

Niemann–Pick-betegség: saját megfigyelések és új terápiás lehetőségek

Erdős Melinda dr.^{1, 2, 3}

¹St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, The Rockefeller University, New York, NY,
Amerikai Egyesült Államok

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Infektológiai és Gyermekegyesületi Tanszék, Debrecen

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
Primer Immundeficiencia Klinikai Részleg és Laboratórium, Budapest

A Niemann–Pick-betegség autoszomális recesszíven öröklődő lizoszomális tárolási betegség, amelynek hátterében a savi szfingomielináz enzim hiánya vagy csökkent aktivitása (A-, A/B- és B-típus), illetve a Niemann–Pick C intracelluláris koleszterintranszporter fehérje deficienciája (C- és D-típus) állhat. A defektus következtében szfingomielin és koleszterin halmozódik fel a sejtek lizoszómáiban. A betegség leggyakoribb prezentációs tünete a hepatosplenomegalia miatt elődomborodó nagy has. A legsúlyosabb tünetek a progresszív neurodegeneráció következményei. A diagnózis megerősítésében elengedhetetlen a genetikai vizsgálat, amely az érintett családokban lehetőséget teremt praenatalis genetikai vizsgálatok végzésére is. A betegség idejekorán történő felismerése rendkívül fontos, hiszen napjainkban a terápiás lehetőségek egyre bővülnek. A szubsztrátredukciós, illetve enzimpótló kezeléseknek köszönhetően a hepatosplenomegalia mérsékelhető, és lassítható vagy visszafordítható a neurológiai tünetek progressziója. A szerző két esetismertetésen keresztül mutatja be a Niemann–Pick-betegség főbb típusait, klinikumát, molekuláris genetikai hátterét, és elemzi a diagnosztikus, illetve terápiás lehetőségeket.
Orv Hetil. 2021; 162(2): 74–80.

Kulcsszavak: Niemann–Pick-betegség, savi szfingomielináz, koleszterintranszporter fehérje

Niemann–Pick disease: own observations and new therapeutic options

The Niemann–Pick disease is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by the lack or decreased activity of the acid sphingomyelinase enzyme or a deficiency of the Niemann–Pick C intracellular cholesterol transporter protein. As a result of the defect, sphingomyelin and cholesterol accumulate in the lysosomes of the cells. The most common presentation symptom of the disease is abdominal protrusion due to hepatosplenomegaly. The most severe symptoms are the consequences of progressive neurodegeneration. Genetic testing is essential to confirm the diagnosis, which also allows for prenatal genetic testing in the affected families. Early detection of the disease is extremely important as therapeutic options are expanding. Thanks to substrate reduction and enzyme replacement therapies, hepatosplenomegaly can be reduced, and progression of neurological symptoms can be reversed. Through two case reports, the author presents the main types, clinical manifestations, and molecular genetic background of this rare metabolic disorder. The author describes the diagnostic and therapeutic approaches to Niemann–Pick disease.

Keywords: Niemann–Pick disease, acid sphingomyelinase, cholesterol transport protein

Erdős M. [Niemann–Pick disease: own observations and new therapeutic options]. Orv Hetil. 2021; 162(2): 74–80.

(Beérkezett: 2020. június 11.; elfogadva: 2020. július 2.)

Rövidítések

ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; ASM = (acid sphingomyelinase) savi szfingomielináz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HR-CT = (high-reso-

lution computed tomography) nagy felbontású számítógépes tomográfia; NPB = Niemann–Pick-betegség; NPC = Niemann–Pick C; SMPD1 = (sphingomyelin phosphodiesterase-1) szfingomielin-foszfodiészteráz-1; UDP = (uridine diphosphate) uridin-difoszfát

A Niemann–Pick-betegség (NPB) autoszomális recesszíven öröklődő lizoszomális tárolási betegség. A savi szfingomielináz (ASM, acid sphingomyelinase) enzim hiánya vagy csökkent működése, illetve a Niemann–Pick C (NPC) intracelluláris koleszterintranszporter fehérje deficienciája következtében szfingomielin és koleszterin halmozódik fel a sejtek lizoszómáiban. A betegség leggyakoribb prezentációs tünete a hepatosplenomegalia miatt elődomborodó nagy has, a legsúlyosabb tünetek pedig a progresszív neurodegeneráció következményei.

A betegségnek négy fő típusa ismert: az infantilis akut neurovisceralis forma (A-típus), a felnőttkori krónikus visceralis forma (B-típus), a szubakut vagy fiatalkori neurovisceralis forma (C1- és C2-típus) és az ún. új-skóciai változat (D-típus) (1. táblázat) [1]. A C1- és D-típus valójában ugyanazt a betegséget takarja, azzal a különbséggel, hogy a D-típus előfordulását elsősorban új-skóciai származású betegeknél észlelték. Az infantilis, akut neurovisceralis formától megkülönböztethető egy lassabb neurológiai progressziót mutató intermedier forma is (krónikus neurovisceralis forma, A/B-típus), amelyre a rendszerint enyhébb neurológiai tünetek (hypotonia, hyporeflexia) miatt hosszabb túlélés jellemző. Az A/B-intermedier típusban a nem idegrendszeri tünetek megjelenése a krónikus visceralis formához hasonló [1].

