

Felnőttkori B-típusú Niemann–Pick-betegség szemészeti manifesztációja

Angeli Orsolya dr.¹ ■ Nagy Zoltán Zsolt dr.¹ ■ Schneider Miklós dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

²Department of Ophthalmology, Rigshospitalet, Glostrup, Denmark

A Niemann–Pick-betegség a lizoszomális tárolási betegségek csoportjába tartozó ritka, autoszomális recesszíven öröklődő betegség. Hátterében a szfingomielináz enzim hiánya vagy csökkent működése, illetve az intracelluláris koleszterintranszporter fehérje deficienciája áll, és a lebontási zavar miatt a sejtek lizoszómáiban szfingomielin és koleszterin szaporodik fel. A betegség 5 altípusát (A, A/B, B, C, D) különböztetjük meg. A szerzők egy 24 éves, gyermekkorában B-típusú Niemann–Pick-betegséggel diagnosztizált fiatal férfi esetét mutatják be, különös tekintettel a betegség szemészeti manifesztációjára. A beteg vizsgálata során fundusfotók és fundusautofluoreszcencia-felvételek készültek, továbbá optikaikoherencia-tomográfiás (OCT-), OCT-angiográfiás (OCTA-) és látótér (perimetria)-vizsgálatok történtek. A szemfenék vizsgálatakor, illetve a fundusfotókon jól látszott a betegségre jellegzetes macularis gyűrű alakú udvar (továbbiakban halo) és a cseresznyepiros folt a foveában. Az OCT-felvételeken a macularis halo megfelelően nagy reflektivitású, fokális megvastagodás ábrázolódott a ganglionsejtrétegben, a foveola területe megkímélt volt. A látótérvizsgálattal mindkét szem látótere ép volt. A bemutatott páciens esetéhez hasonlóan a B-altípusba tartozó betegeknek a tünetek enyhébbek, a visceralis tünetek mellett idegrendszeri tünetek nincsenek, és a specifikus szemészeti eltérések nem okoznak látásromlást. Jelenleg a Niemann–Pick-betegség ritka betegségnek számít, sok esetben a betegek diagnózisa késik vagy akár el is maradhat az aspecifikus vagy enyhe tünetek miatt. A szakterületek közötti konzultáció révén belgyógyászati szempontból tünetsezény esetekben a szemészeti vizsgálat is hozzájárulhat a jó diagnózishoz. Az időben történő diagnózissal a tünetek az egyre bővülő terápiás lehetőségeknek köszönhetően mérsékelhetők, a betegség progressziója stabilizálható, a betegek élettartama így növekedhet.

Orv Hetil. 2023; 164(46): 1838–1844.

Kulcsszavak: Niemann–Pick-betegség, lipidtárolási betegség, optikaikoherencia-tomográfia, angiográfia, retina

Ocular manifestation of an adult Niemann–Pick disease type B

Niemann–Pick disease is a rare, autosomal recessive inherited lysosomal storage disorder. The pathophysiological background for this condition is the deficiency or reduced function of the enzyme sphingomyelinase, as well as a deficiency in the intracellular cholesterol transporter protein. Due to the breakdown defect, sphingomyelin and cholesterol accumulate in the lysosomes of cells. The disease is divided into 5 subtypes (A, A/B, B, C, D). The authors present the case of a 24-year-old young man diagnosed with Niemann–Pick disease type B as a child, focusing on the ophthalmic manifestation of the disease. During the examination of the patient, fundus photographs and fundus autofluorescence imaging were taken, and optical coherence tomography (OCT), optical coherence tomography angiography (OCTA), and visual field (perimetry) examinations were performed. The characteristic macular halo and the cherry-red spot in the fovea were clearly visible during ophthalmoscopy and on the fundus photographs. The OCT images showed focal thickening with high reflectivity in the ganglion cell layer corresponding to the macular halo, and the area of the foveola was spared. With visual field examination, an intact field of vision was found on both eyes. Similar to the presented patient, symptoms in patients with the B subtype are milder, and besides the visceral symptoms, there are no neurological symptoms, and the specific ophthalmic abnormalities do not cause visual impairment. Currently, Niemann–Pick disease is considered a rare disease, and the diagnosis of the patients is often delayed or even missed due to non-specific or mild symptoms. Through consultation between medical specialties, ophthalmological examination can also contribute to the correct diagnosis in cases with mild general symptoms. Timely diagnosis can potentially lead to mitigation of symptoms thanks to the ever-expanding therapeutic options, stabilization of the disease progression, and increase of the patients' life expectancy.

