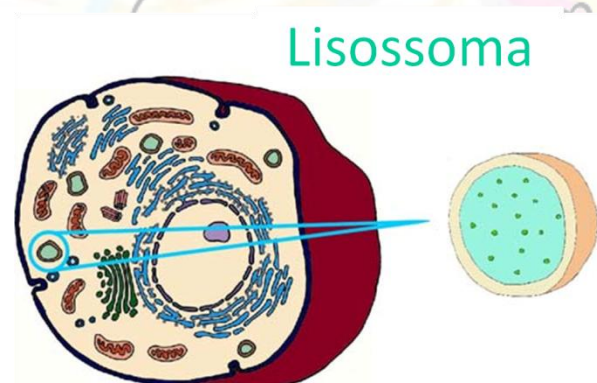


DOENÇA DE NIEMANN-PICK C (NPC)

O QUE É A DOENÇA DE NIEMANN-PICK C (NPC)?

Trata-se de uma doença hereditária pouco frequente, que interfere com o transporte lisossômico do colesterol livre (não esterificado). Isto causa acumulação do colesterol e outros lípidos (gorduras) complexos no lisossoma celular, em diferentes órgãos (baço, fígado, medula óssea e cérebro).

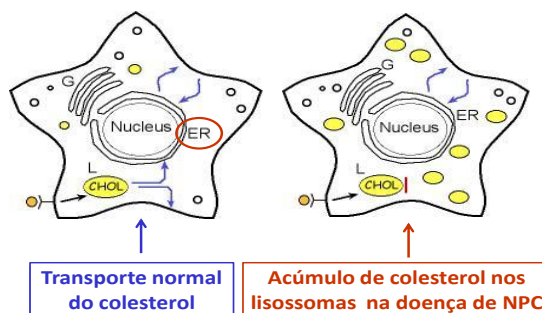
O QUE É O LISOSSOMA?



O lisossoma é um organelo celular que contém enzimas capazes de digerir grandes moléculas.

O QUE É O COLESTEROL?

O colesterol é um lípido complexo, constituinte das membranas celulares e precursor das hormonas esteróides e ácidos biliares. É obtido, em parte, da dieta e, em parte, da síntese endógena que é estreitamente regulada devido às suas importantes funções. O colesterol esterificado (ligado a um ácido gordo essencial) é transportado até ao lisossoma celular pelas lipoproteínas (LDL), é hidrolizado libertando-se da LDL e, uma vez livre (não esterificado), sai do lisossoma podendo utilizar-se na biossíntese de membranas ou esterificar-se novamente para armazenamento dentro da célula.



As células dos doentes com Doença de NPC sintetizam o colesterol normalmente no retículo endoplasmático (ER), sendo internalizado no lisossoma. No entanto, o transporte do colesterol livre desde o lisossoma até à membrana plasmática e ER está afectado, pelo que se acumula colesterol e outros lípidos no lisossoma, formando depósitos.

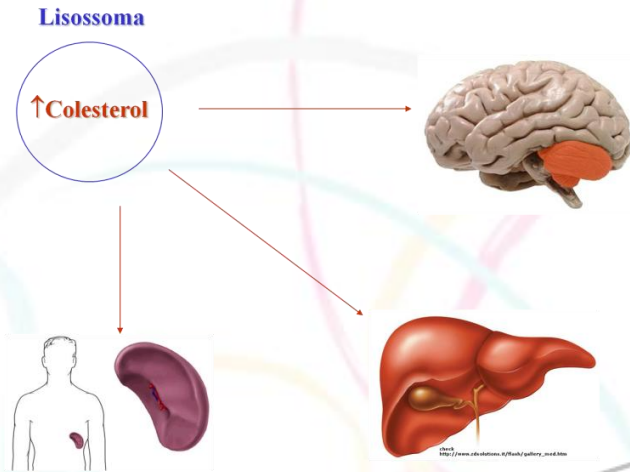
O QUE É UM ERRO DO METABOLISMO?

Quando existe uma alteração (erro) no metabolismo (conjunto de reacções enzimáticas e de transporte que permitem a vida) e algum processo metabólico não se produz com a devida eficácia, pode ocorrer a acumulação de um composto, como o colesterol livre na Doença de NPC.

QUAL É A CAUSA DA DOENÇA DE NPC?

