

SEMINARSKI RAD

Niemann-Pickova bolest

Sadržaj:

Uvod.....	1
Katabolizam sfingolipida.....	1
Niemann-Pick.....	2
Klinička slika.....	2
Dijagnoza.....	3
Liječenje.....	4

Istraživanja

Niemann-Pick tip C kao uzrok pogoršanja intelektualnog i neurološkog razvoja u djetinjstvu.....	4
Profil kognitivnog oštećenja kod odraslih pacijenata sa NP tip C.....	5
Zaključak.....	5
Prilozi.....	6
Reference.....	10

Uvod

Složene masti ili lipidi su bitni sastojci ćelija, gdje zajedno s proteinima čine gradivne supstance ćelijske citoplazme, membrane kao i pojedinih ćelijskih organela. Dijelimo ih u tri grupe: glicerofosfatidi, sfingolipidi i izoprenoidni lipidi.

Sfingolipidi se razlikuju od glicerolfosfatida po tome što mjesto glicerola u molekulima sadrže nezasićeni dugolančani dvohidroksilni aminoalkohol- sfingozin. Sfingozin sadrži 18 C-atoma. Na prvom i trećem C-atomu nalaze se OH, a na drugom C- atomu amino-grupa. Dvostruka veza je između četvrtog i petog C- atoma.

Osnovna gradivna jedinica sfingolipida je jedinjenje sfingozina i dugolančane masne kiseline. Masna kiselina i sfingozin su povezani N- acil vezom, a jedinjenje nosi naziv ceramid. U svim sfingolipidima se susreće ceramid, a dijelimo ih u dvije grupe: sfingomielini i glikolipidi. [11]

Sfingomijelini su jedinjenja za čiju je primarnu alkoholnu grupu ceramida esterski vezana fosforna kiselina, a za fosfornu kiselinu holin, takođe esterskom vezom. Pojedini predstavnici sfingomijelina se međusobno razlikuju prema vrsti masne kiseline koja ulazi u sastav ceramida. Od zasićenih masnih kiselina najčešća je lignocerinska, a od nezasićenih- nervonska. Sfingomijelini se nalaze u strukturi mijelinskih ovojnica, u centralnom nervnom sistemu. Osim toga, susreću se u manjoj količini u jetri, slezini, bubrezima, krvnoj plazmi i dr. Zbog toga što u molekuli sadrže fosfornu kiselinu , sfingomijelini spadaju u grupu jedinjenja koja jednim imenom nazivamo fosfolipidi. [10,11]

Katabolizam sfingolipida

Odigrava se u lizozomima pod dejstvom serije hidrolitičkih enzima (Alfa i beta-galaktozidaze, beta-glukozidaze, heksozaminidaze A i B, glukocerebrozidaze, sfingomijelinaze, galaktocerebrozidaze, ceramidaze i arilsulfataze A). Razgradnju vrše fagocitne ćelije, u prvom redu histioci i makrofagi retikuloendotelnog sistema jetre,

slezine i kostne srži. Ukoliko je aktivnost nekog od enzima katabolizma sfingolipida jako redukovana, supstrat defektnog enzima se nagomilava u lizozomima tkiva odgovornog za katabolizam tog lipida.[10] U tom slučaju poremećaje označavamo kao sfingolipidoze. Opšte karakteristike sfingolipidoza su:

1. samo se jedna vrsta sfingolipida nagomilava u određenom tkivu;
2. nivo biosinteze deponovanog sfingolipida je normalan
3. u svim sfingolipidozama nedostaje katabolički enzim
4. stepen deficita određenog enzima je isti u svim tkivima

Niemann- Pick

Bolest koja se odnosi na grupu nasljednih metaboličkih poremećaja poznatih kao leukodistrofije ili poremećaji razgradnje lipida. Nastaje zbog deficita enzima sfingomijelinaze i nagomilavanja sfingomijelina i holesterola u slezini, jetri, kostnoj srži i mozgu. To je lipidoza koja se nasleđuje autosomno recesivno, što znači da je dijete sa bolešću naslijedilo neispravan gen od oba roditelja. Taloženjem sfingomijelina u histiocitima nastaju „ pjenaste “ ćelije koje se nalaze u jetri, slezini, limfnim žlijezdama i kostnoj srži. Bolest se javlja pretežno kod Jevreja, i to kod male djece, rjeđe kod starije djece i odraslih osoba.[8]

