

Enfermedad de Niemann-Pick, Tipo C

FACT SHEET



Características clínicas

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP-C) es una enfermedad genética de almacenamiento de lípidos que presenta un espectro heterogéneo de síntomas con edad de inicio y esperanza de vida variable^{1,3}. Su incidencia estimada es aproximadamente 1 de cada 120.000 nacimientos^{1,2}.

En neonatos, NP-C puede presentarse con ascitis y enfermedad hepática grave y/o insuficiencia respiratoria por infiltración de "células espumosas" (macrófagos cargados de lípidos). Otros neonatos, pueden presentar hipotonía y retraso en el desarrollo, así como hepatoesplenomegalia, que usualmente puede pasar desapercibida. La presentación clásica se inicia en la infancia con ataxia de inicio insidioso, parálisis supranuclear de la mirada vertical (PSMV) y demencia. La distonía y las crisis convulsivas son frecuentes. En adultos pueden presentarse demencia y síntomas psiquiátricos³.

El diagnóstico clínico de NP-C debe considerarse en los individuos (dependiendo de la edad de inicio) que presenten^{1,3}:

- Ascitis fetal o enfermedad hepática neonatal, especialmente cuando esta última va acompañada de ictericia prolongada e infiltración pulmonar
- Hipotonía en la infancia sin evidencia de progresión durante meses o años
- Parálisis supranuclear de la mirada vertical, seguida de ataxia progresiva, disartria, distonía y, en algunos casos, convulsiones y cataplejía gelástica, comenzando en la infancia y progresando lentamente durante muchos años
- Manifestaciones psiquiátricas, que simulan depresión o esquizofrenia, con pocos o sutiles signos neurológicos, de inicio en la adolescencia o en la edad adulta
- Crecimiento del hígado o bazo, particularmente en la infancia temprana. (Su ausencia no descarta el diagnóstico de NP-C)

Tradicionalmente, el análisis bioquímico ha demostrado alteración en la esterificación del colesterol con la técnica de tinción de filipina en muestra de fibroblastos. Sin embargo, esta prueba requiere una biopsia de piel³. CENTOGENE ha desarrollado el biomarcador liso-SM509 que es altamente específico y sensible para la enfermedad de Niemann-Pick⁹.

La NP-C se debe a variantes genéticas de NPC1 (en el 95% de los casos) o NPC2 (en el 5% de los casos)^{1,3,10}. Las pruebas genéticas moleculares de NPC1 y NPC2 detectan variantes patógenicas en aproximadamente el 94% de los individuos con NP-C. La mayoría de los casos de NPC1 corresponden a heterocigotos compuestos para variantes de un solo nucleótido^{4,5}. Hasta la fecha se han descrito más de 511 variantes en NPC1 causantes de NP-C^{4,5,6,10,11}, y más de 27 variantes en NP-C^{2,7,4,5,11}.

Nombre del gen (s) (OMIM, HGNC)	NPC1, NPC2
Gen OMIM	*607623, *601015
Enfermedad OMIM	#257220, #607625
Ubicación del gen	18q11.2, 14q24.3

PATRÓN DE HERENCIA

Autosómica recesiva

SINÓNIMOS DE LA ENFERMEDAD

Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C, NP-C, enfermedad de Niemann-Pick tipo C1, NPC1, enfermedad de Niemann-Pick tipo C2, Enfermedad de Niemann-Pick con bloqueo de la esterificación del colesterol, Enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Niemann-Pick forma juvenil subaguda, forma neuronopática crónica, Enfermedad de Niemann-Pick sin deficiencia de esfingomielinasa, Enfermedad de almacenamiento neurovisceral con oftalmoplejía supranuclear vertical, Enfermedad de Niemann-Pick tipo D, enfermedad de Niemann-Pick tipo Nueva Escocia

OPCIONES

TIPO DE PRUEBA	MÍNIMO ADN (µg)	MÍNIMO SANGRE EN EDTA (ml)	MÍNIMO TARJETAS DE FILTRO (pcs)	TAT (días)
Test genético secuenciación (NPC1, NPC2)	2	1	1	15
Test genético deleción/duplicación (NPC1, NPC2)	1	1	1	15
Biomarcador (liso-SM509)	No aplicable	2	1	7

