

:: Νόσος Niemann-Pick τύπου C

Αριθμός Orphanet: 646

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Niemann-Pick τύπου C (εντελώς διαφορετική από τους τύπους A και B) είναι μια σύνθετη λυσοσωμική λιπιδώση που έχει ως αποτέλεσμα την ηπατοσπληνομεγαλία και την προοδευτική νευρολογική συμμετοχή. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός είναι περίπου 1/130.000 γεννήσεις. Η κλινική εικόνα είναι εξαιρετικά ετερογενής, η ηλικία έναρξης κυμαίνεται από την περιγεννητική περίοδο έως και την ηλικία των 50 ετών ή και περισσότερο. Έχουν περιγραφεί (σπάνια), περιπτώσεις εμβρυικού ύδρωπα. Στο 40% των περιπτώσεων, η νεογνική περίοδος χαρακτηρίζεται από ηπατοσπληνομεγαλία που συνδέεται με παρατεταμένο χολοστατικό ίκτερο, που συνήθως υποχωρεί αυτόματα, ή μερικές φορές εξελίσσεται σε ραγδαία θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Η εντόπιση της ηπατομεγαλίας ή / και της σπληνομεγαλίας στο παιδί είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα, το οποίο μπορεί να παραμείνει η μοναδική εκδήλωση, για ένα χρονικό διάστημα η διάρκεια του οποίου ποικίλει εξαιρετικά, πριν από την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων. Η ηλικία έναρξης αυτών των συμπτωμάτων και της εξέλιξής τους θα καθορίσει το βαθμό της σοβαρότητας της νόσου. Στη σοβαρή παιδική μορφή (20% των περιπτώσεων), η έναρξη της νευρολογικής συμμετοχής εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 2 με καθυστέρηση των κινητικών ορόσημων και υποτονία, που ακολουθείται από τα πυραμιδικά σημεία. Στις άλλες μορφές, εμφανίζονται πολύ πιο συχνά νευρολογικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν την παρεγκεφαλιδική αταξία και την δυσαρθρία (πολύ συχνή), την καταπληξία (20% των περιπτώσεων), την δυστονία (συχνή), την κάθετη υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία (σχεδόν σταθερή εκδήλωση), τις επιληπτικές κρίσεις (σχετικά συχνές), και συχνά την προοδευτική άνοια, με πρώτη εκδήλωση μεταξύ των ηλικιών 3 και 15 (όψιμη βρεφική και νεανική μορφή, το 60-70% των περιπτώσεων) ή αργότερα (ενήλικη μορφή, 10% των περιπτώσεων, με μεγαλύτερη συχνότητα ψυχιατρικών διαταραχών). Η εξέλιξη χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, με την εμφάνιση προοδευτικής δυσφαγίας, που μπορεί να απαιτήσει τελικά γαστροστομία και συχνά πυραμιδικά σημεία. Η ηπατοσπληνομεγαλία μπορεί να απουσιάζει (10 έως 15% των περιπτώσεων)/ αντιστρόφως, πολύ λίγοι ενήλικοι έχουν περιγραφεί με μόνο μεμονωμένη σπληνομεγαλία. Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Έχουν περιγραφεί δύο συμπληρωματικές ομάδες. Μεταλλάξεις στο γονίδιο *NPC1* (18q11, 57kb, 25 εξόνια) εντοπίζονται στο 95% των οικογενειών. Περισσότερες από 230 μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί, με την πιο συχνή να είναι: I1061T (20% των αλληλομόρφων), P1007A (μη τυπικός φαινότυπος). Η G992W μετάλλαξη είναι χαρακτηριστική της μορφής «Nova Scotia» (προηγουμένως είχε χαρακτηριστεί ως τύπος D). Το γονίδιο *NPC2* (14q24.3, 13.5 Kb, 5 εξόνια) ευθύνεται μόνο σε λίγες οικογένειες (έχουν περιγραφεί 22). Οι πρωτεΐνες NPC1 και NPC2 φαίνεται να παίζουν έναν συνεργικό ρόλο στο ενδο-λυσοσωμικό σύστημα, διευκολύνοντας την ενδοκυτταρική μεταφορά της χοληστερόλης και άλλων μορίων, αλλά η ακριβής λειτουργία τους δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Όποια και αν είναι τα μεταλλαγμένα γονίδια, η χαρακτηριστική κυτταρική βλάβη αφορά στην διαταραχή της ενδοκυτταρικής μεταφοράς της εξωγενούς χοληστερόλης που προέρχεται από την LDL, προκαλώντας συσσώρευση της μη εστεροποιημένης χοληστερόλης στα λυσοσώματα, με καθυστερημένη



επαγωγή των ομοιοστατικών αντιδράσεων της χοληστερόλης. Η διάγνωση επιτυγχάνεται με την πιστοποίηση αυτών των διαταραχών σε καλλιέργειες ινοβλαστών (ιδίως μέσω του «κυτταροχημικού τεστ της Φιλιπίνης). Η σοβαρότητα της βιοχημικής διαταραχής κυμαίνεται μεταξύ ενός «κλασικού φαινότυπο» με έντονα διαταραγμένες αντιδράσεις εστεροποίησης (85% των περιπτώσεων), και μια «μη τυπική μορφή» με μέτρια διαταραχή (15% των περιπτώσεων). Δεν υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ των κλινικών και βιοχημικών ευρημάτων. Οι προγεννητικές διαγνωστικές είναι πιο εύκολες μέσω της μοριακής βιολογίας, αλλά μπορεί επίσης να πραγματοποιηθούν μέσω της κυτταρικής βιολογίας (εκτός από τις οικογένειες με την «μη τυπική μορφή»). Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα διαθέσιμη ειδική θεραπεία. Έχουν δοκιμαστεί παράγοντες μείωσης της χοληστερόλης, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στις νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου. Ωστόσο, πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα έχουν ληφθεί σε μοντέλα ζώων (γάτα και το ποντίκι) με τους αναστολείς της γ συνθετάσης των γλυκολιπιδίων και έχουν οδηγήσει στην έναρξη κλινικών δοκιμών (εν εξελίξει). Η πρόγνωση εξαρτάται από την ηλικία έναρξης των νευρολογικών εκδηλώσεων, με η πρόγνωση να είναι πιο σοβαρή σε περιπτώσεις πρόωρης έναρξης της νευρολογικής συμμετοχής.

Ειδικός εμπειρογνώμων:

- Dr Marie-Thérèse VANIER

Μετάφραση – Επιμέλεια:

- Κοσμά Κωνσταντίνα, MD. Κλινική Γενετίστρια
- Ελένη Μιχελακάκη, PhD. Εθνική Συντονίστρια του Ελληνικού Orphanet

Τελευταία ενημέρωση: Νοέμβριος 2006

Μετάφραση: Ιούλιος 2014



Το έγγραφο αυτό αποσκοπεί στην παροχή πληροφοριών. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να υποκαταστήσει την Ιατρική φροντίδα που παρέχεται από ειδικούς επιστήμονες και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν βάση για τη διάγνωση ή θεραπεία.



Βρείτε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασθένεια στο www.orpha.net 2