

Klinika Niemowlęca. Instytut Pediatrii. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Teresa Gerkowicz
Zakład Anatomii Patologicznej. Instytut Patologii Klinicznej. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. Janusz Szyszko

Elżbieta RODECKA-GUSTAW,
Ewa LESZCZYŃSKA, Jacek ŁUKOWSKI

Niemowlęca postać choroby Niemann-Picka

Младенческая форма болезни Неманн-Пикка

The Infantile Form of the Niemann-Pick Disease

Choroba Niemann-Picka to dziedziczna tezauroza lipidowa, powstająca na podłożu mutacji genowej, w której podstawowym zaburzeniem jest nadmierne spichrzanie sfingomieliny i cholesterolu w komórkach nerwowych oraz układu siateczkowo-śródbłonkowego. Lipidoza ta dzieli się na 5 postaci (8): A — niemowlęca, B — trzewna, C — młodzieńcza, D — określana jako wariant Nowa Szkocja, E — występująca w wieku dojrzałym. Około 80—85% stanowią postaci A i B, w których istotą zaburzeń jest prawie całkowity brak sfingomielinazy.

Postać niemowlęca choroby Niemann-Picka (A) ma przebieg ostry, w obrazie klinicznym dominują objawy znacznego powiększenia śledziony, wątroby, wyniszczenie, zespół otępienny. Cechą charakterystyczną tej postaci jest również występowanie brudnożółtawego zabarwienia skóry oraz zmian ocznych, podobnych jak w chorobie Tay-Sachsa, to jest zmniejszenie przejerności siatkówki, z obecnością czerwonej wisienki w okolicy plamki oraz zanik prosty nerwu wzrokowego. Zwraca uwagę uogólniona hipotonia mięśni, drżenie kończyn. Czas trwania choroby, która zaczyna się zazwyczaj w pierwszym półroczu życia, nie przekracza na ogół 3 lat (1); jakkolwiek ostatnio opisane są dzieci starsze z postacią niemowlęcą (6). Choroba dziedziczy się autosomalnie — recesywnie (3). Opisywane są postaci ujawniające się w wieku noworodkowym i stąd sugestia, że choroba ta rozpoczyna się u płodu (5).

Obserwowany przez nas przypadek dotyczy niemowlęcia M. Z. (L.ks.gł. 5527/82) płci męskiej, w wieku 6 miesięcy. Rodzice młodzi, zdrowi, spokrewnieni ze sobą w III stopniu. Ciąża I. Poród I, o czasie, prawidłowy. Ciężar ciała urodzeniowy 3800 g. Długość 56 cm. Apgar 10 punktów. Karmiony piersią przez okres 3 tygodni, następnie sztucznie.

Od 3 tygodnia życia, z chwilą przejścia na karmienie sztuczne, obserwowano wymioty, niepokój, bezsenność. Wykonany ambulatoryjnie pasaż przewodu pokarmowego był prawidłowy. Dziecko wyniszczało się, miało duży brzuch, okresowo wzdęty, rozwój psychomotoryczny uległ zahamowaniu.

W ciągu ostatnich 2 miesięcy dwukrotnie wystąpiło ostre zakażenie górnych dróg oddechowych. Lekarz w Poradni stwierdził wtedy znaczne powiększenie wątroby, anemię i skierował dziecko do Kliniki, na co rodzice wówczas nie wyrazili zgody.

