

مرض نيمان بيك Niemann-Pick disease

المقدمة:

مرض نيمان بيك هو حالة تؤثر على العديد من أجهزة الجسم. لديها مجموعة واسعة من الأعراض التي تختلف في شدتها. ينقسم مرض نيمان-بيك إلى أربعة أنواع رئيسية: النوع A، والنوع B، والنوع C1، والنوع C2. يتم تصنيف هذه الأنواع على أساس السبب الوراثي وعلامات الحالة وأعراضها.

عادة ما يصاب الرضع المصابون بمرض نيمان بيك من النوع A بتضخم الكبد والطحال (تضخم الكبد الطحال) بعمر 3 أشهر ويفشلون في زيادة الوزن والنمو بالمعدل المتوقع (الفشل في النمو). يتطور الأطفال المصابون بشكل طبيعي حتى عمر عام واحد تقريباً عندما يعانون من فقدان تدريجي للقدرات العقلية والحركة (الانحدار النفسي الحركي). يصاب الأطفال المصابون بمرض نيمان بيك من النوع A أيضاً بتلف واسع النطاق في الرئة (مرض الرئة الخلالي) الذي يمكن أن يسبب التهابات رئوية متكررة ويؤدي في النهاية إلى فشل الجهاز التنفسي. يعاني جميع الأطفال المصابين من تشوه في العين يسمى البقعة الحمراء الكرزية، والتي يمكن التعرف عليها من خلال فحص العين. عادةً لا يتمكن الأطفال المصابون بمرض نيمان بيك من النوع A من البقاء على قيد الحياة بعد مرحلة الطفولة المبكرة.

عادة ما يظهر مرض نيمان بيك من النوع B في منتصف مرحلة الطفولة. تتشابه علامات وأعراض هذا النوع مع النوع A، ولكنها ليست بنفس الشدة. غالباً ما يعاني الأشخاص المصابون بمرض نيمان بيك من النوع B من تضخم الكبد الطحال، والتهابات الرئة المتكررة، وانخفاض عدد الصفائح الدموية في الدم (نقص الصفائح الدموية). لديهم أيضاً قصر القامة وبطء تمعدن العظام (تأخر عمر العظام). يعاني حوالي ثلث الأفراد المصابين من خلل في بقعة العين الحمراء الكرزية أو ضعف عصبي. عادة ما يبقى الأشخاص المصابون بمرض نيمان بيك من النوع B على قيد الحياة حتى مرحلة البلوغ.

تتشابه علامات وأعراض مرض نيمان-بيك C1 و C2 إلى حد كبير؛ وتختلف هذه الأنواع فقط في سببها الوراثي. عادة ما تظهر أنواع مرض نيمان-بيك C1 و C2 في مرحلة الطفولة، على الرغم من أن العلامات والأعراض يمكن أن تظهر في أي وقت. عادة ما يعاني الأشخاص الذين يعانون من هذه الأنواع من صعوبة في تنسيق الحركات (ترنح)، وعدم القدرة على تحريك العينين عمودياً (شلل النظرة فوق النووية العمودية)، وضعف العضلات (خلل التوتر العضلي)، وأمراض الكبد الحادة، ومرض الرئة الخلالي. يعاني الأفراد المصابون بأنواع مرض نيمان-بيك C1 و C2 من مشاكل في النطق والبلع تتفاقم بمرور الوقت، وتتداخل في النهاية مع التغذية. غالباً ما يعاني الأفراد المصابون من انخفاض تدريجي في الوظيفة الفكرية، ويعاني حوالي ثلثهم من النوبات. يمكن للأشخاص الذين يعانون من هذه الأنواع البقاء على قيد الحياة حتى مرحلة البلوغ.

الانتشار:

من المقدر أن يؤثر مرض نيمان-بيك من النوعين A و B على شخص واحد من بين كل 250.000 فرد. يحدث مرض نيمان بيك من النوع A بشكل متكرر أكثر بين الأفراد من أصل يهودي أشكنازي (أوروبا الشرقية والوسطى) مقارنة بعمامة السكان. يبلغ معدل الإصابة بين السكان الأشكناز حوالي 1 من كل 40.000 فرد. تشير التقديرات إلى أن أنواع مرض نيمان-بيك C1 و C2 مجتمعة تؤثر على شخص واحد من بين كل 150.000 فرد؛ ومع ذلك، فإن النوع C1 هو النوع الأكثر شيوعاً، حيث يمثل 95 بالمائة من الحالات. يحدث المرض بشكل متكرر أكثر عند الأشخاص من أصل فرنسي أكادي في نوفا سكوتيا. في نوفا سكوتيا، تم تصنيف مجموعة من الأكاديميين الفرنسيين المصابين سابقاً على أنهم مصابون بمرض نيمان-بيك من النوع D، ومع ذلك، فقد تبين أن هؤلاء الأفراد لديهم طفرات في الجين المرتبط بمرض نيمان-بيك من النوع C1.