Az A-, illetve a B-típust az *SMPD1*-gén által kódolt ASM-enzim hiánya vagy csökkent aktivitása okozza. A szfingomielináz enzim a szfingolipideket ceramidra és foszfokolinra bontja (1. ábra). Hiánya vagy csökkent aktivitása esetén szfingolipidek halmozódnak fel testszerte a macrophagokban. A C- és a D-típus hátterében az *NPC1*-, illetve az *NPC2*-gén által kódolt intracelluláris koleszterintranszport fehérjének, az NPC-proteinnek a defektusa áll. Az NPC1- és az NPC2-fehérje a késői endoszómákban, a lizoszómákban, illetve a transz-Golgi-hálózatban expresszálódik, és a koleszterin intracelluláris transzportjában játszanak szerepet. Az NPC1, illetve az NPC2 defektusa a koleszterin nem észterifikált formájá-

nak intracelluláris felhalmozódásához vezet, amit később szfingolipidek (például gangliozidok) és egyéb lipidek akkumulációja is követ.

Az ASM-deficientiák (A és B) ritkák, a feltételezett 1/150 000 gyakoriság a fel nem ismert enyhe esetek miatt valószínűleg alábecsült [2]. Az A-típus előfordulása az askenázi zsidó populációban egyértelműen gyakoribb (1/40 000) [2]. A C-típus előfordulási gyakorisága kb. 1/250 000, bár a nem diagnosztizált esetek miatt a valódi gyakoriság itt is magasabb lehet [2]. Új-Skóciában, Új-Mexikóban és Coloradóban a C-típus gyakoribb előfordulást mutat.

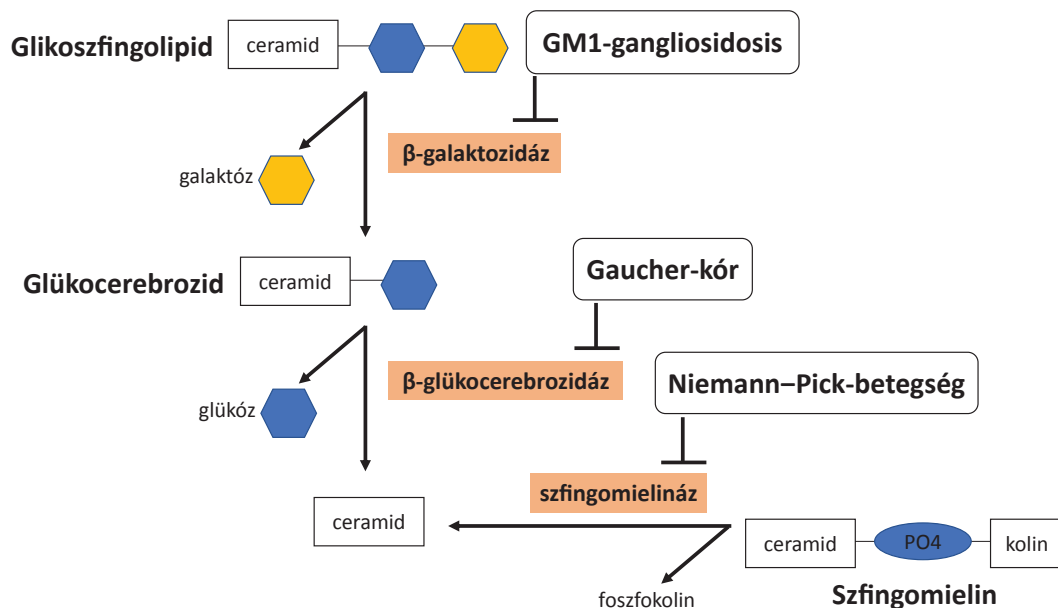
A gyors és befolyásolhatatlan kórlefolást mutató A-típusú csecsemőkori forma elsősorban az askenázi zsidókban fordul elő. A visceralis és az idegrendszeri tünetek egyaránt súlyosak, és már újszülöttkortól észlelhetők. Jellemző az elhúzódó sárgaság, az etetési nehézség és a súlyfejlődés meglassulása. Később a hepatosplenomegalia miatt a has elődomborodik. Az érintett gyermekek rendszerint megtanulnak felülni, állni és járni, de mozgásfejlődésük vontatott, korai motoros készségeiket hamar elvesztik. Az izmok előbb petyhüdtté, majd rigiddé válnak, izomgörcsök, akaratlan mozgások alakulnak ki, romlik a látás és a hallás, gyakori az epilepszia. A pszichomotoros retardáció progresszív jellegű. Fontos szemészeti vizsgálati lelet a szemfenéken látható cseresznyepiros folt, amely a betegek kb. 50%-ában észlelhető, és rendszerint egyéves korig megjelenik. Az A-típusnak a legrosszabb a kórjólata, a súlyos neurodegeneráció rendszerint 2–3 éves kor előtt halálhoz vezet.