Keywords: Niemann–Pick disease, lipid storage disease, optical coherence tomography, angiography, retina

Angeli O, Nagy ZZS, Schneider M. [Ocular manifestation of an adult Niemann–Pick disease type B]. Orv Hetil. 2023; 164(46): 1838–1844.

(Beérkezett: 2023. szeptember 5.; elfogadva: 2023. szeptember 16.)

Rövidítések

ASM = (acid sphingomyelinase) savi szfingomielináz; C1P = (ceramide-1-phosphate) ceramid-1-foszfát; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DEXA = (dual energy X-ray absorptiometry) kettős energiájú röntgensugár-elnyelés mérése; EKG = elektrokardiográfia; FAF = fundus-autofluoreszcencia; GCC = (ganglion cell complex) ganglionsejtkomplex; GCL = (ganglion cell layer) ganglionsejtréteg; IPL = (inner plexiform layer) belső plexiformis réteg; NPC = Niemann–Pick C; NPD = (Niemann–Pick disease) Niemann–Pick-betegség; NPD-A = az NPD A-altípusa; NPD-B = az NPD B-altípusa; NPD-C = az NPD C-altípusa; OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; OCTA = (OCT angiography) OCT-angiográfia; RNFL = (retinal nerve fiber layer) retinalis idegrostréteg; S1P = (sphingosine-1-phosphate) szfingozin-1-foszfát; SMPD1 = (sphingomyelin phosphodiesterase-1) szfingomielin-foszfodiészteráz-1

A Niemann–Pick-betegség (Niemann–Pick disease – NPD) autoszomális recesszíven öröklődő lipidtárolási betegség, amelynek háttérben a szfingomielináz enzim hiánya vagy csökkent működése, illetve az intracelluláris koleszterintranszporter fehérje deficienciája áll, a lebontási zavar miatt a sejtek lizoszómáiban szfingomielin és koleszterin szaporodik fel. A klinikai kép és prognózis alapján 5 altípusát (A, A/B, B, C, D) különböztetjük meg. A B-típus (NPD-B) krónikus lefolyású forma visceralis érintettséggel, idegrendszeri tünetek nélkül. Szemészeti szempontból a B-típusú betegek többsége tünetmentes, de jellegzetes klinikai jeleket mutatnak, amelyek a retinára korlátozódnak [1].

Az alábbiakban egy fiatal, NPD-B-páciens szemészeti eltéréseit mutatjuk be.

Esetleírás

Egy 24 éves, 5 éves korában B-típusú NPD-vel diagnosztizált fiatal férfi vizsgálata történt klinikánkon. A páciens rutin-szűrővizsgálatra érkezett, és mind szemészeti, mind általános szempontból panaszmentes volt.

Általános anamnézisében egy 1,5 éves korában észlelt tünetmentes májmegnagyobbodás szerepelt, amely betegségének első általános jele volt. 5 éves korában autoimmun májgyulladás gyanúja miatt májbiopsziát követően kórszövettani vizsgálattal igazolódott az NPD. A beteg szülei két, egymáshoz nagyon közeli településről származnak, és a távoli rokoni kapcsolat nem zárható ki közöttük, ami az autoszomális recesszív öröklődésű betegségek megjelenésének rizikóját nagymértékben növeli. A beteg 10 éves korában részletes kivizsgálás történt,

amelynek során mellkasröntgen, mellkasi és hasi komputertomográfia (CT), csontsűrűségmérés (DEXA) és elektrokardiográfia (EKG)-vizsgálat is történt. A felvételek elemzésekor mindkét tüdőben az alapbetegségre jellegzetes nodularis infiltrációt találtak, ezenkívül hepatosplenomegalia és osteopenia volt észlelhető. A kézfej röntgenvizsgálata alapján a beteg csontkora kb. 2 évvel elmaradt az életkori átlaghoz képest. A B-típusra jellemzően idegrendszeri tünetei nem voltak észlelhetők.

