

dobně patogenní. Druhá nalezená varianta c.872G>A (p. R291H) byla již dříve popsána a je uvedena v databázi mutací jako patogenní. Základní biochemické vyšetření bylo bez nálezu hepatopatie a ukázalo jen mírné změny v lipidovém profilu – zvýšené TAG 2,46 mmol/l (norma 0,45–1,70), normální LDL-cholesterol 2,40 mmol/l (norma do 3,00 mmol/l) a lehce snížený HDL-cholesterol 0,82 mmol/l (norma 1,00–2,10 mmol/l). V krevním obraze byla přítomna pouze mírná trombocytopenie $142 \cdot 10^9/l$ (norma $150–400 \cdot 10^9/l$), bez leukopenie.

V objektivním neurologickém nálezu nelze vyloučit lehkou polyneuropatii (kvadruhyporeflexie, mírné oslabení polohocitu a vibračního citu na dolních končetinách); jinak je objektivní neurologický nález v pásmu normy. Elektromyografie ukázalo normální parametry motorického a senzitivního vedení včetně latencí F vln bilaterálně, a tedy neprokázalo známky polyneuropatie na dolních končetinách. Spirometrie ukázala normální plicní objemy a křivka průtok-objem (F-V křivka) byla bez obstrukce a nerestriktivního charakteru. Vyšetření difúzní kapacity plic (DLCO) změřilo hodnoty na hranici normy až mírného snížení (83 % normy). Rentgenový snímek hrudníku byl bez ložisek či infiltrace v plicním parenchymu; pleurální dutiny bez volné tekutiny a srdeční stín nerozšířen, malý oběh bez městnání. Denzitometrické vyšetření zdokumentovalo sníženou kostní denzitu v oblasti páteře vzhledem k věku (Z skóre -2,3). Ultrasonografické vyšetření břicha našlo celkově zvětšená játra (v AP projekci přes 180 mm) s homogenním parenchymem. Slezina byla zvětšena, zasahující výrazně pod dolní pól levé ledviny, o velikosti cca 205 × 65 mm, a s homogenním parenchymem. Fibroelastografie jater byla v pásmu normy (3,1 kPa). Pomocí metody CAP (Controlled Attenuation Parameter) byla hodnocena neinvazivní kvantifikace jaterní steatózy, která vyšla v pásmu těžší jaterní steatózy v kontrastu s ultrasonografickým nálezem (CAP 299 dB/m, norma pod 215).

Klinické projevy

Niemann-Pickovu chorobu typu A/B (NPA/B) řadíme mezi lysozomální stádavá dědičná metabolická onemocnění. Zatímco

Niemann-Pickova nemoc typu C je způsobena poruchou transportu lysozomálního neesterifikovaného cholesterolu přes lysozomální membránu, tak NPA/B je zapříčiněna poruchou funkce lysozomálního enzymu kyselá sfingomyelináza. Nemoc představuje klinicky velmi heterogenní neuroviscerální degenerativní onemocnění, které se může manifestovat kdykoli od novorozeneckého věku až po pozdní dospělost. Dědičnost je autozomálně recesivní a vyskytuje se panetnický. V naší populaci činí výskyt přibližně 1 : 300 000, ale její mírné formy budou jistě poddiagnostikovány (1, 2).

Klinické projevy choroby musíme brát jako spektrum příznaků od nejtěžších forem s nástupem v novorozeneckém věku až po velmi mírnou formu s oligosymptomatickým průběhem a nástupem v pozdním dospělém věku. Těžká forma označována jako typ A (NPA) je charakterizována jako závažné akutní neuronopatické onemocnění s nepříznivou prognózou, která obvykle vede k úmrtí dítěte před 3. rokem věku. Naopak mírnější non-neuronopatická chronická forma, typ B (NPB), má nástup obtíží od batolecího věku po dospělost a má velmi pozvolný a progredující průběh. Meziformou je typ NPA/B, který začíná v dětském věku a má chronický průběh, ale vykazuje mírné neurologické postižení (hypotonie, hyporeflexie, kognitivní dysfunkce) a vede k předčasnému úmrtí v adolescentním nebo časném dospělém věku (1, 3).

Mezi typické klinické příznaky u pacientů s NPB patří zejména splenomegalie a případně hepatomegalie. Objem sleziny může dosahovat až 10násobků normy zdravých osob. Fibroelastografické vyšetření jater v pozdějším věku dokumentuje cirhotické změny parenchymu. Aktivita jaterních enzymů je normální nebo mírně zvýšená. Stádání v plicním parenchymu vede k progredující restriktivní plicní poruše. Rentgenové nebo HRCT vyšetření hrudníku ukáže v pozdějším věku intersticiální plicní proces s retikulonodulárním vzorem se zvýrazněním interlobulárních sept; jsou popisovány stíny charakteru mléčného skla a kalcifikace v bazálních, později i v horních plicních polích. Spirometrie a vyšetření difúzní kapacity plic vykazuje patologické nálezy. Ojediněle je popisováno i srdeční postižení,

zejména srdečních chlopní. Pacienti popisují i subjektivní obtíže, jako zvýšenou únavu a bolesti kloubů. Běžně jsou přítomny hematologické nálezy, především trombocytopenie, event. anémie nebo leukopenie, na podkladě funkční poruchy v kostní dřeni a slezině. Neurologické postižení necharakterizuje NPB chorobu, ale u některých pacientů byla popsána demyelinizační polyneuropatie, poruchy učení, psychiatrické obtíže nebo opoždění vývoje. Na očním pozadí je výjimečně nález tzv. „třešňové skvrny“. Při manifestaci onemocnění v dětském věku je popisováno zpomalení růstu s opožděním kostního věku. U dospělých pacientů může být přítomna osteopenie až osteoporóza (3, 4, 5).

Mezi život ohrožující komplikace patří ruptura sleziny, krvácení, kardiální nebo respirační selhání, jaterní selhání na podkladě progredující jaterní cirhózy.

Primárním patobiochemickým mechanismem na podkladě deficitu enzymu kyselá sfingomyelináza je stádání komplexních molekul, zejména sfingomyelinu, v lysozomech s tvorbou pěníných makrofágů ve slezině, plicím parenchymu, játrech, mozku a zejména kostní dřeni (Niemann-Pickových buněk) (Obr. 1). Sekundárně je popisována i porucha membránového lipidového metabolismu se zvýšenou hladinou triacylglyceridů, LDL-cholesterolu a naopak snížením HDL-cholesterolu (1).

Diagnostika

Ke správné diagnóze nás navede kombinace klinických příznaků a laboratorních nálezů, jako jsou zejména spleno- a/nebo hepatomegalie, případně s plicním postižením a s abnormálním lipidovým spektrem a trombocytopenií, event. anémií. Nespecifickým screeningovým vyšetřením je stanovení aktivity chitotriosidázy v krvi, která bývá zvýšená u různých lysozomálních stádavých onemocnění spojených s aktivací monocytomakrofágového systému (např. Gaucherova choroba, Niemann-Pickova choroby typu A, B i C, některé z oligosacharidózy, cystinóza...)

Z důvodu hepatomegalie a event. mírné hepatopatie bývá někdy provedena biopsie jater, kde mohou být popsány fibrotické až