

## CONSENSO ARGENTINO SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C

HERNÁN AMARTINO<sup>1</sup>, CAROLINA AZCONA<sup>2,6</sup>, CRISTIAN CALANDRA<sup>3</sup>, CONSUELO DURAND<sup>4</sup>,  
SEBASTIÁN FORTINI<sup>5</sup>, MARCELO KAUFFMAN<sup>6,7</sup>, MARIANA LOOS<sup>8</sup>, CLARISA MAXIT<sup>9</sup>,  
SEBASTIÁN MENAZZI<sup>10</sup>, NORMA SPÉCOLA<sup>11</sup>, MARINA SZLAGO<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, <sup>2</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, <sup>3</sup>Servicio de Neurología, Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchner, Florencio Varela, Buenos Aires, <sup>4</sup>Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, <sup>5</sup>Consultorio particular, San Miguel de Tucumán, <sup>6</sup>Consultorio y Laboratorio de Neurogenética, Hospital JM Ramos Mejía, Buenos Aires, <sup>7</sup>Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIIMT), Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, <sup>8</sup>Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, <sup>9</sup>Sección Enfermedades Neurometabólicas, Hospital Italiano de Buenos Aires, <sup>10</sup>División Genética, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, <sup>11</sup>Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, <sup>12</sup>Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Hernán Amartino, Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral, Av. Juan Domingo Perón 1500, 1629 Pilar, Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** hernan.amartino@gmail.com

**Recibido:** 20-XII-2022

**Aceptado:** 13-III-2023

### Resumen

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es un trastorno del metabolismo lisosomal que se debe a la presencia de variantes patogénicas bialélicas en los genes *NPC1* o *NPC2*. El depósito intracelular de lípidos, especialmente colesterol no esterificado, provoca daño oxidativo en diversos tejidos, especialmente neuronas, bazo e hígado. Esto, a su vez, induce la aparición de un conjunto de síntomas neurológicos/psiquiátricos y viscerales, con una amplia variabilidad de edad de aparición, desde formas prenatales/neonatales hasta otras de aparición en la vida adulta. En los últimos años ha habido avances considerables en la comprensión sobre esta enfermedad y su manejo. En el presente consenso un grupo de expertos argentinos abordan los enfoques actuales de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de NPC, incluyendo el uso de miglustat como única terapia específica aprobada en la actualidad.

**Palabras clave:** enfermedad de Niemann-Pick tipo C, miglustat

### Abstract

*Argentinean Consensus on the Diagnosis and Treatment of Niemann-Pick Disease type C*

Niemann-Pick type C (NPC) is a disorder of the lysosomal metabolism due to biallelic pathogenic variants in *NPC1* or *NPC2*. Intracellular deposit of lipids, mainly unesterified cholesterol, gives rise to oxidative damage in several tissues, mainly neurons, spleen and liver. This, in turn, is associated with a myriad of neurological/psychiatric and visceral symptoms, with wide variability in age of presentation, from prenatal/neonatal to adult-onset forms of the disease. The last few years have seen considerable progress in understanding this disease and its management. In this consensus, current approaches to the diagnosis, follow-up and treatment of NPC (including the use of miglustat, the only specific drug approved at the time) are discussed by an Argentinian panel of experts.

**Key words:** Niemann-Pick disease Type C, miglustat

## PUNTOS CLAVE

- La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es un trastorno genético, poco frecuente, de compromiso neurológico y visceral y variadas edades de aparición. Existen en la actualidad diferentes métodos de tamizaje y diagnóstico que deben ser considerados en el contexto clínico del paciente. La enfermedad cuenta con terapias sintomáticas y es pasible además de tratamiento con miglustat, que actúa sobre la fisiopatogenia del cuadro.

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) (*Mendelian Inheritance in Man* [MIM] números #257220 y #607625) es un cuadro monogénico, de herencia autosómico recesiva, causado por mutaciones (“variantes patogénicas / probablemente patogénicas”) en los genes *NPC1* o *NPC2*<sup>1, 2</sup>, que provocan un trastorno del metabolismo lisosomal caracterizado por alteraciones en el tráfico intracelular de lípidos<sup>3</sup>. La acumulación de colesterol no esterificado induce daño oxidativo en neuronas, glía, hígado, bazo y otros tejidos. Se trata de una entidad de afectación neurovisceral progresiva con un amplio espectro clínico de presentación.

No se debe confundir esta enfermedad con la de Niemann-Pick tipo A o B (actualmente denominada deficiencia de esfingomielinasa ácida o ASMD, por sus siglas en inglés), que es un trastorno lisosomal con síntomas similares pero con un mecanismo fisiopatológico diferente (mutaciones en el gen *SMPD1*).

NPC afecta a una de cada 90 000-150 000 personas<sup>4,5</sup>. Si bien no existen datos epidemiológicos en el país, se estima que en la actualidad entre 300 y 500 argentinos sufrirían esta enfermedad, y nacerían 3 a 6 nuevos afectados por año<sup>6,7</sup>. Como en otras enfermedades poco frecuentes, es esperable que exista una considerable tasa de subdiagnóstico.

El objetivo del presente consenso es ofrecer una guía para profesionales de la salud de Argentina sobre los criterios de sospecha clínica, los métodos de diagnóstico disponibles y las opciones terapéuticas actuales para esta rara y grave enfermedad.

## Clínica

Si bien NPC presenta sintomatología visceral y neurológica, con un amplio y continuo espectro de gravedad, se ha clasificado en distintas formas clínicas de acuerdo con la edad de aparición de los síntomas (resumidas en la Tabla 1). Las presentaciones tempranas se caracterizan por el compromiso visceral, especialmente hepatoesplenomegalia, colestasis y, en algunos casos, infiltrados pulmonares. En las formas infantiles, juveniles y del adulto predominan los síntomas neurológicos y psiquiátricos. Los signos más tempranos durante la infancia, además de la esplenomegalia, incluyen la hipotonía y el retraso global del desarrollo, con aparición posterior de ataxia, disartria, disfagia y, en algunos casos, epilepsia y movimientos anormales. En la infancia tardía y la adolescencia se destacan signos neurológicos relativamente específicos que suelen orientar al diagnóstico, como la parálisis supranuclear vertical de la mirada (PSVM) y la cataplexia gelástica. En la vida adulta los signos cardinales son la demencia temprana y los trastornos psiquiátricos asociados con otros signos neurológicos.

### Forma perinatal / neonatal

Las formas más graves, prenatales, incluyen hídrops fetal no inmunológico o ascitis fetal, y se asocian con alta letalidad. En el período neonatal se puede observar compromiso hepático grave, con ictericia colestásica de difícil manejo, pero autolimitada en el tiempo. Aquellos bebés que sobreviven pueden no presentar síntomas durante meses o años, hasta la aparición de signos neurológicos en la infancia o la adolescencia, mientras que en otros la evolución natural del cuadro se produce desde el período de lactante con hipotonía y trastorno del neurodesarrollo progresivo. La supervivencia en estos casos suele ser menor de 5 años<sup>8,9</sup>.