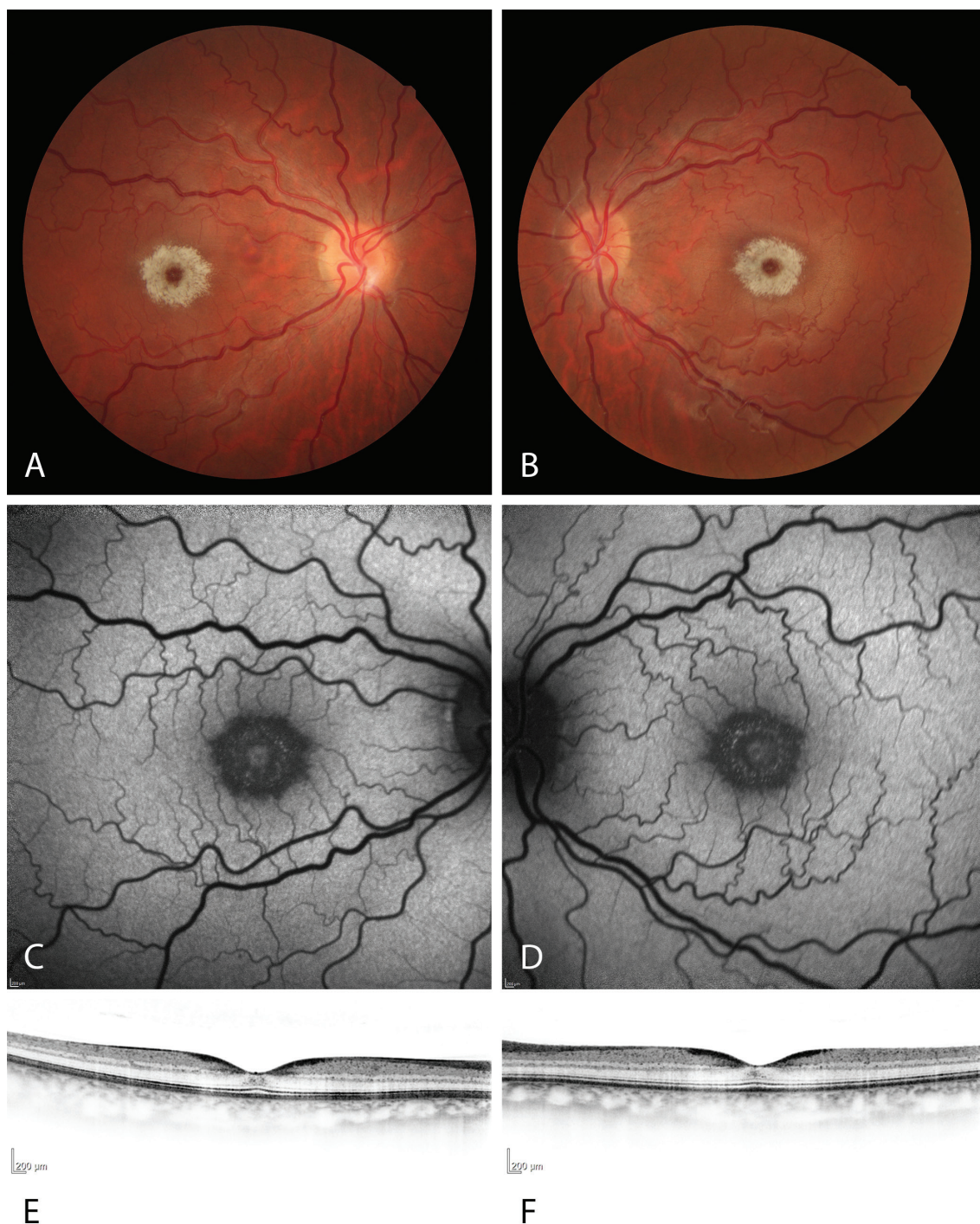
Szemészeti anamnézisében közepes fokú myopia szerepelt, legjobban korrigált látóélessége mindkét szemén 1,0 volt.

A szemgolyók elülső szegmensének vizsgálatakor nem látszott kóros eltérés. A szemfenék vizsgálatakor jól látszott a betegségre jellegzetes macularis gyűrű alakú udvar (továbbiakban: halo) és a cseresznyepiros folt a foveában. A hátsó pólus erein – mind az arteriolákon, mind a venulákon – fokozott tortuositas volt megfigyelhető (1/A és 1/B ábra). Az optikaikoherencia-tomográfiás (OCT-) felvételeken a macularis halonak megfelelően a foveola körül magas reflektivitású, fokális megvastagodás ábrázolódott a ganglionsejtrétegben (GCL), a foveola területe megkímélt volt. A belső határhártyától a külső szemcsés rétegig elszórtan pontszerű, hiperreflektív foltok voltak láthatók. A retina egyéb rétegeiben nem volt látható kóros eltérés (1/E és 1/F ábra). A retinalis idegrostréteg (RNFL) és a ganglionsejtkomplex (GCC = RNFL + GCL + belső plexiformis réteg [IPL]) vastagsági értékei mindkét szemén a normáltartományban voltak. OCT-angiográfiás (OCTA-) vizsgálattal a macularis halo területében izolált kapilláris-sűrűség-csökkenés volt kimutatható minden vizsgált rétegben, és az erek tortuositása itt is megfigyelhető volt (2. ábra). Fundus-autofluoreszcenciás (FAF-) vizsgálattal hipofluoreszcencia volt látható a parafovealis régióban a macularis halonak megfelelően, hiperautofluoreszcens granulumok jelenléte mellett (1/C és 1/D ábra). Mikroperimetriás vizsgálattal mindkét szemén ép macularis érzékenységet találtunk, szignifikáns csökkenés nélkül, ép fixáció mellett (3. ábra).

