

## Literatuur

1. Leslie ND, Immerman EB, Flach JE, Florez M, Fridovich-Keil J, Elsas L. The human galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. *Genomics* 1992; 14: 474-480.
2. Tyfield L, Carmichael D. The galactose-1-phosphate uridylyltransferase mutation analysis database home page 2003; <http://alspac1.ich.bris.ac.uk/galtdb/>.
3. Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, Croke DT, Elsas II JL, Strobl W et al. Classical Galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridylyl transferase gene. *Hum Mutat* 1999; 13: 417-430.
4. Langley SD, Lai K, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ. Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosemia. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 366-372.
5. Lai K, Langley SD, Singh RH, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ II. A prevalent mutation for galactosemia among black Americans. *J Pediatr* 1996; 128: 89-95.
6. Bosch AM, De Klerk JBC, Poll-The BT, Van Spronsen FJ, Wanders RJA, Bakker HD. Galactosemie in Nederland, opnieuw beschouwd. *Tijdschr Kindergeneesk* 2003; 71: 49-53.
7. Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1553-1587.
8. Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 802-818.
9. Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosemia. *Eur J Pediatr* 1995; 152: 36-43.
10. Segal S. Galactosemia today: The enigma and the challenge. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 445-471.
11. Berry GT, Nissim I, Lin Z, Mazur AT, Gibson JB, Segal S. Endogenous synthesis of galactose in normal men and patients with hereditary galactosemia. *Lancet* 1995; 346: 1073-1074.
12. Jaeken J, Kint J, Spaapen LJM. Serum lysosomal enzyme abnormalities in galactosemia. *Lancet* 1992; 340: 1472-1473.

## Summary

*Premature twins suffering from jaundice, coagulation problems and E. coli sepsis. Bosch AM, Waterham HR, Duran M, Bakker HD. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 341-343.*

Male premature twins presented in the second week of life with hyperbilirubinemia, coagulation problems and sepsis. Classical galactosemia was diagnosed by metabolic investigations and the diagnosis was confirmed by mutation analysis. Classical galactosemia is an autosomal recessive disorder of galactose metabolism caused by a deficiency of the enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT). The GALT enzyme is responsible for the conversion of galactose-1-phosphate with UDP glucose to glucose-1-phosphate and UDP galactose. The gene encoding GALT is located on chromosome 9p13. Diagnostic evaluation consists of the determination of galactose and galactitol in urine, the determination of the red-cell galactose-1-phosphate, measurement of the GALT enzyme activity and mutation analysis. Patients present with hepatomegaly, liver failure, food intolerance, hypoglycaemia, muscle hypotonia, sepsis and cataract. Treatment by completely restricting lactose-containing foods is life saving but many patients develop late complications such as problems of mental development, disorders of motor function, disorders of speech and hypergonadotrophic hypogonadism.

*Key words: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; galactosemia; icterus; sepsis; diagnostic*

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 343-348*

## Klinische en biochemische variabiliteit bij de ziekte van Niemann-Pick type C

G.J.G. RUIJTER<sup>1</sup>, E.R.P. BRUNT<sup>2</sup>, C.F.M. GIJSBERS<sup>3</sup>, J.E.M. GROENER<sup>1,4</sup>, M.H.H. KRAMER<sup>5</sup>,  
O.P. van DIGGELEN<sup>6</sup> en B.J.H.M. POORTHUIS<sup>1</sup>

De ziekte van Niemann-Pick type C (NPC) is een autosomaal recessieve neurodegeneratieve ziekte die behoort tot de groep van lysosomale stapelingsziekten. Klinisch wordt de ziekte gekenmerkt door progressieve psychomotorie retardatie gecombineerd met hepato- en/of splenomegalie. Pathognomonisch voor NPC is supranucleaire verticale blikparese. Hoewel

NPC traditioneel als ziekte bij kinderen wordt gezien, worden steeds meer patiënten beschreven waarbij de eerste symptomen van NPC zich pas op volwassen leeftijd manifesteren. In tegenstelling tot de meeste andere lysosomale stapelingsziekten is er bij NPC geen sprake van een enzymdeficiëntie. De oorzaak van de ziekte is een defect in het intracellulair transport van cholesterol en glycolipiden welke door de cel zijn opgenomen door endocytose. Als gevolg hiervan stapelt cholesterol in de lysosomen. In de diagnostiek wordt hiervan gebruikt gemaakt door filipinekleuring van vrij cholesterol in gekweekte cellen. De klinische variabiliteit, laboratoriumdiagnostiek en biochemische achtergrond van NPC worden in dit artikel besproken aan de hand van twee casus.

