

ASMD

Korte samenvatting

- ASMD is een erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- ASMD heeft een verscheidenheid aan kenmerken en symptomen, waarbij drie typen worden onderscheiden: type A, B en A/B.
- De drie typen worden veroorzaakt door mutaties in het SMPD1-gen (sфingomyeline fosfodiesterase-1) die leiden tot een deficiëntie van het enzym zure-sфingomyelinase. Om die reden worden de drie varianten sinds kort ook wel aangeduid met één naam: ASMD (acid sфingomyelinase deficiency / zure-sфingomyelinasedeficiëntie).
- ASMD type A wordt gekenmerkt door progressieve neurodegeneratie, forse hepatosplenomegalie, interstitiële longziekte en overlijden op een leeftijd van 1.5-3 jaar.
- Type B is in de meeste gevallen een mildere, minder snel progressieve variant van type A, met een hogere levensverwachting. Neurologische verschijnselen zijn bij type B meestal afwezig.

Wat is ASMD (Niemann-Pick type A, B en A/B) [1](#), [2](#), [4](#), [7](#), [9](#)

ASMD is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.

De A- en B-variant van deze ziekte werden tot voor kort gezien als twee op zichzelf staande aandoeningen. Beide vormen worden echter veroorzaakt door een deficiëntie van hetzelfde enzym. Om die reden worden type A en type B nu beschouwd als de twee uitersten van het klinisch spectrum van één en dezelfde aandoening, met binnen dat spectrum een uiterst variabele ziektepresentatie qua ernst en progressiesnelheid. ASMD type A en type B worden dan ook steeds vaker aangeduid met één naam: ASMD (de Engelstalige afkorting voor de term zure-sфingomyelinasedeficiëntie: Acid Sфingomyelinase Deficiency).

ASMD type A

Type A is een snel progressieve, neurodegeneratieve variant van de ziekte. Kinderen met ASMD type A ontwikkelen in de eerste 6 maanden na de geboorte, na een aanvankelijk schijnbaar normale ontwikkeling, hepatosplenomegalie en hypotonie. De ontwikkeling stagneert, en vervolgens treedt een snel progressieve psychomotorische regressie in. De levensverwachting van patiënten met deze variant is 1.5-3 jaar, in de meeste gevallen overlijden zij als gevolg van een pulmonale infectie en respiratoir falen.

ASMD type B

ASMD type B is minder snel progressief dan type A. De eerste symptomen verschijnen bij de meeste patiënten in de eerste levensjaren. Er zijn echter gevallen bekend waarbij de eerste symptomen pas na het 50e levensjaar ontstonden.

Patiënten met type B hebben in de meeste gevallen minder of geen neurologische verschijnselen. Hepatosplenomegalie is wel aanwezig en kan gepaard gaan met leverfalen. Vaak zijn er ook pulmonale verschijnselen en een verminderde longfunctie. Sommige patiënten met deze variant van de ziekte ontwikkelen levensbedreigende complicaties, zoals lever- en/of respiratoir falen.

De snelheid van ziekteprogressie en de levensverwachting van patiënten met ASMD type B is uiterst variabel; veel van deze patiënten blijven tot ver in de volwassenheid in leven.

Mengvormen van type A en type B

Hoewel type B te boek staat als een niet-neurologische variant van de ziekte, ontwikkelen sommige patiënten met type B een ziektebeeld dat ligt tussen dat van type A en type B, met neurologische symptomen als lichte mentale retardatie, leerachterstand, ataxie, extrapiramidale verschijnselen en/of psychiatrische stoornissen. Bij deze patiënten zijn ook de systemische verschijnselen over het algemeen ernstiger.

Deze mengvormen illustreren de variabiliteit in ziektepresentatie van type A en B en vormen de aanleiding om beide varianten onder te brengen onder één noemer (ASMD).

De oorzaak van de ASMD type A en B [5](#), [6](#), [7](#), [8](#)

Type A en type B worden beide veroorzaakt door mutaties in het SMPD1-gen¹ (sфingomyeline fosfodiesterase-1), dat codeert voor het enzym zure-sфingomyelinase. Dit enzym zet in de lysosomen de lipide sфingomyeline om in fosfocholine en ceramide. De mutaties in het SMPD1-gen resulteren in een totale of partiële deficiëntie van zure-sфingomyelinase en daardoor, accumulatie van sфingomyeline in de lysosomen in diverse organen en weefsels in het lichaam. Als gevolg van interacties tussen sфingomyeline en cholesterol ontstaan secundair aan de accumulatie van sфingomyeline ook afwijkingen in het cholesterolmetabolisme, wat bij type A en B leidt tot dyslipidemie (bijv. verhoogd totaal- en LDL-cholesterol, verlaagd HDL-cholesterol).