A beteg vizsgálata óta eltelt 5 évben a betegségében nem következett be progresszió, életvitele nem korlátozott.

Megbeszélés

Az NPD a magyar orvosi szakirodalomban ritkaság, néhány esettanulmány, illetve összefoglaló közlemény található ebben a témában [2–8].



1. ábra

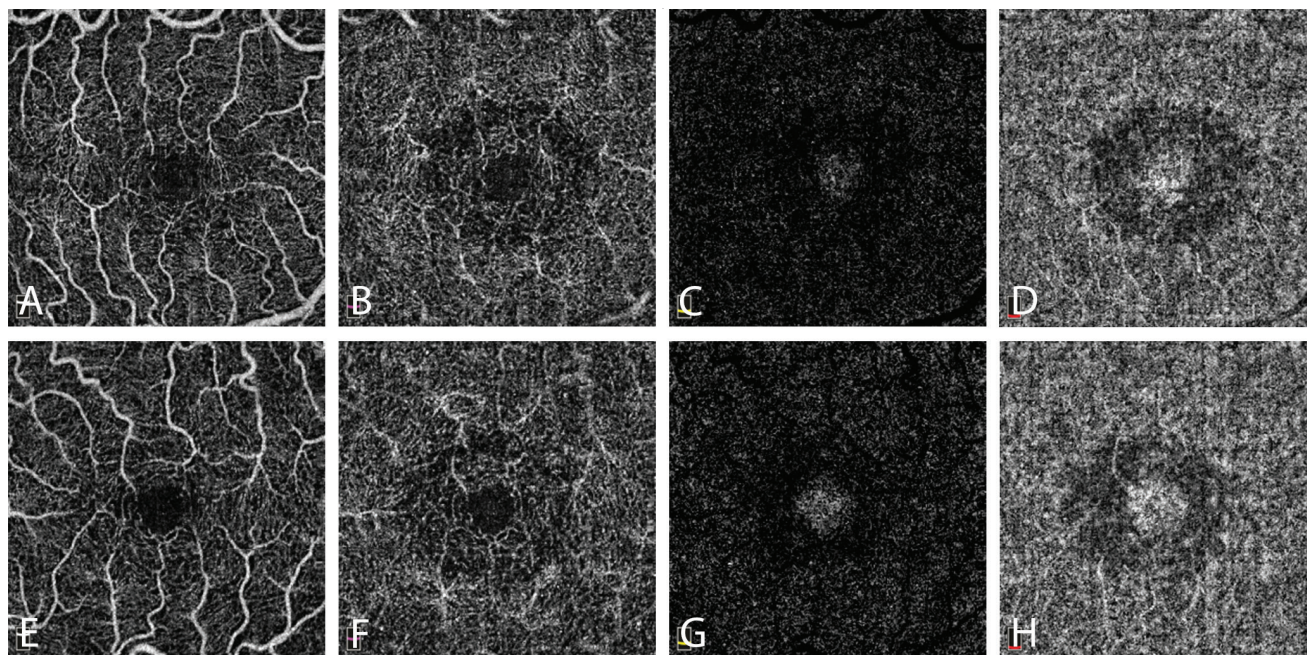
Képalkotó vizsgálatok. A, B: Fundusfotó (Nidek AFC-210, Nidek Co. Ltd, Hamagori, Japán). C, D: Fundus-autofluoreszcenciás vizsgálat. E, F: Optikai koherencia-tomográfiás vizsgálat (Heidelberg Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Németország). Jobb szem: A, C, E. Bal szem: B, D, F (ábramagyarázat a szövegben)

A betegség klinikai és biokémiai jellemzői alapján összesen 5 altípust különböztetünk meg: A, A/B, B, C és D. A mutáció génlókusza alapján a C-típust feloszthatjuk további C1 és C2 altípusokra [2]. Az A- és B-típusban a betegség hátterében a savi szfingomielináz (acid sphingomyelinase, ASM) enzimet kódoló szfingomielin-foszfodiészteráz-1 (*SMPD1*)-gén mutációja áll. A klinikai tüneteket az ASM hiánya vagy csökkent működése következtében a makrofágokban felhalmozódó