### Forma infantil

La forma clásica de presentación en la infancia es la torpeza con trastornos progresivos en la marcha, que llega a constituir una franca ataxia. La PSVM puede ser una manifestación temprana para la que inicialmente se observa una alteración de los movimientos sacádicos oculares y progresivamente se hace evidente la

**Tabla 1** | Formas de presentación de Niemann-Pick tipo C según edad, y frecuencia informada para cada subgrupo (adaptado de Vanier 2003 y Bolton 2022)

Edad de presentación Frecuencia	Manifestaciones principales	
Forma peri/neonatal – del lactante (<2 años) - 22% a 30% -	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascitis / hídrops fetal no inmunológico</li> <li>• Insuficiencia hepática prolongada</li> <li>• Ictericia colestásica prolongada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Infiltrado pulmonar</li> </ul>
Forma infantil (2-15 años) - 49% a 59% -	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotonía</li> <li>• Retraso del neurodesarrollo / lenguaje</li> <li>• Esplenomegalia</li> <li>• Ataxia</li> <li>• PSVM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• Cataplexia gelástica</li> <li>• Distonía</li> <li>• Disfagia</li> </ul>
Forma del adolescente – de la adultez (>15 años) - 19% a 21% -	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro cognitivo (demencia temprana)</li> <li>• Trastornos psiquiátricos (depresión, enfermedad esquizofreniforme, aparente trastorno bipolar)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSVM</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Distonía</li> <li>• Corea</li> </ul>

PSVM: parálisis supranuclear vertical de la mirada.

incapacidad para el seguimiento visual vertical. El compromiso cognitivo suele ser insidioso y progresivo, y se confunde al inicio con problemas de aprendizaje más frecuentes. El lenguaje se deteriora gradualmente hasta que se torna disártrico. La disfagia es otra manifestación importante, que condiciona la calidad de vida. La cataplexia gelástica se encuentra en un 20% de los niños con NPC, y se caracteriza por pérdida brusca del tono muscular ocasionada por una emoción fuerte que suele confundirse con crisis epilépticas (atónicas), y afecta la calidad de vida del niño y su familia. Un tercio de los pacientes presenta convulsiones de tipo focal o generalizada, que pueden ser refractarias al tratamiento antiepiléptico convencional. Se estima para esta forma una supervivencia de entre 7 y 13 años.

### Forma juvenil / del adulto

En adolescentes y adultos, generalmente antes de los 40 años, pueden aparecer trastornos del movimiento que incluyen torpeza motora o ataxia cerebelosa, de progresión lenta, frecuentemente acompañada por distonía temprana y ocasionales mioclonías. La distonía puede ser focal, especialmente en manos (con flexión de la muñeca) o la mandíbula (mueca que se acentúa durante el habla), o bien generalizada. La PSVM

es un hallazgo frecuente, así como los trastornos cognitivos tempranos, que involucran especialmente la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la memoria verbal. Ciertos trastornos psiquiátricos pueden observarse en pacientes con NPC, e incluyen la psicosis, con hallazgos similares a la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar o incluso la depresión mayor y el trastorno obsesivo-compulsivo. Muchas veces preceden la aparición de los síntomas cognitivos o incluso los trastornos del movimiento. Ocasionalmente se identifica parkinsonismo, que suele ser leve, e involucra bradicinesia, rigidez axial, hipomimia o temblor de reposo aislado (también pueden representar signos del uso de neurolépticos). Se ha descrito hipoacusia en menos del 10% de los individuos con esta enfermedad<sup>10</sup>, generalmente de aparición en el adulto. Para esta forma la supervivencia es muy variable; suele ser de entre 26 y 34 años de edad, pero se han descrito pacientes afectados >60 años.

Si bien se han desarrollado diversos scores que pueden orientar a la sospecha de NPC<sup>11</sup>, su aplicación en la práctica clínica no resulta determinante para establecer un diagnóstico, especialmente frente a la disponibilidad de biomarcadores bioquímicos y moleculares y el alto

nivel de solapamiento que existe, en particular para las formas tempranas, con otras entidades clínicas. Los escenarios clínicos de alta sospecha de NPC<sup>12</sup> y algunos de los diagnósticos diferenciales más frecuentes para las diferentes edades se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2** | Escenarios clínicos, o “nichos”, de alta sospecha de Niemann-Pick tipo C (especialmente cuando se combinan hallazgos o frente a la ausencia de otros diagnósticos), y algunos de sus diagnósticos diferenciales

Escenarios clínicos de alta sospecha de NPC	Diagnósticos diferenciales	
Forma visceral de la infancia temprana (ascitis neonatal, colestasis, hepatoesplenomegalia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Gaucher tipo 2</li> <li>• Déficit de LAL-D</li> <li>• ASMD</li> <li>• Enfermedades mitocondriales</li> <li>• Tirosinemia</li> <li>• Trastornos peroxisomales</li> <li>• Trastornos congénitos de la glicosilación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno de la síntesis de ácidos biliares</li> <li>• Otras causas de hídrops no inmunológico<sup>13</sup></li> <li>• Formas congénitas / monogénicas de colestasis neonatal<sup>14</sup></li> <li>• Ictericia o colestasis “idiopáticas”<sup>15</sup></li> </ul>
Trastornos neurológicos de la infancia con deterioro cognitivo progresivo o regresión psicomotora	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gangliosidosis GM1</li> <li>• Gangliosidosis GM2</li> <li>• Lipofuscinosis neuronales ceroides</li> <li>• Enfermedades mitocondriales</li> <li>• Enfermedad de Wilson</li> <li>• Síndrome de Lesch-Nyhan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Sanfilippo (MPS III)</li> <li>• Acidurias orgánicas cerebrales (ej. glutárica tipo 1)</li> <li>• Trastornos de la cobalamina y otras vitaminas</li> <li>• Otras enfermedades congénitas neurodegenerativas</li> </ul>
Ataxias progresivas de comienzo temprano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia telangiectasia</li> <li>• Enfermedades mitocondriales</li> <li>• Abetalipoproteinemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parálisis cerebral atáxica</li> <li>• Infección por HIV o sífilis</li> <li>• Otras ataxias hereditarias (ej. ataxia de Friedreich)</li> </ul>
Adolescentes o adultos con deterioro neurológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otras enfermedades lisosomales en estadios tardíos (GM1, GM2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Huntington</li> <li>• Neuroacantocitosis</li> <li>• Distonías monogénicas aisladas</li> </ul>
<i>Predominio movimientos anormales</i>		
Adolescentes o adultos con deterioro neurológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>• Sinucleinopatías</li> <li>• Otras enfermedades lisosomales en estadios tardíos (metacromática, Krabbe, GM2)</li> <li>• Otras psicosis orgánicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del metabolismo de metales</li> <li>• Enfermedad de Alzheimer</li> <li>• Demencia frontotemporal</li> <li>• Otras demencias</li> <li>• Otros trastornos psiquiátricos de causa multifactorial</li> </ul>
<i>Predominio cognitivo</i>		
Manifestaciones psiquiátricas de curso atípico		
Antecedente familiar de hermanos afectados por NPC, o con sintomatología sospechosa fallecidos sin diagnóstico		

LAL-D: lipasa ácida lisosomal, por sus siglas en inglés. ASMD: deficiencia de esfingomielinasa ácida, por sus siglas en inglés. MPS: mucopolisacaridosis. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana, por sus siglas en inglés. NPC: Niemann-Pick tipo C.