A Doença de NPC tem origem em mutações (alterações estáveis e hereditárias) dos genes *NPC1* (95% dos doentes) e *NPC2* (5% dos doentes), que codificam as proteínas implicadas no transporte lisossômico dos lípidos, em especial do colesterol livre. A hereditariedade é autossómica recessiva, ou seja ambos os pais são portadores da mutação num destes genes mas não apresentam a doença. Quando ambos os pais transmitem a mutação ao filho, este desenvolve a Doença de NPC.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS DA DOENÇA DE NPC?



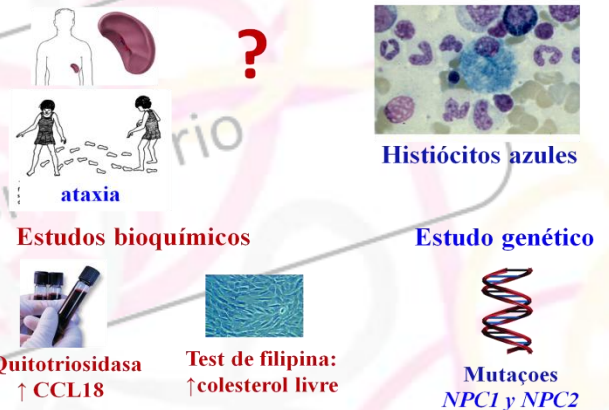
Os doentes apresentam acometimento neurológico e visceral, de curso progressivo. Surge hepatomegália (aumento de tamanho do fígado), esplenomegália (aumento de tamanho do baço) e disfunção neurológica que se inicia com ataxia (marcha instável, trôpega) seguido de dismetria (alteração da habilidade em calcular a distância relativamente aos movimentos das mãos) e disartria (transtorno da articulação das palavras). Posteriormente, ocorre oftalmoplegia supranuclear (dificuldade nos movimentos oculares verticais) e disfagia (dificuldade na deglutição). No decorrer da doença, podem aparecer crises epilépticas e cataplexia (perda súbita do tônus muscular que pode provocar quedas). Apesar de, geralmente, todos os doentes partilharem a mesma clínica, distinguem-se várias formas atendendo à idade em que se iniciam os sintomas neurológicos: **a)** forma grave do lactente: antes dos 2 anos; **b)** forma infantil: dos 3 aos 5 anos; **c)** forma juvenil: dos 5 aos 16 anos e **d)** forma do adulto: a partir dos 16 anos.

COMO SE DIAGNOSTICA A DOENÇA DE NPC?

Clinicamente, deve-se suspeitar perante a presença de sintomas como a esplenomegália, a ataxia e a oftalmoplegia vertical. Apesar de não existirem marcadores bioquímicos específicos para o diagnóstico definitivo, dispõe-se da determinação de marcadores de actividade dos macrófagos (células sanguíneas) como a quitotriosidase e CCL 18 no soro, que estão aumentados em alguns doentes com Doença de NPC. O diagnóstico citológico orienta para a existência de Doença de NPC pela presença de células espumosas de depósito e histiócitos azuis na medula óssea dos doentes. Para confirmação diagnóstica perante a suspeita de Doença

de NPC, além do estudo molecular dos genes *NPC1* e *NPC2*, deve ser demonstrada a acumulação de colesterol livre lisossômico em cultura de fibroblastos (obtidos através de biópsia de pele), mediante técnica citoquímica chamada teste de filipina. A filipina é um antibiótico sintético que tem a capacidade de se unir ao colesterol livre formando um complexo que emite fluorescência ao ser iluminado com luz ultravioleta.

Diagnóstico de Doença de NPC



A DOENÇA DE NPC TEM TRATAMENTO?

Além do tratamento sintomático, os doentes podem beneficiar da terapêutica com inibidor de substrato (Miglustat). Este fármaco, administrado por via oral, vai atravessar a barreira hemato-encefálica permitindo retardar a progressão da doença.

A Doença de NPC acarreta graves consequências para quem dela padece. O diagnóstico precoce, o tratamento sintomático e o tratamento com inibidor de substrato podem ajudar estes doentes até que exista um tratamento curativo.

Tradução

Ester Pereira-Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Leiria-Pombal, EPE.

Coordenação do projeto "A Guia Metabólica em Português"

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Os direitos reservados.