

Niemannova-Pickova choroba

Autosomálně recesivní dědičná strádavá porucha, patří mezi tzv. **lipidózy** – metabolické poruchy lipidů. Vzniká na podkladě ukládání **sfigingomyelinu** v makrofázích retikuloendotelového systému – převážně v játrech, slezině a kostní dřeni.

Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění **typu A, B, C**, které se liší metabolickou poruchou – **deficit kyselé sfigingomyelinázy** (typ A, B) vs. **porucha transportu lipidů** (typ C).

Akutní formy typické pro dětský věk postihují nervový systém, chronické se projevují později cholestatickým postižením jater, přecházejícím až do cirhózy. Sekundárně dochází ke zvýšení koncentrací neesterifikovaného cholesterolu.

Deficit (kyselé/lysozomální) sfigingomyelinázy

Niemannova-Pickova choroba, typ A a B: deficit aktivity kyselé **sfigingomyelinázy** (je následkem mutace genu SMPD1, je známo více než 100 mutací)

- **typ A** – mezi základní znaky patří **neuroviscerální postižení** s úmrtím do 1–3 let věku (specificky zvýšený výskyt u etnické skupiny aškenázských Židů)
 - potíže se objevují již v prvních týdnech života
 - projevuje se zvracením, průjmy a celkovým neprosíváním novorozence až kachexií; během pár měsíců progreduje v lymfadenopatii a hepatosplenomegalii (vzácně v cholestatický ikterus)
 - objevuje se svalová slabost, 🧴 hypotonie, psychomotorická retardace, postupně dochází ke ztrátě motorických funkcí, spasticitě a rigiditě svalstva; na kůži se mohou vyskytovat xantomy a hnědožluté skvrny
 - asi u poloviny pacientů se na sítnici objevuje tzv. **třešňová skvrna**
 - pacienti většinou umírají do věku 3 let
- **typ B** – **chronické** onemocnění (častěji v jižní Evropě a severní Africe), může se projevit kdykoliv od pozdního dětského věku až do dospělosti
 - většinou se projevuje **splenomegalií** nebo **hepatosplenomegalií** (těžší onemocnění jater je vzácné)
 - často dochází k **retikulonodulární RTG infiltraci plic** související s intersticiálním postižením, které se může projevit v různé míře námahovou dušností
 - dochází také ke zpomalení růstu, opoždění kostní věku a puberty
 - intelekt a nervový systém nebývá postižen
 - dospělí mívají patologický profil lipidů, trombocytopenii a zvýšenou aktivitu jaterních transamináz
 - existují různé závažné formy choroby, většinou s normální délkou života
- **Diagnóza Niemannovy-Pickovy choroby typu A a B:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity kyselé **sfigingomyelinázy** v leukocytech izolovaných z periferní krve nebo kultivovaných kožních fibroblastech; doplňujícím vyšetřením u případů s potvrzenou diagnózou je analýza DNA
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícím vyšetřením je analýza ultrastruktury choriových klků
- **Léčba:** terapie rekombinantním enzymem se připravuje



Chlapec postižený Niemannovou-Pickovou chorobou



Třešňová skvrna



Sfigingolipidózy

Komplexní porucha transportu lipidů

Niemannova-Pickova choroba, typ C: defekt transmembránových proteinů **NPC1, NPC2** – porucha transportu membránových lipidů a cholesterolu (defekt v genu kódujícím protein)

- je charakterizována **hromaděním neestifikovaného cholesterolu v lysozomálním aparátu**
- **typ C** – klinický průběh je různý, projevy se mohou začít manifestovat od narození až do dospělosti, dochází k **systémovému postižení**, nezávisle na neurologickém
 - mezi základní znaky **akutního typu nemoci** patří rychlý postup jaterní poruchy charakterizované těžkým strádáním, selháváním až komatem a výraznou splenomegalií
 - neurologické příznaky jsou minimální - hypotonie
 - smrt nastává kolem 6 měsíců věku
 - u **klasického typu NPC1** je viscerální postižení jako první manifestace onemocnění (mírná hepatosplenomegalie – splenomegalie převyšuje)
 - neurologické příznaky se mohou vyvinout s odstupem několika let – ataxie, prohlubující se mentální retardace, zprvu hypotonie, později spasticita s pyramidovými projevy a epileptické záchvaty; může být též dystonie a vertikální supranukleární oftalmoplegie
 - k **adultnímu typu** onemocnění patří minimální hepatosplenomegalie a schizofrenní syndrom
 - neuroviscerální symptomatologie souvisí s výraznými změnami v histiocytech a neuronech

- **typ NPC2** představuje minoritní komplementární skupinu – příznaky jsou stejné jako u **NPC1**, často se vyskytuje těžké postižení plic
- projevy záleží také na formě onemocnění:
 - **infantilní forma** – rychlejší průběh s přežitím do 5 let
 - **juvenilní forma** – může se manifestovat pozvolna nespecifickými poruchami pozornosti, psaní a zvyšující se neohrabaností, problémy s učením, ataxie, kognitivní dysfunkce, postupný rozvoj dysfagie, dysartie, dystonie, obrna vertikálního pohledu, demence
- nemocní se obvykle dožívají přes 30 let, *adultní forma* se může objevit až po 60. roce života
- **Diagnóza:** opírá se o průkaz relativně specifického střádání v histiocytech dřene kostní (isotropní akumulace fosfolipidů), o průkaz chybějící schopnosti esterifikovat exogenně dodaný LDL cholesterol po jeho endocytóze v lysozomech kultivovaných fibroblastů (nedostatečně esterifikovaný cholesterol je specificky prokázán filipinem ve formě autofluorescentního komplexu); následuje průkaz mutace v *NPC1* genu
 - rozhodující pro diagnózu **NPC2** je průkaz mutace v *NPC2* genu
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s prokázanou diagnózou je možná analýzou kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů
- **Léčba:** terapie není dostupná
- Neexistuje specifická léčba, probíhají pokusy s transplantací kostní dřene a splenektomií a studie s využitím lidského rekombinantního enzymu.

Odkazy

Související články

- Lipidózy
- Tesaurismózy

Zdroje

- FERNANDES, John. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 1. vydání. Praha : Triton, 2008. s. 576–580. ISBN 978-80-7387-096-6.