

# 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.

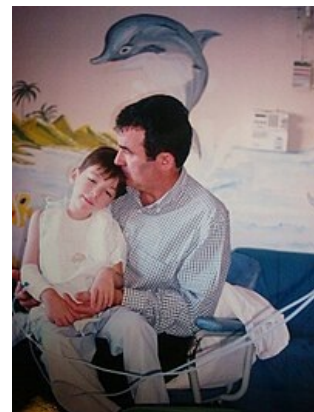
Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění **typu A, B, C**, které se liší metabolickou poruchou – **deficit kyselé sfigingomyelinázy** (typ A, B) vs. **porucha transportu lipidů** (typ C).

**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 neestrukturizovaného 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.