Kilka dni przed przyjęciem do Kliniki stan dziecka pogorszył się, nasilił się niepokój, obserwowano nadmierne pocenie się, utrzymywał się bardzo wzdęty brzuch. W Klinice stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego: opóźnioną reakcję na bodźce zewnętrzne, okresowo trudności w nawiązaniu kontaktu z niemowlęciem, którego rozwój motoryczny odpowiadał wiekowi 2—3 miesięcy. W pozycji na brzuszku niemowlę z trudem utrzymywało główkę, podtrzymywane — nie siedziało. Niedobór ciężaru ciała w stosunku do wieku wynosił 12%, niedobór wysokości — 5%. Napięcie mięśni wyraźnie było obniżone. Skóra o dość intensywnym szarozółtym zabarwieniu. Spojówki oraz błona śluzowa jamy ustnej — zażółcone. Zaznaczony obustronny wytrzeszcz gałek ocznych, niewielkiego stopnia hiperteloryzm. Reakcja źrenic na światło — leniwa. Zmiany zapalne nosogardła i oskrzeli. Brzuch o obwodzie 56 cm, wystawał ponad poziom klatki piersiowej. Wątroba powiększona, twarda, o gładkiej powierzchni występowała spod łuku żebrowego na 7,5—10—11 cm. Sledziona wystawała spod łuku żebrowego na 5 cm, była dość twarda. Głowa o obwodzie 46 cm, ciemię przednie 4,5—6 cm na poziomie brzegów kostnych, szwy czaszkowe zamknięte. Serce — granica lewa nieco przesunięta (ok. 3 cm na zewnątrz od linii środkowoobojczykowej). Objawy oponowe — ujemne.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: Morfologia — Hb — 61%, Ht — 28%. Eryocyty — 3 360 000. Retikulocyty — 30. Leukocyty — 18 700. Fe pozahemoglobinowe — 40 µg. Odczyn Coombsa — ujemny. Odczyn Wassermana — ujemny. Toksoplazmoza — ujemna. Oporność krwinek czerwonych — prawidłowa. Poziom elektrolitów, białka, bilirubiny w surowicy krwi prawidłowy. Transaminazy AlAt — 150 j/ml. Aspat — 172,8 j/ml. Poziom cholesterolu — 208 mg%, wolny — 82,4, estrowy — 126,1. Poziom mocznika — 50mg%. Posiew krwi — jałowy. Wymaz z nosa — *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, z gardła — *Staphylococcus aureus haemoliticus*. Mielogram — obraz szpiku odpowiadał rozpoznaniu choroby spichrzeniowej Niemann-Picka, o czym świadczyła również obecność wakuoli w limfocytach krwi obwodowej.

W 3 dniu hospitalizacji nastąpiło pogorszenie stanu dziecka, które zagorączkowało do 40°C, straciło przytomność, wystąpiły drgawki toniczne, a po kilku godzinach zgon.

Badanie anatomopatologiczne
(nr protokołu 305/82)

Na podstawie badania morfologicznego makro- i mikroskopowego ustalono następujące rozpoznanie: *Morbus Niemann-Pick. Cellulae theasauroticae multiplices organorum: hepatis, lienis, pulmonum, pancreatis, lymphonodulorum, cerebri et cerebelli, thymi, medullae ossium, glandularum suprarenalium. Pneumonia interstitialis multifocalis cum emphysema vicariens pulmonum. Oedema et status spongiosus cerebri, trunci cerebri et cerebelli. Hepatosplenomegalia. Hypertonia cordis. Hypertrophia thymi. Lien accesorius. Anaemia omnium organorum internorum.*

Mózg: o wadze 1023 g (N — 600 g), o wyraźnie wzmózonej konsystencji istoty białej. Opony o wyglądzie prawidłowym. Zakrety dobrze wykształcone, spłaszczone, rowki nieznacznie spłycone, zwężone. Na przekroju kora mózgowa widoczna, odgraniczona od istoty białej. Istota biała nieznacznie podsiniona, wydaje się brudnawa, wilgotna, jądra podkorowe o rozmytym rysunku. Mózdzek o znacznie wzmózonej konsystencji. Na przekroju jądro zębate rozmyte, obrzeże bez wyraźnej granicy ząbkowanej, całe jądro obustronnie w postaci grubego półkolistego pasma. **Mikroskopowo:** w mózgu i mózdku zmiany w komórkach neuronalnych w postaci ich powiększenia, rozděcia i wypełnienia drobnymi wakuolami tworzącymi strukturę piankową, zacierającą wygląd cytoplazmy. Jądra komórkowe małe, często zepchnięte ku błonie komórkowej. Komórki gleju nerwowego porozsuwane, miejscami tworzące puste, drobne przestrzenie. Naczynia krwionośne otoczone przejaśnieniem (ryc. 1).

Płuca: o zwykłym podziale na płaty. Konsystencja jednolicie wzmózona. Na przekroju zabarwienie brudnoczerwone, suchawe o wzmózonej powietrzości. W partiach podopłucnowych jasnożółte, drobne ogniska o nadmiernej powietrzości. **Mikroskopowo:** nacieki zapalne w śródmiąższu oraz liczne komórki piankowe, złączające się do światła pęcherzyków bądź znajdujące się w przegrodach. Obok partii bezpowietrznych ogniska o cechach rozedmy zastępczej (ryc. 2).

