

Náhodný nález splenomegalie jako hlavní příznak vedoucí k diagnóze Niemann-Pickovy choroby typu B u dospělého pacienta

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.¹, MUDr. Alena Kopecká²

¹Metabolické centrum Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Praktický lékař pro dospělé, Praha

Niemann-Pickova choroba typu B (NPB) představuje vzácnou dědičnou metabolickou chorobu, která má velmi široké spektrum příznaků s různým věkem nástupu a tíží. Přesná diagnostika je založena na enzymologickém a současně genetickém vyšetření. V současné době je již dostupná specifická léčba pomocí enzymové substituční terapie olipudázou alfa. V tomto článku prezentujeme dospělého pacienta s náhodným nálezem splenomegalie, u kterého byla následně potvrzena diagnóza NPB.

Klíčová slova: Niemann-Pickova choroba, splenomegalie, kyselá sfingomyelináza, suchá krevní kapka.

A random finding of splenomegaly as the main symptom leading to the diagnosis of Niemann-Pick type B disease in an adult patient

Niemann-Pick disease type B (NPB) is a rare inherited metabolic disease that has a very wide spectrum of symptoms with different ages of onset and severity. Accurate diagnosis is based on an enzymological and genetic examination. Currently, a specific treatment using enzyme replacement therapy with olipudase alfa is already available. In this article, we present an adult patient with a random finding of splenomegaly, in whom the diagnosis of NPB was subsequently confirmed.

Key words: Niemann-Pick disease, splenomegaly, acid sphingomyelinase, dry blood spot.

Kazuistika

V necelých 40 letech je dospělý muž, který byl do té doby bez závažnějších zdravotních problémů, vyšetřován pro bolest v oblasti třísel. Byl odeslán na urologii, kde bylo provedeno ultrasonografické vyšetření břicha, na kterém byla popsána splenomegalie a mírná hepatomegalie. Následné hematologické vyšetření prokázalo trombocytopenii ($105 \dots 137 \cdot 10^9/l$ (norma $150-400 \cdot 10^9/l$) a leukopenie $3,69 \cdot 10^9/l$ (norma $4,1-10,2 \cdot 10^9/l$). Pacient zpětně uvedl, že intermitentně trpí na epistaxe při rhinitidách a v dětství měl opakované bronchitidy. Praktickou lékařkou bylo vysloveno podezření na dědičné metabolické onemocnění ze skupiny lysozomálních strádavých chorob

a byl odeslán vzorek suché krevní kapky, kde enzymologické vyšetření ukázalo sníženou aktivitu kyselé sfingomyelinázy. Pacient byl odeslán do Metabolického centra KPDPM VFN, kde byl na základě kontrolního enzymologického vyšetření v leukocytech a následného genetického vyšetření potvrzen deficit kyselé sfingomyelinázy. Na základě klinického průběhu onemocnění, zbytkové enzymatické aktivity, genotypu a profilu sfingosinfosforylcholinů byla diagnóza uzavřena jako typ B Niemann-Pickovy choroby. Aktivita kyselé sfingomyelinázy v leukocytech činila $0,41 \text{ nmol/h/mg}$ při normě v rozmezí $2,22-11,70 \text{ nmol/h/mg}$. Sérová koncentrace sfingosinfosforylcholinu byla v normě – $87,8 \text{ nmol/l}$ (norma $5,0-160,0$

nmol/l), naopak sfingosinfosforylcholinu 509 byla výrazně zvýšená – $1890,3 \text{ nmol/l}$ při normě $18,0-70,0 \text{ nmol/l}$. Aktivita chitotriosidázy v séru byla $84,9 \text{ nmol/h/ml}$, tedy při horní hranici normy do $89,0 \text{ nmol/h/ml}$. Sekvenování genu SMPD1 pro kyselou sfingomyelinázu našlo 2 mutace v heterozygotním stavu. V případě první mutace se jednalo o delecí 4 nukleotidů a inserci 7 nukleotidů, což vede k delecí 2 aminokyselinových zbytků a inserci 3 aminokyselinových zbytků do proteínového řetězce bez posunu čtecího rámce – p. Asp222_Cys223delinsThrTrpSer (p. D222_C223delinsTWS). Tato varianta nebyla dosud popsána, nicméně na základě predikčních programů je hodnocena jako pravděpo-

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 stádává 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 sfingomyelinázy. 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. Stádávání 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 sfingomyelinázy je stádávání 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

cirhotické změny a pěnivé struktury lysomů Kupferových buněk. Z hematologické indikace trombocytopenie, eventuálně anémie, a splenomegalie může být provedena biopsie kostní dřeně, kde jsou popisovány charakteristické pěnivé Niemann-Pickovy buňky (Obr. 1).