## Diagnóstico

El diagnóstico de NPC ha evolucionado considerablemente en los últimos años, a medida que avanzaron los conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad. Si bien se han descrito múltiples biomarcadores para esta enfermedad, con variados niveles de sensibilidad y especificidad y beneficios y limitaciones, se describen en esta sección los cinco marcadores más relevantes, y, a continuación, el papel de los estudios de biología molecular:

### Anatomía patológica

El primer método establecido de diagnóstico de NPC, considerado tradicionalmente el *gold standard*, fue la biopsia de piel con el posterior análisis de fibroblastos mediante la tinción con filipina que evidencia acúmulo de colesterol intracelular por microscopía de fluorescencia<sup>16</sup>. Este método permite diferenciar adecuadamente NPC de ASMD, pero su interpretación depende considerablemente de la experiencia del profesional que lo realiza. Además, se trata de un procedimiento invasivo, que no es de fácil acceso en la mayoría de los ámbitos de atención clínica (actualmente no se encuentra disponible en Argentina) y que, por lo tanto, retrasa considerablemente el diagnóstico de la enfermedad. Adicionalmente, se ha descrito que en hasta el 15% de los pacientes, especialmente quienes sufren formas tardías de NPC<sup>17</sup>, los resultados de esta tinción pueden no ser concluyentes.

### Actividad de la quitotriosidasa

Su medición en plasma o gotas de sangre impregnadas en papel de filtro se considera un indicador potencial de diversas enfermedades de depósito lisosomal (en las que se encuentra aumentada), incluyendo NPC y ASMD. Sin embargo, la frecuente presencia de alelos de deficiencia de la enzima en la población general puede resultar en niveles normales en pacientes con NPC, lo que afecta la sensibilidad analítica de esta determinación. A su vez, hay otras causas de aumento de su actividad, como la diabetes tipo 2<sup>18</sup> u otras afecciones, lo cual atenta contra la especificidad del método.

### Oxisteroles

Los principales derivados del colesterol que se encuentran elevados en pacientes con NPC son 7-ketocolesterol (7-KC) y colestano-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol (C-triol)<sup>19, 20</sup>. Estos se determinan por cromatografía líquida con espectrometría de masas (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés) a partir de una muestra de sangre periférica. Distintos trabajos han informado alta sensibilidad y especificidad para estos biomarcadores<sup>21</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los niveles de C-triol se encuentran alterados en otras enfermedades genéticas, como ASMD, xantomatosis cerebrotendinosa y deficiencia de lipasa ácida lisosomal<sup>22</sup>. Además, se puede observar valores anormalmente elevados en presencia de colestasis neonatal de otras etiologías. A su vez, la autooxidación del colesterol, por la preservación de la muestra de plasma a temperatura ambiente por más de 24 horas, es capaz de provocar un aumento espurio de C-triol. Si bien representaron los primeros biomarcadores no invasivos, rápidos y sensibles para NPC, los requerimientos críticos en la preservación y envío de la muestra dificultan su uso extendido.

### Lisoefingolípidos: lisoefingomielina (Lyso-SM) y lisoefingomielina-509 (Lyso-SM-509)

Su medición por LC-MS/MS resulta de alta sensibilidad y especificidad para NPC, especialmente cuando se utilizan en forma combinada, debido a que si bien sus valores se encuentran elevados tanto en NPC como en ASMD, en esta última el aumento es mayor (1 orden de magnitud) y la relación entre ambos permite diferenciar estas dos entidades, puesto que Lyso-SM-509 aumenta en todos los pacientes con NPC y en mayor proporción que Lyso-SM, que se encuentra normal en algunos individuos con la enfermedad<sup>23, 24</sup>. Estos biomarcadores no se han visto aumentados en pacientes con otros trastornos, incluyendo enfermedades lisosomales, ni en controles sanos. Por otro lado, cuentan con la ventaja de que pueden ser determinados en muestras de sangre seca depositadas en papel de filtro, por lo que es posible almacenar y enviar la muestra por correo a temperatura ambiente sin que se afecten su estabilidad o precisión analítica<sup>25, 26</sup>. Es por todo esto que representan,

especialmente Lyso-SM-509, los biomarcadores de uso más extendido en nuestro país.

### Ácidos biliares (colenoicos)

Varios metabolitos de los ácidos biliares han sido estudiados, especialmente en orina, y algunos de ellos tendrían alta precisión para el diagnóstico de NPC, especialmente los SNAG- $\Delta 5$  y sus conjugados. Representan por lo tanto biomarcadores no invasivos, de fácil acceso y promisoriosa aplicabilidad, aunque actualmente no están disponibles en forma extendida.

En la práctica clínica, y aun a pesar de lo informado en estas publicaciones, la sensibilidad y especificidad no son del 100% para ningún biomarcador bioquímico, por lo que se sugiere prudencia en la interpretación de los resultados, que no deben tomarse en forma aislada sino en contexto del cuadro clínico y con respecto a otros estudios complementarios. La combinación de biomarcadores, especialmente Lyso-SM-509 y ácidos biliares<sup>27</sup>, o del primero con estudios de biología molecular (ambos de fácil acceso) podría optimizar el diagnóstico de NPC.

Se describen a continuación las técnicas de biología molecular disponibles para el estudio de los genes responsables de NPC (NPC1 y NPC2):

### Secuenciación Sanger<sup>28, 29</sup>

Permite la identificación de variantes de secuencia y deleciones / duplicaciones pequeñas. Considerado en la actualidad el método *gold standard* para secuenciación del ADN, es el más costo-eficaz cuando se conocen las variantes deletéreas presentes en la familia (confirmación de estado de portación parental) o las más prevalentes en la población. Su costo para el análisis completo de los genes NPC1 y NPC2, sin haberse identificado por el momento variantes prevalentes en Argentina, resulta mayor que los métodos basados en secuenciación masiva.

### Panel de genes y secuenciación del exoma completo (*whole exome sequencing, [WES]*)<sup>30-32</sup> o del genoma completo (*whole genome sequencing, [WGS]*)<sup>33, 34</sup>, basados en secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing, [NGS]*)

Permiten identificar variantes de secuencia y deleciones / duplicaciones pequeñas en los

exones (secuencia codificante y regiones adyacentes inmediatas) de un conjunto o todos los genes, o bien toda la secuencia genómica, respectivamente. Menor costo por base secuenciada, y mayor utilidad para descartar diagnósticos diferenciales en casos con ambigüedad clínica, y para genes con múltiples exones cuando se desconoce la/s variante/s deletérea/s de la familia o las más comunes de la población. Limitado por regiones capturadas (los paneles no evalúan todos los genes, y ni estos ni WES analizan regiones intrónicas profundas ni intergénicas), parámetros del experimento (cobertura horizontal y vertical obtenidas), algoritmos bioinformáticos aplicados (podrían detectarse o no variantes del número de copias) y experiencia del equipo de análisis.