*Laboratorium Metabole Ziekten, Leids Universitair Medisch Centrum<sup>1</sup>, Afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Groningen<sup>2</sup>, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag<sup>3</sup>, Huidig adres: Afdeling Biochemie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam<sup>4</sup>, Afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort<sup>5</sup>, Afdeling Klinische Genetica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam<sup>6</sup>*

Correspondentie: Dr. G.J.G. Ruijter, Laboratorium Metabole Ziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Gebouw 1 P3-P, Postbus 9600, 2300RC Leiden  
E-mail: [g.j.g.ruijter@lumc.nl](mailto:g.j.g.ruijter@lumc.nl)

*Trefwoorden: casuïstiek; erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte; diagnostiek; Niemann-Pick type C; cholesterol; glycolipide; intracellulair transport; lysosoom*

## Casusbeschrijving

### Patiënt 1

De patiënt is een meisje geboren na een zwangerschapsduur van 40 weken met normale partus en met een geboortegewicht van 2985 gram. Zij was het eerste kind van deze ouders, die niet verwant waren. Ze werd opgenomen op dag 11 i.v.m. een geconjugeerde hyperbilirubinemie, die op de 7<sup>e</sup> dag p.p. maximaal was. Er waren geen klachten. Bij lichamenlijk onderzoek werd een niet zieke pasgeborene gezien met icterische sclerae. De lever was iets vergroot met een scherpe rand (normaal voor de leeftijd) en de milt was niet palpabel. Overigens waren er geen bijzonderheden. Bij laboratoriumonderzoek werd een totaal bilirubine van 152  $\mu\text{mol/l}$ , geconjugeerd bilirubine 132  $\mu\text{mol/l}$  en licht verhoogde waarden voor  $\gamma$ -GT, alkalisch fosfatase en ASAT gevonden. Uitgebreid onderzoek naar infectieuze, endocriene en de meest voorkomende metabole oorzaken leverde geen bijzonderheden op. Een leverbiopt gaf een beeld van een neonatale hepatitis. Na enkele dagen daalde het bilirubine en bereikte tenslotte normale waarden, waarna het kind uit het ziekenhuis werd ontslagen.

Op de leeftijd van 2<sup>1/2</sup> jaar kwam het meisje opnieuw op het spreekuur in verband met regelmatig, om de paar weken, spugen. Het spugen verdween spontaan en hing waarschijnlijk samen met KNO-infecties. Bij de anamnese vermeldde moeder verder als bijzonderheid, dat het meisje altijd moe was. Bij het lichamenlijk onderzoek waren lever en milt vergroot en was de milt vast van consistentie. Bij laboratoriumonderzoek werd een anemie gevonden: Hb 6,2 mmol/l, MCV 66 fl. Leverenzymen en albumine waren normaal.

In de loop van jaren verergerde de hepatosplenomegalie langzaam. Op de leeftijd van 4 jaar werd nader onderzoek naar de oorzaak hiervan ingezet, ondermeer diagnostiek voor lysosomale stapelingsziekten. De activiteiten van  $\beta$ -D-glucosidase, sfinngomyelinase en zure lipase in leukocyten waren normaal, hetgeen respectievelijk M. Gaucher, M. Niemann-Pick type A en B en M. Wolman uitsloot. De chitotriosidaseactiviteit in plasma was echter verhoogd (813  $\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{ml}^{-1}$ ; referentiewaarden <200). Filipine-kleuring van fibroblasten, gekweekt uit een huidbiopt, liet een beeld van cholesterolstapeling zien dat karakteristiek is voor de ziekte van Niemann-Pick, type C (NPC) (figuur 1B). LDL-gestimuleerde cholesterolstervorming was vrijwel volledig afwezig (figuur 2). Met deze combinatie van resultaten werd de diagnose NPC, klassieke vorm, gesteld. Op dat moment vond de kinderneuroloog geen afwijkingen.

Kort na haar 8<sup>e</sup> verjaardag was het gehoor bij het meisje goed en vond de oogarts geen bijzonderheden. Op 10-jarige leeftijd waren er problemen met de fijne motoriek. Het fietsen ging moeilijk en bij het lopen ging ze soms door haar enkels. Wat betreft het gehoor was er verlies van hoge tonen. Op school kon ze het niveau van de klas niet volgen. Ze volgde een cholesterolbeperkt dieet. Laboratoriumonderzoek gaf geen bijzonderheden voor  $\gamma$ -GT, alkalisch fosfatase, ASAT, triglyceriden (0,8 mmol/l) en cholesterol (3,8 mmol/l). In de daaropvolgende jaren ging de motoriek achteruit en daarom werd gestart met fysiotherapie en ergotherapie. Op school had ze een aangepast programma.