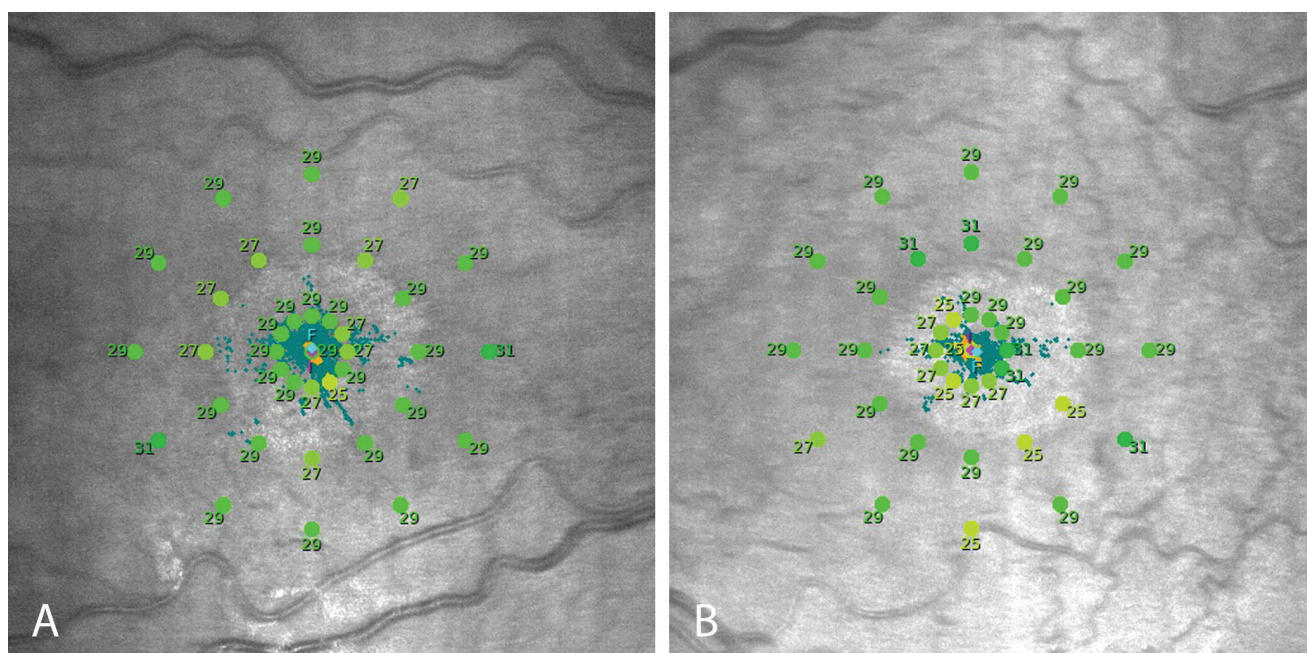
szfingolipidek miatt kialakuló szervi elváltozások okozzák [9].

Az NPD diagnózisának három fő pillére a fizikális vizsgálat, a genetikai vizsgálat, illetve az egyes altípusokra jellemző biomarkerek laboratóriumi vizsgálata [10].

Amennyiben fizikális, illetve laboratóriumi vizsgálattal felmerül az NPD-A vagy NPD-B gyanúja, a következő lépés a szfingomielináz enzim aktivitásának fehérvérsejtekben vagy csontvelőmintából történő elemzése. Csök-



2. ábra | Optikaikoherencia-tomográfián alapuló angiográfia (Optovue Avanti with Angiovue, Visionix, Pont-de-l'Arche, Normandie, Franciaország). A, E: Felsőzsin vascularis réteg. B, F: Mély vascularis réteg. C, G: Külső retina. D, H: Choriocapillaris. Jobb szem: A, B, C, D. Bal szem: E, F, G, H (ábramagyarázat a szövegben)



3. ábra | Centrális látótérvizsgálat a Macular Integrity Assessment (MAIA, CenterVue, Padova, Olaszország) mikroperiméterrel. A zöld pontok és a hozzájuk tartozó számadatok az egyes vizsgált területek érzékenységet jelölik decibelben (dB) kifejezve. A kép közepén lévő türkizkék ponthalmaz a páciens fixációját jelöli. Az „F”-fel jelölt világoskék pont a fovea. Jobb szem: A. Bal szem: B (ábramagyarázat a szövegben)

kent vagy hiányzó enzimaktivitás esetén az *SMPDI*-gén mutációanalízise történik [10].