### Secuenciación del ARN mensajero (RNAseq)<sup>35-37</sup> basado en NGS

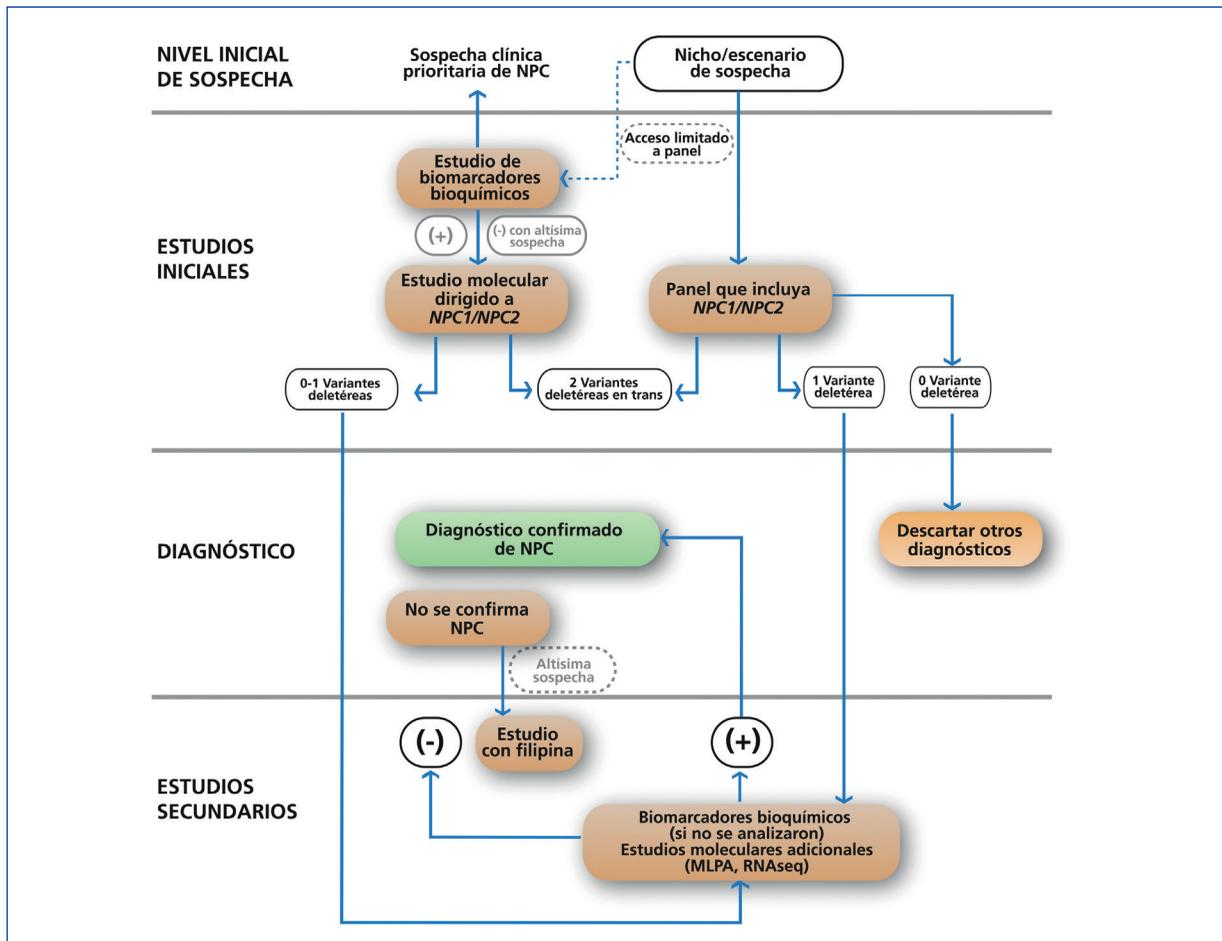
Permite identificar cambios relacionados con empalme alternativo en ciertos transcritos, modificaciones postranscripcionales y fusiones génicas. Dado que los transcritos expresados varían según el tejido estudiado, se sugiere realizar esta técnica sobre fibroblastos (tomados de biopsia de piel).

### Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, por sus siglas en inglés)<sup>38, 39</sup>

Permite establecer número de copias de regiones genómicas de interés (generalmente exones de genes específicos), y adicionalmente puede sugerir cambios de nucleótido único. Limitado por el tamaño de los genes de interés frente al número máximo de sondas que se pueden multiplexar. Existe un kit para NPC1+NPC2 y además SMPD1 (P193, MRC Holland®).

Según el nivel de sospecha clínica se propone una estrategia de estudio del paciente, adaptada de algoritmos descritos previamente<sup>40</sup> (Fig. 1). Asimismo, es posible establecer el diagnóstico a nivel molecular según cuántas variantes genéticas, y de qué tipo, se han detectado en los genes causales en el paciente (Tabla 3). Se considera que el diagnóstico está confirmado cuando se constatan en el estudio molecular variantes deletéreas bialélicas en NPC1 o NPC2, que representan 95% y 5% de los casos, respectivamen-

**Figura 1** | NPC: Niemann-Pick tipo C. MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, por sus siglas en inglés. RNAseq: secuenciación de ácidos ribonucleicos, por sus siglas en inglés



**Tabla 3** | Interpretación de resultados de estudio molecular para *NPC1* y *NPC2*

Resultado del estudio molecular	Recomendación
2 variantes deletéreas (P y/o LP) en heterocigosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmar heterocigosis compuesta por configuración en trans<sup>a</sup> (análisis de segregación parental)</li> </ul>
1 variante deletérea (P y/o LP) en homocigosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de segregación parental</li> </ul>
1 variante deletérea (P o LP) + + 1 VUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmar heterocigosis compuesta por configuración en trans<sup>a</sup> (análisis de segregación parental)</li> <li>• Reevaluación del fenotipo clínico y bioquímico</li> <li>• Completar estudios moleculares (MLPA, RNAseq)</li> <li>• Reevaluación del fenotipo clínico y bioquímico</li> <li>• Completar estudios moleculares (MLPA, RNAseq, WES-WGS)</li> </ul>
1 variante deletérea (P o LP) o 1 VUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realización de estudio con filipina</li> <li>• Completar estudios moleculares (MLPA, RNAseq, WES-WGS)</li> </ul>
0 variantes deletéreas y 0 VUS con muy alta sospecha clínica de NPC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realización de estudio con filipina</li> <li>• Completar estudios moleculares (MLPA, RNAseq, WES-WGS)</li> </ul>

*Variantes deletéreas: patológica o probablemente patológica (P o LP, por sus siglas en inglés) según criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)<sup>43</sup>. MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples, por sus siglas en inglés; RNAseq: secuenciación de ácidos ribonucleicos, por sus siglas en inglés; VUS: variant of uncertain significance (significado incierto). WES-WGS: whole exome sequencing (secuenciación del exoma completo)-whole genome sequencing (del genoma completo)*

<sup>a</sup>Configuración en trans describe la presencia confirmada de una variante en cada alelo (bialélicas), paterno y materno. En caso de configuración en cis (dos variantes presentes en el mismo alelo, paterno o materno), se considera un único alelo alterado (el diagnóstico de enfermedad requiere identificar una tercera variante deletérea, en el otro alelo, o bien se establece un estado de portación).

te<sup>41</sup>. Se estima que el 76% y 88% de las variantes presentes en estos genes, respectivamente, son de tipo puntual, detectables por métodos de secuenciación, mientras que las restantes son variantes en el número de copias (del gen completo o determinada región de este), por lo que puede ser necesario utilizar más de una metodología de estudio molecular para establecer el diagnóstico.