Niemann-Pick type C (NPC) werd ooit op basis van het ziektebeeld aangezien voor een variant van Niemann-Pick A/B en kreeg vervolgens dus eveneens de naam Niemann-Pick. Hoewel de klinische presentatie van type C voor een groot deel overeenkomt met die van type A en B, is later echter gebleken dat [Niemann-Pick type C](#) een andere genetische en biochemische oorzaak heeft: mutaties in NPC1 en -2, beide primair resulterend in defecten in cholesteroltransport en intracellulaire accumulatie van cholesterol en secundair in accumulatie van sфingomyeline.

Een variant die voorheen was geclassificeerd als type D, ook wel de 'Nova Scotia variant' genoemd, is inmiddels op grond van onderliggend biochemisch mechanisme ook geclassificeerd als type C.

Het mechanisme van ASMD type A en B [1](#), [5](#), [7](#), [8](#), [9](#)

De zure-sфingomyelinasedeficiëntie als gevolg van een defect in het SMPD1 gen leidt primair tot lysosomale stapeling van sфingomyeline (een ceramide fosfocholine). Sфingomyeline is een belangrijke component van de celmembranen, en een van de belangrijkste fosfolipiden van de myelineschede.

De orgaansystemen die primair zijn aangedaan bij alle patiënten met een zure-sфingomyelinase deficiëntie zijn de milt, de lever en de longen. In deze weefsels en in de pulmonale luchtwegen zijn met lipiden gevulde schuimcellen waarneembaar.

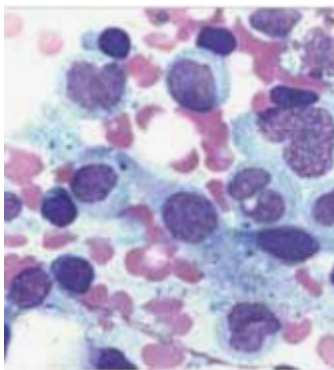
Stapeling van sfigomyeline en de gevolgen daarvan

In de lever van zowel type A- als type-B-patiënten zijn schuimcellen aanwezig, wat kan leiden tot fibrose en zelfs cirrose. Stapeling van sfigomyeline in pulmonale macrofagen resulteert in interstitiële longziekte, met frequente luchtweginfecties en in veel gevallen respiratoir falen tot gevolg. Daarnaast vindt progressieve afzetting van sfigomyeline plaats in het centraal zenuwstelsel, wat resulteert in vooral de voor type A kenmerkende neurodegeneratieve pathologie.

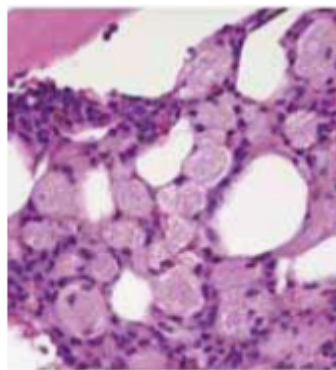
Bij type A- en B-patiënten zijn ook in het beenmerg schuimcellen waarneembaar. Veel patiënten hebben bot- en gewrichtspijn, en vermoedelijk is ook de incidentie van fracturen verhoogd. In steeds meer publicaties wordt het belang beschreven van sfigolipiden, en in het bijzonder sfigomyeline/ceramide, voor een normale kraakbeen- en bothomeostase. Stapeling van deze lipiden in bot, kraakbeen en beenmerg zou mogelijk kunnen bijdragen tot de ossale pathologie van ASMD type A en B.

Afwijkende hematologische en plasmalipidenwaarden

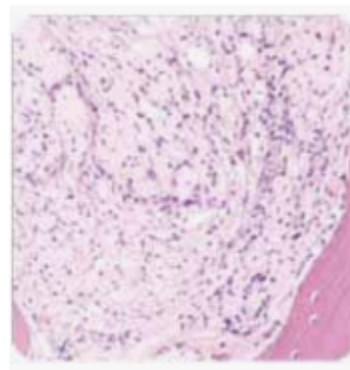
Als gevolg van de cellulaire afwijkingen in de lever en de milt presenteren patiënten met ASMD type A en B zich vaak met afwijkende hematologische en plasmalipidenwaarden. Vaak is er sprake van lage trombocytenaantallen en/of een combinatie van een zeer laag HDL-cholesterol, een hoog LDL-cholesterol en hoge triglyceridenwaarden. Wat de consequenties van deze lipidenafwijkingen zijn voor het cardiovasculaire systeem is niet geheel bekend, hoewel er bij sommige patiënten sprake is van vroege cardiale calcificaties en cardiovasculaire pathologie.



