



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 01, pp. 53496-53500, January, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23846.01.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## ABORDAGENS DIAGNÓSTICAS E CONDUTAS CLÍNICAS NAS DOENÇAS DE NIEMANN-PICK: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

\*<sup>1</sup>Ludy Mila Dias de Limas and <sup>2</sup>Raimundo Bandeira Barros Neto

<sup>1</sup>Residente em Pediatria. Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana – BA; <sup>2</sup>Médico assistente do Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana – BA

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 17<sup>th</sup> October, 2021  
Received in revised form  
06<sup>th</sup> November, 2021  
Accepted 20<sup>th</sup> December, 2021  
Published online 30<sup>th</sup> January, 2022

#### Key Words:

Criança. Doenças de Niemann-Pick.  
Doenças por Armazenamento  
dos Lisossomos.

#### \*Corresponding author:

Ludy Mila Dias de Limas

### ABSTRACT

As Doenças de Niemann-Pick caracterizam-se como distúrbios de armazenamento lisossômico e neurodegeneração progressiva. Há grande variabilidade de quadro clínico, mesmo dentro de um subtipo da doença, seja na idade de aparecimento da doença, como também tempo de vida e prognóstico. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas atuais para a abordagem diagnóstica e tratamento das Doenças de Niemann-Pick. A pesquisa caracteriza-se como revisão sistemática de literatura, e portanto um estudo secundário, realizado a partir da busca qualificada na literatura. Visando melhor abordagem metodológica optou-se por seguir a recomendação PRISMA. A coleta de dados se deu nas bases de dados vinculadas à Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe/Índice Bibliográfico Español em Ciencias de la Salud (Lilacs/Ibics), e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Foram utilizados para busca na literatura os descritores em ciências da saúde (DECS): criança, Doenças de Niemann-Pick. Ao todo foram selecionados 22 estudos que contemplaram os critérios propostos para busca. Em todos os casos de Doenças de Niemann-Pick observa-se a necessidade de abordagem multidisciplinar, mas também preparo de equipe assistencial e familiares para cuidados paliativos. Embora seja difícil prever o progresso da doença e consequente expectativa de vida observa-se que o acometimento de múltiplos sistemas orgânicos gera sobrecarga no cuidador, ampla gama de terapias e necessidade de aperfeiçoamento/preparo deste nos cuidados frente à terminalidade. Embora admita-se a relevância da triagem neonatal em doenças genéticas, observa-se que são exames de alto custo e pouco disponíveis em países ainda em desenvolvimento como o Brasil. A maioria dos estudos encontrados se tratava de estudos-piloto, sem aplicação imediata na prática clínica, exceto pelo Estado de Nova Iorque que já possui a triagem neonatal de NP-A e NP-B em seu programa de triagem neonatal.

Copyright © 2022, Ludy Mila Dias de Limas and Raimundo Bandeira Barros Neto. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Ludy Mila Dias de Limas and Raimundo Bandeira Barros Neto. "Abordagens diagnósticas e condutas clínicas nas doenças de niemann-pick: revisão sistemática de literatura", *International Journal of Development Research*, 12, (01), 53496-53500.

## INTRODUCTION

As doenças de depósito lisossomal (DDL), também denominadas doenças lisossomais de sobrecarga compreendem aproximadamente 50 doenças desencadeadas por defeitos genéticos nos lisossomos. Possuem etiologias diversas, variando desde defeitos em receptores, hidrolases, proteínas de transporte, ou ativadoras de membrana, que culminam com o acúmulo de substratos nos lisossomos, acarretando assim deterioração da função celular e tecidual. Importante destacar que tal desordem e acúmulo pode iniciar ainda no período de desenvolvimento intrauterino, estando também implicado em casos de morte prematura das crianças acometidas (Málaga *et al.*, 2019). A diferenciação das DDL é feita pelo tipo de substrato armazenado, variando em glicogenoses, mucopolissacaridoses, oligossacaridoses,

gangliosidoses, esfingoliposes e mucopolisacaridoses. Desta forma, o diagnóstico baseia-se em testes de caracterização da mutação genética e/ou deficiência enzimática. Independente do tipo de DDL tais doenças são multissistêmicas, e irão apresentar um quadro clínico compatível com a progressão do quadro, e tipo de alteração apresentada (Brand *et al.*, 2013). Por sua variabilidade clínica, destaca-se a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, e cuidado integral à criança e seu núcleo familiar (Ribas *et al.*, 2017). As esfingolipidoses são um subgrupo das DDL, descritas pela literatura como doenças genéticas raras e hereditárias, resultantes da atividade lisossomal deficitária. Após a alteração genética algumas células passam a apresentar alterações enzimáticas nas hidrolases lisossômicas, repercutindo em sua vida de degradação e assim começam a acumular esfingolípides em seu citoplasma (Brand *et al.*,

