

Zriedkavé lyzozómové ochorenie – Niemannova-Pickova choroba typ C

MUDr. Miriam Kolníková¹, doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.¹, RNDr. Ivan Chalupa, PhD.²

¹Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

²SAV, Bratislava

Niemannova-Pickova choroba typ C (NPC) je zriedkavé autozomálne recesívne neuroviscerálne ochorenie zo skupiny lyzozómových porúch, zapríčinené defektom v lipidovom metabolizme. Najčastejšou formou je neskorá detská a juvenilná forma NPC. Diagnóza je založená na stanovení akumulácie voľného cholesterolu v lyzozómoch a na redukcii cholesterolovej esterifikácie vo fibroblastoch (Filipínový test). Ochorenie je podmienené mutáciou génu NPC1 (95 %) a NPC2 (4 %). V liečbe sa uplatňuje miglustat na princípe redukcie patologického substrátu s cieľom zastaviť progresiu ochorenia.

Kľúčové slová: Niemannova-Pickova choroba typ C, mutácie NPC1 a NPC2, substrát redukujúca liečba (SRT).

A rare lysosomal disease – Niemann-Pick disease type C

Niemann-Pick disease type C (NPC) is a rare autosomal recessive neurovisceral disease from the group of lysosomal disorders caused by a defect in lipid metabolism. The most common forms are late-infantile and juvenile NPC. The diagnosis is based on the assessment of build-up of free cholesterol in lysosomes and the reduction in cholesterol esterification in fibroblasts (Filipin test). The disease is caused by mutations in the NPC1 (95 %) and NPC2 (4 %) genes. The treatment employs miglustat aimed at reducing the pathological substrate in order to stop the progression of the disease.

Key words: Niemann-Pick disease type C, NPC1 and NPC2 mutations, substrate reduction therapy (SRT).

Neurol. prax 2009; 10 (6): 377–378



videozáznam ku kazuistike na
www.neurologiepropraxi.cz

Zoznam skratiek

NPC – Niemannova-Pickova choroba

CNS – centrálny nervový systém

PCR – polymerázová reťazová reakcia

EEG – elektroencefalografia

DK – dolné končatiny

CT – počítačová tomografia

STR – substrát redukujúca liečba

HSV2 – herpes simplex virus typ 2

Úvod

Uvádame kazuistiku zriedkavého neurodegeneratívneho ochorenia: „lipid storage disease“ – Niemannova-Pickova choroba typ C, zapríčineného genetickým defektom v lipidovom transporte. Je rozdiel medzi Niemannovou-Pickovou chorobou typ A a B (B je miernejší variant s dlhším prežívaním), kde je porucha enzýmu sfingomyelinázy, a typom C (porucha v lipidovom transporte) so značnou klinickou heterogenitou. Ochorenie sa vyskytuje od novorodeneckého veku až po do-

spelosť. Neskorá detská a juvenilná forma NPC sú najčastejšie (tvoria 60–70%). V klinickom obraze dominuje ataxia, kognitívne poruchy, strácajú sa jemné pohybové zručnosti (problémy s písaním) a objavuje sa dysartria. Stav sa postupne zhoršuje, vzniká akčná dystónia, kataplexia a dysfágia. Vertikálna supranukleárna oftalmoplégia je pre rozvinuté ochorenie patognomická. Variabilná je hepatosplenomegália a asi v polovici prípadov sú prítomné epileptické záchvaty. Hlavným prejavom adultnej formy je psychóza a demencia, ostatné znaky sú fakultatívne. Rutinné laboratórne vyšetrenia sú v norme vrátane hladín cholesterolu (Grau et al., 2003).

Etiológia ochorenia nie je jasne definovaná. Predpokladá sa porucha cholesterolovej homeostázy a intracelulárneho transportu cholesterolu, čím vzniká akumulácia neesterifikovaného voľného cholesterolu a glykosfingolipidov v endozomálnom a lyzozomálnom systéme mnohých tkanív vrátane mozgu. Isté oblasti CNS sú vý-

razne citlivejšie a viac postihnuté (Purkyňove bunky), od čoho sa odvíja i priebeh choroby.