A B-típusú betegekre a késő gyermekkori vagy fiatal felnőttkori kezdet jellemző; a klinikai képet a visceralis tünetek dominálják, idegrendszeri érintettség nincs. A máj, a lép és a nyirokcsomó megnagyobbodása mellett gyakori a bőr sötét elszíneződése. A tüdőérintettség a B-típusban a leggyakoribb [3]. A légzőszervi érintettségre lassú, de elkerülhetetlen progresszió jellemző, mivel az alveoláris septumokban, a hörgők falában és a ple-

1. táblázat | A Niemann–Pick-betegség típusai

Típus	Öröklődés	Gén	Génlókusz	Kódolt fehérje	Időbeli megjelenés	Idegrendszeri érintettség
A	AR	<i>SMPD1</i>	11p15,4	Savi szfingomielináz (ASM)	Csecsemőkori: klasszikus, akut neurovisceralis forma	2–3 éves kor előtt halálhoz vezető súlyos neurodegeneráció
A/B	AR				Intermedier: krónikus neurovisceralis forma	Enyhe idegrendszeri tünetek
B	AR				Felnőttkori: krónikus visceralis, nonneuropathiás forma	Nincs idegrendszeri érintettség
C1	AR	<i>NPC1</i>	18q11,2	Niemann–Pick C1 (NPC1) protein	Juvenilis: szubakut neurovisceralis forma (95%)	Progresszív neurodegeneráció, vertikális szupranukleáris tekintésbénulással
C2	AR	<i>NPC2</i>	14q24,3	Niemann–Pick C2 (NPC2) protein	Juvenilis: szubakut neurovisceralis forma (5%)	
D	AR	<i>NPC1</i>	18q11,2	Niemann–Pick C1 (NPC1) protein	Juvenilis: szubakut „új-skóciai” forma	

AR = autoszomális recesszív; ASM = savi szfingomielináz; NPC = Niemann–Pick C; SMPD1 = szfingomielin-foszfodiészteráz-1



1. ábra | A glikoszfinbolipid-metabolizmus enzimdefektusai

urában felhalmozódó Niemann–Pick-sejtek fokozatosan súlyosbodó restriktív légzészavarhoz vezetnek. A tüdő röntgenképe reticularis vagy reticulonodularis mintázatot mutat, elsősorban az alsó tüdőlebenyeket érintően. HR-CT-vizsgálattal többnyire tejüvegszerű homály látható enyhe, interlobularis septalis megvastagodással és intralobularis rajzolatfokozódással. Oxigénkezelést igénylő tüdőbetegség előfordulhat. A B-típusban leggyakrabban légzési elégtelenség, illetve májelégtelenség vezet halálhoz. A krónikus neurovisceralis betegségben (A/B) szenvedő betegek rendszerint fiatalabb korban halnak meg, mint a krónikus visceralis formában (B) szenvedők (a medián életkor 8 vs. 23,5 év) [4]. Az intermedier A/B-típus esetében a vezető halálok a neurodegeneráció progressziója, de gyakori a légzési elégtelenség, illetve a májelégtelenség miatti halálozás is.

A *C- és D-típusú*, szubakut kórlefolyást mutató formákban koleszterin halmozódik fel a sejtekben, a szfingomielináz enzim aktivitása azonban normális. Jellemző a juvenilis kezdet, az enyhébb mértékű hepatosplenomegalia és a kisebb mértékű, lassú progressziójú idegrendszeri érintettség. Az első tünetek rendszerint iskoláskorban jelentkeznek, de csecsemőkortól felnőttkorig bármikor manifesztálódhat a betegség. Jellemző az elhúzódó újszülöttkori sárgaság, a lép- és májmegnagyobbodás, a meglassult fejlődés. A betegség ritka manifesztációja a nonimmun hydrops fetalis, illetve a súlyos neonatalis hepatitis és májelégtelenség. Az idegrendszeri tünetek közül a vertikális szupranukleáris tekintésbénulás a leggyakoribb, amelyhez járászavar, cataplexia, dysarthria, dysphagia, dystonia, görcsök és tanulási nehézség társulhat. A motoros és az intellektuális hanyatlás progresszív. Pszichiátriai manifesztáció a betegség bármely szakaszában előfordulhat, elsősorban schizopre-

nia, depresszió, psychosis vagy praesenilis dementia formájában. Azoknál a betegeknél, akiknél a visceralis tünetek nem számottevőek, és csak neuropszichiátriai tünetek vannak, a betegség felismerése jelentősen késleltethető. Enyhe visceralis tünetekhez társuló pszichiátriai kórkép esetén tehát mindig gondolni kell a tárolási betegség lehetőségére is. A C-típus esetében az átlagos élettartam 10–25 év [5]. Minél korábban jelentkeznek a neurológiai tünetek, annál rosszabbak az életkilátások. A D-típus, amelyet eredetileg Új-Skóciából származó felmenőkkel bíró betegekben írtak le, valójában nem tekinthető külön entitásnak, hiszen klinikai tünettannát és genetikai hátterét tekintve is megegyezik a C-típussal.