Beenmergonderzoek
diagnoseplatform.nl



Beenmergonderzoek
diagnoseplatform.nl



Beenmergonderzoek
diagnoseplatform.nl

Fig. 1 Schuimcellen in beenmerg.

Symptomen van ASMD [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [7](#), [9](#), [10](#), [11](#)

Klinische presentatie van ASMD type A

Hepatosplenomegalie

ASMD type A is snel progressief. Na een aanvankelijk normale neonatale periode ontwikkelt zich in de eerste 4-6 maanden hepatosplenomegalie, die in veel gevallen aan het licht komt bij onderzoek omdat het kind veelvuldig braakt en/of diarree heeft en niet goed groeit.

Neurologische verschijnselen

De eerste neurologische verschijnselen presenteren zich na 5-10 maanden: er ontstaat hypotonie en progressief verlies van eerder verworven motorische vaardigheden, zoals bijvoorbeeld het zelfstandig kunnen zitten. Er ontstaan slikstoornissen en toenemende compressie van de maag, waardoor de voedingstoestand van het kind verslechtert en de groeiachterstand toeneemt. Het kind verliest interesse in zijn omgeving en vertoont steeds minder spontane bewegingen. In de meeste gevallen is er sprake van een vertraagde zenuwgeleiding. De eerste tekenen van psychomotore regressie kunnen gemakkelijk over het hoofd worden gezien; deze worden vaak overschaduwd door de ernstige viscerale symptomen en de verslechterde algehele conditie van het kind. Naast de al aanwezige axiale hypotonie ontstaan na verloop van tijd ook bilaterale piramidale symptomen. Naarmate het ziekteproces voortschrijdt ontstaat er toenemende spasticiteit en rigiditeit, verdwijnen de diepe peesreflexen en verliest het kind alle contact met zijn omgeving. Epileptische insulten kunnen onderdeel uitmaken van het ziektebeeld, maar zijn niet kenmerkend voor de ziekte.

Pulmonale en oculaire verschijnselen

De accumulatie van sfigomyeline in pulmonale macrofagen resulteert in interstitiële longziekte en daardoor veelvuldig optredende luchtweginfecties. De meeste patiëntjes overlijden in hun 2e of 3e levensjaar, veelal als gevolg van respiratoire insufficiëntie.

Bij alle patiëntjes is in de loop van het ziekteproces een 'cherry-red spot' zichtbaar in de macula (bij ongeveer de helft van de patiëntjes met ASMD type A is deze in de eerste maanden nog niet aanwezig).

