты или недостатки лизосомальных ферментов (или других лизосомальных компонентов) могут привести к накоплению недеградированных метаболитов. Болезни накопления обычно группируют биохимически в зависимости от накапливаемого метаболита. Подгруппы включают:

* **Мукополисахаридозы**
* **Сфинголипидозы**
* **Муколипидозы**

Наиболее важными являются мукополисахаридозы и сфинголипидозы. Тип 2 гликогеноза является лизосомальной болезнью накопления, но большинство гликогенозов – нет.

Поскольку ретикулоэндотелиальная клетка (например, в селезенке) богата лизосомами, ретикулоэндотелиальная ткань участвует в ряде лизосомных болезней накопления, но, как правило, затронуты ткани, наиболее богатые субстратами. Таким образом, мозг, который богат ганглиозидами, особенно страдает от ганглиозидозов, в то время как мукополисахаридозы поражают многие ткани, так как мукополисахариды присутствуют по всему телу.

**Мукополисахаридозы**

Мукополисахаридоз – передаваемый по наследству недостаток ферментов, участвующих в разрушении гликозаминогликана. Гликозаминогликаны (ранее называвшиеся мукополисахаридами) являются обычными полисахаридами поверхности клеток и внеклеточного матрикса. Дефициты ферментов, препятствующие разрушению гликозаминогликана, вызывают накопление фрагментов гликозаминогликана в лизосомах и вызывают обширные изменения костей, мягких тканей и центральной нервной системы. Наследование, как правило, аутосомно-рецессивное (кроме мукополисахаридоза типа II).

Возраст возникновения, клинические проявления и тяжесть варьируют в зависимости от типа мукополисахаридоза. Общие проявления включают грубые черты лица, задержку умственного развития, контрактуры суставов, органомегалию, жесткие волосы, прогрессирующую дыхательную недостаточность (в связи с обструкцией дыхательных путей и ночным апноэ), сердечные пороки, скелетные изменения и подвывих шейных позвонков.

Мукополисахаридоз диагностируется на основании анамнеза болезни, данных осмотра, наличия костных аномалий (например, множественных дизостозов), обнаруженных при исследовании скелета, и повышения общего и фракционированного уровня гликозаминогликанов. Диагноз подтверждают на основании анализа ДНК и/или анализа ферментов в культуре фибробластов (пренатально) или периферических лейкоцитов (после рождения). Дополнительное тестирование проводят для контроля орган-специфических изменений (например, эхокардиография для пороков клапанов, аудиометрия для выявления изменений слуха).

Лечение мукополисахаридоза I типа состоит в восполнении фермента препаратом Ларонидаза, которая эффективно останавливает прогрессирование заболевания и все его осложнения, не связанные с центральной нервной системой. Также используется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Сочетание восполнения ферментов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток исследуется. Для пациентов с MPS типа IV-A (синдром Моркиа), возмещение фермента препаратом Элосульфаза альфа может улучшить функциональный статус, в том числе подвижность.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Дефектные белки или****ферменты** | **Примечания** |
| MPS I-H(синдром Гурлер)MPS I-S(cиндром Шейе)MPS I-H/S(синдром Гурлер-Шейна) | Альфа-l-идуронидаза | **Начало заболевания:**I-H, 1-й годI-S, > 5 летI-H/S, 3-8 лет**Метаболиты в моче:** дерматансульфат, гепарин сульфат**Клинические признаки:** помутнение роговицы, жесткость суставов, контрактуры, множественные дизостозы, грубые черты лица, жесткие волосы, макроглоссия, органомегалия, умственная отсталость с регрессом, клапанные пороки сердца, нарушение слуха и зрения, паховая и пупочная грыжи, ночное апноэ, гидроцефалия**Лечение:** поддерживающая терапия, ферментозамещающая терапия ларонидазой, трансплантация стволовых клеток иликостного мозга |
| MPS II(синдром Хантера) | Идуронат-2-сульфатаза | **Начало заболевания:** 2-4 лет**Метаболиты в моче:** дерматансульфат, гепарин сульфат**Клинические признаки:** в легкой форме, нормальный интеллект.В тяжелой форме, прогрессивные интеллектуальные и физические увечья, смерть в возрасте до 20 лет.**Лечение:** заместительная ферментная терапия (идурсульфаза), поддерживающая терапия, стволовые клетки или трансплантации костного мозга |
| MPS III(синдром Санфилиппо)Тип IIIAТип IIIBТип IIICТип IIID | Гепаран N-сульфатазаАльфа-N-ацетилглюкозаминидазаАцетил-КоА: альфа-глюкозаминидАцетилтрансферазаN-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза | **Начало заболевани**я: 2-6 летМетаболиты в моче: гепаринсульфат**Клинические признаки:** Подобны синдрому Гурлер, но с тяжелой умственной осталостью и легкими соматическимипроявлениями**Лечение:** поддерживающее лечение |
| MPS IV(синдром Моркио)Тип IVAТип IVB | Галактозамин-6-сульфат-сульфатазаБета-галактозидаза | **Начало заболевания:** 1-4 годаМетаболиты в моче: кератинсульфат; при IVB также хондроитин 6-сульфат**Клинические признаки:** подобны синдрому Гурлера, но с тяжелыми изменениями костей, в том числе зубовидной гипоплазией; возможен нормальный интеллект**Лечение:** поддерживающее лечениеДля типа IV-A показана замещающая ферментная терапия элосульфазой альфа |
| MPS VI(синдром Марото-Лами) | N-ацетилгалактозамин-4-сульфатсульфатаза(арилсульфатаза B) | **Начало:** Варьирует, но может быть похоже на синдром Гурлер **Метаболиты в моче:** Дерматансульфат**Клинические признаки:** подобны синдрому Гурлер, но интеллект остается нормальным**Лечение:** заместительная ферментная терапия галсульфазом, симптоматическая терапия |
| MPS VII(синдром Слая) | Бета-глюкуронидаза | **Начало заболевания:** 1-4 года**Метаболиты в моче:** дерматансульфат, гепаран сульфат, хондроитин 4-сульфат, хондроитин-6-сульфат**Клинические признаки:** подобны синдрому Гурлер, но тяжесть варьирует сильнее.**Лечение:** поддерживающая терапия, стволовые клетки или трансплантации костного мозга |
| MPS IX(дефицит Гиалуронидазы) | Гиалуронидаза | **Начало заболевания:** 6 месяцев**Метаболиты в моче:** не обнаружено**Клинические признаки:** Двусторонние околосуставные образования в мягких тканях, дисморфизм, небольшой рост, нормальный интеллект**Лечение:** не установлено |