Esetismertetések

Az első beteg

A most 15 éves leánygyermeket két éves korában vizsgáltuk először. A gyermek a 38. terhességi héten, második, zavartalan terhességből, 2750 gramm súllyal és 48 cm-rel született. Anyatejes táplálásban hat hónapos koráig részesült. Pszichoszomatikus fejlődése zavartalan volt. Egy éves korában gastrooesophagealis reflux miatt vizsgálták, ekkor észlelték először hepatosplenomegaliáját és a transzaminázértékek mérsékelt emelkedését, aminek hátterében infekció nem volt igazolható, az autoimmun vizsgálatok eltérést nem mutattak. Másfél éves korában *Salmonella*-gastroenteritis miatt kezelték kórházban. Az infekció alatt a májfunkciós értékekben jelentős eltérések voltak észlelhetők, amelyek az infekció gyógyulásával mérséklődtek ugyan, de nem normalizálódtak (GOT: 150–197 U/l, GPT: 60–68 U/l, GGT: 44–56 U/l, ALP: 897–1080 U/l). A fizikális vizsgálat során a máj

3 cm-rel, a lép 4 cm-rel a bordaív alatt volt tapintható. A hasi ultrahangvizsgálat hepatosplenomegáliát és diffúz májlaesióra utaló eltéréseket igazolt. A máj egészében megnagyobbodott volt, diffúzan kissé hiperreflektív állománnyal. Körülírt eltérés, illetve epeúttágulat nem volt látható. A megnagyobbodott, de homogén szerkezetet mutató lép pólustávolsága 9,5 cm volt. Májbíopsziára 21 hónapos korban került sor. A szövettani vizsgálat során kifejezett, már cirrhosis felé haladó septalis fibrosis képe volt látható, lényeges gyulladás nélkül. A nagy mennyiségű habos macrophag, illetve a hepatocytákban is észlelhető elváltozás koleszterintárolási betegség, elsősorban NPB gyanúját vetette fel. Enzimvizsgálattal a leukocytákban csökkent szfingomielináz-aktivitás volt igazolható. A Debreceni Egyetem Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszékének Molekuláris Genetikai Laboratóriumában elvégzett genetikai vizsgálat megerősítette a betegség B-típusát. A genetikai vizsgálat elvégzéséhez a gyermek szülei hozzájárultak. A betegben a szfingomielin-foszfodiészteráz-1 (*SMPDI*)-génben homozigóta formában a c.742A>C-nukleotidcsere volt kimutatható, amely fehérjeszinten a p.S248R-aminosavcserét okozza [6]. Az egészséges szülők és a beteg egészséges féltestvére a mutációra nézve heterozigóta hordozónak bizonyultak. A diagnózis felállítására óta a beteg gondozása rendszeres, idegrendszeri fejlődése egyenletes, hasi státuszától eltekintve többnyire panaszmentes, bár kisgyermekkorban gyakran voltak enyhe, felső légúti hurutos tünetei.

A második beteg

A fiúgyermeket egyéves korában vizsgáltuk először hepatosplenomegalia és meglassult súly-, illetve mozgásfejlődés miatt. A gyermek a 39. terhességi héten, 3020 grammal, fájásgyengeség miatt császármetszéssel született. Perinatalis adaptációja zavartalan volt, elhúzódó sárgaság nem volt észlelhető. Anyatejes táplálásban egy hónapos koráig részesült. Öt hónapos korától jobb oldali inguinális sérv és hydrocele miatt gondozták. Hat hónapos korától észlelték a haskőrfogat növekedését. A máj és a lép ekkor 3-3 cm-rel volt a bordaív alatt tapintható. A hasi ultrahangvizsgálat során jelentős mértékű hepatosplenomegalia volt észlelhető, fokális eltérés nélkül. A laboratóriumi vizsgálatok emelkedett májenzimértékeket (GPT: 178–525 U/l, GOT: 263–774 U/l, GGT: 52–135 U/l, ALP: 793–1600 U/l) mutattak, amelyek háttérben infekció kizárható volt. Vashiányos anaemia miatt a gyermek vaspótlásban részesült. Négy hónapos koráig pszichomotoros és súlyfejlődésében elmaradást nem észleltek, ezt követően azonban súly- és mozgásfejlődése lelassult. Egyéves korára csak hasra fordulni tanult meg, ülni csak megtámasztva tudott, állni, járni nem tanult meg. Az izomzat testszerte fejletlen volt, a végtagok végkonyak és különösen az alsó végtagi izomzat hypotonikus volt. Darabos ételt nem tudott fogyasztani. Reflexei kiválthatók voltak, kóros reflex nem volt észlelhető. Egy-