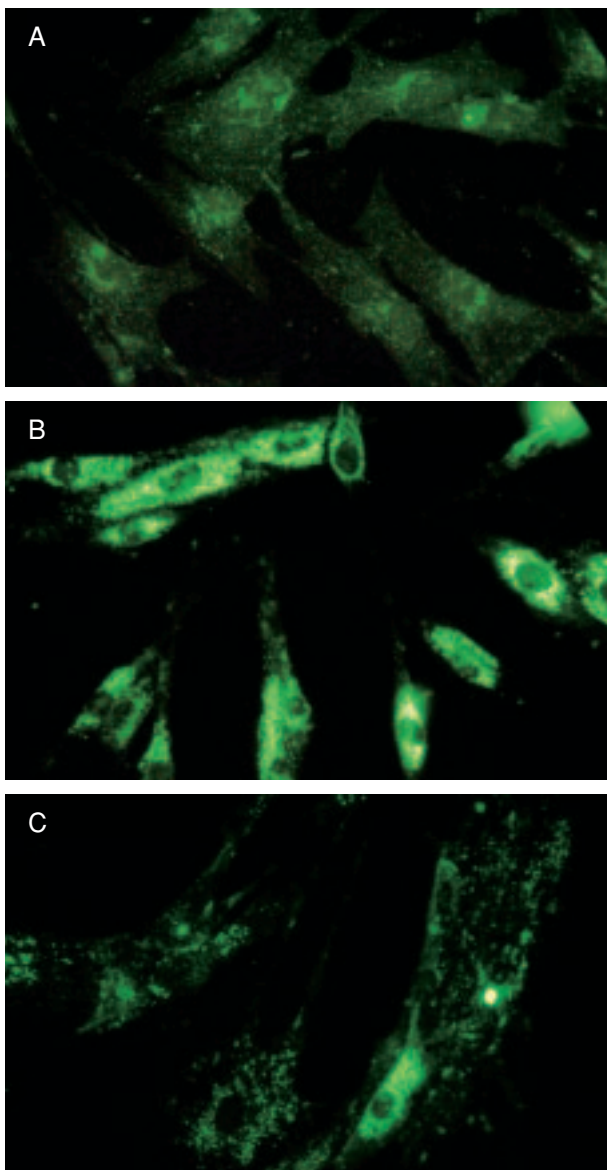
Bij de laatste controle van het meisje, op haar 13<sup>e</sup>, vond de oogarts geen bijzonderheden, ook geen verticale blikparese. Laboratoriumonderzoek gaf cholesterol 3,6 mmol/l, HDL-cholesterol 0,9 mmol/l, LDL-cholesterol 2,3 mmol/l, triglyceriden 0,7 mmol/l. Ze gaf aan dat ze na beperkte lichamenlijke inspanning pijn in haar zij heeft (milt). Ze kon technisch wel fietsen, maar fietsen *en* kijken *en* remmen was te ingewikkeld voor haar. Ze kon niet goed schrijven en praatte langzaam en onduidelijk.

### Patiënt 2

Patiënte is een 47-jarige vrouw die in verband met ataxie werd verwezen voor een second opinion. Tot haar 30<sup>e</sup> jaar was zij gezond. Ze heeft een opleiding gevolgd tot ziekenverzorgster en als zodanig ook gewerkt. Vanaf haar 30<sup>e</sup> jaar kreeg ze langzaam progressief klachten van een verminderd evenwicht, moeite met opstaan en tegen voorwerpen aanlopen. Ongeveer vanaf dezelfde tijd merkte ze dat ze sneller vermoeid was en een toegenomen slaapbehoefte had. Op haar 32<sup>e</sup> jaar werd ze door een internist onderzocht in verband met een toegenomen bloedingsneiging die was ontdekt bij onderzoek van haar menorrhagie. Er werd daarbij een vergrote milt gevonden en in het afgenomen beenmergbiopt werden blauwe ('sea-blue') histiocyten gezien (figuur 3), waarna de internist haar heeft uitgelegd dat er sprake is van een onbekende stapelingsziekte. Verder onderzoek werd niet ingezet. Als ze op haar 45<sup>e</sup> jaar haar linkeronderarm heeft gebroken, vallen de revalidatiearts haar onhandigheid en haar onwillekeurige bewegingen in haar linkerarm op, waarnaar ze voor een verdere neurologische beoordeling wordt verwezen. Bij dat onderzoek werd een asymmetrische athetotische bewegingsonrust in de handen gevonden met dysartrie en ataxie van romp-, en extremitetbewegingen en posturale instabiliteit. Het aanvullende MRI-onderzoek toonde atrofie van het cerebellum en de pons en zij werd doorverwezen voor verdere diagnostiek. Op de leeftijd van 47 jaar volgde een tweede neurologische beoordeling. Ze vertelde dan dat ze nog ongeveer 15 minuten kan lopen en het fietsen al een aantal jaren geleden heeft opgegeven. Verder vertelde ze dat sinds een aantal jaren haar gehoor geleidelijk achteruit is gegaan en dat ze ook wat vergeetachtig is geworden. Bij het onderzoek was er een goed begrip met een goede concentratie en aandacht. De spraak was licht dysartrisch met enigszins dystone motoriek en een monotone prosodie. Bij het lopen waren de romp-bekkenbewegingen geaccentueerd, waardoor een overbeweeglijk bewegingspatroon ontstond, maar het gangspoor was niet duidelijk verbreed. De koorddansergang en staan op één been waren onmogelijk. De coördinatie van de handen en benen was licht tot matig atactisch en de bewegingen van haar vingers waren enigszins dystoon. Bij aanspannen van handen en armen ontstond een onregelmatige, snelle myoclonieachtige tremor. De peesreflexen waren laag, maar met een opvallende uitbreiding van reflexogene zone.

