

## :: Niemann-Pickova choroba typ C

Orpha číslo: ORPHA646

### Prehľad

Niemann-Pickova choroba typ C (kompletne odlišná od typu A a B) je komplex lyzozomálnych lipidóz vedúcich k hepatosplenomegálii, s progresívnym neurologickým poškodením. Odhadovaná prevalencia je približne 1:130 000 živo narodených detí. Klinický obraz je extrémne heterogénny, vek začiatku ochorenia varíruje medzi perinatálnym obdobím a 50-tym aj neskorším rokom života. Vzácné boli popísané aj prípady fetálneho hydropsu. V 40% prípadov, v novorodeneckom období je typicky prítomná hepatosplenomegália asociovaná s prolongovanou cholestatickou žltáčkou, ktorá zvyčajne spontánne regreduje, ale niekedy rapídne progreduje do fatálneho zlyhania pečene. Nález hepato- alebo splenomegálie u dieťaťa je veľmi častým znakom, ktorý môže ostať izolovaný rôzne dlhý čas pred začiatkom neurologických symptómov. Vek v čase objavenia sa týchto symptómov a ich vývoj determinuje mieru závažnosti ochorenia. Pri ťažkých formách (20% prípadov) dochádza u detí k začiatku neurologických príznakov už pred druhým rokom života, s oneskorením motorického vývoja s hypotóniou a následne s pyramídovými príznakmi. Pri ostatných formách, ktoré sa vyskytujú oveľa častejšie, medzi typické neurologické príznaky patria: cerbelárna ataxia a dyzartria (veľmi časté), kataplexia (20% prípadov), dystónia (časté), vertikálna supranukleárna oftalmoplégia (takmer konštantne), záchvaty (relatívne časté), a často progresívna demencia so začiatkom medzi 3 a 15 rokom (neskorá infantilná a juvenilná forma, 60-70% prípadov) alebo neskôr (adultná forma, 10% prípadov, s vysokou frekvenciou psychiatrických porúch). Vývoj je ďalej poznačený zhoršovaním sa neurologických príznakov, s objavením sa progresívnej dysfágie, ktorá môže nakoniec vyžadovať gastrotómiu, a častými pyramídovými príznakmi. Hepatosplenomegália ako príznak môže chýbať (10-15% prípadov), naopak, izolovaná splenomegália bola popísaná u veľmi malého počtu dospelých. Prenos je autozómovo recesívny. Uvádza sa dve komplementárne skupiny ochorenia. *NPC1* gén (18q11, 57Kb, 25 exónov) je mutovaný v 95% rodín. Doteraz bolo identifikovaných viac ako 230 mutácií, medzi najčastejšie patria: 11061T (20% alel), P1007A (s variabilným fenotypom). Mutácia G992W sa typicky vyskytuje v kanadskej provincii Nova Scotia (skôr opísaná ako typ D). *NPC2* gén (14q24.3, 13.5 Kb, 5 exónov) sa zapája iba v malom počte rodín (22 popísaných). Zdá sa, že úloha *NPC1* a *NPC2* proteínov v endo-lyzozomálnom systéme je synergistická v zmysle uľahčenia intracelulárneho transportu cholesterolu a iných molekúl, ale ich presná funkcia ešte nie je stanovená. Nezávisle od mutovaného génu, charakteristickým poškodením bunky je zhoršenie intracelulárneho transportu exogénneho cholesterolu závislého od LDL, čo spôsobí hromadenie neesterifikovaného cholesterolu v lyzozómoch a oneskorenie indukcie cholesterolových homeostatických reakcií. Diagnóza sa stanoví verifikovaním týchto anomálií na kultúre fibroblastov (špeciálne pomocou cytochemického „filipine“ testu). Miera závažnosti biochemického defektu kolíše medzi „klasickým fenotypom“ s výrazne zhoršenými esterifikovanými reakciami (85% prípadov) a „variantom“ so stredným poškodením (15% prípadov). Korelácie medzi biochémiou a klinickým obrazom nie sú priamočiare. Prenatálna diagnostika je dostupná pomocou metód molekulovej biológie, menej často pomocou bunkovej biológie (s výnimkou „variant“ rodín). Špecifická liečba ochorenia doteraz nie je k dispozícii. Boli testované viaceré látky na zníženie cholesterolu, ale nemali efekt na neurologickú stránku ochorenia. Nádejné výsledky sa však dosiahli na zvieracích modeloch (mačky a myši) s inhibítorom glykolipidovej syntézy a viedli k začiatku klinickej štúdie (stále prebiehajúcej). Prognóza závisí od veku v čase neurologickej manifestácie, s ťažšou prognózou v prípadoch skorého začiatku neurologických príznakov.

Odborný recenzent :

- Dr Marie-Thérèse VANIER

Posledná úprava : November 2006

Preklad : December 2012, MUDr. Barbora Balažiová



Tento dokument slúži len pre informačné účely. Jeho cieľom nie je nahradiť lekársku starostlivosť kvalifikovanými odborníkmi a údaje v ňom uverejnené by nemali byť východiskom diagnostiky a liečby.



Find more information on the disease and associated services on [www.orpha.net](http://www.orpha.net)