الأسباب:

ينجم مرض نيمان-بيك من النوعين A و B عن طفرات في جين SMPD1. يوفر هذا الجين تعليمات لإنتاج إنزيم يسمى حمض السفينغوميليناز. تم العثور على هذا الإنزيم في الليزوزومات، وهي حجيرات داخل الخلايا تقوم بتفكيك وإعادة تدوير أنواع مختلفة من الجزيئات. حمض السفينغوميليناز مسؤول عن تحويل الدهون (الدهون) التي تسمى السفينغوميلين إلى نوع آخر من الدهون يسمى سيراميد. تؤدي الطفرات في SMPD1 إلى نقص حمض السفينغوميليناز، مما يؤدي إلى انخفاض تحليل السفينغوميلين، مما يتسبب في تراكم هذه الدهون في الخلايا. يؤدي تراكم الدهون هذا إلى خلل في الخلايا وموتها في النهاية.

مع مرور الوقت، يؤدي فقدان الخلايا إلى إضعاف وظيفة الأنسجة والأعضاء بما في ذلك الدماغ والرتتين والطحال والكبد لدى الأشخاص المصابين بمرض نيمان بيك من النوعين A و B.

تسبب الطفرات في الجين NPC1 أو NPC2 مرض نيمان بيك من النوع C. وتشارك البروتينات المنتجة من هذه الجينات في حركة الدهون داخل الخلايا. تؤدي الطفرات في هذه الجينات إلى نقص البروتين الوظيفي، مما يمنع حركة الكولسترول والدهون الأخرى، مما يؤدي إلى تراكمها في الخلايا. نظرًا لأن هذه الدهون ليست في موقعها الصحيح في الخلايا، فإن العديد من وظائف الخلايا الطبيعية التي تتطلب الدهون (مثل تكوين غشاء الخلية) تضعف. يؤدي تراكم الدهون بالإضافة إلى خلل الخلايا في النهاية إلى موت الخلايا، مما يتسبب في تلف الأنسجة والأعضاء الذي يظهر في مرض نيمان بيك من النوعين C1 و C2.

تعرف على المزيد حول الجينات المرتبطة بمرض نيمان بيك:

- NPC1
- NPC2
- SMPD1

التوريث:

يتم توريث هذه الحالة بنمط جسدي متنحي، مما يعني أن نسختي الجين في كل خلية بها طفرات. يحمل كل من والدا الفرد المصاب بحالة وراثية جسمية متنحية نسخة واحدة من الجين المتحور، لكن عادة لا تظهر عليهم علامات وأعراض الحالة.

أسماء أخرى لمرض نيمان بيك:

- كثرة المنسجات الدهنية
- داء الكولسترول الدهني العصبي
- داء الدهن العصبي
- الحزب الوطني الديمقراطي
- داء السفينغوميلين الشحمي
- داء السفينغوميلين/الدهون الكولسترول
- نقص السفينغوميليناز

معلومات وموارد إضافية:

- سجل الاختبارات الجينية: مرض نيمان بيك، النوع C1
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C3179455/>)

- سجل الاختبارات الجينية: مرض نيمان بيك، المتوسط، العصبي الحشوي المطول
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C2675646/>)

• سجل الاختبارات الجينية: مرض نيمان بيك، النوع أ

A (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0268242/>)

• سجل الاختبارات الجينية: مرض نيمان بيك، النوع ب

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0268243/>)

• سجل الاختبارات الجينية: مرض نيمان بيك، النوع

C (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0220756/>)

• سجل الاختبارات الجينية: مرض نيمان بيك، النوع C2

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C1843366/>)

• سجل الاختبارات الجينية: مرض نيمان بيك، النوع د (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0268247/>)

• سجل الاختبارات الجينية: داء السفينغوميلين/دهون الكوليسترول

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0028064/>)