**Муколипидозы и другие лизосомальные расстройства**

**Муколипидозы**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Дефектные белки или****ферменты** | **Примечания** |
| ML II(I-клеточнаяанемия) | Каталитическая субъединицаN-ацетоглюкозаминил-1-фосфотрансферазы | **Появление заболевания:**1-й год жизни**Метаболиты в моче:**мукополисахариды отсутствуют**Клинические признаки:**подобны синдрому Гурлера, но более выраженные; наличие плотнофазовых телец включений в фибробластах (I-клетки)**Лечение:** поддерживающее лечение |
| ML III(муколипидоз III типа)Тип III-AТип III-C | N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазаКаталитическая субъединицаСубъединица для распознавания субстрата | **Начало заболевания:**2-4 лет**Метаболиты в моче:**не обнаружено**Клинические признаки:**сходны с ML II, но более позднее начало, и больные могут дожить до взрослого возраста**Лечение:** поддерживающее лечение |

**Олигосахаридоз и связанные с ним расстройства**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Дефектные белки или ферменты** | **Примечания** |
| СиалидозТип I (синдром вишнево-красной макулярныой сыпи с миоклонусом, легкая форма)Тип II (врожденная, инфантильная, ювенильная и детская формы) | Нейраминидаза 1 (сиалидаза) | **Начало заболевания:**8-25 лет**Метаболиты в моче:**повышенный уровень сиалилолигосахаридов**Клинические признаки:**вишнево-красная макулярная сыпь, постепенная потеря зрения, катаракта, прогрессирующий миоклонус и атаксия, нормальный интеллект, усиленные глубокие сухожильные рефлексы**Лечение:** поддерживающее лечение**Начало заболевания:**при врожденной форме - внутриутробноПри инфантильной форме, рождения до 12месяцевПри ювенильной и детской формах - 2-20 лет**Метаболиты в моче:**повышенный уровень сиалилолигосахаридов**Клинические признаки:**все особенноститипа I плюс грубое лицо, гипотония, гепатомегалия, асцит, паховая грыжа, задержка роста, потеря мышечной массы, ларингомаляция, множественные дизостозы**Лечение:** поддерживающее лечение |
| Галактозиалидоз(синдром Голдберга, сочетанная недостаточность нейраминидазы и бета-галактозидазы)- Неонатальная форма- Поздняя инфантильная форма- Ювенильная/взрослая форма | Защитный белок/катепсин (PPCA) | **Начало заболевания:**при неонатальной форме – с рождения до 3 месяцевПри поздней инфантильной форме – 1-й год.При ювенильной/взрослой форме широко варьирует**Метаболиты в моче:**Повышенное содержание салилолигосахаридов, но свободной сиаловой кислоты нет**Клинические признаки:**грубые черты лица, помутнение роговицы, вишнево-красная макулярная сыпь, умственная отсталость, судороги, множественные дизостозы, потеря слуха, гемангиомы, клапанные пороки сердца**Лечение:** поддерживающее лечение |
| Сиалолипидоз (фосфолипидоз; муколипидоз IV, болезнь Бермана) |  | **Начало заболевания:**1-й год жизни**Метаболиты в моче:**Мукополисахариды отсутствуют**Клинические признаки:**тяжелая (Бермана) и легкая формыЗадержка развития, помутнение роговицы, дефекты зрения, косоглазие, гипотония, усиленные глубокие сухожильные рефлексы; не рентгенографические скелетные аномалии, макроцефалия или органомегалия**Лечение:** поддерживающее лечение |
| МаннозидозАльфа-маннозидозтип I (тяжелый) или II (легкий)Бета-маннозидоз | Альфа-D-маннозидазаБета-D-маннозидаза | **Начало заболевания:**при типе I – 3-12месяцевПри типе II - 1-4 лет**Метаболиты в моче:**олигосахариды, богатые маннозой**Клинические признаки:**грубые черты лица, макроцефалия, макроглоссия, катаракта, гипертрофия десен, небольшая гепатоспленомегалия, множественные дизостозы, гипотония, снижение слуха, изогнутые бедра, панцитопения, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, иммунодефицит и аутоиммунные реакции, отклонения в развитии**Лечение:** поддерживающее лечение, трансплантация костного мозга или стволовых клеток**Начало заболевания:** 1-6 лет**Метаболиты в моче:** дисахариды, маннозил-(1-4)- N-ацетилглюкозамин, гепарансульфат**Клинические признаки:**грубые черты лица, глухота, задержка речи, гиперактивность, генитальная ангиокератома, извитые сосуды конъюнктивы**Лечение:** поддерживающее лечение, трансплантация костного мозга или стволовых клеток |
| Фукозидоз Тип I (тяжелая инфантильная форма)Тип II (легкая форма) | Альфа-L-фукозидаза | **Начало заболевания:** При типе I - 3-18 месяцев. При типе II - 1-2 года**Метаболиты в моче:** олигосахариды**Клинические признаки:**низкий рост, задержка роста, грубые черты лица, макроглоссия, кардиомегалия, рецидивирующие респираторные инфекции, множественные дизостозы, грыжи, гепатоспленомегалия, ангиокератома, ангидроз и повышенные хлорида в поте, нарушение развития, гипотония, переходящая на гипертонию, церебральнаяатрофия, судороги, спастические квадриплегии, вакуолизированные лимфоцитыБольшинство пациентов из Италии или с юго-запада США**Лечение:** поддерживающее лечение, трансплантация костного мозга или стволовых клеток |