Klinička slika

Prema stepenu oštećenja pojedinih organa i prema uzrastu bolesnika kada se bolest ispoljava razlikuju se šest tipova ove bolesti:

Tip A: Bolest počinje oko četvrtog mjeseca života, poteškoćama u hranjenju i slabijim napredovanjem. Psihomotorni razvoj je usporen. U fizikalnom nalazu dominira hepatosplenomegalija. Sa napredovanjem bolesti pogoršava se stepen mentalne retardacije. Razvija se hipotonija i znaci malnutricije. Sluh i vid se pogoršavaju, a u uznapređovalom

stadijumu se razvija sljepilo. Pregledom očnog dna, u 50% slučajeva vide se „cherry-red-spots“ na makuli. Imaju hipoakuziju. Smrt nastupa prije četvrte godine života. [2,6]

Dijagnozu podupire nalaz „ pjenastih ćelija “ u kostnoj srži ili razmazu periferne krvi. Definitivna dijagnoza je nalaz smanjene ili odsutne aktivnosti enzima sfingomijelinaze u leukocitima ili kulturi fibroblasta kože.

Tip B: Ovo je benigna forma bolesti, kod koje postoje hepatosplenomegalija i minimalna ili odsutna neurološka oštećenja. U kostnoj srži su prisutne „ pjenaste ćelije“. Ove osobe imaju normalan životni vijek.

Tip C i D: Ovaj oblik nije uzrokovan deficitom sfingomijelinaze. Enzimski deficit nije identifikovan, ali izgleda da je više vezan za metabolizam holesterola nego sfingomijelina. Postoji hepatosplenomegalija i „ pjenaste ćelije “. Dijete se normalno razvija do druge ili treće godine života, kada se razvijaju znaci oštećenja ekstrapiramidnog sistema. Dijagnoza se postavlja na osnovu postojanja splenomegalije, „ pjenastih ćelija “ u kostnoj srži i normalne aktivnosti sfingomijelinaze. [2,6]

Tip E: Predstavlja oblik tipa B koji se javlja u odrasloj dobi.

Tip F: Rijedak oblik bolesti tipa B.

Dijagnoza

Hepatosplenomegalija, mentalna retardacija i nalaz karakterističnih „ pjenastih ćelija“ u kostnoj srži dovoljni su za dijagnozu. Bolest se potvrđuje dokazivanjem deficita sfingomijelinaze u leukocitima i fibroblastima. Neki oblici mogu se dijagnostifikovati u fetusu uzimanjem horio-sarkoma ili amniocenteze. Nakon porođaja, dijagnoza se može postaviti biopsijom jetre.[3]

Liječenje

Ne postoji efikasno liječenje kod tipa A. U liječenju tipa B koristi se presađivanje koštane srži, koje je pokazalo ohrabrujuće rezultate, kao i presađivanje jetre. Kod tipa C i D se preporučuje dijeta da bi se smanjio nivo holesterola. Takođe, lijekovi koji snižavanju nivo holesterola poboljšavaju stanje jetre, ali nemaju uticaja na mozak. Nade za liječenje ove bolesti u budućnosti se polažu u enzimsku supstitucionu terapiju.[4] Zavesca (svaka kapsula sadrži 100 mg miglustata) je indicirana za liječenje progresivne neurološke manifestacije u odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika s Niemann-Pickovom bolešću tipa C. [5]

Istraživanja

Niemann-Pick tip C kao uzrok pogoršavanja intelektualnog i neurološkog razvoja u djetinjstvu