Het meest opvallende bij het lichamenlijk onderzoek van de patiënt waren de bewegingen van haar ogen. Er was een sterke beperking voor neerwaarts en opwaarts en in mindere mate voor zijwaarts kijken. Om excentrisch te kijken maakte ze eerst een zwaaiende hoofdbeweging, waarna ze met haar ogen kon fixeren en ze haar hoofd

vervolgens weer terug kon draaien, zoals gebeurt bij oogapraxie. Wanneer ze op deze wijze haar ogen omhoog had gericht, lukte het haar niet goed om de ogen weer te laten zakken. De neerwaartse saccaden waren daarbij opvallend traag en bemoeilijkt en ze moest frequent met haar ogen knippen of zijwaarts heen-en-weerkijken om haar ogen weer te laten zakken. De vestibulo-oculaire reacties waren ook voor verticale bewegingen niet duidelijk gestoord. Op grond van deze klinische gegevens werd gericht diagnostiek voor NPC ingezet. Met behulp van filipine-kleuring werd cholesterolstapeling gevonden in 50 % van gekweekte fibroblasten (figuur 1C). Cholesterolveresteringsactiviteit was verlaagd (figuur 2) en kenmerkend voor de relatief milde 'variante' vorm van NPC (indeling biochemische fenotypen van NPC volgens ref. 1). De chitotriosidase-activiteit was 115 nmol/min-ml en dus niet verhoogd.

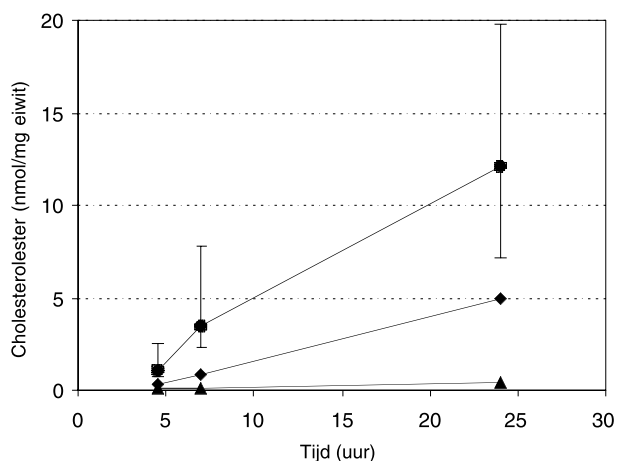


**Figuur 1.** Filipine-kleuring van vrij cholesterol in gekweekte fibroblasten van een controlepersoon (A), patiënt 1 met de klassieke vorm van NPC (B) en patiënt 2 met de variante vorm van NPC (C). Cellen werden gekweekt in aanwezigheid van foetaal kalfserum, gefixeerd en gekleurd met filipine. Vervolgens werden de cellen beoordeeld door middel van fluorescentiemicroscopie.

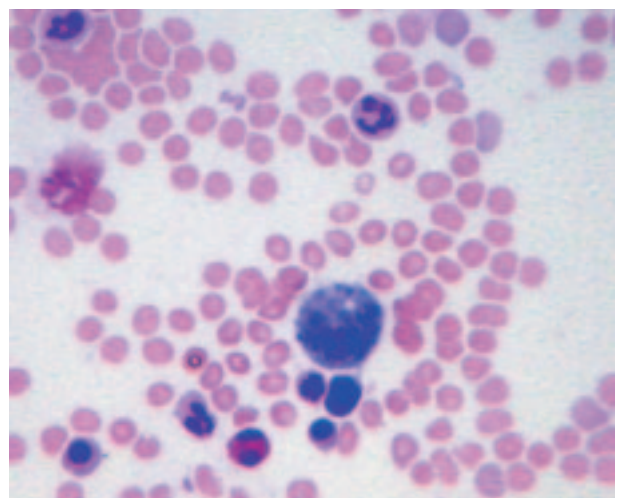
## Beschouwing

### *Niemann-Pick type C en intracellulair cholesteroltransport*

De ziekte van Niemann-Pick type C (NPC; OMIM 257220, 601015) is een autosomaal recessieve aandoening en heeft een geboorteprevalentie van 1:300.000 in Nederland (2). Op grond van de gegevens van een referentielaboratorium in Frankrijk is de geboorteprevalentie hoger (1:150.000) in Duitsland, Frankrijk en Groot-Brittannië (3). Dit zou kunnen betekenen dat de vastgestelde geboorteprevalentie voor Nederland een onderschatting is van de werkelijkheid. Mogelijk kan dit verklaard worden door het wisselende fenotype waardoor patiënten niet worden herkend, of door onderdiagnostiek in het laboratorium. Er zijn twee complementatiegroepen gevonden welke fenotypisch niet