| Аспартилглюкозаминурия | N-аспартилглюкозаминидаза | **Начало заболевания:** 2-6 лет**Метаболиты в моче:** аспартилглюкозамин**Клинические признаки:**задержка роста, микроцефалия, катаракта, грубые черты лица, макроглоссия, недостаточность митрального клапана, увеличение печени, диарея, грыжи, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, макро-орхидизм, множественный дизостоз, ангиокератома Corporis diffusum, акне, отклонения в развитии, гипотония, спастичность, церебральная атрофия, судороги, задержка речевого развития, хриплый голосУвеличение частоты в финской популяции**Лечение:**поддерживающее лечение, трансплантация костного мозга или стволовых клеток |
| Синдром Винчестера | Металлопротеиназа-2 | **Начало заболевания:** раннее детство**Метаболиты в моче:** не обнаружено**Клинические признаки**:низкий рост, грубыое лицо, помутнение роговицы, гиперплазия десен, контрактуры суставов, остеопороз, кифосколиоз, позвоночное сжатие, карпотарзальный остеолиз, анкилоз мелких суставов ног, диффузное утолщение кожи, гиперпигментация, гипертрихоз**Лечение:** поддерживающее лечение |
| Болезнь ШиндлераТип I (инфантильная тяжелая форма)Тип II (болезнь Канзаки, взрослая форма)Тип III (промежуточная форма) | NАцетил-алактозаминидаза | **Начало заболевания:** 8-15 месяцев**Метаболиты в моче**: олигосахариды и О-связанные сиалопептиды**Клинические признаки:**Кортикальная слепота, атрофия зрительного нерва, нистагм, косоглазие, остеопения, контрактура суставов, мышечная атрофия, задержка и регрессия развития, миоклонус, судороги, спастичность, гиперрефлексия, декортикационная поза, нейраксональнаядистрофия**Лечение:** поддерживающее лечение**Начало заболевания:** совершеннолетие**Метаболиты в моче:** олигосахариды и О-связанные сиалопептиды**Клинические признаки:**грубые чертылица, глухота, извитые сосуды конъюнктивы и сетчатки, ангиокератома Corporis diffusum, телеангиэктазии, лимфедема, легкие расстройства интеллекта, периферическая аксональная нейропатия**Лечение:** поддерживающее лечение**Начало заболевания:** детство**Метаболиты в моче:** олигосахариды и О-связанные сиалопептиды**Клинические признаки:**Промежуточные между типами I и II; варьируют от судорог и умеренной задержки психомоторного развития до легких аутичных черт и задержки речи**Лечение:** поддерживающее лечение |
| Врожденные нарушенияN-гликозилирования(CDG-синдромы) I типа (дефекты гликозилирования в эндоплазматическом ретикулуме)CDG Ia (исключительно неврологические и неврологическо-мультивисцеральные)CDG IbCDG IcCDG IdCDG IeCDG if CDG Ig CDG IhCDG IiCDG IjCDG ИкCDG IlВрожденные нарушенияN-гликозилирования, тип II (Гольджи дефекты)CDG IIaCDG IIbCDG IIc (Синдром Рамбам-Хашарона)CDG IIdCDG IIe  | Фосфоманномутаза-2Маннозо (Man) фосфат (P) изомеразаДолихил-P-Glc: Man(9)GlcNAc(2)-PP-долихол глюкозилтрансферазаДолихил-P-Man: Man(5)GlcNAc(2)-PP-долихол маннозилтрансферазаДолихил-Р-маннозо-синтазаБелок, вовлеченный в утилизациюманнозо-P-долихолаДолихил-Р-манноза: Man-7-GlcNAc-2-PP-долихил-альфа-6-маннозилтрансферазаДолихил-P-глюкоза: GLC-1-Man-9-GlcNAc-2-PP-долихил-альфа-3-глюкозилтрансферазаАльфа-1,3-маннозилтрансферазаUDP-GlcNAc: долихил-фосфатN-ацетилглюкозамин фосфотрансферазаБета-1,4-маннозилтрансферазаАльфа-1,2-маннозилтрансферазаМаннозил-альфа-1,6-глюкопротеин-бета-1,2-N –ацетилглюкозминил-трансферазаГлюкозидаза Iтранспортер-1 GDP-фукозыБета-1,4-галактозилтрансферазаОлигомерный комплекс Гольджи-7 | **Начало заболевания:** преимущественно в младенчестве или детстве**Клинические особенности**(некоторые или большинство из перечисленных): задержка роста, выпуклый лоб с большими ушами, высокий свод неба или волчья пасть, косоглазие, пигментный ретинит, перикардит, кардиомиопатия, гепатомегалия, рвота, диарея, фиброзпечени, первичная недостаточность яичников, кисты почек, нефроз, проксимальные Тубулопатии, кифоз, контрактуры суставов, эктопические жировые отложения, кожа в виде апельсиновой корки, мышечная слабость, гипотония, инсультоподобные эпизоды, судороги, оливопонтинная гипоплазия, периферическая нейропатия, гипотиреоз, гиперинсулинизм, дефицит фактора XI, дефицит антитромбина III, тромбоцитоз, сниженное содержание IgA и IgG, дефект адгезии лейкоцитов (при типе IIс) гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, увеличенные полосы дизиалотрансферрина и асиалотрансферрина при изоэлектрическом фокусировании трансферрина сыворотки**Лечение:** поддерживающее лечениеТо же, что и для типа I, за исключение мизоэлектрического фокусирования трансферрина сыворотки – выявляет увеличение полос монозиалотрансферрина, дизиалотрансферрина, тризиаллотрансферина и асиалотрансферринаПри типе IIb, нормальная структура |