Tema kojom se bavi ovo istraživanje je opis slučajeva ove bolesti u Velikoj Britaniji. Pedijatri su se bavili slučajevima koji su bili prisutni između 1997. i 2015. godine. [7] Identifikovano je 59 pacijenata (29 žena i 24 muškarca). 15 pacijenata je imalo neonatalnu žuticu i/ili hepatosplenomegaliju, 38 pacijenata imalo je problem neurološkog tipa (poremećaj hoda, ataksija). 49 slučajeva su kasnije najčešće imali poteškoće u školi (kognitivne aktivnosti 82%), napade (67%), disfagiju (41%), disartriju (37%), katapleksiju (35%) i pogoršanje vida (16%). Najčešći abnormalni fizički znaci su vertikalna supranuklearna paraliza (71%), hipotonija (39%) i hepatosplenomegalija (39%). Kod nekih slučajeva dijagnoza je ustanovljena tek nakon tri godine. Potvrda istraživanja uključivala je filipinsko bojenje fibroblasta kože, ispitivanje koštane srži, DNK. Što se tiče Niemann-Pickove bolesti tipa C treba uzeti u obzir djecu sa progresivnim neurološkim pogoršanjem. Neonatalna žutica i/ili hepatosplenomegalija mogu pružiti rani dokaz bolesti. [1]

Profil kognitivnog oštećenja kod odraslih pacijenata sa Niemann-Pickom tip C

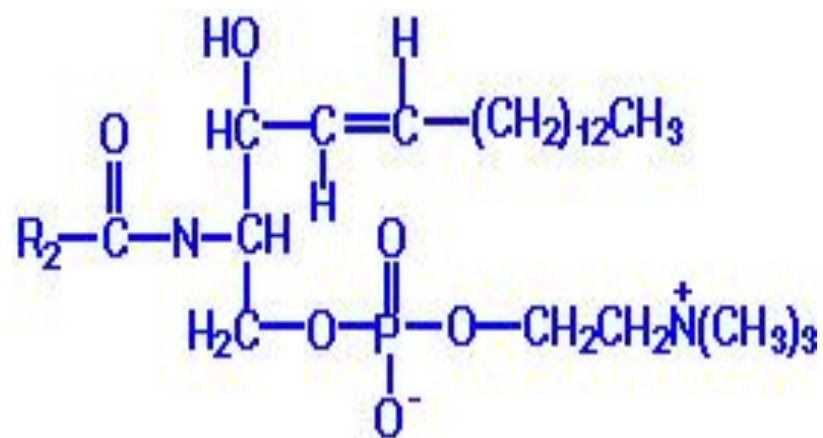
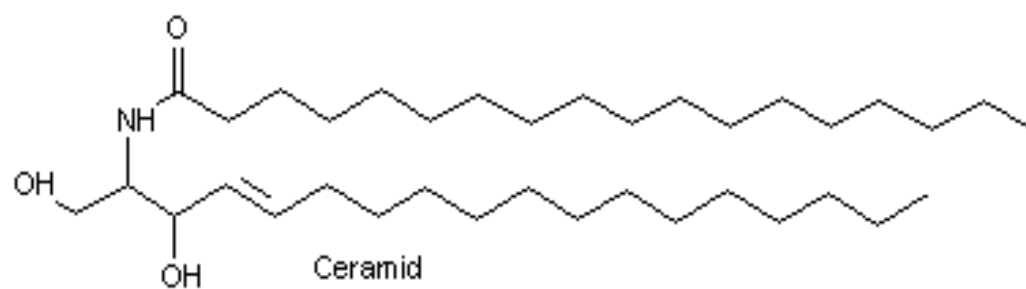
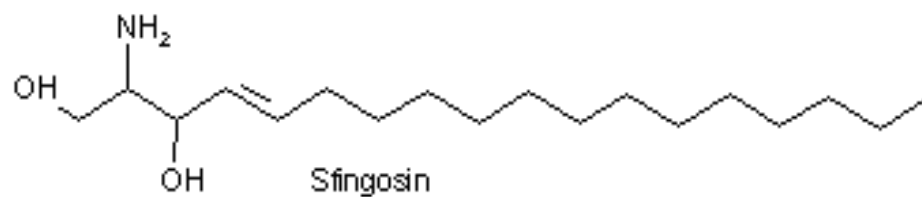