Az 5 altípus közül az A-típus (NPD-A) a legsúlyosabb, akut csecsemőkorai neurovisceralis forma, amely már kora gyermekkorban halálos kimenetelű, súlyos neurodegenerációhoz vezet. A betegünk esetében ismertetett B-típus (NPD-B) krónikus lefolyást mutató, főleg visceralis

eltérésekkel járó altípus. Jellemző tünet a hepatosplenomegalia, habos sejtek a csontvelőben és diffúz infiltrátumok a tüdőben. Általában gyermekkorban vagy fiatal felnőtt korban diagnosztizálják, és a betegeknek nincs idegrendszeri érintettségük. Az A- és a B-típus között átmenetet képez az intermedier, krónikus neurovisceralis A/B-típus, enyhe idegrendszeri tünetekkel [9]. A C- és

a D-típus (NPD-C és NPD-D) hátterében az *NPC1*, illetve az *NPC2*-gén által kódolt intracelluláris koleszterinszállító fehérjének, az NPC-proteinnek a defektusa áll. Az NPC1 és NPC2 fehérjék defektusa következtében a koleszterin nem észterifikált formája halmozódik fel a sejteken belül. A szubakut lefolyású C- és D-típus neuropszichiátriai tünetekkel tarkított, sokszor nehezen diagnosztizálható változatok. Különösen fontos az NPD-C időben történő diagnózisa, mert ebben a csoportban betegségsspecifikus terápiával a károsodott szfingolipid-anyagcsere javulása és a neurológiai tünetek későbbi megjelenése, valamint hosszabb élettartam érhető el [9, 11].

Az ASM-deficientia nagyon ritka, becsült prevalenciája 0,5–1,0/100 000 újszülött, bár a nem diagnosztizált esetek miatt ez a szám a valóságban nagyobb lehet [4]. Az A-típus két-háromszor gyakrabban fordul elő askenázi zsidó családokban, míg a B-típus előfordulása a különböző népcsoportokban azonos. A C-típus előfordulása is azonos a különböző etnikumokban, azonban Új-Skócia, Új-Mexikó és Colorado lakosságának egy részében az incidencia magasabb [12, 13].

A szfingolipidek az emberi szervezet csaknem összes sejtjében megtalálhatók a sejtek membránjának szerves alkotórészeként. A szfingolipidek anyagcseréje sejtélet-tani szempontból, illetve számos betegséget illetően kiemelkedő szerepet tölt be. A bioaktív szfingolipidek (ceramid és szfingozin) vagy foszforilált termékeik (ceramid-1-foszfát [C1P] és szfingozin-1-foszfát [S1P]) szintjének egyensúlyzavara hatással van a sejtek növekedésére, öregedésére, apoptózisára és bizonyos gyulladásos folyamatokra [14]. Az NPD esetében az *SMPD*-gén mutációja az ASM enzim részleges vagy teljes deficientiáját idézi elő, ezáltal szfingomielin halmozódik fel a sejtek lizoszómáiban, ami végül sejthalálhoz és többszervi elégtelenséghez vezet, azonban ennek pontos molekuláris folyamata még nem ismert [14].

Az NPD egyes altípusaiban rendszerint különböző, az adott altípusra jellemző szemészeti eltérések figyelhetők meg. Az A-típusban a szemészeti tünetek szélesebb spektruma látható, jellegzetes tünet a macula centrumá-

ban, a foveolában látható cseresznyepiros folt és a macula diffúz homályossága a foveola körül. A foveola területe a retina legvékonyabb része, és alatta jól látható az érhártya (chorioidea) ereinek pirosas színe. A körülötte lévő homályos macularész miatt látjuk a foveolát cseresznyepirosnak. A cseresznyepiros folt hátterében az NPD mellett több különböző kórkép is állhat, ezek differenciáldiagnózisa a szemorvos feladata [1, 15–18] (1. táblázat). További tünet a szaruhártya homálya és az elülső lencsetok barnás elszíneződése, amelyek a neurodegenerációval együtt látásromláshoz is vezetnek [14]. Az A-típusban a korán jelentkező és súlyos visceralis és neurológiai tünetek a legtöbbször egyértelműen diagnózishoz vezetnek, a látásromlás és a többi szemészeti tünet a diagnózis szempontjából nem jelentős.