**Другие липидозы**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Дефектные белки или ферменты** | **Примечания** |
| Болезнь Ниманна-Пика Тип C1/DТип C2 | NPC1 белокСекреторный белок 1 придатка яичка (HE1; NPC2 белка) | **Начало заболевания:** сильно варьирует (раннее или позднее младенчество, юность, зрелость)**Метаболиты в моче:** не обнаружено**Клинические признаки:** Паралич вертикального взора, гепатоспленомегалия, желтуха новорожденных, дисфагия, гипотония споследующей спастичностью, судороги, мозжечковая атаксия, дизартрия,задержка психомоторного развития и дегенерация, психоз и поведенческие проблемы, фетальный асцит, пенистые клетки и синие гистиоциты как при болезни Ниман-Пика типа А и ВРаннее начало связано с более быстрым прогрессированием и короткойпродолжительностью жизни**Лечение:** субстратредуцирующая терапия (миглустат). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может быть эффективной у молодых пациентов с мутациями гена NPC2 |
| Церебросухожильный ксантоматоз (холестанолалипидоз) | Стирол 27-гидроксилаза | **Начало заболевания:** Подростковый возраст**Метаболиты в моче:** повышенное содержание 7-альфа-гидроксилированного желчного спирта**Клинические признаки:** ювенильные катаракты, ксантомы сухожилий и кожи, ксантелазмы, переломы, атеросклероз, деменция, парезы спинногомозга, мозжечковая атаксия, нарушение развития, псевдобульбарный паралич, лейкодистрофия, периферическая нейропатия**Лечение:** хенодезоксихолевая кислота, статины |
| Нейроннальный цероидный липофусцинозДетская форма (CLN1, Болезнь Сантавуори-Хальтиа)Поздняяинфантильная форма (CLN2, Болезнь Янского-Бильшовского)Ювенильная форма (CLN3, болезнь Баттена, болезнь Фогта-Шпильмейера)Взрослая форма (CLN4, болезнь Куфса)Вариантная поздняя инфантильная форма, финский тип (CLN5)Вариантная поздняя инфантильная форма(CLN6)Прогрессирующая эпилепсия с умственной отсталостьюCLN9 | Пальмитоил-протеин-тиоэстераза-1Лизосомальная пепстатин-устойчивая пептидазаЛизосомальный трансмембранный белок CLN3 Пальмитоил-протеин-тиоэстераза-1Лизосомальный трансмембранный белок CLN5Трансмембранный белок CLN6Трансмембранный белок CLN8- | **Начало заболевания:** при инфантильной форме - 6-12 месяцевПри поздней инфантильной форме - 2-4 годаПри ювенильной форме (в том числе CLN9) - 4-10 летПри взрослой форме - 20-39 летПри вариантных инфантильных формах - 4-7 летПри форме с прогрессирующей эпилепсией - 5-10 лет**Метаболиты в моче:** не обнаружено**Клинические признаки:**при инфантильной и поздней инфантильной формах - задержка развития, микроцефалия, оптическая и церебральная атрофия, дегенерация сетчатки, слепота, сгибательные контрактуры, гипотония, атаксия, миоклонус, судороги, потеря речи, повышенная возбудимость, аутофлюоресценция в нейронах, гранулированные осмиофильные отложения в клетках, повышенный уровень арахидоновой кислоты в сыворотке, сниженная линолевая кислотаПри ювенильной и взрослой формах особенности, перечисленных выше форм плюс экстрапирамидные симптомы, прогрессирующая потеря способности ходить, сложности с обучением и поведением**Лечение:** поддерживающее лечение |

**Лизосомальные транспортные дефекты**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Дефектные белки или ферменты** | **Примечания** |
| СиалурияИнфантильная болезнь накопления сиаловой кислоты Финский тип (болезнь Салла) | Котранспортер натрия фосфатаКотранспортер натрия фосфата | **Начало заболевания:** При рождении**Метаболиты в моче:** повышение уровня свободной сиаловой кислоты**Клинические признаки:**задержка роста, грубые черты лица, множественные дизостозы, нистагм, птоз, гипертрофия десен, кардиомегалия, сердечная недостаточность, гепатоспленомегалия, нефроз, смерть в возрасте около 1 года**Лечение:** поддерживающее лечение**Начало заболевания:** 6-9 месяцев**Метаболиты в моче:** повышение уровня свободной сиаловой кислоты**Клинические признаки:**задержка роста, нарушение развития, атаксия, гипотония, спастичность, диспраксия, дизартрия, судороги, проблемы походки, атетоз; повышенная частота в Финляндии**Лечение**: поддерживающее лечение |
| Французский тип | УДФ-N-ацетилглюкозамин-2-эпимераза/ N-ацетилманнозамин-киназа | **Начало заболевания:** с младенчества до раннего детства**Метаболиты в моче:** повышение уровня свободной сиаловой кислоты**Клинические признаки:**грубые черты лица с нормальным ростом, задержка развития, апноэ во сне, гипоплазии соски, гепатоспленомегалия, паховые грыжи, обобщенный гирсутизм, судороги**Лечение:** поддерживающее лечение |
| ЦистинозИнфантильная нефропаическая формаПодростковая или ювенильная форма с поздним началомПодростковая или ювенильная форма с поздним началомВзрослая не-нефропатическая форма | Цистинозин (лизосомальный переносчик цистина) | **Начало заболевания:** 1-й год жизни**Метаболиты в моче:** почечный синдром Фанкони**Клинические признаки:**задержка роста, выступающие лобные бугры, светобоязнь, периферийные ретинопатии со снижением зрения, образование кристаллов и эрозия роговицы, рахит, гепатоспленомегалия, недостаточность поджелудочной железы, камни в почках, почечная недостаточность, синдром Фанкони, снижение потоотделения, миопатия, дисфагия, церебральная атрофия, нормальный интеллект, однако у длительно выживших развивается неврологическая дегенерацияНакопление цистина в ретикулоэндотелиальной системе, лейкоцтах и роговице**Лечение:** заместительная терапия при синдроме Фанкони, трансплантации почек, цистеамин перорально или в виде глазных капель, гормон роста**Начало заболевания:** 12-15 лет**Метаболиты в моче**: почечный синдром Фанкони**Клинические признаки:** сходны с инфантильной формой, но более мягкие**Лечение:** подобно инфантильной форме**Начало заболевания:** в раннем подростковом возрасте дозрелого возраста**Метаболиты в моче:** почечный синдром Фанкони**Клинические признаки:** сходны с инфантильной формой, поражения почек нет**Лечение:** цистеамин перорально или в виде глазных капель, гормон роста |