**Figuur 2.** LDL-gestimuleerde cholesterolverestering in fibroblasten. Cellen werden gekweekt in aanwezigheid van lipoproteïne-arm serum om de LDL-receptorrespons te activeren. Vervolgens werd geïncubeerd in aanwezigheid van LDL en werd de capaciteit van de cellen om cholesterol, opgenomen door endocytose, te verwerken tot cholesterollester gedurende 24 uur gevolgd. Gemiddeld normale respons met het gebied van normaalwaarden weergegeven door verticale lijnen (●); patiënt 1 met de klassieke vorm van NPC (▲); patiënt 2 met de variante vorm van NPC (◆).



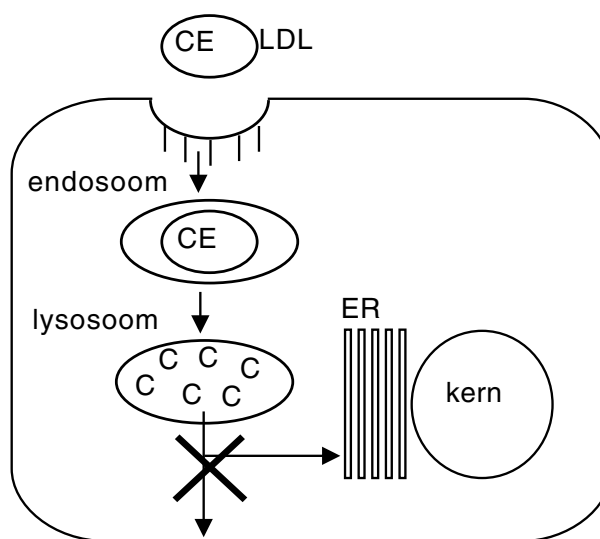
**Figuur 3.** Een 'sea-blue histiocyte' in het beenmerg van patiënt 2. Er werd een May-Grünwald-kleuring toegepast. Cellen van het macrofagen-monocytensysteem vertonen vacuolisatie als gevolg van cholesterolstapeling in de lysosomen.

verschillend zijn. Bij het grootste deel van de NPC-gevallen (95 %) is er sprake van een defect in het NPC1-gen (4). De resterende 5 % van de NPC-patiënten heeft een defect in het NPC2(HE1)-gen (5). Niemann-Pick type C is biochemisch en genetisch een geheel andere aandoening dan Niemann-Pick type A en B. Bij Niemann-Pick type A en B is het lysosomale enzym sfinomyelinase deficiënt. De naamgeving heeft een historische reden en berust op klinische overeenkomsten tussen deze ziekten en het gemeenschappelijk voorkomen van één van de stapelingsproducten, sfinomyeline.

Biochemisch wordt NPC gekarakteriseerd door ophoping van cholesterol in lysosomen. Cholesterol is een essentiële component van biologische membranen; de hoeveelheid cholesterol in de membranen van diverse cellulaire compartimenten is verschillend en wordt strikt gereguleerd. Cellen kunnen cholesterol synthetiseren, maar nemen het ook op uit hun omgeving, o.a. door endocytose van LDL, dat zowel vrij als veresterd cholesterol bevat (6). Na endocytose worden de cholesterol-esters uit het LDL gehydrolyseerd in het lysosoom (figuur 4). Deze stappen zijn intact in NPC. Vervolgens wordt in normale cellen het vrije cholesterol naar het plasmamembraan en het endoplasmatisch reticulum (ER) getransporteerd, waar het voor een deel weer wordt veresterd. Dit transport is defect in NPC-cellen en cholesterol accumuleert in lysosomen (figuur 4). De precieze rol van de NPC1- en NPC2-eiwitten in het cholesteroltransport is nog onbekend. NPC1 is een transmembraaneiwit dat gelokaliseerd is in intracellulaire membraanblaasjes, late endosomen, welke interactie vertonen met lysosomen. Het eiwit bevat ondermeer een 'sterol-sensing' domein dat o.a. ook voorkomt in HMG-CoA-reductase, een enzym uit de cholesterolbiosyntheseroute. NPC2 is een klein oplosbaar lysosomaal eiwit dat cholesterol met hoge affiniteit kan binden. Recent onderzoek suggereert dat NPC1 niet slechts betrokken is bij transport van cholesterol, maar een meer algemene rol speelt in het sorteren en transport van membraanblaasjes na endocytose (6). Deze conclusie is in overeenstemming met eerdere bevindingen dat NPC-cellen en weefsels niet alleen cholesterol, maar ook glycolipiden en fosfolipiden ophopen. Cholesterolophoping is het meest prominent in lever en milt. In hersenweefsel hopen met name glycolipiden op en deze veroorzaken mogelijk de problematiek in dit weefsel.