Wątroba: o wadze 655 g (N — 160 g), jednolicie brązowożółta, o wzmózonej nieznacznie konsystencji, wiotka. Torebka napięta. Rysunek zrazikowy zatarty. **Mikroskopowo:** poza prawidłowym zrębem, wszystkie hepatocyty zmienione, z cytoplazmą wypełnioną drobnymi wakuolami, piankowane, puste. Jądra komórkowe prawidłowe. Obecne nieliczne ogniska hematopoezy (ryc. 3).

Śledziona: o wadze 50 g (N — 14 g), zabarwiona bladordzawośniowo, o wzmózonej spoistości. Torebka napięta. Obecna śledziona dodatkowa o średnicy 2 cm w okolicy ogona trzustki. **Mikroskopowo:** budowa zatarta, z obecnością licznych, piankowatych komórek. Brak grudek chłonnych (ryc. 4).

Grasica: o wadze 25 g (N — 10 g) zabarwiona bladorożowo. **Mikroskopowo:** w poszczególnych zrazikach oraz zrębie widoczne pojedyncze komórki piankowane (ryc. 5).

Szpik: bogatokomórkowy, komórki piankowane (ryc. 6).

Nadnercza: duże, obrzęknięte, kora i rdzeń poszerzone, żółtawa kora, szarawy rdzeń. **Mikroskopowo:** na granicy kory i rdzenia liczne komórki piankowane.

Węzły chłonne: powiększone do wielkości pieprzu — ciemnoczerwone, soczyste. **Mikroskopowo:** pojedyncze komórki piankowane. Bogatokomórkowe. **Trzustka:** w zrębie pojedyncze ogniska liczące po kilka komórek piankowatych.

Wszystkie narządy blade, lekko zażółcone, na przekroju suche.

Na podstawie takiego obrazu chorobowego oraz po wykonaniu zestawu barwień dodatkowych (Sudan III, Pas, Biał, Luxol, Fast blue b) stwierdzono, że spichrzaną w komórkach substancją jest sfingomielina. Rozpoznanie choroby Niemann-Picka potwierdzono badaniami skrawków w Instytucie Genetyki w Warszawie.

Jak podają Yi - Yung - Hsia (9) oraz J. B. Stanbury i wsp. (7) do r. 1960 opisano na świecie około 100 przypadków choroby Niemann-Picka. W polskim piśmiennictwie pediatrycznym przedstawiono kilka przypadków tej tezaurynozy, co jest dla nas pewnym zaskoczeniem, aż u pięciorga dzieci z terenu regionu lubelskiego (2, 3, 4). Wydaje się więc, że częstość rozpoznawania choroby Niemann-Picka, podobnie jak innych, rzadko występujących schorzeń, zależy w dużym stopniu od szerszej znajomości jej obrazu klinicznego i właściwej diagnostyki anatomohistopatologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Anderson W. A.: Patologia. PZWL, Warszawa 1966, 2.
2. Buczyński E., Jabłońska A.: Choroba Niemann-Picka u dwojga rodzeństwa. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D 34, 8, 1979.
3. Modzelewska I., Chibowski D., Śladkowska G.: Histologiczne i histochemiczne aspekty zespołu Niemann-Picka jako podstawa do wczesnej diagnostyki. Ped. Pol. 46, 905, 1971.
4. Modzelewska I., Chibowski D., Siezieniewska Z., Tuszewski T.: Rodzinne wystąpienie choroby Niemann-Picka. Ped. Pol. 57 (7-8), 593, 1982.
5. Mikułowski P.: Siatkowice i lipidozy. Referat wygłoszony na kursie ant. patol. Warszawa 1958.
6. Sroczyńska M., Maszewska - Kuźniarz K.: Lipidoza pierwotna u rodzeństwa. Ped. Pol. 40, 1275, 1965.
7. Stanbury J. B. i wsp.: The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill. New York—Toronto—London 1960.
8. Wendt G., Thiele V.: Genetische Beratung fuer die Praxis. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1975.
9. Yi - Yung - Hsia: Inborn Errors of Metabolism. The Year Book Publishers. Chicago 1960.