**Другие лизосомальные нарушения**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Заболевание** | **Дефектные белки или ферменты** | **Примечания** |
| Пикнодизостоз | Катепсин К | **Начало заболевания:** раннее детство**Метаболиты в моче:** не обнаружено**Клинические признаки:**низкий рост, лобная и затылочная бугристость, задержка закрытия переднего родничка, микрогнатия, узкие неба, позднее прорезывание и длительное сохранение молочных зубов, гиподонтия, аплазия или гипоплазия ключиц, остеосклероз, чувствительность к переломам, сколиоз, спондилолизм, брахидактилия, ребристые ногти**Лечение:** поддерживающая терапия, гормон роста может быть полезен |
| Болезнь накопления глутамил-рибозо-5-фосфата | АДФ-рибозы протеина гидролаза | **Начало заболевания:**1-й год жизни**Метаболиты в моче:** протеинурия**Клинические признаки:** грубые черты лица, гипотония, мышечная слабость и атрофия, потеря речи и зрения, судороги, неврологические ухудшения, атрофия зрительного нерва, нефроз, гипертония, почечная недостаточность, нарушения развития**Лечение:** поддерживающее лечение |
| Болезнь накопления гликогенаGSD II(болезнь Помпе)Тип IIaТип IIb (Данон) | Лизосомная кислая альфа-глюкозидазаЛизосомальный мембранный белок-2 | **Начало заболевания**: младенчество, детство или зрелый возраст**Клинические признаки:** при инфантильной форме кардиомиопатия с сердечной недостаточностью, тяжелая гипотония, макроглоссияПри ювенильной и взрослой формах скелетная миопатия с задержкой моторного развития, прогрессирующая слабость периферической и дыхательной мускулатурПри типе IIb, умственной отсталость**Лечение:** для пациентов с клиническими симптомами при замещении недостающего фермента (алглюкозидаза альфа). При кардиомиопатии трансплантация сердца |

**Болезнь Помпе**

**Болезнь Помпе (МКБ: E74.0)** - Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе (БП), относится к редким наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы, КАГ) в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру и т.п. В литературе используются следующие общепринятые синонимы БП: болезнь накопления гликогена II типа (GSD-II); дефицит кислой мальтазы (AMD); гликогеноз II типа.

**Эпидемиология**

Точная частота БП неизвестна. По данным разных авторов частота болезни, в зависимости от страны и этнической принадлежности, варьируют в диапазоне от 1:40.000 до 1:300.000. Например, в южном Китае и на Тайване частота классической младенческой (инфантильной) формы БП составляет 1:40.000-50.000, являясь самым частым гликогенозом. При рассмотрении данных по Тайваню отдельно, частота заболеваемости составила 1:33134. По результатам скрининга новорожденных по сухому пятну крови (СПК) в Австрии частота БП составила 1:8.684. В Голландии частота гликогеноза II типа у младенцев составляет 1:138.000, а формы БП с поздним началом - 1:57.000.

**Этиология и патогенез**

БП обусловлена недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомных гидролаз. Ген GAA, кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2-q25.3). Идентифицировано более 580 мутаций гена и их число постоянно растет. Мутации GAA, приводят к разной степени дефицита фермента. Младенческая форма БП (МБП) развивается при значительном снижении или полном отсутствии активности КАГ, БП с поздним началом (БППН) – при менее выраженном дефиците активности КАГ, обусловленном «мягкими» мутациями гена GAA.

Отложение или утилизация гликогена зависят от потребности организма в глюкозе. Биохимические превращения гликогена в печени способствуют поддержанию нормального уровня глюкозы в крови. В скелетных мышцах при метаболизме гликогена образуется глюкозо-6-фосфат участвующий в процессе окисления и продукции энергии, необходимой для нормальной работы мышц (ее сокращения и расслабления). Отсутствие или значимый дефицит КАГ приводит к массивному накоплению гликогена в лизосоме и нарушению функции клеток. При БП, независимо от формы, гликоген может накапливаться практически в любых тканях, но при этом имеется преимущественное скопление гликогена в разных органах и тканях, которое уже зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформаций, а также – в клетках центральной и периферической нервной системы. При БППН, в отличие от МБП, больше всего страдает скелетная мускулатура, в то время, как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже и по тяжести поражения не сопоставимо с МБП. БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с разными вариантами прогрессирования.

**Клиническая картина**

Выделяют два варианта в зависимости от времени манифеста симптомов:

Младенческая (инфантильная) БП (МБП) манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте и БП с поздним началом (БППН).

МБП характеризуется тяжелым прогрессирующим течением и быстрым развитием полиорганной патологии - мышечной гипотонии и слабости, сердечной недостаточностью в результате гипертрофической кардиомиопатии, дыхательной недостаточностью на фоне слабости диафрагмы и межреберных мышц, нарушениями питания (трудности при вскармливании) из-за слабости лицевой мускулатуры и увеличения языка, увеличением печени. Смерть при МБП чаще всего наступает на первом году жизни от сердечно-дыхательной недостаточности.