#### Laboratoriumdiagnostiek

Het defect in de intracellulaire verwerking van cholesterol afkomstig uit LDL vormt de basis voor biochemische diagnostiek van NPC. NPC-fibroblasten stapelen vrij cholesterol in lysosomen en vertonen een sterk vertraagde (of volledig deficiënte) synthese van cholesterol-esters na endocytose van LDL. De stapeling van vrij cholesterol kan zichtbaar worden gemaakt door kleuring van gekweekte fibroblasten met het fluorescerende filipine, gevolgd door fluorescentiemicroscopie (1). NPC-cellen vertonen een perinucleaire geelgroene spikkeling (figuur 1). Bij de klassieke vorm van NPC is meer dan 80% van de cellen filipine-positief, terwijl van controlecellen minstens 90% filipine-negatief is. Voor de varianten van NPC zijn minder cellen filipine-positief (20-80%), waarbij ook de mate van kleuring van indivi-



**Figuur 4.** Intracellulair cholesteroltransport. Na endocytose van LDL worden cholesterol-esters (CE) in het lysosoom gehydrolyseerd en komt cholesterol (C) vrij. In normale cellen wordt cholesterol vervolgens naar het endoplasmatisch reticulum (ER) en het plasmamembraan getransporteerd. In NPC-cellen is dit transport defect.

duale cellen minder kan zijn dan bij de klassieke vorm van NPC (zowel het aantal spikkels in een cel als de intensiteit hiervan).

Na het transport van cholesterol van de lysosomen naar ER en plasmamembraan, worden in het ER normaal gesproken cholesterol-esters gesynthetiseerd. De capaciteit om cholesterol, opgenomen door endocytose, te verwerken wordt gestimuleerd door fibroblasten eerst te kweken in aanwezigheid van lipoproteïne-arm serum, waardoor de LDL-receptorrespons wordt geactiveerd. Vervolgens wordt LDL aangeboden en de vorming van cholesterol-ester gemeten (1). Bij de klassieke vorm van NPC is de cholesterolveresteringsactiviteit sterk verlaagd (tot 10% restactiviteit), terwijl bij varianten van NPC een hogere restactiviteit gevonden wordt (tot 50%; figuur 2). De mate van filipine-kleuring en residuële cholesterolveresteringsactiviteit correleren goed met de ernst van de ziekte voor de klassieke vorm. Daarnaast is er een duidelijke trend waarbij adulte patiënten het varianten biochemische fenotype hebben.

Moleculaire diagnostiek wordt in een aantal laboratoria uitgevoerd, maar tot op heden niet in Nederland. Er zijn enkele veelvoorkomende allelen bekend, zoals het I1061T-allel dat veel in West-Europa voorkomt en het P1007A-allel dat relatief veel voorkomt bij patiënten met het varianten fenotype (7). Daarnaast zijn er meer dan 100 minder frequente allelen bekend (7), hetgeen het vaststellen van een mutatie arbeidsintensief maakt.

Prenatale diagnostiek is mogelijk in gekweekte chorionvilluscellen (8). Zowel filipine-kleuring als onderzoek van cholesterolverestering is mogelijk. Een nadeel van met name de veresteringstest is de lange tijdsduur voor resultaat wordt verkregen. Als de mutaties voor de indexpatiënt bekend zijn geeft mutatieanalyse op een chorionvillusmonster relatief snel uitsluitel.

Filipine-kleuring en cholesterolverestering in fibroblasten zijn de beslissende diagnostische bepalingen voor NPC, maar er zijn enkele andere tests waarvan de resul-

taten op NPC kunnen wijzen. Verhoogde plasmachitotriosidaseactiviteit wordt gevonden bij een aantal lysosomale stapelingsziekten, waaronder NPC (9, 10). Het is omgekeerd echter niet zo dat normale chitotriosidaseactiviteit NPC uitsluit, zoals geïllustreerd met de tweede hier beschreven patiënt. Verder kunnen in diverse weefsels (o.a. beenmerg) van NPC-patiënten schuimcellen en blauwe ('sea blue') histiocyten (figuur 3) voorkomen. Ook hier geldt dat aanwezigheid van zulke cellen slechts een aanwijzing voor NPC zijn. Hoewel er een defect is in het intracellulair transport van cholesterol in NPC-cellen, is de LDL-spiegel van het plasma (en het lipoproteïne-profiel in het algemeen) van NPC-patiënten niet afwijkend.

#### *Klinische presentatie*

De klinische verschijnselen van NPC zijn zeer heterogeen. Meestal worden drie verschillende klinische presentaties onderscheiden (3): 1) de perinatale en vroeg-infantiele vorm welke meestal fataal is in de eerste levensjaren, 2) de laat-infantiele en juveniele vorm, het klassieke type waartoe zo'n 50-60 % van de patiënten behoren en 3) de adulte vorm. In de eerste categorie komen hydrops foetalis en fatale leverproblematiek voor. In de tweede en derde categorie staan de neurologische symptomen op de voorgrond. Van de hier beschreven patiënten behoort patiënt 1 tot de groep met het klassieke type van NPC en heeft patiënt 2 de adulte vorm.