Se han registrado a la fecha más de 300 variantes deletéreas en estos genes<sup>42</sup>, con algunas más prevalentes en ciertos grupos étnicos (efecto fundador) de canadienses e israelíes.

La realización del estudio de segregación en ambos padres resulta de relevancia no solo para confirmar la afección bialélica, sino también para completar el asesoramiento genético (que incluye informar a la familia sobre riesgos de recurrencia y métodos disponibles de reducción de riesgo, si este fuera alto). En particular, es importante considerar que ante un diagnóstico establecido es posible que ya la pareja tenga otros hijos, de menor edad, posiblemente afectados, pero presintomáticos. Si bien en la mayoría de los casos confirmados ambos padres son portadores heterocigotas del cuadro, se han descrito variantes *de novo* en alguno de los dos alelos, incluso con el fenómeno de mosaicismo germinal<sup>44</sup>, lo que podría modificar el riesgo de recurrencia, habitualmente del 25% para cada embarazo de la pareja portadora.

Se han descrito diversas variantes patogénicas en poblaciones que se encuentran representadas en Argentina, como europeas occidentales<sup>45</sup>, e incluso existe una base de datos específica de variantes deletéreas asociadas con NPC<sup>46</sup>. Sin embargo, se desconoce en gran medida si hay variantes que efectivamente sean frecuentes en la población argentina, dado que hay un único artículo publicado previamente sobre el tema a nivel local, que describe una única variante nueva y cuatro ya descritas<sup>47</sup>. Asimismo, no existen registros nacionales de enfermedades genéticas que incluyan aspectos moleculares.

Se ha informado cierta correlación genotipo-fenotipo, con formas más graves (neonatales y de la infancia temprana) relacionadas con variantes de pérdida de función (*nonsense*, *frameshift*) o variantes situadas en regiones específicas de la proteína. Sin embargo, el conocimiento

sobre esta correlación se considera incompleto para la mayoría de las variantes.

## Tratamiento

NPC es una enfermedad neurodegenerativa que no tiene un tratamiento curativo, sin embargo, hay posibilidades de tratamiento sintomático y específico de la enfermedad. Una vez establecido el diagnóstico, el paciente debe ser evaluado y continuar su seguimiento en un centro de referencia que cuente con las diversas disciplinas<sup>48</sup> necesarias para el abordaje de los distintos aspectos de la enfermedad. Los especialistas del centro de referencia acordarán con el médico tratante la evaluación inicial y el seguimiento (Tabla 4).

La evaluación del cuadro puede realizarse mediante escalas específicas para NPC, que analizan la extensión y gravedad de la enfermedad, así como su evolución clínica. Estas escalas contribuyen con la definición de necesidades de terapias sintomáticas y específicas, permiten comparar grupos de pacientes y estimar el pronóstico en estadios tempranos. Las escalas han sido modificadas con el tiempo<sup>49-51</sup>, y aquella de uso más extendido en la actualidad es la de Pineda modificada, que evalúa los 6 dominios más relevantes relacionados con NPC (Tabla 5).

## Terapia sintomática

La terapia sintomática dependerá de la gravedad del cuadro, de acuerdo con los hallazgos clínicos:

- Epilepsia: depende de la modalidad de las crisis convulsivas
- Disonía: anticolinérgicos (trihexifenidilo), benzodiazepinas, toxina botulínica
- Sueño: melatonina, hipnóticos
- Cataplejía: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (venlafaxina), estimulantes del sistema nervioso central (SNC) como metilfenidato, oxibato de sodio\*
- Ataxia: acetil D-leucina\*
- Psiquiátrica: antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos dependiendo de los síntomas

\*Al momento del consenso no se encuentran disponibles en Argentina.

Tabla 4 | Especialidades y controles recomendados para el manejo de pacientes con Niemann-Pick tipo C

Especialidad	Aspectos a evaluar	Tipo y frecuencia de controles
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atención médica general</li> <li>Coordinación de especialidades, junto con Metabolismo</li> <li>Contención familiar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen físico (parámetros de crecimiento, organomegalia) al inicio y cada 6 meses (de 0 a 6 años, luego anualmente)</li> </ul>
Metabolismo / Neurometabolismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico de NPC / diferenciales</li> <li>Progresión de la enfermedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación neurológica general (con estudio de sueño y EEG, de acuerdo con los síntomas) cada 6 meses</li> </ul>
Neurología General	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respuesta al tratamiento</li> <li>Trastornos del movimiento                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cataplexia</li> <li>Espasticidad</li> </ul> </li> <li>Motricidad ocular                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Convulsiones</li> </ul> </li> <li>Deterioro cognitivo o retraso del desarrollo                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfagia</li> </ul> </li> <li>Trastornos del lenguaje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medición de gravedad en escala específica al inicio y cada 6 meses</li> <li>Solicitud de RMN (DTI)/SPECT al inicio y de acuerdo con evolución</li> </ul>
Psiquiatría	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos de conducta                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos cognitivos</li> </ul> </li> <li>Trastornos de ansiedad                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos del ánimo</li> </ul> </li> <li>Trastornos de ideación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación neuropsiquiátrica cada 6 a 12 meses, dependiendo de los síntomas</li> </ul>
Neuro-oftalmología	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración de movimientos oculares sacádicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación oftalmológica al inicio y cada 6 a 12 meses</li> </ul>
ORL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoacusia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación auditiva al inicio y cada 12 meses</li> </ul>
Neuropsicología	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cognición</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escalas de desarrollo (preescolares) Bayley y WPPSI al inicio y cada 6 meses</li> <li>Test neuropsicológico preescolar cada 6 meses entre los 6 y 12 años, y cada 12 meses en &gt; de 12 años. Intervención precoz y adecuación escolar</li> </ul>
Fonoaudiología	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia del lenguaje</li> <li>Evaluación de la disfagia y riesgo de aspiración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación de la deglución al inicio y cada 6 meses en niños. En adultos al inicio y cada 6 a 12 meses</li> </ul>
Gastroenterología - Nutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estado nutricional (disfagia y/o medicación)</li> <li>Función intestinal</li> <li>Indicación de gastrostomía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación nutricional al inicio de la terapia específica y cada 6 meses en el primer año (luego cada 12 meses)</li> </ul>
Fisiatría - Kinesiología - Terapia Ocupacional - Rehabilitación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación de capacidades</li> <li>Evaluación y tratamiento de la espasticidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De acuerdo con las necesidades</li> </ul>
Neumonología	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajustes en requerimientos de asistencia física y de comunicación</li> <li>Apoyo domiciliario - para la vida cotidiana</li> <li>Compromiso pulmonar primario o secundario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De acuerdo con las necesidades</li> </ul>
Neuroortopedia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escoliosis</li> <li>Retracciones osteoarticulares</li> <li>Alteración de caderas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De acuerdo con las necesidades</li> </ul>
Servicio Social	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recursos que la situación personal y familiar requiera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De acuerdo con las necesidades</li> </ul>
Cuidados paliativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asesoramiento genético</li> </ul>	
Genética	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico prenatal y preimplantatorio</li> </ul>	

NPC: Niemann-Pick tipo C. EEG: electroencefalograma. RMN (DTI)/SPECT: resonancia magnética nuclear con imagen por tensor de difusión o tomografía computarizada por emisión de fotón único, por sus siglas en inglés. ORL: otorrinolaringología. WPPSI: Escala de Inteligencia Wechsler para Preescolar y Primaria, por sus siglas en inglés.