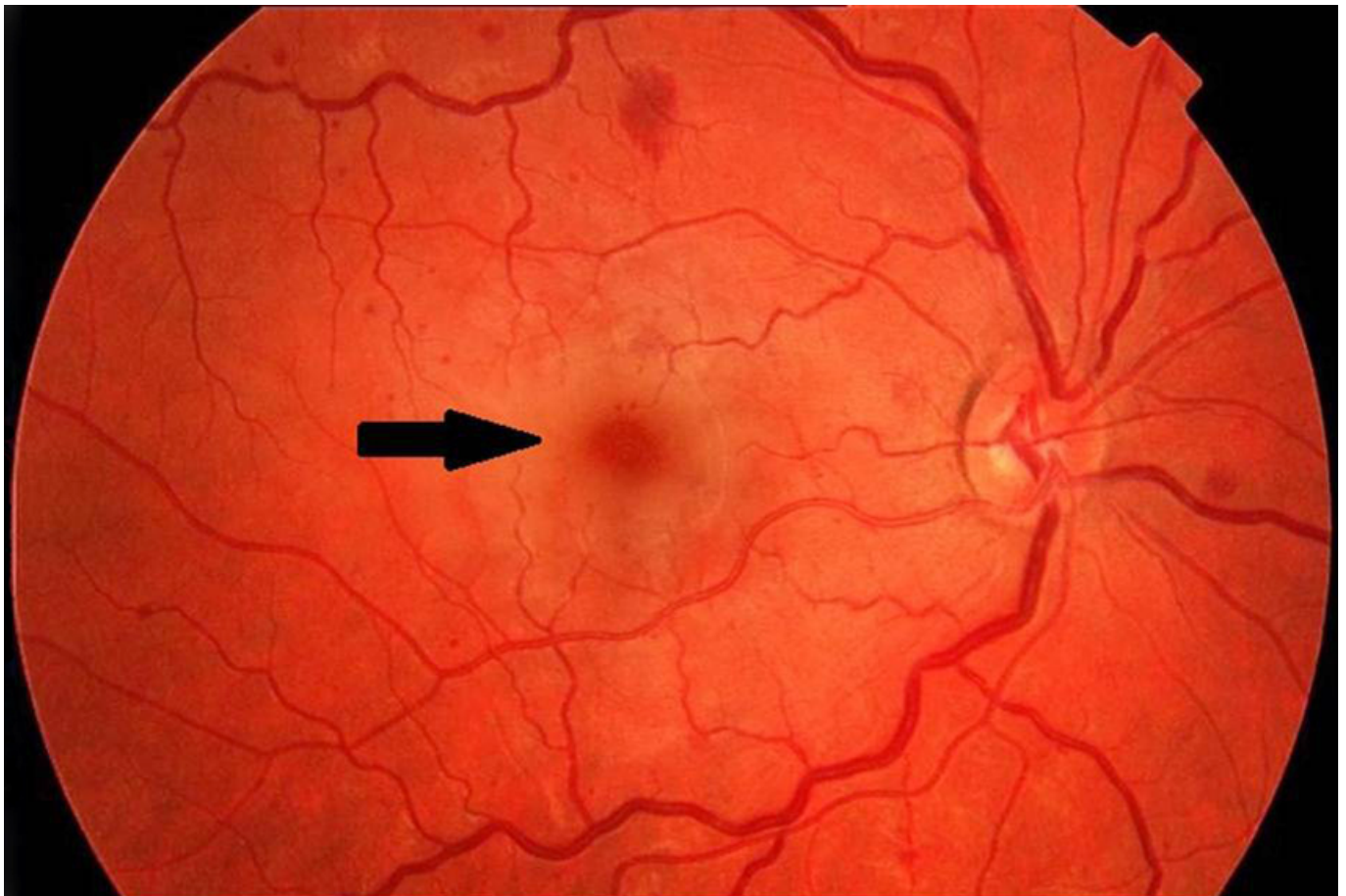


Fig. 2 Cherry red spot

ASMD

Het ziektebeeld van ASMD type B is over het algemeen milder dan dat van type A; in sommige gevallen is er echter ook bij deze variant sprake van ernstige morbiditeit en levensbedreigende complicaties.

De ziektepresentatie en leeftijd van ziekte-aanvang van type B is uiterst variabel: bij de meeste patiënten presenteren de eerste symptomen zich in de baby- of kindertijd, maar bij patiënten met een milder fenotype kan dat ook op vergevorderde leeftijd zijn.

Hepatosplenomegalie

Type B presenteert zich in de meeste gevallen in eerste instantie met hepatosplenomegalie. Aantasting van de leverfunctie is over het algemeen beperkt, maar in ernstige gevallen wordt leverfibrose of zelfs -cirrose gezien. De milt kan enorme proporties aannemen, wat kan leiden tot trombocytopenie en/of een miltruptuur. Bij patiënten met een milder fenotype van de ziekte kan de splenomegalie ook pas op latere leeftijd aan het licht komen en van minimale klinische betekenis zijn.

Lever- en respiratoir falen zijn de meest voorkomende doodsoorzaken bij patiënten met ASMD type B.

Pulmonale en cardiovasculaire pathologie

Pulmonale symptomen maken vaak deel uit van het ziektebeeld en kunnen variëren van zeer gering tot ernstige gevallen van volledige zuurstofafhankelijkheid en levensbedreigende recidiverende (broncho)pneumonieën. Ook kan in een enkel geval coronair lijden en/of valvulopathie ontstaan.

Musculoskeletale verschijnselen

Kinderen met ASMD type B hebben vaak een achterstand in met name de lengtegroei en komen vaak later in de puberteit dan leeftijdgenoten. Daarnaast komen vermoeidheid, bot- en gewrichtspijn en osteopenie frequent voor bij kinderen met type B.

Oculaire verschijnselen

Bij sommige patiënten is een 'cherry-red spot' in de macula waarneembaar, en er kan een roodbruin gekleurde halo zichtbaar zijn rond de macula.

Neurologische verschijnselen

Hoewel type B te boek staat als een niet-neurologische variant van de ziekte, ontwikkelen sommige patiënten met type B een ziektebeeld dat ligt tussen dat van type A en type B, met neurologische symptomen als lichte mentale retardatie, leerachterstand, ataxie, extrapiramidale verschijnselen en/of psychiatrische stoornissen. Bij deze patiënten zijn ook de systemische verschijnselen over het algemeen ernstiger.