Progressieve psychomotore retardatie, in een aantal gevallen gecombineerd met vergrote lever en/of milt, kenmerken de klassieke, laat infantiele vorm van NPC. Transiënte neonatale geelzucht komt regelmatig voor. Zwangerschap en ontwikkeling tot in de peuterleeftijd zijn in de regel normaal. De drie kenmerkende neurologische verschijnselen, die bijna altijd aanwezig zijn en waarmee de aandoening zich klinisch kan openbaren, zijn een verticale blikparese, ataxie en cognitieve achteruitgang. Daarnaast treden frequent extrapiramidale verschijnselen op, zoals dystonie, tremor en choreoathetose. Piramidale verschijnselen zoals spasticiteit en hyperreflexie kunnen vroeg of laat in het beloop optreden. Partiële of gegeneraliseerde epileptische aanvallen komen voor in bijna de helft van de patiënten. Verder komen soms corticale blindheid en kataplexie voor (na lachen) al of niet in combinatie met narcolepsie. In een laat stadium zijn er toenemende spraak- en slikstoornissen. Adulte NPC-patiënten hebben de eerste symptomen op tiener- of volwassen leeftijd. De aandoening kan zich dan openbaren met dysartrie, ataxie, verticale blikparese, cognitieve achteruitgang, psychose, en een vergrote lever en/of milt (10). Bij een laat begin is de progressie van de ziekte langzamer dan bij de klassieke vorm van NPC. CT- en MRI-onderzoek van de hersenen is meestal normaal en toont soms diffuse atrofie. Neuro-pathologisch is er cytoplasmatische stapeling gevonden in neuronen in de basale ganglia, thalamus, de hersenstam en het cerebellum.

Pathognomonisch voor NPC is supranucleaire verticale blikparese. Dit verdient bijzondere aandacht. De opwaartse en neerwaartse saccaden zijn verstoord, terwijl de volgbewegingen in verticale richting en de vestibulo-

cefale reactie intact zijn. De horizontale oogbewegingen kunnen in mindere mate ook aangetast zijn. Een supranucleaire verticale blikparese kan zich al vroeg manifesteren en komt bij nagenoeg alle NPC-patiënten in zekere mate voor (3), maar wordt niet altijd onderkend. Elektro-oculografie kan behulpzaam zijn om verticale blikparese te objectiveren.

Er is geen specifieke behandeling voor NPC en genezing is niet mogelijk. Met beenmergtransplantatie (BMT) is getracht het verloop van de ziekte te vertragen (11). Hepatosplenomegalie en infiltratie van beenmerg door macrofagen verminderde na BMT, maar de neurologische degeneratie zette door bij deze patiënt (11). Een verklaring is waarschijnlijk dat na BMT het NPC1-eiwit niet in de juiste cellen terecht komt. Het is niet aangevoerd dat patiënten baat hebben bij cholesterolverlagende medicatie of dieet. Een mogelijke verklaring is dat cholesterol niet het pathologische metaboliet in hersenweefsel is. Behandeling is daarom gericht op onderdrukking en verlichting van symptomen. Interessant is dat medio 2003 klinisch onderzoek start naar de effectiviteit van het geneesmiddel OGT-918 als therapie bij NPC. OGT-918 remt glucosylceramidesynthase, één van de stappen in de gangliosidebiosynthese, en is recent op de markt gebracht onder de merknaam Miglustat™ voor behandeling van de ziekte van Gaucher type I (12). Remming van de synthese van glycolipiden zou stapeling van de glycolipiden in NPC kunnen beperken en zo het verloop van de ziekte kunnen vertragen of verbeteren.

#### **Dankbetuiging**

De auteurs danken Dr. R. Schoenmaker voor verwijzing van één van de patiënten en R. de Vries en V. Garritsen voor het uitvoeren van analytische tests.

#### **Literatuur**

1. Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, Gazzah N, Juge MC, Pentchev PG, Revol A, Louisot P. Type C Niemann-Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1096:328-337.
2. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-156.
3. Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld EB, Blanchette-Mackie JE, Pentchev PG. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8e editie. New York: McGraw-Hill 2001; 3611-3633.
4. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, Loftus SK, Zhang D, Cummings C, Gu J, Rosenfeld MA et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 1997; 277: 228-231.
5. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, Fensom A, Vanier MT, Wattiaux R, Jadot M, Lobel P. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science* 2000; 290: 2298-2301.
6. Garver WS, Heidenreich RA. The Niemann-Pick C proteins and trafficking of cholesterol through the late endosomal/lysosomal system. *Curr Mol Med* 2002; 2: 485-505.