**Tabla 5** | Escala de gravedad recomendada (modificada de Pineda et al)

Dominio	Puntaje
• Deambulación	
○ Normal	0
○ Inestable	1
○ Ataxia - independiente	2
○ Asistida fuera de domicilio	3
○ Asistida en domicilio	4
○ Silla de ruedas	5
• Manipulación	
○ Normal	0
○ Temblor	1
○ Dismetría / distonía leve - con autonomía	2
○ Dismetría / distonía moderada - requiere ayuda, se alimenta solo/a	3
○ Dismetría / distonía grave - requiere asistencia completa	4
• Lenguaje	
○ Normal	0
○ Retraso en adquisición	1
○ Disartria moderada - entendible	2
○ Disartria grave - comprensible sólo por algunos familiares	3
○ Sin comunicación verbal	4
○ Ausencia de comunicación	5
• Deglución	
○ Normal	0
○ Disfagia ocasional	1
○ Disfagia diaria	2
○ Sonda nasogástrica o botón gástrico	3
• Movimientos oculares	
○ Normales	0
○ Lentitud	1
○ Oftalmoplejía vertical	2
○ Oftalmoplejía completa	3
• Convulsiones	
○ No	0
○ Sí, controladas con medicación (DAE)	2
○ Sí, no controladas con una o más DAE en dosis máxima	4

DAE: drogas antiepilépticas

### Terapia específica

En 2007 se observó que el fármaco miglustat era eficaz para mejorar los movimientos oculares de NPC, lo que se ha correlacionado con la evolución de la enfermedad<sup>52</sup>. Este compuesto representa la primera, y por el momento única, terapia específica disponible para el tratamiento de esta enfermedad. Miglustat N-butil-desoxinójirimicina es una terapia de reducción de sustrato por inhibición competitiva de la glu-

cosilceramida sintasa (glucosil-transferasa que participa en el primer paso de la síntesis de glucoesfingolípidos), lo cual reduce la síntesis y la acumulación de glucoesfingolípidos, en especial GM2 y GM3, en el SNC. Se trata de una molécula pequeña que atraviesa la barrera hematoencefálica<sup>53</sup>. Es la única medicación autorizada para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de pacientes con NPC en Europa (desde 2009), Argentina (desde 2011) y en otros países.

Ha probado estabilizar o retrasar los signos neurológicos, en comparación con la historia natural de la enfermedad<sup>54</sup>. El análisis de datos de seguimiento a largo plazo sugiere que la expectativa de vida de los pacientes tratados con miglustat es de 5 a 10 años mayor<sup>55, 56</sup> frente a los no tratados. El tratamiento muestra efectos positivos sobre: disfagia, deambulación, movimientos sacádicos anormales, estabilización del deterioro neurológico y signos psiquiátricos incipientes. Los efectos pueden tardar entre 6 meses y dos años en ser evidentes.

Esta terapia está indicada en pacientes con NPC confirmada con signos neurológicos presentes.

En caso de pacientes asintomáticos o con signos viscerales exclusivos, no deberá iniciarse el tratamiento, sino que se indica seguimiento neurológico exhaustivo, al menos cada 3 meses en menores de 6 años, con lapsos que pueden ampliarse en mayores, para detectar cualquier signo neurológico precoz y definir la indicación de la terapia.

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con enfermedad neurológica avanzada, o en aquellos con otra enfermedad cuya expectativa de vida sea menor de un año.

Para completar la evaluación de dominios no comprendidos dentro de la escala, debemos sumar:

- Test neurocognitivos
  - Neurodesarrollo (<12 años): Bayley o WISC / WPPSI (escalas de inteligencia Wechsler)
    - Normal
    - Retraso leve
    - Retraso moderado
    - Retraso grave o estancamiento
    - Regresión
  - Memoria (>12 años): psicométricos escala Wechsler IV, figuras complejas de Rey, reproducciones visuales, denominación de Boston
    - Normal
    - Compromiso leve
    - Compromiso moderado
    - Dificultad en órdenes simples
    - Incapacidad de cumplir órdenes
- Valoración auditiva (define audición normal o hipoacusia leve - moderada - grave - profunda)
  - Otoemisiones
  - Audiometría
  - Potenciales evocados auditivos de tronco

Miglustat tiene efectos a nivel intestinal, donde inhibe las disacaridasas, lo que produce un descenso de la hidrólisis de los carbohidratos alimentarios. Esto puede inducir diarrea osmótica y alteraciones de la fermentación colónica, y como consecuencia dolor, distensión abdominal y flatulencia<sup>57</sup>. Para evitar o disminuir este efecto adverso se recomienda iniciar una dieta restringida en disacáridos una semana antes del comienzo de la terapia con miglustat. En la primera fase se indicará una restricción completa de lactosa, con dieta de muy bajo aporte de otros disacáridos y baja en hidratos de carbono. Luego de un mes de tratamiento, si hay buena tolerancia, se inicia la liberación lenta y progresiva de los hidratos de carbono y disacáridos. Otra indicación es el aumento gradual de la dosis de miglustat. En caso de falla de estos métodos o mala adherencia, la asociación de probióticos restaura la actividad de las disacaridasas.

Miglustat se administra por vía oral, en cápsulas de 100 mg cada una. La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes es de 200 mg tres veces al día entre las comidas. La dosis para pacientes menores de 12 años debe calcularse de acuerdo con la superficie corporal (Tabla 6)<sup>58</sup>.

La respuesta al tratamiento con miglustat debe ser evaluada periódicamente de acuerdo con las escalas de gravedad, siempre considerando el costo / beneficio para el paciente.

Dentro del abordaje de los posibles efectos adversos del tratamiento, los trastornos gastrointestinales deben tenerse en cuenta y tratarse, dado que alteran la absorción del medicamento e impactan significativamente en la calidad de vida del paciente, lo que reduce su adherencia. Esto puede causar pérdida de peso y compromete

**Tabla 6** | Dosis recomendadas de miglustat según superficie corporal

Área de superficie corporal (en m <sup>2</sup> )	Dosis recomendada
>1.25	200 mg tres veces al día
0.89-1.25	200 mg dos veces al día
0.74-0.88	100 mg tres veces al día
0.48-0.73	100 mg dos veces al día
<0.48	100 mg una vez al día

*Adaptado de información de prescripción de ZAVESCA®*

ter el crecimiento, especialmente en pacientes pediátricos, por lo que este parámetro debe evaluarse frecuentemente. El descenso de plaquetas está descrito en el 50% de los pacientes, por lo que se sugiere su control cada 6 meses. Otros efectos adversos informados en ocasiones son temblor, neuropatía periférica y convulsiones.