Diagnostika ochorenia je založená na klinickom obraze, kde v náteroch z kostnej drene je významná prítomnosť pevných buniek a „sea blue“ histicytov (čo svedčí pre „strádavé ochorenie“). Pre určenie diagnózy je rozhodujúci dôkaz intracelulárnej akumulácie neesterifikovaného cholesterolu v lymfocytoch a meranie cholesterolovej esterifikácie vo fibroblastoch (Filipínový test). Pri DNA analýze je prítomný nález mutácie NPC1 génu, 18q11 (95 % = pacientov) a NPC2 génu, 14q24.3 (4 % pacientov). NPC1 gén kóduje veľký membránový glykoproteín a NPC2 malý lyzozómový proteín, pričom ich vzájomná funkcia nie je presne objasnená. (Grau et al., 2003; Imrie et al., 2007; Vanier, 1999).

Kazuistika

Uvádame prípad 19-ročného pacienta, pôrod a popôrodná adaptácia boli v norme, p.h.m. 3 050 g, nie je údaj o hyperbilirubinémii,

krátko po narodení rehabilitoval pre tortikolis, ďalší psychomotorický vývoj bol v norme. V predchorobí od 11. roku bol sledovaný hematológom pre splenomegáliu (dávaná do súvisu s bližšie nešpecifikovanou infekciou).

Vo veku 12 rokov bol prijatý na našu kliniku po solitárnej poruche vedomia bez kŕčov. V objektívnom náleze boli známky lézie pyramídovej dráhy na dolných končatinách. Psychologické vyšetrenie popisuje organicitu v zmysle oslabenej vizuopercepcie. V EEG zápise bola pomalá základná aktivita, bez špecifických grafoelementov. MRI mozgu bolo v norme, ale pre prítomnú likvorovú pozitivitu PCR pre HSV typ 2 bol následne preliečený virostatikami (po liečbe nález v likvore upravený). Stav sme hodnotili ako možnú herpetickú meningoencefalitídu a odporučili sme liečbu antiepileptikami, ktorá bola po roku vysadená.

Po dvoch rokoch od prvého záchvatu sa objavili náhle poklesy hlavy charakteru atonických záchvatov s EEG nálezom hrotov a komplexov hrotu a vlny frontálne obojstranne s rýchlou generalizáciou. V objektívnom náleze dominovalo spomalené psychomotorické tempo, dysartria, kvadruhyperreflexia, pretrvávajú pozitívne pyramídové javy na DK. Opakované vyšetrenie likvoru a CT mozgu boli v norme. Liečba lamotrigínom zredukovala počet záchvatov.

Po štyroch rokoch sa v objektívnom náleze zväčšuje dysartria, prehlbuje sa cerebelárny syndróm a v psychologickom obraze sú známky deteriorácie inelektu. Na MRI mozgu je difúzna kortikálna atrofia a atrofia štruktúr zadnej jamy. Pre podozrenie na neurodegeneratívne ochorenie bol vykonaný skrining vrodených porúch metabolizmu a vyšetrenie kostnej drene, ktoré ukazuje prítomnosť penovitých buniek a „sea-blue“ histiocytovej. Neskôr v ÚDMP v Prahe bola dokončená diagnostika s potvrdením NPC. DNA analýza ukázala nález združenej mutácie c.808delC (p.V270SfsX39) a c2861c (p.S9542) v géne NPC1, čím sa geneticky potvrdila diagnóza Niemannovej-Pickovej choroby typu C. Na základe predbežných výsledkov randomi-

zovanej štúdie 29 pacientov s touto diagnózou liečených miglustatom (Zavesca) (prof. Marc Paterson, USA) sme po získaní súhlasu MZ SR začali liečbu aj u nášho pacienta. Efekt dvojročnej liečby je uspokojivý, spomalila sa progresia stavu a t.č. je pacient v dobrej kondícii, samostatne mobilný, navštevuje chránenú dielňu, záchvaty sú pod kontrolou AE a v psychotestoch dosahuje stacionárny nález v dolnom pásme priemeru so známami organicity – nerovnomernými výkonmi a narušenou motorickou koordináciou.

Diskusia

Klinický obraz a priebeh s postupným zhoršovaním, ktoré trvalo 4 roky od prvých príznakov, predovšetkým zmeny kognície a vývoj neurologickéj symptomatológie – cerebelárny syndróm, poukazovali jednoznačne na progresívne ochorenie. Diagnostiku komplikoval výskyt pozitivitu PCR pre HSV2 v likvore. Významným nálezom bola prítomnosť strádavých buniek v kostnej dreni (Niemann-Pickove bunky), ktoré sú prítomné tiež pri Niemannovej-Pickovej chorobe typu A a B a iných patologických stavoch. Vyšetrenie kože elektrónovou mikroskopiou potvrdilo známky neuroaxonálnej dystrofie v axónoch nemyelinizovaných nervoch, čo je nález kompatibilný s NPC. Ostatné vyšetrenia prebehli na úrovni fibroblastov a Filipínového testu v Lyone (M. T. Vanier). DNA analýza bol potvrdený obraz združeného heterozygota, pričom jedna z mutácií – c.808delC (p.V270SfsX39) bola novo popisovaná.