A B-típusban a cseresznyepiros folt mellett megfigyelhető lehet az ún. macularis halo, amely kétoldali, szimmetrikus, fánk alakú, szemcsés fehér gyűrű a foveola körül. A macularis halo kialakulásának oka az NPD-re jellemző szfingolipid prekursorok, illetve melléktermékek felhalmozódása a retina sejtjein belül, és a legtöbbször nem társul hozzá látásromlás [17]. A B-típusú betegek diagnosztizálásához a szemészeti vizsgálat is hozzájárulhat a fenti tünetek detektálásával, amelyek a betegek legnagyobb részénél megtalálhatók. Vannak azonban olyan B-típusú betegek is, akiknél csak diszkrét eltérések láthatók a szemfenéken a retina pigmentepithelium-rétegében [19]. *Bolukbasi és mtsai* 7 B-típusú beteg részletes szemészeti képalkotó vizsgálatáról számolnak be, melynek során OCT-, OCTA- és FAF-vizsgálatokat végeztek. A 7 vizsgált betegből 2-nél csak diszkrét eltéréseket találtak. A többi 5 beteg esetében, az általunk bemutatott esethez hasonlóan, fundusvizsgálattal jól látható volt a cseresznyepiros folt és a macularis halo, OCT-vizsgálattal körkörös granularis depozitumok a parafovealis régióban, OCTA-vizsgálattal az erek fokozott tortuositása, FAF-vizsgálattal a macularis halo területének megfelelően hipoautofluoreszcencia. A szerzők OCTA-vizsgálattal kapilláris-sűrűség-csökkenést is detektáltak [19], ami bemutatott betegünkönél is látható volt. Elképzelhetőnek tartjuk azonban, hogy ez nem valódi

1. táblázat | A macularis cseresznyepiros folt differenciáldiagnózisa

Centrális retinalis és cilioretinalis artériás okklúzió	A retina homályát az érelzáródás következtében kialakult ödéma okozza, ami ennél a kórképnél akut tünet
A retinát ért toxikus hatások	Kinin, gentamicin, szén-monoxid, metanol mint toxikus ágensek
Traumatikus retinopathia (commotio retinae)	Tompa trauma következtében kialakult ödéma
Egyéb okok	Különböző kórképek, melyek sötét, illetve pirosas elváltozással járnak a macula centrumában (például maculalyuk)
Metabolikus tárolási betegségek	GM1-gangliosidosis
	I-es típusú mucopolidosis (sialidosis)
	GM2-gangliosidosis (Tay-Sachs-betegség és Sandhoff-betegség)
	Niemann-Pick-betegség
	Farber-betegség

csökkenés, hanem a macularis halo okozta jelerősség-csökkenés miatt keletkezett műtermék. Ennek bizonyítása további betegek vizsgálatával, illetve egyéb vizsgálómódszerek alkalmazásával kiegészítve lenne lehetséges.

A betegség C- és D-típusában megfigyelhető a látóidegfő sápadtsága és szürkés lerakódás a perimacularis régióban. A progresszív neurodegeneráció következtében vertikális supranuclearis tekintésbénulás is jelentkezhet [14]. A fiatal felnőtt korig diagnosztizálatlan C- és D-típusban ezek a szemészeti tünetek mind felfedezhetők egy rutin szemészeti vizsgálat során. Ebben az esetben a beteg mihamarabbi belgyógyászati, neurológiai és pszichiátriai vizsgálata javasolt. Amennyiben egy fiatal felnőtt beteg a fenti neurológiai, illetve pszichiátriai tüneteket mutatja, érdemes lehet szemészeti konzultációt is kérni, amely hozzájárulhat a jó diagnózishoz [20]. Az NPD-C-típusban OCT-vizsgálattal nyomon követhető a betegség progressziója is. OCT-vizsgálattal vizsgálhatjuk az RNFL-t és a GCC-t, amelyek a betegséggel járó neurodegeneráció előrehaladása esetén fokozatosan csökkenhetnek [21]. Az általunk bemutatott betegnél a B-típusnak megfelelően nincs kimutatható neurodegeneratív eltérés, ezzel összhangban RNFL- és GCC-értékei is a normáltartományban voltak.

Míg az NPD-C-típusú betegek számára elérhető a betegség-specifikus terápia, addig a B-típusú pácienseknél egészen az elmúlt pár évig csak tüneti kezelés (koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek) volt alkalmazható. Az utóbbi években számos klinikai vizsgálat indult enzimpótló terápiával (ERT = enzyme replacement therapy) gyermekek és felnőttek kezelésére is, melyek eredményei biztatóak [22–26].

Következtetés

Az NPD ritka genetikai kórkép, amelynek fenotípusos megjelenése a tüneteket, azok súlyosságát, időbeli megjelenését és progresszióját illetően igen változatos lehet. A betegség különböző altípusainak jellegzetes szemészeti tünetei vannak, amelyek az esetek döntő többségében nem okoznak látásromlást, és nem igényelnek szemészeti beavatkozást, de látványos és karakterisztikus megjelenésük miatt felismerésük támogathatja a belgyógyászati diagnózist.