БППН отличается от МБП более мягкими клиническими проявлениями и течением, отсутствием полиорганной патологии (поражение сердца крайне редко) и более поздними осложнениями со стороны дыхательной системы в результате слабости мышц диафрагмы и межреберной мускулатуры. Обычно пациенты погибают от дыхательной недостаточности и инфекционных легочных осложнений. Время гибели пациентов при

БППН зависит от момента начала и последующего характера течения болезни и может наступить в детстве, юношеском, взрослом или преклонном возрасте.

**Основные симптомы младенческой формы болезни Помпе:**

* Синдром «вялого ребенка», быстрое прогрессирование мышечной слабости, аксиальная гипотония, снижение моторной активности, слабость мимических мышц, арефлексия в поздней стадии заболевания, икроножные мышцы плотные при пальпации
* Кардиомегалия, кардиомиопатия и/или сердечная недостаточность
* Гепатомегалия
* Макроглоссия
* Трудности при вскармливании и низкая прибавка в весе
* Частые респираторные инфекции, респираторный дистресс и снижение дыхательной функции
* Повышение уровня креатинкиназы
* Быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания

**Основные симптомы болезни Помпе с поздним началом:**

* Прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов, снижение моторной активности, слабость в ногах больше, чем в руках, гипертрофия икроножных мышц, вовлечение параспинальных мышц, гипотония, снижение сухожильных рефлексов, положительные приемы Говерса, миопатическая походка
* Нарушения дыхания, частые респираторные инфекции, дыхательная недостаточность, диспноэ при физической нагрузке, обструктивное апноэ во время сна, ортопноэ
* Повышение уровня креатинкиназы
* Умеренная гепатомегалия
* Кардиомегалия, кардиомиопатия (менее выраженная, чем при дебюте до 1 года жизни)
* Макроглоссия
* Сонливость, утомляемость
* Лордоз, кифоз и/или сколиоз
* Нормальное психоречевое развитие, сохранный интеллект

**Диагностика**

1. Определение активности a-D-глюкозидазы в пятнах высушенной крови
2. Всем пациентам со сниженной активностью a-D-глюкозидазы рекомендовано проведение молекулярно-генетического анализа гена GAA

*- Лабораторный скрининг*: повышение КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ в зависимости от тяжести и формы болезни.

*- Определение натрийуретического пептида* (NT-proBNP) с целью выявления дисфункции миокарда, сердечной недостаточности. Уровень натрийуретического пептида обычно значительно повышен у пациентов с МБП.

**Инструментальные методы диагностики:**

- *Стимуляционная и игольчатая ЭНМГ*: с целью дифференциальной диагностики БП от заболеваний, связанных нарушением функции периферических нервов и нервно-мышечной передачи и выявления степени первично-мышечного поражения при БП.

- *ЭКГ и Эхо-КГ:* выявление кардиомегалии, гипертрофии миокарда и нарушения ритма сердца.

- *Рентгенограмма грудной клетки, пульс-оксиметрия, капнография, полисомнография, оценка функции внешнего дыхания:* Для выявления степени поражения бронхолегочной системы. (Оценка функции внешнего дыхания обязательна в положении стоя и лежа – с определением разницы в показателях.)

- *УЗИ органов брюшной:* умеренное увеличение размеров печени.

- *Денситометрия:* остеопороз, остеопения

- *Аудиологическое обследование*: снижение слуха

**Лечение**

Ферментная заместительная терапия (ФЗТ):

- Аглюкозидаза альфа в/в капельно в дозировке 20 мг/кг веса 1 раз в две недели.

Симптоматическая терапия:

- препараты витамина D, кальция, бифосфонатов по схемам, рекомендованным для общей популяции

Исследования генной терапии пи болезни Помпе:

Возможная альтернатива ФЗТ - генная терапия; поскольку БП является моногенным заболеванием, она является идеальной мишенью для стратегий замены генов.

Генная терапия in vivo состоит из введения вектора доставки гена, вирусного или невирусного, непосредственно в клетки пациента. На сегодняшний день исследования с использованием аденоассоциированного вируса (AAV) и ретровирусов продемонстрировали возможность генной терапии БП. Векторы AAV вводили в кровоток для косвенного воздействия на мышцу, печень или несколько тканей. Векторы AAV можно также вводить непосредственно в мышцу или желудочки головного мозга для воздействия на центральную нервную систему.

Результаты показали эффективную очистку запасов гликогена в мышцах и улучшение мышечной, сердечной и дыхательной функций.

Другая стратегия разработки генной терапии БП заключается в стабильной экспрессии GAA в печени. Было продемонстрировано, что аденовирусный перенос GAA опосредует кросс-коррекцию в скелетных мышцах. Основным ограничением этого подхода к БП является то, что перенос генов через печень не сохраняется в течение длительного времени.

В эпоху редактирования генома потенциальная терапевтическая стратегия БП основана на технологии CRISP / CAS. Эта система основана на доставке белка Cas9 и направляющей последовательности РНК для нацеливания и редактирования мутаций в геноме. Ген можно редактировать либо с помощью негомологичного соединения концов (NHEJ), либо с помощью гомологически направленной репарации (HDR). Система CRISPR, использующая NHEJ, не исправляет сайт-специфические мутации, обнаруженные при БП, при которых предпочтительнее восстановление функционального полноразмерного белка GAA. Потребуются специфические для сайта исправления с помощью HDR или других методов, таких как базовые редакторы. HDR-опосредованные стратегии CRISPR не очень эффективны в мышечных клетках, потому что белки репарации ДНК, необходимые для HDR, слабо экспрессируются.

**Болезнь Ниманна-Пика тип С**

**Болезнь Ниманна-Пика, типа С (НП-С) (МКБ: Е75.2)** является редким наследственным мультисистемным заболеванием в основе которого лежит нарушение внутриклеточного транспорта липидов и накопление холестерина и гликосфинголипидов в головном мозге и других тканях. Среди характерных неврологических проявлений НП-С наблюдаются глазодвигательные расстройства в виде нарушений саккадических движений глаз (СДГ) или вертикального надъядерного паралича взора (ВНПВ), мозжечковые нарушения (атаксия, дисметрия), дистония, дизартрия, дисфагия и геластическая катаплексия. Также у пациентов часто наблюдаются эпилептические судорожные приступы.