Ovo istraživanje je vršeno u Parizu. Kognitivno oštećenje je jedan od osnovnih simptoma bolesti Niemann-Pick tip C, ali ima vrlo malo podataka o neuropsihološkom profilu pacijenata ovog tipa. Cilj ove studije je bio da se okarakterišu kognitivna oštećenja i da se procijeni razvoj ovih simptoma i uticaj miglustata na kognitivno praćenje. Sprovedena je retrospektivna studija na dvadeset jednog odraslog pacijenta sa dijagnozom ove bolesti. Neuropsihološki podaci bili su: globalna kognitivna efikasnost, jezik, pažnja, izvršne funkcije, praksa i testovi vizuelnokonstruktivnih funkcija. Procjene su vršene dok je osoba liječena miglustatom. Većina pacijenata imala je jedan ili više oštećenih kognitivnih funkcija. Izvršne funkcije i pažnja bile su najobuhvatnije kognitivne funkcije. Nasuprot tome, skladištenje informacija u epizodnoj memoriji je bilo u 61,5% slučajeva. Srednji neuropsihološki rezultati bili su stabilni tokom perioda pod miglustatom. [9] Ovo je prvo istraživanje kognitivnog profila pacijenata kod odraslih sa Niemann-Pickom tipa C. Očuvanje skladištenja u epizodnom sjećanju obećava kognitivno saniranje. Dalja istraživanja treba vršiti da bi se potvrdila uspješnost ili neuspješnost miglustata na kogniciju. U ovoj studiji pacijenti su bili stabilni. [1]