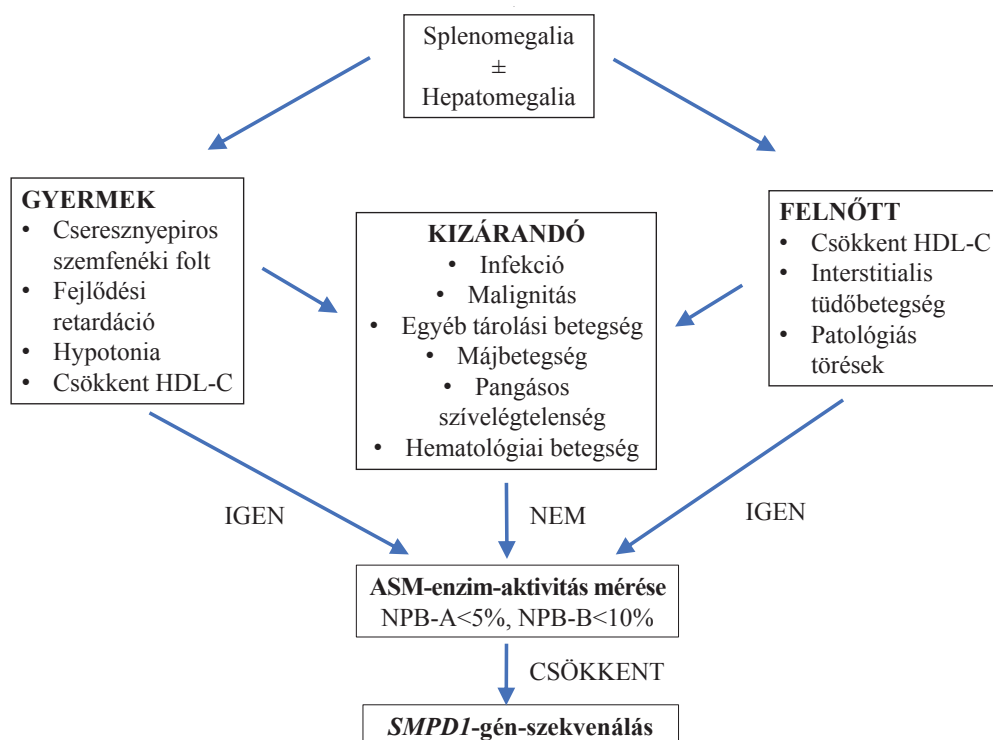
éves korára a macrocephalia és az arcdysmorphia is egyértelművé vált, az utóbbira kissé távol ülő szemek és duzzadt szemhéjak, enyhe exophthalmus, széles orrgyök és mélyen ülő fülek voltak jellemzők. Egyéves korában értelmi fejlettsége még korának megfelelő volt. A klinikai kép alapján az NPB A-típusának lehetősége merült fel. A Debreceni Egyetem Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszékének Molekuláris Genetikai Laboratóriumában elvégzett genetikai vizsgálat megerősítette a betegség A-típusát. A genetikai vizsgálat elvégzéséhez a gyermek szülei hozzájárultak. A betegben az *SMPDI*-génen összetett heterozigóta mutáció volt kimutatható. A c.740G>A és a c.1716C>G nukleotidcserek fehérjeszinten a p.G247D és p.F572L aminosavcserét okozták [6]. Az egészséges édesanyában heterozigóta formában a c.740G>A (p.G247D) mutáció, míg az egészséges leánytestvérben és az édesapában a c.1716C>G (p.F572L) mutáció volt kimutatható. A második életévben a neurodegeneráció progressziója a mentális teljesítmény egyre súlyosbodó romlásához vezetett, a gyermek mozgásfejlődésében kedvező változás nem következett be, a súlyfejlődés nem indult meg, a hepatosplenomegalia mértéke súlyosbodott, a máj és a lép a kismedencében volt tapintható. A gyermek halálához légzési és májelégtelenség vezetett 26 hónapos korában.

Megbeszélés

Az NPB diagnózisa a fizikális vizsgálaton, a betegség típusától függő biomarkerek laboratóriumi vizsgálatán és a genetikai vizsgálaton alapszik. A napjainkra egyre szélesebb körben hozzáférhető újgenerációs szekvenálási technikákkal kapcsolatban azonban fontos hangsúlyozni, hogy az összes patogén eltérés kimutatása ezekkel sem lehetséges, így egy negatív genetikai lelet sem zárja ki a diagnózist. Ezen technikák megkérdőjelezhetetlen jelentősége a praenatalis genetikai vizsgálatok végzésének lehetőségében van, amelyeknek köszönhetően az érintett családoknál már magzati korban kimutatható a betegség.

Az NPB A-, illetve B-típusának klinikai gyanúja esetén a szfingomielináz enzim aktivitásának mérését (a fehérvérszékletben vagy csontvelőmintából) kell elvégezni, amelyet csökkent vagy hiányzó enzimaktivitás esetén az *SMPDI*-gén mutációanalízis-vizsgálata követ a diagnosztikus algoritmus végén (*2/a ábra*) [7]. Az ismertett két esetben a molekuláris genetikai diagnosztika megerősítette a klinikai és a biokémiai diagnózisokat. Bár oki kezelésre a genetikai diagnózis megszületésekor még nem volt lehetőség, a patogén genetikai eltérés igazolása mindkét esetben lehetővé tette a családtagok genetikai szűrővizsgálatát, és megteremtette egy későbbiekben vállalt gyermek esetén a praenatalis genetikai vizsgálat lehetőségét.

