

137. Niemann-Pick type A en B (sfingomyelinase)

Synoniemen:

Niemann-Pick type A en B
(Acid) Sphingomyelinase deficiency / deficiëntie
ASM deficiency / deficiëntie

Type A: sphingomyelin lipidosis

Meest gebruikte naam:
Ziekte van Niemann-Pick (type A en B)

Inleiding

De ziekte van Niemann-Pick is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

De eerste Niemann-Pick patiënt werd in 1914 beschreven door de Duitse arts Niemann. In eerste instantie vermoedde hij dat het om een specifieke vorm van de ziekte van Gaucher was. Het was Pick die in 1927 duidelijk maakte dat het om een andere ziekte ging. Aan deze twee artsen heeft de ziekte haar naam te danken. De eerste patiënten waren allemaal jonge kinderen met zowel lichamelijke als neurologische verschijnselen. Pas in de jaren '40 van de vorige eeuw kwamen daar volwassen patiënten bij met enkel lichamelijke symptomen. Nog weer later kwamen er patiënten met vergelijkbare symptomen die echter pas op de latere kinderleeftijd optraden.

Dit maakte het nodig om een verdeling te maken in verschillende type Niemann-Pick. Type A zijn de patiëntjes die op jonge leeftijd ziek worden met aantasting van de hersenen en type B zijn patiënten van alle leeftijden waarbij de hersenen niet zijn aangedaan. Hoewel de verschijnselen bij Niemann-Pick C lijken op die eerste twee, bleek in 1966 dat het om een ander enzymdefect moest gaan. Daarom wordt deze ziekte apart behandeld.

De ziekte van Niemann-Pick is een lysosomale stapelingsziekte.

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte celonderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door de cel hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van een stof uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de

verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom.

Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Sphingolipiden

De groep lysosomale stapelingsziekten is verder onder te verdelen naar de soort ongewenste stof die zich in de lysosomen opstapelt. Bij de sphingolipiden is dat een bepaald type vetten. Die hopen zich op in de lysosomen waardoor de cellen extreem groot worden en er onder de microscoop schuimachtig uitzien. De precieze samenstelling van die schuimcellen verschilt en is vaak kenmerkend voor een bepaalde ziekte.

Het defecte enzym bij Niemann-Pick A en B

Zowel type A als type B van de ziekte van Niemann-Pick wordt veroorzaakt door een defect in het enzym sphingomyelinase. Bij type A vertoont dit enzym vrijwel geen activiteit, wat ervoor zorgt dat deze variant ernstiger is dan type B. Bij type B is er meestal nog zoveel restactiviteit van het enzym dat de hersenen niet aangedaan zijn.

Zeldzaamheid

De ziekte van Niemann-Pick is een zeer zeldzame ziekte. Een grove schatting is dat type A in België voorkomt bij ongeveer 1 op de 250.000 levendgeboren kinderen.

Voor beide typen samen is het voorkomen ongeveer 1 op de 190.000. Deze schattingen zijn slechts gebaseerd op enkele patiënten, waardoor ze niet erg nauwkeurig kunnen zijn. Toch laten ze zien dat het hier gaat om erg zeldzame ziektebeelden.

Van type A is bekend dat het relatief veel voorkomt bij mensen van (Ashkenazi) joodse afkomst. Voor die groep geldt een voorkomen van 1 op de 40.000 levendgeboren kinderen. Type B komt bij hen niet vaker voor.

Symptomen

Er zijn verschillende vormen van de ziekte van Niemann-Pick. Twee daarvan (type A en type B) worden veroorzaakt door een defect in hetzelfde enzym, sphingomyelinase. Daarom worden ze hier samen behandeld en wordt het ziektebeeld steeds vaker "zure sphingomyelinase deficiëntie" genoemd. De afwezigheid van goed-werkend sphingomyelinase zorgt voor het ziektebeeld, waarbij de ernst van de symptomen afhangt van hoeveel restactiviteit het enzym nog heeft. Wanneer dat minder is dan zo'n 5 %, zijn de symptomen over het algemeen ernstig en spreken we van Niemann-Pick type A. Bij een restactiviteit van 5 tot 10 %, zijn de symptomen milder en spreken we van Niemann-Pick type B. Bij patiënten uit die laatste categorie zijn er grote verschillen in de aard en de ernst van de symptomen.

Type A

Kinderen met Niemann-Pick type A worden meestal normaal geboren, na een normale zwangerschap. Meestal komen de eerste symptomen pas aan het licht als het kind enkele maanden oud is. Het kind krijgt een extreem bolle buik doordat de lever en de milt sterk vergroot zijn.

Patiëntjes worden slapper en hun spieren verslappen. Ze beginnen achteruit te gaan in hun ontwikkeling en verleren dingen. Als ze bijvoorbeeld al konden zitten, verliezen ze die vaardigheid weer. Ondertussen krijgen ze last van diarree en overgeven. Mede daardoor groeien de kinderen slecht en vermageren ze. Vooral hun

ledenmaten worden erg dun in vergelijking tot hun bolle buik. Vanaf zo'n zes maanden krijgen de kinderen ook last van hun luchtwegen door de stapeling in hun longen en frequente luchtweginfecties.