7. Millat G, Marçais C, Tomasetto C, Chikh K, Fensom AH, Harzer K, Wenger DA, Ohno K, Vanier MT. Niemann-Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1373-1385.
8. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn* 2002; 22: 630-632.
9. Guo Y, He W, Boer AM, Wevers RA, de Bruijn AM, Groener JE, Hollak CE, Aerts JM, Galjaard H, van Diggelen OP. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 717-22.
10. Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, Harris S, Heptinstall L, Church H, Cooper A, Besley GT, Wraith JE. Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 491-500.
11. Hsu YS, Hwu WL, Huang SF, Lu MY, Chen RL, Lin DT, Peng SS, Lin KH. Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 103-107.
12. Lachmann RH. Miglustat. *Oxford GlycoSciences/Actelion. Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 472-479.

## Summary

*Clinical and biochemical heterogeneity in Niemann-Pick disease type C. Ruijter GJG, Brunt ERP, Gijsbers CFM, Groener-JEM, Kramer MHH, van Diggelen OP, Poorthuis BJHM. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 343-348.*

Niemann-Pick disease type C (NPC) is a neurodegenerative lysosomal storage disease with autosomal recessive transmission. The clinical manifestations of NPC are diverse. Most NPC patients exhibit progressive loss of motor skills and dementia combined with enlarged liver and spleen. The neurological hallmark of NPC is vertical supranuclear gaze palsy. In contrast to most other lysosomal storage diseases NPC is not caused by deficiency of an enzyme. Instead, the biochemical basis of NPC is a defect in intracellular trafficking of endocytosed cholesterol and glycolipids, resulting in lysosomal accumulation of unesterified cholesterol. The latter characteristic is used for biochemical diagnosis of NPC employing filipin-staining of unesterified cholesterol. In this paper we present two patients and discuss the variety of clinical signs, laboratory analysis and biochemistry of NPC.

*Keywords: casuistic; inborn error of metabolism; inherited metabolic disease; diagnosis; Niemann-Pick type C; cholesterol; glycolipid; trafficking; lysosome*

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 348-351

## Twee patiënten met orgaanvergroting en een lysomale stapelingsziekte die niet met screenend stofwisselingsonderzoek te vinden is

K.E. NIEZEN-KONING, D.J. REIJNGOUD, J.P. RAKE, G.P.A. SMIT en F.J. van SPRONSEN

Het belang van goede diagnostiek naar lysosomale stapelingsziekten is de laatste tijd toegenomen. Niet alleen is dit van belang voor het geven van een prognose en het geven van erfelijkheidsadviezen, ook is behandeling in een toenemend aantal lysosomale stapelingsziekten deels of geheel mogelijk. Het overervingpatroon van de meer dan 40 verschillende lysosomale stapelingsziekten is autosomaal recessief, met als uitzondering hierop de ziekten van Fabry en van Hunter. De frequentie in voorkomen van lysosomale stapelingsziekten in Nederland blijkt 14 per 100.000 levend geboren te zijn (1). De ziekte van Gaucher is één van de belangrijkste lysosomale stapelingsziekten omdat de prevalentie hoog is (5 per 10.000 nieuwgeborenen), in het bijzonder onder de Asjkenazische Joodse bevolking. In dit overzicht beschrijven we twee patiënten met de ziekte van Gaucher waarbij de diagnostiek hieraan centraal staat.

*Trefwoorden: erfelijke metabole ziekte; stofwisselingsziekte casuïstiek; diagnostiek; lysosomale stapelingsziekte; Gaucher*

### Casusbeschrijving

*Patiënt 1* was een meisje van niet-consanguïne Nederlandse ouders. Elders werd de patiënte gezien omdat ze vanaf de leeftijd van ongeveer 4 maanden een 'knik' in ontwikkeling vertoonde. De lengte, het gewicht en de schedelomtrek lagen allemaal onder de  $P < 3$ . Tevens had de patiënte oogafwijkingen (strabisme) en was zij hypertoon. Ze had voedingsproblemen, en ontwikkelde recidiverende luchtweginfecties na verslikken. Het bloedbeeld liet een anemie en een trombopenie zien. Er werd ondermeer gedacht aan een metabool defect. De excretie van mucopolysacchariden, oligosacchariden en de sialzuurhoudende oligosacchariden was echter normaal. In het algemeen wordt dan gedacht dat lysosomale afwijkingen zijn uitgesloten. Ook andere metabole defecten werden uitgesloten geacht, omdat stofwisselingsonderzoek in urine en plasma hiervoor geen aanwijzingen bood. Gezien de recidiverende luchtweginfecties na verslikken werd er gedacht aan een tracheo-oesofageale fistel.

*Werkgroep Metabole Ziekten, Beatrix Kinderkliniek AZG, Groningen*

Correspondentie: Dr. K.E. Niezen-Koning, Academisch Ziekenhuis Groningen, Laboratorium Metabole Ziekten Y2109, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen  
E-mail: k.e.niezen-koning@med.rug.nl