El diagnóstico diferencial de los trastornos relacionados con NPC1 y/o NPC2 – dependiendo de los síntomas principales en el caso inicial – incluye las siguientes enfermedades:

- **Presentaciones neonatales e infantiles:** Atresia biliar, infecciones congénitas, deficiencia de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, neoplasias malignas (leucemia, linfoma, histiocitosis), otras enfermedades de almacenamiento (por ejemplo, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick tipo A/B)
- **Presentaciones infantiles:** Tumores de la región pineal o cerebro medio, hidrocefalia, gangliosidosis GM2, enfermedades mitocondriales, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, convulsiones por ausencia, distonía de torsión idiopática, distonía sensible a dopa, enfermedad de Wilson, lipofuscinosis neuronal ceroida
- **Presentaciones en adolescentes y adultos:** Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencias frontotemporales, parálisis supranuclear progresiva, enfermedades psiquiátricas primarias

Estrategia diagnóstica

CENTOGENE ofrece la siguiente estrategia para las pruebas genéticas NPC1/NPC2:

- **Paso 1:** Análisis de la secuenciación de los genes NPC1 y NPC2. Medición del biomarcador liso-SM509 en paralelo con el análisis de secuenciación es recomendado. La secuenciación de los genes NPC1 y NPC2 cubre las regiones codificantes, así como regiones limítrofes exón/intrón y 524 pares de bases del promotor. Adicionalmente el liso-SM509 es un biomarcador altamente específico y sensible para NP-C. El realizar estos dos análisis en paralelo, ofrece ventajas significativas, ya que acelera el proceso diagnóstico, reduce la ambigüedad en la interpretación de las variantes y detecta la línea de base para la posterior evaluación de la progresión de la enfermedad y el monitoreo del tratamiento.
- **Paso 2:** Análisis de delección/duplicación de NPC1/NPC2

Utilidad de la prueba

La secuenciación y el análisis de delección duplicación de los genes NPC1/NPC2 y genes relacionados deben realizarse en todos los individuos sospechosos con este fenotipo en particular. Paralelamente, otros genes reportados como relacionados con este fenotipo clínico también deben analizarse para detectar mutaciones, debido a la superposición de muchas características clínicas causadas por esos genes en particular. La confirmación de un diagnóstico clínico mediante pruebas genéticas permite el asesoramiento genético y puede dirigir el tratamiento médico.

El asesoramiento genético puede dirigir el manejo médico y permite proveer a un paciente y/o familia con información sobre la historia natural de su enfermedad, identificar a los miembros de la familia con riesgo de padecerla, calcular los riesgos reproductivos y la posibilidad de realizar un diagnóstico pregestacional. Por último, permite la derivación adecuada del paciente para recibir la atención y/o recursos apropiados.

REFERENCIAS

1. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5: 16.
2. Meikle et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281:249–54.
3. Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C. GeneReviews®. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
4. Park et al. Identification of 58 novel mutations in Niemann-Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1. Hum Mutat. 2003;22:313–25.
5. Millat et al. Niemann-Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families. Mol Genet Metab. 2005;86:220–32.
6. Fernandez-Valero et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. Clin Genet. 2005;68:245–54.
7. Chikh et al. Niemann-Pick type C disease: subcellular location and functional characterization of NPC2 proteins with naturally occurring missense mutations. Hum Mutat. 2005;26:20–8.
8. Alam et al. Chronic administration of an HDAC inhibitor treats both neurological and systemic Niemann-Pick type C disease in a mouse model. Sci Transl Med. 2016 Feb 17;8(326):326ra23.
9. Giese et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. Orphanet J Rare Dis. 2015 Jun 17;10:78.
10. Feng et al. Determination of the Pathological Features of NPC1 Variants in a Cellular Complementation Test. Int J Mol Sci. 2019 Oct 19;20(20).
11. Stenson et al (2003), The Human Gene Mutation Database (HGMD®): 2003 Update. Hum Mutat (2003) 21:577-581.

CONTACT AND CUSTOMER SERVICE

Phone: +49 (0)381 80 113 - 416 Email: customer.support@centogene.com
Fax: +49 (0)381 80 113 - 401 www.centogene.com

CLIA #99D2049715