Všechny tyto nálezy by nás následně měly vést ke specifickému vyšetření aktivity enzymu kyselé sfingomyelinázy, která je dostupná v izolovaných leukocytech na našem pracovišti. Nově je enzymologii možné realizovat i ve vzorku suché krevní kapky, což odbourá komplikace transportu materiálu a může posloužit jako snadno dostupné screeningové vyšetření i v ordinaci praktických lékařů.

Definitivní potvrzení diagnózy je založeno na průkazu 2 patogenních variant molekulárně genetickým vyšetřením genu SMPD1, který kóduje enzym kyselou sfingomyelinázu. Jsou známy mutace charakteristické pro mírně postižení s nástupem obtíží v pozdním věku. Dostupné je i prenatální genetické vyšetření ze vzorku choriových klků nebo amniocytů. Novorozenecký screening na NPB není v České republice realizován.

V rámci diferenciální diagnostiky je nutné odlišit hematologická onemocnění, zejména malignity jako jsou leukémie s nálezy hepato/splenomegalie a pancytopenie.

LITERATURA

- Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):237-47.
- Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupětová H, et al. Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(2):203-27.
- Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *BJ Mol Genet Metab.* 2012;107(3):526-33.
- Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
- Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *McGovern M. Mol Genet Metab.* 2019;126(2):98-105.
- McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2017;19(9):967-974.
- Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):88-97.

Pacienti s NPB mohou být chybně vedeni pod diagnózami různých intersticiálních plicních chorob, jaterních onemocnění s fibroticko-cirhotickými změnami (např. infekční etiologie – EBV, hepatitidy, CMV, nebo v důsledku abusu alkoholu). Mnohá jiná dědičná metabolická onemocnění mohou mít podobné klinické i laboratorní nálezy – např. Gaucherova choroba, Niemann-Pickova choroba typu C, jaterní glykogenózy, mukopolysacharidózy, oligosacharidózy – GM₂ – gangliosidóza, která jsou však jednoznačně odlišitelná pomocí specifických enzymologických a/nebo genetických vyšetření (6).

Léčba

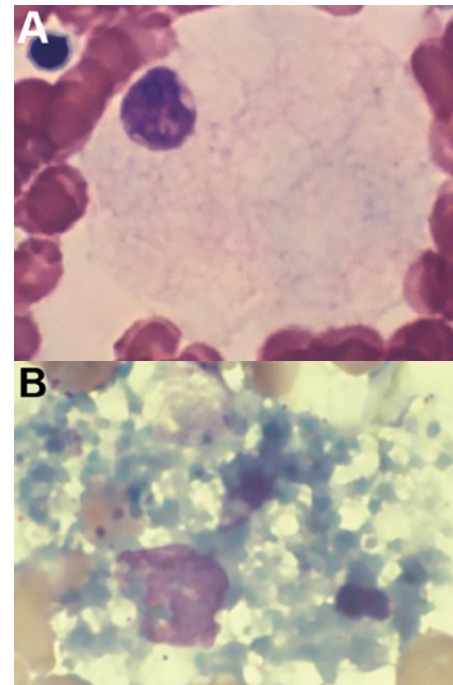
Dosud byla dostupná pouze symptomatická léčba, která zahrnovala, podle tíže různých příznaků – splenektomii, transfuze, oxygenoterapii, léčba antilipidemiky, prevence osteoporózy.

Nově je dostupná léčba na bázi enzymové substituční terapie pomocí rekombinantního enzymu sfingomyelinázy, která se aplikuje intravenózně (preparát olipudáza alfa) a zlepšuje prognózu u pacientů (7).

Závěr

Článek prezentuje případ náhodného nálezu splenomegalie u dospělého muže, která byla hlavním příznakem vedoucím ke správné diagnóze lysozomálního stá-

Obr. 1. Cytologický obraz lysozomálního stádkání v makrofázích v nátěru kostní dřeně u pacienta s Niemann-Pickovou chorobou typu A/B; a) pěnivá buňka, b) makrofág s významným podílem ceroidu na lysozomálním stádkání (blíží se obrazu Sea blue histiocyte) (S laskavostí poskytla MUDr. Helena Hůlková, Ph.D., 1. LF UK a VFN v Praze)



dávého onemocnění – Niemann-Pickovy choroby typu B, u něhož je v současné době již dostupná specifická léčba.

Článek vznikl za podpory Výzkumného záměru RVO VFN64165.