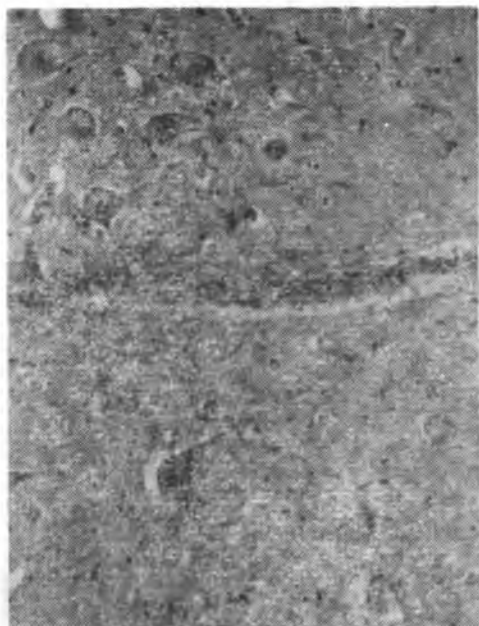
Otrzymało 13 III 1984.

OBJASNIENIA RYCIN

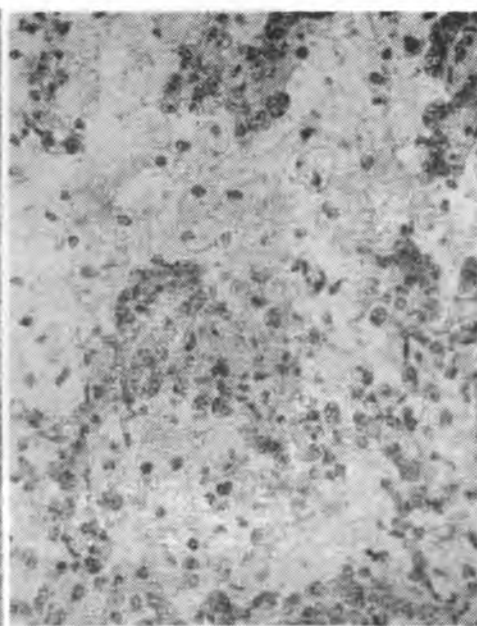
Ryc. 1. Mózg — liczne, balonowato rozdęte, neurocyty z piankową cytoplazmą. Barwienie H+E. Pow. 125×.

Ryc. 2. Płuca — liczne skupienia piankowatych komórek w przegrodach międzypęcherzykowych. Barwienie H+E. Pow. 200×.

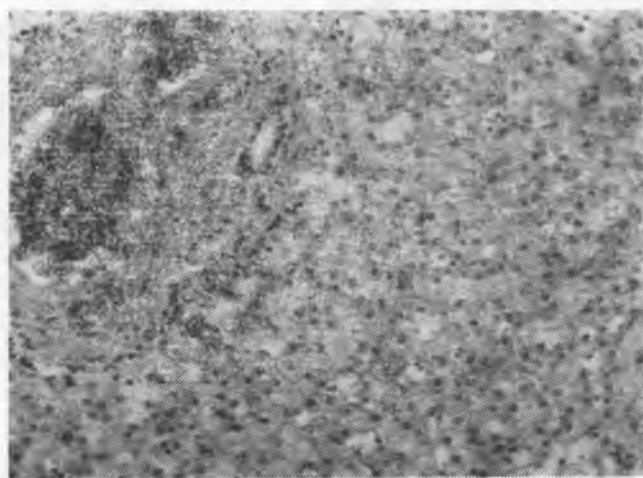
Ryc. 3. Wątroba — wszystkie hepatocyty jasne, piankowane tzw. komórki Picka. Barwienie H+E. Pow. 125×.