Zaključak

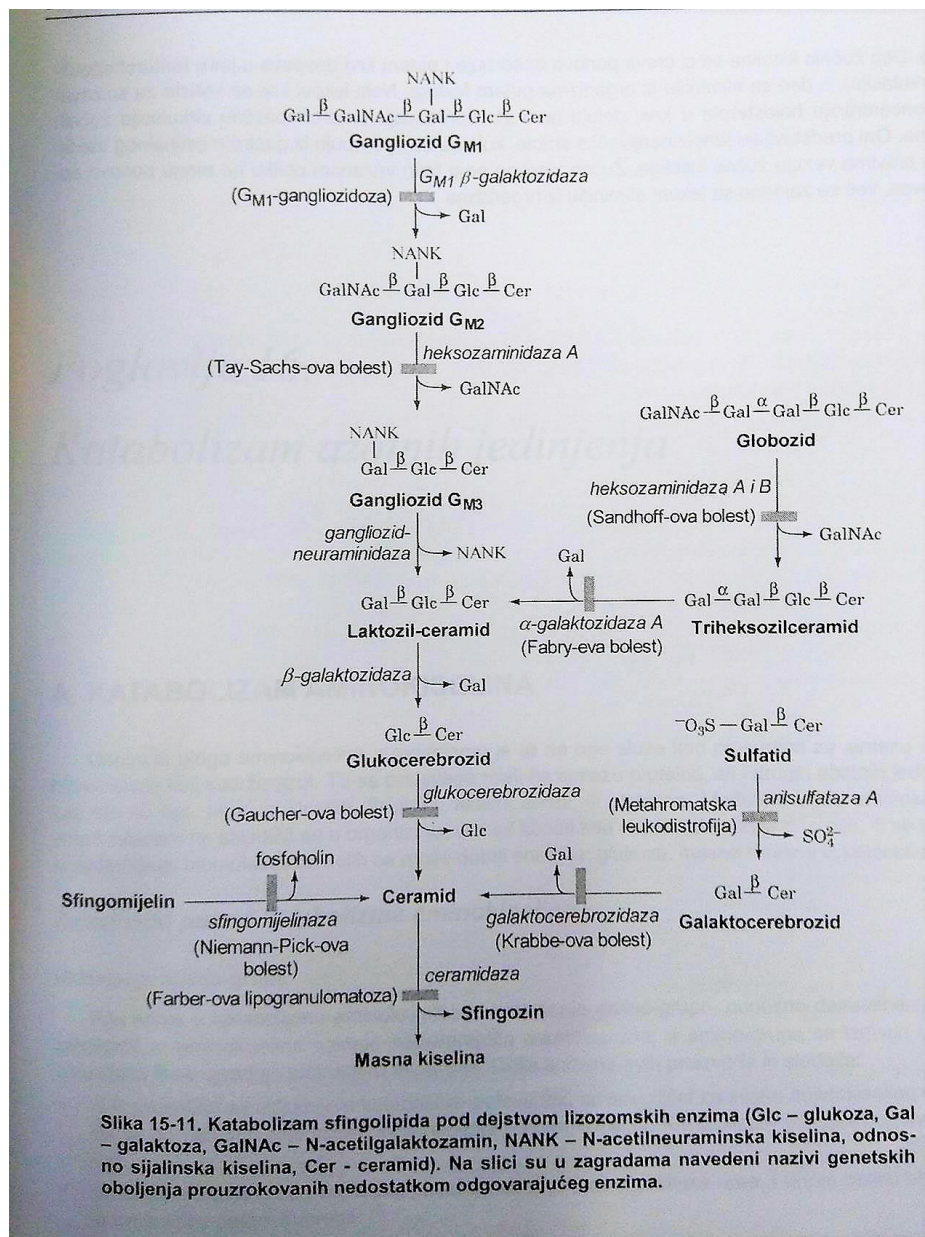
Niemann-Pickova bolest je nasledni poremećaj u kojem usljed manjka enzima dolazi do nakupljanja sfingomijelina, proizvoda razgradnje masti. Ima više oblika koji su zavisni od količine enzima. U teškoj maloljetnoj dobi enzima uopšte nema. Razvijaju se teške nenormalnosti nervnog sistema, jer nervi ne mogu koristiti sfingomijelin potreban za mijeninsku ovojnici koja normalno obavlja mnoge živce. Djeca sa ovom bolešću dobijaju masne izrasline na koži, područja tamne pigmentacije i povećanu jetru, slezinu i limfne čvorove. Ta djeca obično imaju anemiju i nizak broj bijelih krvnih ćelija i krvnih pločica pa su podložna infekcijama i lako dobijaju krvne podlive. Nema efikasne terapije. Postoji nada da se transplatacijom jetre pomogne tim bolesnicima.