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

Szerzői munkamegosztás: A. O.: Az anamnézis áttekintése, fundusfotó és OCT-felvételek készítése és válogatása, irodalomkutatás, a kézirat írása, a kézirat végleges változatának elfogadása. N. Z. Zs.: A kézirat revíziója, a kézirat végleges változatának elfogadása. S. M.: Szemészeti alapvizsgálatok elvégzése, a kiválogatott fundusfotó és OCT-felvételek jóváhagyása, ábrák szerkesztése, a kéz-

irat revíziója, a kézirat végleges változatának elfogadása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek a közleményhez kapcsolódóan nincsenek releváns anyagi érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, et al. Ocular manifestations of Niemann–Pick disease type B. *Ophthalmology* 2004; 111: 1424–1427.
- [2] Erdős M. Niemann–Pick disease: own observations and new therapeutic options. [Niemann–Pick-betegség: saját megfigyelések és új terápiás lehetőségek.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 74–80. [Hungarian]
- [3] 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.
- [4] Faludi G, Gonda X, Döme P. Adult psychiatric aspects of Niemann–Pick disease. [A Niemann–Pick-betegség felnőtt pszichiátriai vonatkozásai.] *Neuropsychopharmacol Hung.* 2013; 15: 95–103. [Hungarian]
- [5] Szakszon K, Szegedi I, Magyar A, et al. Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann–Pick C patient. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18: 75–78.
- [6] 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]
- [7] 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.
- [8] Réthy LA, Kálmánchey R, Klujber V, et al. Acid sphingomyelinase deficiency in Beckwith–Wiedemann syndrome. *Pathol Oncol Res.* 2000; 6: 295–297.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Vanier MT. Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 16.
- [12] Vanier MT. Niemann–Pick C disease: history, current research topics, biological and molecular diagnosis. [Maladie de Niemann–Pick type C: aspects historiques et actuels, diagnostic biochimique et génétique.] *Arch Pediatr.* 2010; 17(Suppl 2): S41–S44. [French]
- [13] Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann–Pick disease. *J Pediatr.* 2006; 149: 554–559.
- [14] Chen H, Chan AY, Stone DU, et al. Beyond the cherry-red spot: ocular manifestations of sphingolipid-mediated neurodegenerative and inflammatory disorders. *Surv Ophthalmol.* 2014; 59: 64–76.
- [15] Cogan DG, Chu FC, Barranger JA, et al. Macula halo syndrome. Variant of Niemann–Pick disease. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 1698–1700.
- [16] Matthews JD, Weiter JJ, Kolodny EH. Macular halos associated with Niemann–Pick type B disease. *Ophthalmology* 1986; 93: 933–937.
- [17] Onur IU, Aşula MF, Ekinci C, et al. Macula halo syndrome. *Int Ophthalmol.* 2019; 39: 1391–1395.

- [18] Pagliarini S, Puppato S, Gharbiya M, et al. Macula halo syndrome and non-pitting lid oedema in an Italian family. *Eye (Lond)*. 1996; 10(Pt 6): 723–726.
- [19] Bolukbasi S, Dogan C, Kiykim E, et al. Multimodal imaging including optical coherence tomography angiography in patients with type B Niemann–Pick disease. *Int Ophthalmol*. 2019; 39: 2545–2552.
- [20] Vitiello L, De Bernardo M, Guercio Nuzio S, et al. Pediatric liver diseases and ocular changes: what hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other. *Dig Liver Dis*. 2020; 52: 1–8.
- [21] Havla J, Moser M, Sztatecsny C, et al. Retinal axonal degeneration in Niemann–Pick type C disease. *J Neurol*. 2020; 267: 2070–2082.
- [22] Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18: 85.
- [23] Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. *J Inher Metab Dis*. 2018; 41: 829–838.
- [24] 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.
- [25] Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*. 2021; 23: 1543–1550. Erratum: *Genet Med*. 2022; 24: 2209.
- [26] Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: one-year results. *Genet Med*. 2022; 24: 1425–1436.

(Schneider Miklós dr.,
Rigshospitalet Glostrup
Valdemar Hansens Vej 1–23,
DK-2600 Glostrup, Dánia
e-mail: miklos.schneider@regionh.dk)

„Benivoli coniunctio animi maxima est cognatio.”
(A legnagyobb rokonság a jóindulatú lélekkel való kapcsolat.)