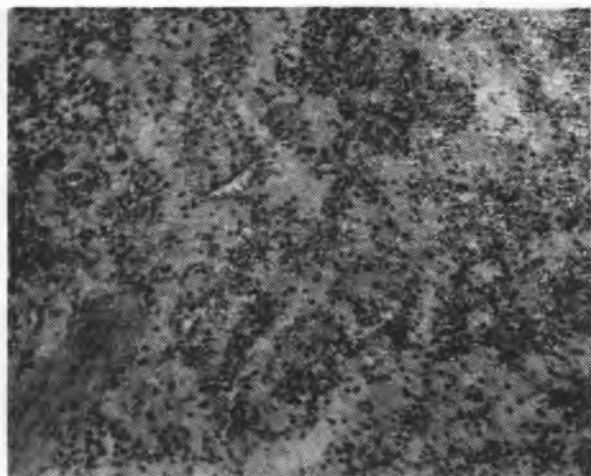
Ryc. 1



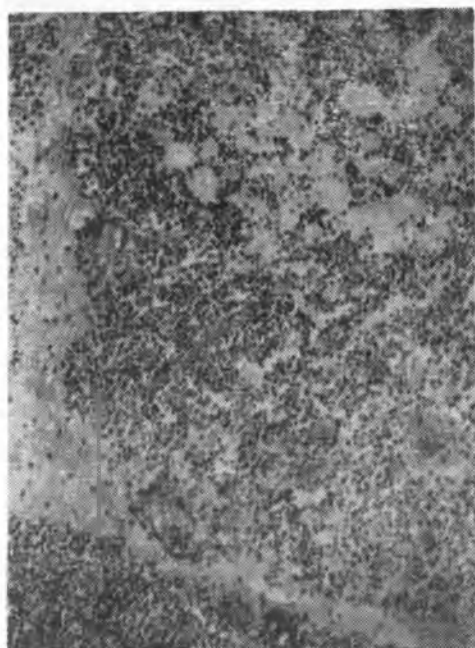
Ryc. 2



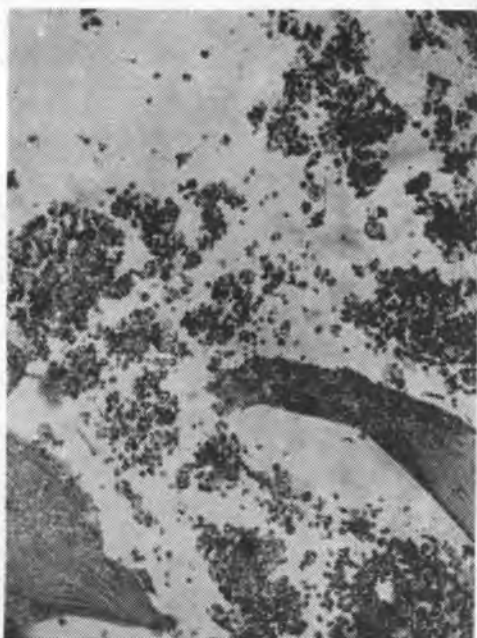
Ryc. 3



Ryc. 4



Ryc. 5



Ryc. 6

Ryc. 4. Śledziona — komórki piankowe rozproszone w utkaniach mięszu. Barwienie H+E. Pow. 125X.

Ryc. 5. Grasicca — komórki piankowe — widoczne w obrębie grudki chłonnej. Barwienie H+E. Pow. 125X.

Ryc. 6. Szpik — rozproszone, pojedynczo leżące, komórki piankowe. Barwienie H+E. Pow. 125X.

РЕЗЮМЕ

В данной работе представлен случай болезни Неманн-Пикка у 6-месячного грудного ребенка. Это очередной случай этой болезни в нашей области. Клинический диагноз подтвержден анатомо-патологическими и энзимологическими исследованиями.

SUMMARY

The case of the Niemann-Pick disease in a 6 months old infant is presented in the paper. It is another case of such a disease occurring in the Lublin region. The clinical diagnosis has been confirmed by anatomicopathological and enzymological research.

EXPLANATION TO FIGURES

Fig. 1. Brain — numerous dilated neurocytes with foamy cytoplasm. Staining with H+E. Magn. 121X.

Fig. 2. Lungs — numerous conglomerations of foam cells in interalveolar septa. Staining with H+E. Magn. 125X.

Fig. 3. Liver — all the liver cells pale and foamy (so-called Pick cells). Staining with H+E. Magn. 125X.

Fig. 4. Lien — foam cells scattered in the texture of parenchyma. Staining with H+E. Magn. 125X.

Fig. 5. Thymus — foam cells visible inside the lymphatic follicle. Staining with H+E. Magn. 125X.

Fig. 6. Bone marrow — scattered foam cells. Staining with H+E. Magn. 125X.