**Эпидемиология**

Заболевание панэтническое. Частота заболевания составляет в среднем 0,66 -0,83 на 100000 живых новорожденных.

**Этиология и патогенез**

Причиной заболевания являются мутации в генах NPC1 (в 95% случаев) или NPC2 (около 4% случаев), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликосфинголипидов в головном мозге и других тканях. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Гены NPC1и NPC2 кодируют белки клеточной мембраны, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки. NPC1 относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки. На клеточных моделях при дефектах NPC1 установлено нарушение внутриклеточного транспорта (эффлюкса) свободного холестерина, поглощаемого клетками с фракциями липопpотеинов низкой плотности. Внутрилизосомное накопление холестеpина ингибиpует активность сфингомиелиназы и приводит к накоплению сфингомиелина в клетках паренхиматозных органов (печени, селезенки, почках) и нервной системе. При микроскопии во всех органах обнаруживаются пенистые» клетки так называемые клетки Ниманна– Пика.

**Классификация**

Классификация НП-С основана на возрасте манифестации заболевания. В настоящее время приняты следующие формы НП-С: перинатальная (начало в возрасте <3 месяцев), ранняя младенческая (в возрасте от 3 месяцев до 2 лет), поздняя младенческая (в возрасте 2 до 6 лет), ювенильная (в возрасте 6-15 лет) и подростковая/взрослая (в возрасте старше 15 лет).

**Клиническая картина**

НП-С является мультисистемным заболеванием; клинические проявления, которые указывают на возможный диагноз НП-С, включают в себя висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы.

К типичным неврологическим проявлениям НП-С относятся нарушение походки, мозжечковая атаксия, дистония, дисметрия, дисдиадохокинез, дизартрия и дисфагия, геластическая катаплексия, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость

|  |
| --- |
| Фенотипы |
| Признак | Висцеральныйнейродегенеративный | Нейродегенеративный | Психиатрические-нейродегенеративные |
|  | Ранняя младенческаяФорма (возраст <2 лет) | Поздняя младенческая (от 2 до <6 лет) | Ювенильная (от 6 до <15 лет) | Взрослая (> 15 лет) |
| Гепатомегалия | ● |  |  |  |
| Спленомегалия |  | ● | ● | (●) |
| Атаксия |  | ● | ● | ● |
| Эпилепсия |  | ● | ● | (●) |
| Катаплексия  |  | (●) | ● | ● |
| Когнитивные нарушения |  |  | (●) | ● |
| Психические нарушения |  |  |  | ● |
| Дистония |  | (●) | ● | ● |
| ВНПВ |  | ● | ● | ● |

ВНПВ -вертикальный надъядерный паралич взора; (●) = иногда присутствует; ● = обычно присутствует

**Мозжечковая атаксия** является частым проявлением в случаях манифестации заболевания во взрослом возрасте.

**Дистония** связана с поражением полосатого тела и часто манифестирует фокальной дистонией, поражающей кисти и лицо. Генерализованная дистония может проявляться нарушением походки, патологическими позами. Острый миоклонус или миоклонический тремор могут развиваться в процессе прогрессирования заболевания или иногда возникать на ранних стадиях развития НП-С.

**Дисфагия** может появляться на ранних стадиях заболевания или развиваться позже и представляет серьезную проблему для клинического ведения больного, поскольку серьезно нарушает возможность самостоятельного питания на поздних стадиях заболевания, повышая риск аспирации и, вследствие этого, серьезных легочных инфекций. Дисфагия может начинаться с простого поперхивания или кашля при приеме пищи, обычно при употреблении жидкости.

**Окуломоторные нарушения** являются отличительным признаком НП-С, наблюдаясь у 81% пациентов по результатам крупномасштабного ретроспективного исследования, обычно начинаются в старшем младенческом возрасте с нарушения саккадических движений глаз (СДГ). Нарушения СДГ могут быть пропущены при клиническом осмотре, если не оцениваются самопроизвольные движения глазных яблок. Данный симптом выявляется практически у всех пациентов с НП-С при правильном обследовании, и реальная распространенность данного симптома, вероятно, недооценивается. Первоначально поражаются вертикальные движения глаз, затем присоединяются нарушения горизонтальных саккад. Изначально страдают только самопроизвольные саккадические движения, а медленные плавные следящие движения глаз могут быть нормальными. Со временем эти нарушения прогрессируют до полного вертикального надъядерного паралича взора, начинаясь с прогрессирующего уменьшения скорости саккадических движений (хотя время задержки саккадических движений остается нормальным), приводя к полному параличу саккадических движений глаз. Вестибулоокулярный рефлекс часто сохранен в течение длительного времени, что подтверждает тот факт, что паралич взора является действительно надъядерным по своей природе.

**Катаплексия** является относительно специфичным и частым неврологическим признаком НП-С, наблюдаемым, в целом, более чем у половины пациентов. Она реже наблюдается у пациентов раннего детского возраста, чаще отмечаясь в случаях начала заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте. Катаплексия проявляется внезапной потерей мышечного тонуса в ногах или, иногда, в челюсти или шее и провоцируется эмоциями, например, смехом (геластическая катаплексия). Данный признак легко пропускается и часто ошибочно интерпретируется как вторичные падения из-за атаксии или как атонические эпилептические приступы.

**Эпилептические приступы** реже наблюдаются у пациентов с началом заболевания в раннем младенческом или взрослом возрасте, чем в случаях с началом заболевания в позднем младенческом и юношеском возрасте. У пациентов с НП-С могут отмечаться любые типы эпилептических приступов (парциальные/фокальные, генерализированные, абсансы, миоклонические, тонико-клонические); приступы могут значительно отличаться по интенсивности и частоте.