Een kenmerkend symptoom is de "cherry red spot", een kersrode of bruine vlek in het oog. Deze is niet zichtbaar met het blote oog. Ook bij sommige Niemann-Pick B patiënten komt deze cherry-red spot voor.

Naarmate de kinderen ouder worden, verergeren de symptomen. Ze worden stijf en spastisch en verliezen op den duur elk contact met de omgeving.

Patiëntjes met type A Niemann-Pick worden niet oud, zij overlijden meestal voor hun derde levensjaar.

Type B

Patiënten met type B Niemann-Pick vertonen grote verschillen in hun symptomen, afhankelijk van de ernst van hun enzymdefect. Sommige patiënten worden al in hun vroege jeugd gediagnosticeerd. Vaak valt bij een routineonderzoek (bijvoorbeeld door de schoolarts) op dat ze een vergrote lever en milt hebben. Sommige jonge kinderen hebben al ernstige verschijnselen. Dit lijkt dan op de type A vorm. In feite moet er gesproken worden van een spectrum van ziekteverschijnselen. Ook wordt er wel bij ernstige vormen van type B gesproken over een soort tussenvorm (intermediate fenotype). Patiënten kunnen ook dusdanig milde symptomen hebben dat ze pas op volwassen leeftijd last van hun ziekte krijgen.

Vaak zijn de longen ook aangedaan door de stapeling van sfingolipiden, waardoor de patiënten ademhalingsproblemen kunnen hebben. Ook kunnen ze ernstige leverziekten krijgen. Beiden kunnen ervoor zorgen dat patiënten te vroeg komen te overlijden. Opvallend is dat deze patiënten vaak een sterk afwijkend cholesterol profiel hebben met een verhoogde kans op aderverkalking.

Bij patiënten met type B Niemann-Pick zijn de hersenen niet aangedaan door de ziekte.

Diagnose

De uiterlijke kenmerken van met name type A patiënten, kunnen al een duidelijke aanwijzing zijn voor de diagnose. Een extra aanwijzing geeft de aanwezigheid van een "cherry red spot" in de ogen van de patiënt en de aanwezigheid van typische cellen in het beenmerg ("Niemann-Pick foam cellen" genoemd).

Voor een definitieve diagnose is echter enzymonderzoek nodig. In het laboratorium kunnen bloedcellen of huidcellen worden gebruikt om te bepalen hoeveel activiteit het enzym sphingomyelinase bij de patiënt nog heeft. Bij lage waarden is de diagnose Niemann-Pick type A of B. Bij patiënten met een verwante ziekte (bijv. Niemann-Pick type C of de ziekte van Gaucher) zijn die waarden veel hoger (tot bijna normaal). Het onderscheid tussen type A en type B zit hem in de hoeveelheid restactiviteit die het enzym nog heeft: bij type A is die veel lager dan bij type B.

Bij meerdere van de sphingolipidosen zijn bepaalde marker enzymen in het bloed sterk verhoogd, zoals het enzym chitotriosidase. Dit kan een snelle screen zijn om te kijken of patiënten een lipid stapelingsziekte hebben, maar het is niet specifiek en daarom blijft het aantonen van een tekort aan specifieke enzymactiviteit de 'gouden standaard' voor het stellen van de diagnose.

Het is mogelijk om het DNA van de patiënt te onderzoeken om erachter te komen welke mutatie de patiënt heeft. Als de mutatie bekend is, is het mogelijk om binnen de familie dragerschapsonderzoek uit te voeren. Ook prenataal onderzoek met het oog op nieuwe zwangerschappen is betrouwbaarder als de DNA mutatie bekend is.

Het is echter ook mogelijk om de enzymactiviteit te bepalen met behulp van een vlokentest.

Behandeling

De ziekte van Niemann-Pick is niet te genezen. Er is wel zicht op behandeling in de nabije toekomst.

Het onderzoek naar enzymtherapie (engels: enzym replacement therapy (ERT)) is in een vergevorderd stadium. Enzymtherapie is bewezen effectief bij behandeling van de ziekte van Gaucher en Fabry en andere lysosomale stapelingsziekten. In principe komt het erop neer dat een door cellen in kweek gemaakt enzym met behulp van een infuus regelmatig aan de patiënt wordt toegediend.

Bij enzymtherapie voor Niemann Pick wordt nu onderzocht of uit zo'n kweekstelsel verkregen sфingomyelinase, gegeven kan worden als medicijn. Hopelijk leidt dit ertoe dat de ziekteverschijnselen worden weggenomen. De eerste onderzoeken zijn gestart. Enzymtherapie kan vooral uitkomst bieden bij patiënten met type B Niemann-Pick, want het is onmogelijk om de enzymen in de hersenen terecht te laten komen. De neurologische achteruitgang van kinderen met type A kan met enzymtherapie zeer waarschijnlijk niet gestopt worden. Misschien kan enzymtherapie bij kinderen met type A wel tijdelijke verlichting van symptomen geven, maar hier is nog niets over bekend.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).