Prilozi

Prilog 1: Struktura sfingozina, ceramida i sfingomijelina

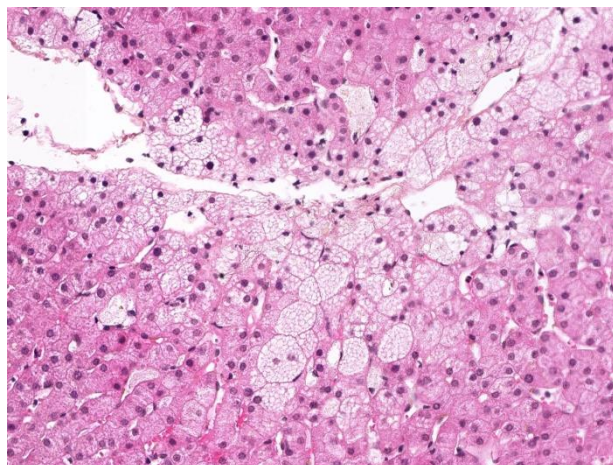
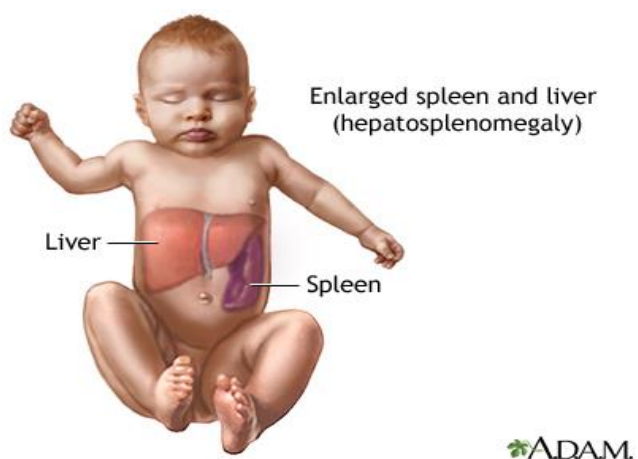
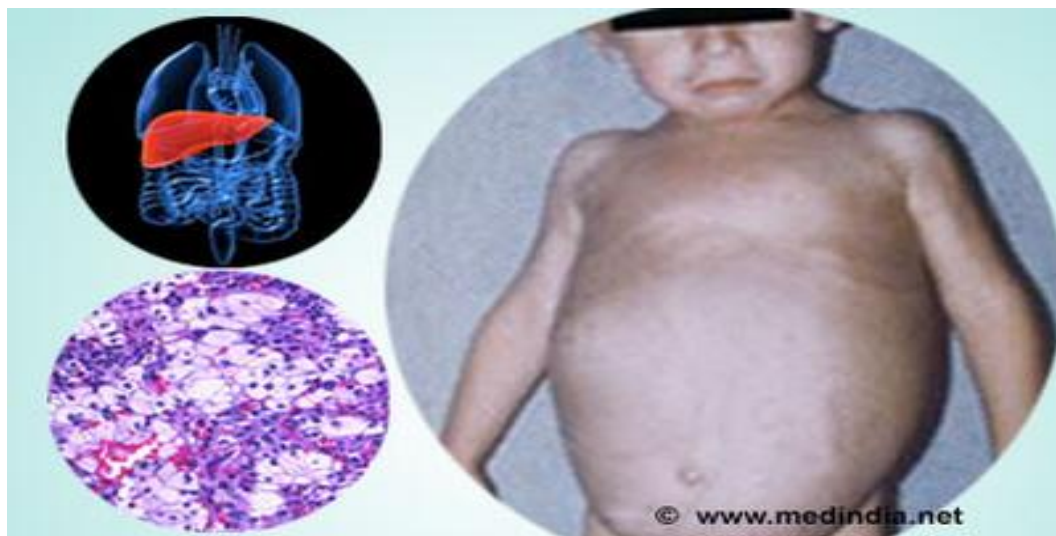


Prilog 2: Katabolizam sfingolipida



Slika 15-11. Katabolizam sfingolipida pod dejstvom lizozomskih enzima (Glc – glukoza, Gal – galaktoza, GalNAc – N-acetilgalaktozamin, NANK – N-acetilneuraminska kiselina, odnosno sijalinska kiselina, Cer – ceramid). Na slici su u zagradama navedeni nazivi genetskih oboljenja prouzrokovanih nedostatkom odgovarajućeg enzima.

Prilog 3: Klinički znaci (hepatosplenomegalija i „ pjenaste ćelije“)



Prilog 4: Terapija Niemann-Pickove bolesti tipa C (Zavesca)



Reference:

1. www.ncbi.nlm.nih.gov
2. www.msd-prirucnici.placebo.hr
3. www.lekarinfo.com
4. www.mojdoktor.me
5. www.ema.europa.eu
6. Lj. Cvitanović-Šojat, M. Malenica, M. Kukuruzović, T. Žigman, K. Kužnik, A. Bielen, Vol 58, No4, decembar 2014;
7. K. Fumić i sur. Lizozomske bolesti nakupljanje, Paediatr Croat 2004;
8. Stevan Ilić, Slobodan Antić, Interna medicina, 2009;
9. A. I. Rosenbaum, F. R. Maxfield, Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches, 2011;
10. Darinka Koraćević, Gordana Bjelaković, Vidosava B. Đorđević, Jelenka Nikolić, Dušica D. Pavlović, Gordana Kocić, Biohemija, IŠP „Savremena administracija“ a.d. Beograd, 1995;
11. Prof. dr. Milan Miholjčić, prof. dr. Jovan Kavarić, Biohemija, Oktoih, Podgorica, 1998;