A betegség C-típusa esetében a laboratóriumi diagnosztika nehezebb [8]. A plazma-lizoszfinomielin és bizonyos oxisztatolok (7-OH-koleszterin, C-triol) vizsgálata, valamint az epesav-metabolitok vizeletmintából



2/a ábra

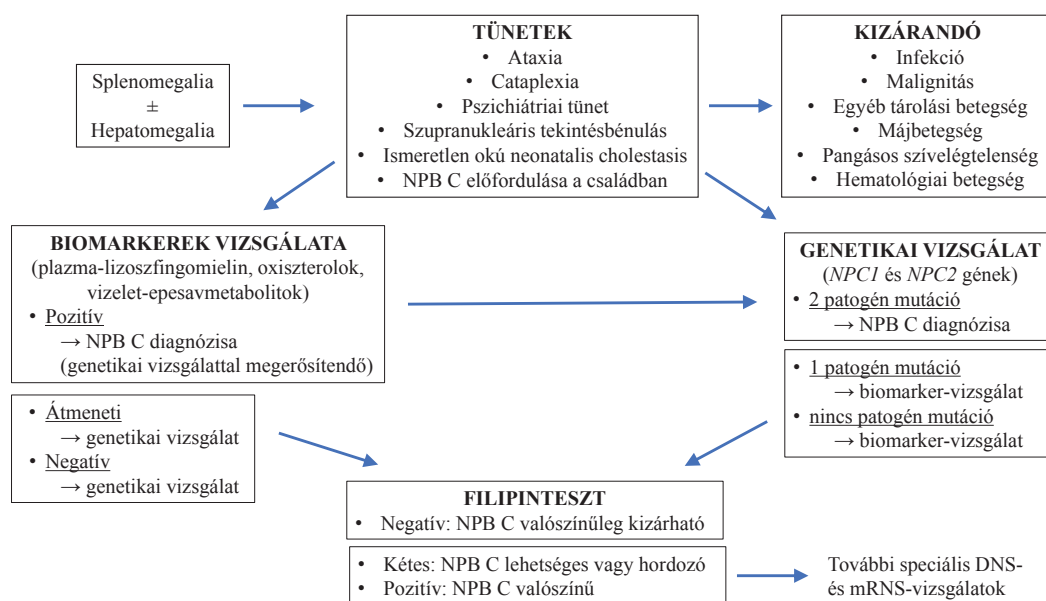
A Niemann–Pick-betegség A- és B-típusának diagnosztikus algoritmus

ASM = savi szfingomielináz; HDL-C = magas denzitású lipoprotein-koleszterin; SMPD1 = szfingomielin-foszfofodiszteráz-1

történő meghatározása alkalmas lehet a betegség előzetes, gyors szűrésére [8]. Fontos, hogy ezeket a vizsgálatokat tárolási betegségek diagnosztikájára specializálódott laboratóriumban végezzék. Ezen vizsgálatok hátránya, hogy pozitívitás NPB-től eltérő betegségekben is előfordulhat, ugyanakkor egy negatív eredmény nem feltétlenül zárja ki a betegséget. A kiértékelést nehezíti az is, hogy ezekről a biomarkerekről nem áll rendelkezésre elegendő adat heterozigóta egyénekre vonatkozóan. A diagnózis megerősíthető bőrbioopsziával nyert fibroblastok speciális, fluoreszcens festésével (filipin) is, amellyel a betegek 80–85%-ában az intracelluláris koleszterintranszport károsodása kimutatható [8]. A betegek kb. 10–15%-ában a festődés a heterozigótákban észlelhetőhöz hasonlóan kevésbé intenzív. Hasznos lehet a bőrbioopsziával nyert szövettani minta elektronmikroszkopos vizsgálata is, amellyel láthatók a jellegzetes polimorf citoplazmatikus testek. A fent részletezett laboratóriumi vizsgálatok önmagukban nem adnak egyértelmű diagnózist, ezért célszerű azok kombinálása. Egy bizonytalan filipinprofilú beteg esetében egy ismert patogén mutáció kimutatása megerősíti a diagnózist. Hasonlóan, egy egyértelműen kóros filipinfestődési mintázat egy korábban még nem leírt, bizonytalan patogenitású szekvenciavariáns esetén alátámasztja a diagnózist. A C-típusú betegségben tehát a jelenleg alkalmazott diagnosztikai tesztek mindegyikének megvannak a korlátai, de kombinációban történő alkalmazásuk az esetek túlnyomó többségében helyes diagnózishoz vezet. Klinikai gyanú esetén először

a plazmabiomarkerek vizsgálata javasolt, amelyet a genetikai vizsgálat követ (2/b ábra) [9, 10]. A filipinteszt elvégzése csak akkor javasolt (ez az esetek kb. 15%-a), ha a leletek nem meggyőzőek.

