

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. pro praxi 2009; 10(6): 394–395

Zoznam skratiek:

NCP – 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

Uvádzame 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

Uvádzame prípad 19-ročného pacienta, pôrod a popôrodná adaptácia boli v norme, p.hm. 3050 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 vizuopercepce. 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 zvyrazňuje dysartria, prehĺbuje sa cerebelárny syndróm a v psychologickom obraze sú známky deteriorácie intelektu. 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“ histiocytov. Neskôr v ÚDMP v Prahe bola dokončená diagnostika s potvrdením NPC. DNA analýza ukázala nález združenej mutácie c.808delC (p.V270SfsX39) a c.2861C (p.S9542) v géne NPC1, čím sa geneticky potvrdila diagnóza Niemannovej-Pickovej choroby typu C. Na základe predbežných výsledkov randomizovanej 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 známkami 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 neurologickej symptomatológie – cerebelárny syndróm, poukazovali jednoznačne na progresívne ochorenie. Diagnostiku komplikoval výskyt positivity 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 analýzou bol potvrdený obraz združeného heterozygota, pričom jedna z mutácií – c.808delC (p.V270SfsX39) bola novo popísaná.

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 znakmi dystonie. V neurologickom a psychologickom obraze nie je podstatné zhoršovanie.

Liečba miglustatom využíva princípy redukcie patologického substrátu (SRT – substrate reduction therapy). Účinná látka je inhibítor a znižuje glykolipidovú biosyntézu. Zložením patrí medzi malé molekuly iminocukru, môže prechádzať hematoencefalickou bariérou, reverzibilne 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. Dvořákovej 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. Inher. 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, Neurochemical 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*