**Нейросенсорная тугоухость** часто встречается на практике, но опубликованные сообщения по данному неврологическому проявлению НП-С немногочисленны.

**Периферическая нейропатия** является редким осложнением у пациентов с НП-С, которое может наблюдаться при младенческих формах. Она никогда не наблюдалась в случаях начала заболевания в юношеском или взрослом возрасте.

**Снижение когнитивных функций** наблюдается практически у всех пациентов с НП-С с дебютом заболевания в подростковом/взрослом возрасте. Когнитивные нарушения при НП-С, в основном, начинаются с лобно-подкорковых расстройств и характеризируются снижением исполнительной функции и словесной памяти, а также уменьшением скорости обработки информации. При прогрессировании НП-С, у пациентов отмечается более явное ухудшение когнитивных функций, ведущее во многих случаях к выраженной деменции с грубым дисрегуляторным синдромом и нарушением памяти.

**Психиатрические проявления**

Пациенты с НП-С с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте часто дебютируют психическими проявлениями. Психоз с шизофреноподобными проявлениями является частым симптомом у подростков/взрослых пациентов с НП-С, отмечается с частотой до 25% случаев. Клинические проявления часто неотличимы от шизофрении с типичными слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями, расстройством мышления и поведения, могут наблюдаться маркеры органического психоза, в том числе зрительные галлюцинации, нарушение когнитивных функций и резистентность к психотропной терапии. Также может наблюдаться кататония, наиболее часто — у пациентов с началом заболевания в раннем возрасте. Она часто не поддается лечению и может считаться признаком органического психического заболевания. Сообщалось о других серьезных психических проявлениях, включая депрессию, биполярное и обсессивно-компульсивное расстройства.

**Висцеральные проявления.** Висцеральные симптомы НП-С включают в себя проявления со стороны печени, селезенки, легких и других органов.

Проявления болезни НП-С в неонатальном периоде отмечается в 45-65% случаев. Наиболее ранним клиническим проявлением, независимо от клинической формы заболевания, является синдром холестаза, но может отмечаться изолированная спленомегалия или гепатоспленомегалия. Также описаны случаи неиммунной водянки, асцита и гепатоспленомегалии плода. Считается патогномоничным сочетание холестаза со значительной степенью выраженности спленомегалии без признаков портальной гипертензии.

У пациентов с началом заболевания в более старшем возрасте гепатоспленомегалия/изолированная спленомегалия является обычно бессимптомной и часто клинически не распознается, что требует, в случаях подозрения на НП-С, проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости. По имеющимся данным приблизительно у 15% всех пациентов с НП-С и почти у половины пациентов с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте отсутствует увеличение размеров печени и селезенки. Однако эти данные не отражают истинную распространенность гепатоспленомегалии, потому что ультразвуковое исследование органов брюшной полости часто не проводилось.

В то время как спленомегалия практически всегда наблюдается при НП-С, гепатомегалия реже наблюдается у взрослых. У пациентов с нейродегенеративными или психическими нарушениями, наличие изолированной спленомегалии при отсутствии признаков портальной гипертензии и заболевания печени в значительной мере позволяет предполагать наличие НП-С.

Инфильтраты в легких пенистыми клетками, как правило, наблюдается исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с мутациями в гене NPC2.

**Диагностика**

1. Биохимическая диагностика (определение концентрации лизосфинголипидов) в высушенных пятнах крови
2. Определение оксистеролов в плазме крови
3. Полный анализ генов NPC1/NPC2

- Определение биохимических маркеров холестаза: билирубина, холестерина, триглицеридов, ГГТ и ЩФ, а также маркеров синдрома цитолиза.

- МРТ головного мозга пациентам с НП-С для оценки степени субкортикальной/кортикальной атрофии и атрофии мозжечка по мере прогрессирования заболевания, а также мониторинге ответа на лечение.

- ЭЭГ пациентам с подтвержденным диагнозом НП-С при наличии эпилептических приступов или при подозрении на наличие эпилепсии.

- УЗИ внутренних органов всем пациентам с клиническими НП-С для выявления сплено/гепатоспленомегалии.

**Лечение**

**Субстрат-редуцирующая терапия**

**Миглустат (Завеска)** является небольшой молекулой иминосахара, которая действует как конкурентный ингибитор фермента, глюкозирцерамидсинтазы, который катализирует первый фиксированный этап синтеза гликосфинголипидов.

1 капс 100 мг. По 2 капсулы (200 мг) 3 раза в день.

**Список литературы:**

1. Matt Demczko, Sidney Kimmel. Обзор лизосомальных болезней накопления (Overview of Lysosomal Storage Disorders). Справочник MSD. <https://www.msdmanuals.com>
2. Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям». Клинические рекомендации Болезнь Помпе. 2019г.
3. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. Aging (Albany NY). 2020;12(15):15856-15874. doi:10.18632/aging.103794
4. Byrne BJ, Fuller DD, Smith BK, et al. Pompe disease gene therapy: neural manifestations require consideration of CNS directed therapy. Ann Transl Med. 2019;7(13):290. doi:10.21037/atm.2019.05.56
5. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-942. doi:10.1007/s13311-018-0655-y
6. Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России. Клинические рекомендации Болезнь Ниманна-Пика тип С. 2019г.
7. Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. Adv Biol Regul. 2018 Dec;70:82-88. doi: 10.1016/j.jbior.2018.08.001. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30205942; PMCID: PMC6327306.
8. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 15;13(1):140. doi: 10.1186/s13023-018-0844-0. PMID: 30111334; PMCID: PMC6094874.
9. Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C. 2000 Jan 26 [updated 2020 Dec 10]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301473.
10. Wheeler S, Sillence DJ. Niemann-Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. J Neurochem. 2020 Jun;153(6):674-692. doi: 10.1111/jnc.14895. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31608980.