Symptomen op een rij

Neurologisch

- [psychomotore retardatie/regressie \(A, B soms\)](#)
- [ontwikkelingsachterstand \(A, B soms\)](#)

- [vertraagde spraak-taalontwikkeling \(A, B soms\)](#)
- [mentale retardatie \(A, B soms\)](#)
- [motorische stoornissen \(A, B soms\)](#)
- [hyporeflexie \(A\)](#)
- [extrapiramidale verschijnselen \(A, B soms\)](#)

Musculoskeletaal

- [groeiachterstand \(A & B\)](#)
- [hypotonie \(A\)](#)
- [myasthenie \(A\)](#)
- [osteopenie \(B\)](#)
- [osteoporose \(B\)](#)
- [spasticiteit \(A\)](#)
- [rigiditeit \(A\)](#)
- [athetose \(A\)](#)

Gastro-intestinaal

- [braken \(A\)](#)
- [diarree \(A\)](#)
- [dysfagie \(A\)](#)
- [hepatomegalie \(A & B\)](#)
- [splenomegalie \(A & B\)](#)

Respiratoir

- [respiratoire infecties \(A & B\)](#)
- [respiratoire insufficiëntie \(A & B\)](#)
- [interstitiële longziekten \(ILD\)](#)

Oculair

- [retinopathie \(A, B soms\)](#)
- [cherry-red spot \(A, B soms\)](#)

Hematologisch

- [hyperlipidemie \(A & B\)](#)
- [pancytopenie \(B\)](#)
- [trombocytopenie \(B\)](#)
- [leukopenie \(B\)](#)

Diagnostiek van ASMD (ASMD type A en B) [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [7](#), [9](#), [10](#)

Klinische diagnose van type A

Het merendeel van de gevallen van ASMD type A presenteert zich in de eerste 6 maanden na de geboorte. Een combinatie van de volgende verschijnselen bij een baby zou suggestief kunnen zijn voor ASMD type A:

- hepatosplenomegalie

- stagnerende ontwikkeling
- hypotonie
- braken, diarree, dysfagie
- verslechterende voedingstoestand
- recidiverende respiratoire infecties
- 'cherry-red spot' in of halo rond de macula

Klinische diagnose van type B

De klinische verschijnselen en de leeftijd van ziekte-aanvang van type B zijn zeer variabel. In de meeste gevallen presenteren de eerste symptomen zich echter in de baby- of kindertijd. Bij een combinatie van twee of meer van de volgende symptomen zou er mogelijk sprake kunnen zijn van ASMD type B:

- heptosplenomegalie
- groeiachterstand
- verlate puberteit
- recidiverende respiratoire infecties
- vermoeidheid
- bot- en gewrichtspijn
- osteopenie
- hyperlipidemie
- trombocytopenie
- 'cherry-red spot' in of halo rond de macula

De diagnose kan worden gesteld aan de hand van bepaling van de activiteit van zure-sfingomyelinase in leukocyten of gekweekte fibroblasten. Mutatieanalyse kan de diagnose bevestigen.

Klinisch-chemische diagnose

Enzymdiagnostiek

De diagnose kan worden gesteld aan de hand van bepaling van de activiteit van zure-sfingomyelinase in leukocyten of gekweekte fibroblasten.

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het SMPD-1-gen die bij een individu ASMD type A of B veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als ASMD type A of B is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het SMPD-1-gen bekend zijn.

Behandeling ASMD (Niemann-Pick type A en B)

Een ziekte-specifieke behandeling is niet beschikbaar; ASMD type A en B kunnen voornamelijk uitsluitend symptomatisch worden behandeld.

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[Bezoek website](#)

Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Nuttige links

- <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/niemann-pick-disease-type-ab.htm>

Bronnen

1. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370>
2. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick Disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016 Jun;13 Suppl 1:674-81 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491215>
3. Villarrubia J, Velasco-Rodríguez D, Piris-Villaespesa M, Caro M, Méndez G, Vallés A. Type B Niemann-Pick disease. *Br J Haematol.* 2016 Mar;172(6):840. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26568526>
4. Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1717-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622394>
5. <https://emedicine.medscape.com/article/951564-overview>
6. <https://themedicalbiochemistrypage.org/niemannpickdiseases.php>
7. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):27-33. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.008. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347465>
8. <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/niemann-pick-disease-type-ab.htm>
9. <https://omim.org/entry/257200> (A)
10. <https://omim.org/entry/607616> (B)
11. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):200636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33927007/>