Debe considerarse la suspensión de miglustat en caso de embarazo, ya que traspasa la barrera placentaria y no hay información suficiente sobre sus efectos sobre el feto. Asimismo, no está recomendado durante la lactancia. Si el paciente en tratamiento evoluciona con demencia grave, incapacidad para caminar (con dependencia completa de terceros), ausencia completa de comunicación verbal y/o deterioro completo de la deglución (con necesidad de gastrostomía), en acuerdo con el equipo tratante, debe considerarse la suspensión de la terapia con miglustat.

Algunas otras terapias que se encuentran en investigación incluyen:

### **2-Hidroxiopropil- $\beta$ -Ciclodextrina (HP $\beta$ CD)**

Se trata de un excipiente, autorizado por la FDA, utilizado para disolver esteroides de administración intravenosa. En investigación preclínica, ha demostrado reducción de colesterol en células NPC1 y en modelos en animales (ratones y gatos)<sup>59</sup>. En un estudio clínico abierto de fase 1/2a, de 18 meses de duración, en el cual se administró por vía intratecal mensual a 14 pacientes con NPC, se observó reducción de la progresión de la enfermedad frente a 21 pacientes sin tratamiento<sup>60</sup>, pero también disminución de la audición dosis-dependiente. En un estudio de fase 2/3 (NCT02534844)<sup>61</sup>, ciego, aleatorizado, controlado por intervención simulada, de un año de duración, que incluyó 54 pacientes, no se observó progresión de la enfermedad en ambos grupos de tratamiento durante toda la duración del estudio (posiblemente por limitaciones metodológicas). Más de 100 pacientes han recibido tratamiento con HP $\beta$ CD durante 1 a 7 años, en el marco de uso por acceso expandido y estudios abiertos, y se ha observado estabilización de la enfermedad a largo plazo<sup>62</sup>. Actualmente se evalúa la presentación de aprobación por parte de la FDA. A diferencia de lo que se pensaba inicialmente, se observó que el HP $\beta$ CD por vía intravenosa también

ejerce su acción a nivel del SNC. Actualmente se está conduciendo un ensayo clínico de fase 3, a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos (NCT04860960)<sup>63</sup>, para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con HP $\beta$ CD intravenoso y el tratamiento médico habitual (permitida la asociación con miglustat), comparado con placebo y con tratamiento médico habitual.

### **Arimoclomol**

Se trata de un estimulante de la producción de la proteína chaperona HSP70 (*heat shock protein 70*). Esta promueve que proteínas con un plegamiento defectuoso adquieran una conformación funcional, y su inducción mejoraría la función de la proteína NPC1 mutada y por lo tanto aumentaría el recambio del colesterol y disminuiría su acumulación. En un estudio fase 2/3 a doble ciego, controlado con placebo, de un año de duración, se evaluaron pacientes con NPC de entre 2 y 18 años, y se observó una reducción del 74% en la tasa de progresión de la enfermedad<sup>64</sup>. El arimoclomol está pendiente de ser aprobado por la FDA.

### **Otras consideraciones**

El acceso al sistema de salud muchas veces se encuentra naturalmente limitado en países de recursos medios y vastas extensiones de territorio, como Argentina. Esto es especialmente relevante para el manejo de las enfermedades poco frecuentes, como NPC. Si bien existen en el país centros con experiencia en el abordaje de pacientes con esta y otras enfermedades del metabolismo lisosomal, suelen concentrarse en grandes núcleos urbanos, por lo que es fundamental el desarrollo de redes de derivación y sistemas de referencia-contrarreferencia, aprovechando los beneficios de la telemedicina, para buscar que cada paciente con NPC reciba el mejor seguimiento y tratamiento disponibles.

Además del paciente, su núcleo familiar, el laboratorio de diagnóstico, la industria farmacéutica y los profesionales tratantes representan otros actores relevantes para el manejo presente y futuro de la afección. Las asociaciones de pacientes y familiares tienen un rol fundamental, tanto por el apoyo emocional que ofrecen como para visibilizar el problema frente a la sociedad y los tomadores de decisión, para avanzar en el

diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. El papel de los investigadores básicos y traslacionales sobre esta enfermedad y la implementación de registros epidemiológicos y clínicos de pacientes (que respeten su privacidad) deben ser considerados al tomar acciones dirigidas. La búsqueda continua de biomarcadores, no solo para mejorar el diagnóstico sino predictivos de la eficacia de cada tratamiento, podría optimizar el manejo de NPC en un modelo de Medicina Personalizada.

## Conclusiones

NPC es una enfermedad grave del metabolismo lisosomal, poco frecuente, con compromiso visceral y neurodegenerativo, que puede aparecer a distintas edades. El diagnóstico se basa en el uso de biomarcadores bioquímicos, especialmente Lyso-SM-509 (que puede determinarse sobre muestras de sangre seca en papel de filtro), y estudios de biología molecular (identificación de mutaciones o variantes deletéreas en los genes *NPC1* / *NPC2*). Existen estrategias de seguimiento establecidas para la enfermedad, y

en todos los casos se sugiere que este sea multidisciplinario y acorde a la edad de aparición y las complicaciones presentes. Si bien existen terapias para esta enfermedad, la mayoría son sintomáticas, y no resuelven o evitan completamente las complicaciones clínicas o la evolución natural del cuadro, por lo que es necesario que continúe la investigación sobre terapias eficaces. Miglustat constituye el único fármaco aprobado con acción específica sobre la fisiopatogenia de NPC, y su uso se asocia con diversos beneficios clínicos, pero tampoco es curativo.

La sospecha precoz, sobre la base de los “nichos” o criterios de sospecha clínica prioritaria de NPC, y el diagnóstico temprano mediante los métodos disponibles representan medidas indispensables para mejorar el tratamiento y el asesoramiento de personas y familias con esta enfermedad.

---

**Agradecimientos:** Janssen Pharmaceuticals proporcionó apoyo de escritura científica.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 1997; 277: 228-31.
2. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science* 2000; 290: 2298-301.
3. Online Mendelian Inheritance in Man. En: <https://www.omim.org/>; consultado noviembre 2022.
4. Wassif CA, Cross JL, Iben J, et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med* 2016; 18: 41-8.
5. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 2003; 64: 269-81.
6. Estadísticas vitales. En: <http://deis.msal.gov.ar/estadisticasvitalas/>; consultado noviembre 2022.
7. Reglamento del Parlamento Europeo sobre Medicamentos Huérfanos. En: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141>; consultado noviembre 2022.
8. Vanier MT, Wenger DA, Comly ME, Rousson R, Brady RO, Pentchev PG. Niemann-Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. *Clin Genet* 1988; 33: 331-48.
9. Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY, et al. Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. *Mol Genet Metab* 2019; 126: 466-9.
10. Bolton SC, Soran V, Pineda Marfa M, et al. Clinical disease characteristics of patients with Niemann-Pick Disease Type C: findings from the International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 51.
11. Synofzik M, Fleszar Z, Schöls L, et al. Identifying Niemann-Pick type C in early-onset ataxia: two quick clinical screening tools. *J Neurol* 2016; 263: 1911-8.
12. Hendriksz CJ, Anheim M, Bauer P, et al. The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 877-90.

13. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol* 2020; 47: 105-121.
14. Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis* 2022; 54: 40-53.
15. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 44-50.
16. Pentchev PG, Comly ME, Kruth HS, et al. A defect in cholesterol esterification in Niemann-Pick disease (type C) patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 8247-51.
17. Vanier MT, Latour P. Laboratory diagnosis of Niemann-Pick disease type C: the filipin staining test. *Methods Cell Biol* 2015; 126: 357-75.
18. Elmonem MA, Amin HS, El-Essawy RA, et al. Association of chitotriosidase enzyme activity and genotype with the risk of nephropathy in type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2016; 49: 444-8.
19. Porter FD, Scherrer DE, Lanier MH, et al. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Sci Transl Med* 2010; 2: 56ra81.
20. Jiang X, Sidhu R, Porter FD, et al. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res* 2011; 52: 1435-45.
21. 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: 244-54.
22. Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, Goffredo BM, Rizzo C, Dionisi-Vici C. Evaluation of plasma cholestane-3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,6 $\beta$ -triol and 7-ketocholesterol in inherited disorders related to cholesterol metabolism. *J Lipid Res* 2016; 57: 361-7.
23. Giese AK, Mascher H, Grittner U, et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 78.
24. Deodato F, Boenzi S, Taurisano R, et al. The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase deficiency. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 387-94.
25. Sobrido MJ, Bauer P, de Koning T, et al. Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C? *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 20.
26. Pettazoni M, Froissart R, Pagan C, et al. LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. *PLoS One* 2017; 12: e0181700.
27. Mashima R, Maekawa M, Narita A, Okuyama T, Mano N. Elevation of plasma lysosphingomyelin-509 and urinary bile acid metabolite in Niemann-Pick disease type C-affected individuals. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 15: 90-5.
28. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 1975; 94: 441-8.
29. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74: 5463-7.
30. Córdoba M, Rodríguez-Quiroga SA, Vega PA, et al. Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and time-saving diagnostic approach. *PLoS One* 2018; 13: e0191228.
31. Vo ML, Levy T, Lakhani S, Wang C, Ross ME. Adult-onset Niemann-Pick disease type C masquerading as spinocerebellar ataxia. *Mol Genet Genomic Med* 2022; 10: e1906.
32. Guan C, Gan X, Yang C, Yi M, Zhang Y, Liu S. Whole-exome sequencing analysis to identify novel potential pathogenetic NPC1 mutations in two Chinese families with Niemann-Pick disease type C. *Neurol Sci* 2022; 43: 3957-66.
33. Hildreth A, Wigby K, Chowdhury S, et al. Rapid whole-genome sequencing identifies a novel homozygous NPC1 variant associated with Niemann-Pick type C1 disease in a 7-week-old male with cholestasis. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017; 3: a001966.
34. Dougherty M, Lazar J, Klein JC, et al. Genome sequencing in a case of Niemann-Pick type C. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2016; 2: a001222.
35. Stenton SL, Prokisch H. The Clinical Application of RNA Sequencing in Genetic Diagnosis of Mendelian Disorders. *Clin Lab Med* 2020; 40: 121-33.
36. Encarnaçao M, Coutinho MF, Cho SM, et al. NPC1 silent variant induces skipping of exon 11 (p.V562V) and unfolded protein response was found in a specific Niemann-Pick type C patient. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1451.
37. Labrecque M, Touma L, Bhérier C, Duquette A, Tétrault M. Estimated prevalence of Niemann-Pick type C disease in Quebec. *Sci Rep* 2021; 11: 22621.
38. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e57.
39. Kubaski F, Burlina A, Polo G, et al. Experience of the NPC Brazil Network with a Comprehensive Program

- for the Screening and Diagnosis of Niemann-Pick Disease Type C. *Int J Neonatal Screen* 2022; 8: 39.
40. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract* 2017; 7: 499-511.
  41. GeneReviews. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>; consultado noviembre 2022.
  42. NCBI ClinVar database. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>; consultado noviembre 2022.
  43. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-24.
  44. Cervera-Gaviria M, Alcántara-Ortigoza MA, González-Del Angel A, et al. An uncommon inheritance pattern in Niemann-Pick disease type C: identification of probable paternal germline mosaicism in a Mexican family. *BMC Neurol* 2016; 16: 147.
  45. Macías-Vidal J, Rodríguez-Pascau L, Sánchez-Ollé G, et al. Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. *Clin Genet* 2011; 80: 39-49.
  46. Runz H, Dolle D, Schlitter AM, Zschocke J. NPC-db, a Niemann-Pick type C disease gene variation database. *Hum Mutat* 2008; 29: 345-50.
  47. Terada C, Mirarchi F, Marino R, Eiroa H, Berensztein E. Molecular and functional study of pediatric patients with Niemann-Pick C in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 308-12.
  48. 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.
  49. Iturriaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci* 2006; 249: 1-6.
  50. Cortina-Borja M, Te Vruchte D, Mengel E, et al. Annual severity increment score as a tool for stratifying patients with Niemann-Pick disease type C and for recruitment to clinical trials. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 143.
  51. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 358-66.
  52. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 765-72.
  53. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 140.
  54. Pineda M, Juričková K, Karimzadeh P, et al. Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an international, multicenter, retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 32.
  55. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Moneuse P, Rosenberg D, Pineda M. 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.
  56. Solomon BI, Smith AC, Sinaii N, et al. Association of miglustat with swallowing outcomes in Niemann-Pick disease, Type C1. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1564-8.
  57. Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, et al. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 991-1001.
  58. Información de prescripción de ZAVESCA® (miglustat). Actelion Pharmaceuticals US, Inc. A Janssen Pharmaceutical Company.
  59. Roney JC, Li S, Farfel-Becker T, et al. Lipid-mediated motor-adaptor sequestration impairs axonal lysosome delivery leading to autophagic stress and dystrophy in Niemann-Pick type C. *Dev Cell* 2021; 56: 1452-68.e8.
  60. Ory DS, Ottinger EA, Yanjanin Farhat N, et al. Intrathecal 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet* 2017; 390: 1758-68.
  61. ClinicalTrials. En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02534844>; consultado noviembre 2022.
  62. Farmer CA, Thurm A, Farhat N, Bianconi S, Keener LA, Porter FD. Long-Term Neuropsychological Outcomes from an Open-Label Phase I/IIa Trial of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrins (VTS-270) in Niemann-Pick Disease, Type C1. *CNS Drugs* 2019; 33: 677-83.
  63. ClinicalTrials. En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04860960>; consultado noviembre 2022.
  64. Mengel E, Patterson MC, Da Riol RM, et al. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment. *J Inherit Metab Dis* 2021; 44: 1463-80.