Az ASM-deficientiák esetében jelenleg csak tüneti kezelés alkalmazható [11]. A legenyhébb kórlefolyást mutató B-típusú betegek esetében csontvelő-transzplantációval is történtek próbálkozások, amelynek megítélése bizonytalan. A koleszterinszintet csökkentő gyógyszereknek lehetnek kedvező hatásai. A splenomegalia miatt transzfúziót igénylő thrombocytopenia előfordulhat. Lehetőség szerint a splenectomy elvégzését kerülni kell, mert a lép eltávolításával a tüdőérintettség súlyosbodhat. A tüdőbetegség állandó oxigénterápiát is szükségessé tehet. Reményt keltő ugyanakkor, hogy napjainkban több, enzimpótló kezeléssel és egyéb készítményekkel kapcsolatos kutatás is folyamatban van. A rekombináns humán ASM-enzimmel végzett enzimpótló terápia jelenleg klinikai kipróbálás alatt áll. A betegség nonneuropathiás, B-típusában szenvedő 5 felnőtt beteg 26 hetes, 1/b fázisú vizsgálatának eredményei azt mutatják, hogy ebben a betegcsoportban az olipudáz-alfa biztonságos és hatékony terápia lehet a jövőben [12]. A kezelés mellékhatásaként fejfájás, ízületi fájdalom, hányinger és hasi fájdalom fordult elő. Egyik betegnél sem alakult ki túlérzékenység és anti-olipudáz-alfa-antitestek sem voltak kimutathatók. A 26 hetes kezelés hatására csökkent a betegek máj- és léptérfogata, illetve a tüdőinfiltráció mértéke, kedvező változások voltak észlelhetők a lipid-



2/b ábra A Niemann–Pick-betegség C-típusának diagnosztikus algoritmus

DNS = dezoxiribonukleinsav; mRNS = (messenger RNA [ribonucleic acid]) hírvívő ribonukleinsav; NPB = Niemann–Pick betegség; NPC = Niemann–Pick C

paraméterekben, nőtt a vérlemezkeszám, és nem utolsósorban a betegek életminőségében is javulás volt észlelhető. A készítmény 2./3. fázisú további vizsgálatai felnőtteknél, illetve 1./2. fázisú klinikai vizsgálatai gyermekkorú betegeknél folyamatban vannak. Az ismertetett két esetben a diagnózis idején oki terápiára még nem volt lehetőség, a B-típusú beteg számára ugyanakkor hamarosan elérhetővé válhat az enzimpótló kezelés.

A C- és D-típusban az alacsony koleszterintartalmú diétának és a B-típushoz hasonlóan a koleszterinszintet csökkentő gyógyszereknek lehetnek kedvező hatásai, különösen a lovasztatin, kolesztiramin és nikotinsav kombinációjának formájában. A betegség C-típusában a társuló progresszív neurológiai tünetek kezelésére a miglusztat az egyetlen, jelenleg ismert és 2009 óta az Európai Unióban is elérhető oki terápiás lehetőség [13]. A gyógyszer iminocukor hatóanyaga gátolja a glikozil-ceramid-szintáz nevű enzim, amely a glikoszfinolipid-szintézis első lépéseként ceramidból, UDP-glükóz felhasználásával glikozil-ceramidot állít elő. A glikozil-ceramid számos glikoszfinolipid prekursora. A hatóanyag átjut a vér–agy gáton, így nemcsak a perifériás szervek, hanem a központi idegrendszer szfinolipid-anyagcseréjére is kedvező hatású, lassítja a neurológiai tünetek progresszióját [14, 15]. A terápiától elsősorban a késői kezdetű formákban várható kedvező hatás [14, 15]. A miglusztat mellékhatásai között enyhe-közepes súlyosságú gastrointestinalis tünetek (hasmenés, flatulencia), súlyvesztés és tremor szerepelnek. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés, amely antipropulzív szerekekkel (például loperamid), illetve az étkezési szokások megváltoztatásával, esetleg dóziscsökkentéssel rendszerint uralható [14, 15]. A miglusztatkezeléssel a terápiarezisztens psi-

chiátriai tünetek is visszafordíthatók, így a terápia alkalmazása a betegség előrehaladott formáiban is javasolt [15]. A ciklodextrinszármazékok (β -ciklodextrin-hidroxi-propil) alkalmazása szintén ígéretesnek tűnik, csökkenthető a neurodegeneráció mértéke és a káros lipidfelhalmozódás. A betegség A-, illetve C1-típusában az állatkísérletes génterápiás vizsgálatok eredményei is biztatóak [16, 17].

Következtetés

Az elmúlt évtizedben a Niemann–Pick-betegség diagnosztikájában jelentős előrelépések történtek, és a terápia lehetőségei is bővültek. Mindezek ellenére a betegségben szenvedők nagy része még mindig diagnosztizálatlan. A hazai, illetve a nemzetközi irodalomban is alig találni magyar szerzők által írt esetközléseket. Egy esetben számoltak be az NPB B-típusának Hallervorden–Spatz-betegséggel való társulásáról [18]. Egy másik közlemény egy felnőttkorban diagnosztizált, C-típusú beteg esetét mutatja be, akinél frontotemporalis dementia szindróma formájában manifesztálódott a betegség [19]. Egy Beckwith–Wiedemann-szindrómában szenvedő gyermek esetében, akinek több tünete az NPB klinikai spektrumába volt illeszthető, csökkent ASM-enzim-aktivitást észleltek, de genetikai vizsgálatra nem került sor [20]. Egy további közleményben egy, az NPB C-típusában szenvedő beteg esetéről számolnak be, akinek súlyos pszichiátriai betegsége miglusztatkezeléssel gyógyítható volt [21].