مركز معلومات الأمراض الوراثية والنادرة

• النقص المزمن في إنزيم السفينغوميليناز الحمضي الحشوي

(<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10729/index>)

• نقص إنزيم السفينغوميليناز الحمضي العصبي الحشوي لدى الأطفال (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7206/index>)

(<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3992/index>)

• مرض نيمان بيك من النوع C2 (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3992/index>)

موارد دعم المرضى والمناصرة

• المنظمة الوطنية للاضطرابات النادرة

(<https://rarediseases.org/>) (NORD)

التجارب السريرية

• ClinicalTrials.gov

([https://clinicaltrials.gov/search?cond=%22Niemann-Pick Disease %22](https://clinicaltrials.gov/search?cond=%22Niemann-Pick+Disease%22))

كتالوج الجينات والأمراض من OMIM

• مرض نيمان بيك، النوع أ (<https://omim.org/entry/257200>)

• مرض نيمان بيك، النوع C1؛ NPC1 (<https://omim.org/entry/257220>)

• مرض نيمان بيك، النوع ب (<https://omim.org/entry/607616>)

• مرض نيمان بيك، النوع C2؛ NPC2 (<https://omim.org/entry/607625>)

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28Niemann-Pick+Diseases%5BMAJR%5D%29+AND+%28Niemann-Pick+disease%5BTIAB%5D%29+AND+all+in+jl+iat%5Bla%5D+AND+human%5Bmh%5D+AND+%22last+1080+days%22%5Bdp%5D>)

المراجع:

- Gabande-Rodriguez E, Boya P, Labrador V, Dotti CG, Ledesma MD. High sphingomyelin levels induce lysosomal damage and autophagy dysfunction in Niemann-Pick disease type A. *Cell Death Differ.* 2014 Jun;21(6):864-75. doi:10.1038/cdd.2014.4. Epub 2014 Jan 31. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488099/>) or Free article on PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013520/>)
- Garver WS, Francis GA, Jelinek D, Shepherd G, Flynn J, Castro G, Walsh Vockley C, Coppock DL, Pettit KM, Heidenreich RA, Meaney FJ. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet A.* 2007 Jun 1;143A(11):1204-11. doi: 10.1002/ajmg.a.31735. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497724/>)
- 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. *Mol Genet Metab.* 2012 Nov;107(3):526-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.06.015. Epub 2012 Jun 30. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22818240/>)
- Irun P, Mallen M, Dominguez C, Rodriguez-Sureda V, Alvarez-Sala LA, Arslan N, Bermejo N, Guerrero C, Perez de Soto I, Villalon L, Giraldo P, Pocovi M. Identification of seven novel SMPD1 mutations causing Niemann-Pick disease types A and B. *Clin Genet.* 2013 Oct;84(4):356-61. doi: 10.1111/cge.12076. Epub 2013 Jan 4. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23252888/>)
- McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology.* 2006 Jan 24;66(2):228-32. doi: 10.1212/01.wnl.0000194208.08904.0c. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434659/>)
- McGovern MM, Lippa N, Baggio E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med.* 2013 Aug;15(8): 618-23. doi: 10.1038/gim.2013.4. Epub 2013 Feb 14. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23412609/>)

- Mengel E, Klunemann HH, Lourenco CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, Kolb SA. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 17;8:166. doi:10.1186/1750-1172-8-166. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135395>) or Free article on PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853996/>)
- Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, Vanier MT, Pineda M. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from the international disease registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Jan 16;8:12. doi:10.1186/1750-1172-8-12. Erratum In: *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:73. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324478>) or Free article on PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558399/>)
- Sturley SL, Patterson MC, Balch W, Liscum L. The pathophysiology and mechanisms of NP-C disease. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Oct 11;1685(1-3):83-7. doi: 10.1016/j.bbali.2004.08.014. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15465429>)
- Vance JE. Lipid imbalance in the neurological disorder, Niemann-Pick C disease. *FEBS Lett*. 2006 Oct 9;580(23):5518-24. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.008. Epub 2006 Jun 15. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16797010>)
- Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Oct 11;1685(1-3):48-62. doi:10.1016/j.bbali.2004.08.011. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15465426>)
- 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 Dec;114(6):e672-7. doi:10.1542/peds.2004-0887. Epub 2004 Nov 15. Citation on PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15545621>)