Pacient bol po definitívnom zistení diagnózy navrhnutý na liečbu miglustatom. Na nej je t.č. 2 roky, celkovo dominuje dysartria, ataxia postoja a chôdze s kvadruhyperreflexiou a známami dystonie. V neurologickom a psychologickom obraze nie je podstatné zhoršovanie.

Liečba miglustatom využíva princípy redukcie patologického substrátu (SRT – substrate reduction therapy). Učinná látka je inhibítor a znižuje glykolipidovú biosyntézu. Zložením patrí medzi malé molekuly iminocukru, môže prechádzať hematoencefalickou bariérou, re-

verzibilne inhibuje glukozylceramidovú syntézu a tým znižuje akumuláciu patologických substrátov. Liečba je taktiež podávaná pri Gaucherovej chorobe typ I a III. (Patterson et al., 2007; Wraith and Imrie, 2007).

Kazuistikou sme chceli uviesť výskyt zriedkavého ochorenia zo skupiny „strádavých chorôb“ Niemannovej-Pickovej choroby typu C, jej charakteristiku a rozdiel od iných sfingolipidóz, kde sa ukladajú sfingolipidy v nervových bunkách, bunkách retikuloendotelového systému a ostatných orgánov. Z našich skúseností vieme, že za každým ochorením, ktoré vzniklo u dovtedy zdravých detí, kde je prítomný regres psychomotorických schopností a neurologická symptomatológia, treba aktívne hľadať dedičnú metabolickú poruchu. V našom prípade sme mohli začať s práve skúšanou liečbou na princípe SRT, ktorá, ako sa ukazuje, môže priaznivo ovplyvniť priebeh ochorenia.

Podakovanie za pomoc pri diagnostike:

MUDr. O. Mažáryovej a MUDr. O. Zedníčkovej
z OHT DFNSP, Bratislava,
prof. MUDr. M. Ellederovi, CSc.
a RNDr. L. Dvořákovéj z ÚDMP Praha.

Literatúra

1. Grau AJ, Weisbrod M, Hund E, Harzer K. Morbus Niemann-Pick Type C. *Nervenarzt* 2003; 10: 900–905.
2. Imrie J, Dasgupta S, Besley GTN, Harris C, Heptinstall L, Knight S, Vanier MT, Fensom AH, Ward C, Jacklin E, Whitehouse C, Wraith EJ. The natural history of Niemann-Pick disease type in the UK. *J. Inherit Metab Dis* 2007; 30: 51–59.
3. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomized controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 765–772.
4. Vanier MT, Lipid Changes in Niemann-Pick Disease Type C Brain: Personal Experience and Review of the Literature. *Nerochemical Research*, 1999; 24(4): 481–489.
5. Wraith JE, Imrie J. Understanding Niemann-Pick disease type C and its potential treatment. Blackwell Publishing Co.: Malden, 2007: 1–36.

MUDr. Miriam Kolníková

Klinika detskej neurológie LF UK
Detská fakultná nemocnica s poliklinikou
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kolnikova@dfnsp.sk

Jiří Beran a kol.: LÉKAŘSKÁ PSYCHOLOGIE V PRAXI

Psychologickým základem vzťahu medzi lekárom a pacientom je špecifická vzájomná emočná väzba, ktorá má byť v zájmu oboch strán pozitívne ladená a dostatečne silná. Vytvoriť a udržať takový vzťah je pro lekáre veľice náročným úkolem, ktorému se nevyhýbají ani rizika nezdaru. Renomovaný český autor, doc. MUDr. Jiří Beran, CSc., předkládá proto lékařům návody, jak odstranit nedostatky, kterých se dopouští například v otázkách týkajících se informování pacientů o povaze zjištěných poruch zdraví, o zvolených léčebných postupech a průběhu nemoci apod. Radí, jak těmto nepřijemnostem předějit.

Grada 2009, ISBN: 978-80-247-1125-6, kat. číslo 1959, 144 s.

OBJEDNÁVAJTE NA: Grada Slovakia s r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, fax: 02/ 5564 5289, e-mail: grada@grada.sk



www.grada.sk