A nem specifikus tünetek és a kórkép ritkaságából fakadóan korlátozottabb ismeretek miatt tehát a betegség felismerése gyakran késik vagy el is marad. A betegség

felismerését nehezíti, hogy típusától és az észlelt patogén genetikai eltéréstől függően a klinikai tünetek időbeli megjelenése, azok súlyossága és a kórlefolyás egyénenként nagyon eltérő lehet. Míg az A-típus esetében a tünetek már az első élethónapokban jelentkeznek, addig a B-típusban szenvedő betegek éveken át, a C-típusúak pedig nemritkán a felnőttkorig tünetmentesek lehetnek. A kórkép lehetőségére gondolni kell hasi megnagyobbodás, hepatosplenomegalia, újszülöttkori sárgaság, szokatlan légszomj, ismétlődő pneumoniák, függőleges tekintési zavar és etetési, illetve nyelési nehézség esetén. A kórképre lehet gyanús a korai motoros készségek fokozatos elvesztése, az izomtónus hirtelen csökkenése, a fokozott izom-összehúzódás, az elmosódott beszéd, az epileptiform roham, az érintési túlérzékenység, valamint a tanulási nehézség. A diagnózis megerősítésében elengedhetetlen a genetikai vizsgálat, amely patogén mutáció igazolása esetén az érintett családban lehetőséget ad praenatalis genetikai vizsgálatok végzésére és további beteg családtagok azonosítására. A betegség idejekorán történő felismerése rendkívül fontos, hiszen napjainkban a terápiás lehetőségek egyre bővülnek. A szubsztrátredukciós, illetve enzimpótló kezeléseknek köszönhetően a hepatosplenomegalia mérsékelhető, számos szövőd-mény kialakulása megelőzhető, és lassítható vagy adott esetben visszafordítható a neurológiai tünetek progressziója.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincs érdekeltsége.

Irodalom

- [1] Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab.* 2019; 126: 98–105.
- [2] U. S. National Library of Medicine. Niemann–Pick disease. From Genetics Home Reference. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/niemann-pick-disease>.
- [3] von Ranke FM, Pereira Freitas HM, Mançano AD, et al. Pulmonary involvement in Niemann–Pick disease: a state-of-the-art review. *Lung* 2016; 194: 511–518.
- [4] Cassiman D, Packman S, Bembi B, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B and B variant): literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab.* 2016; 118: 206–213. [Corrigendum: *Mol Genet Metab.* 2018; 125: 360.]
- [5] Vanier MT. Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 16.
- [6] Tóth B, Erdős M, Székely A, et al. Molecular genetic characterization of novel sphingomyelin phosphodiesterase 1 mutations causing Niemann–Pick disease. *JIMD Rep.* 2012; 3: 125–129.
- [7] McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2017; 19: 967–974.
- [8] Vanier MT, Gissen P, Bauer P, et al. Diagnostic tests for Niemann–Pick disease type C (NP-C): a critical review. *Mol Genet Metab.* 2016; 118: 244–254.
- [9] Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 50.
- [10] Papandreou A, Gissen P. Diagnostic workup and management of patients with suspected Niemann–Pick type C disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9: 216–229.
- [11] McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 41.
- [12] 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: 88–97.
- [13] Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann–Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 140.
- [14] Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, et al. Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann–Pick disease type C: a final report of the NPC registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 104.
- [15] Patterson MC, Garver WS, Giugliani R, et al. Long-term survival outcomes of patients with Niemann–Pick disease type C receiving miglustat treatment: a large retrospective observational study. *J Inher Metab Dis.* 2020; 43: 1060–1069.
- [16] Chandler RJ, Williams IM, Gibson AL, et al. Systemic AAV9 gene therapy improves the lifespan of mice with Niemann–Pick disease, type C1. *Hum Mol Genet.* 2017; 26: 52–64.
- [17] Samaranch L, Pérez-Cañamás A, Soto-Huelin B, et al. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene therapy for Niemann–Pick disease type A. *Sci Transl Med.* 2019; 11(506): eaat3738.
- [18] Garzuly F. From the Hallervorden–Spatz eponym to the molecular terminology. [A Hallervorden–Spatz-eponimától a molekuláris nevezéktanig.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1723–1727. [Hungarian]
- [19] Balázs N, Milanovich D, Hornyák C, et al. Late-onset Niemann–Pick disease type C overlapping with frontotemporal dementia syndromes: a case report. *J Neural Transm (Vienna).* 2019; 126: 1501–1504.
- [20] Réthy LA, Kálmánchey R, Klujber V, et al. Acid sphingomyelinase deficiency in Beckwith–Wiedemann syndrome. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6: 295–297.
- [21] Szakszon K, Szegedi I, Magyar Á, et al. Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann–Pick C patient. *Eur J Pediatr Neurol.* 2014; 18: 75–78.

(Erdős Melinda dr.,
The Rockefeller University
1230 York Avenue, Box 163, New York, NY 10065,
USA
e-mail: merdos@rockefeller.edu)