2013; Souza *et al.*, 2010). Por tal mecanismo inicia-se então uma cadeia de alterações no transporte lipídico intracelular (distúrbios no transporte de colesterol intracelular). Nestes pacientes as repercussões clínicas e metabólicas podem ocorrer desde o momento de absorção de colesterol no intestino delgado, em suas vias de transporte, no controle da homeostase intracelular, ou ainda em suas vias de excreção (Al-Maawali *et al.*, 2012). As doenças de armazenamento de lipídio em lisossomos receberam inicialmente o epônimo “Doenças de Niemann-Pick”, em homenagem aos trabalhos do pediatra Albert Niemann em conjunto com o patologista Ludwig Pick, ainda na década de 1920 (Assis *et al.*, 1979). Em classificações atuais as Doenças de Niemann-Pick são classificadas em dois subgrupos. O Grupo 1, que engloba os tipos A e B da doença, e uma forma intermediária entre os tipos (deficiência enzimática na esfingomielinase ácida por mutação no gene SMPD1). E o grupo 2, compreendendo os tipos C e D, que representam doenças resultantes de distúrbios no tráfico do colesterol intracelular (Al-Maawali *et al.*, 2012; Assis *et al.*, 1979; Guo *et al.*, 2008). As DDL embora consideradas raras pela literatura, possuem elevada variabilidade genética e fenotípica, o que culmina com atraso no diagnóstico e piora o prognóstico dos pacientes acometidos (Boy & Schramm, 2009). O número limitado de estudos, bem como o desconhecimento sobre as doenças por profissionais da saúde são outros fatores limitantes na abordagem adequada dos casos existentes. Em tal conjuntura, entende-se que a sistematização das informações existentes no meio científico, como proposto neste estudo, pode contribuir para maior divulgação teórica da temática, e maior conhecimento sobre as DDL entre profissionais que prestam assistência direta aos pacientes acometidos. Este estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas atuais para a abordagem diagnóstica e tratamento das Doenças de Niemann-Pick.

## METODOLOGIA

A pesquisa caracteriza-se como revisão sistemática de literatura, e portanto um estudo secundário, realizado a partir da busca qualificada na literatura. Inicialmente, visando a elaboração da pergunta de pesquisa utilizou-se o anagrama PICOS (Quadro 1), visando a descrição da população, intervenção (exposição), comparação e desfecho.

**Quadro 1: Anagrama PICOS para definição da pergunta de pesquisa**

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Pacientes pediátricos (crianças) com Doenças de Niemann-Pick
Intervenção	I	Meios diagnósticos e terapêuticos
Comparação	C	Diferenciação entre abordagens
Desfecho	O	Melhora clínica, prognóstico, complicações
Tipos de estudo	S	Experimentais, observacionais, estudos de caso

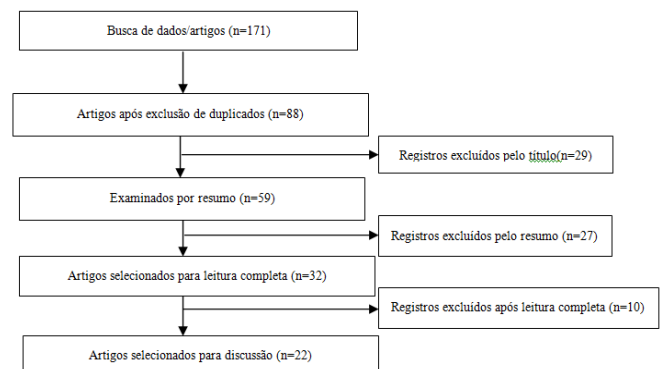
Fonte: Elaboração própria, baseado em dados da literatura (Galvão & Pereira, 2014).

Visando melhor abordagem metodológica optou-se por seguir a recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), seguindo um checklist composto por 27 itens (Galvão et al., 2015). A coleta de dados se deu nas bases de dados vinculadas à Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Scientific Electronic Libray Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe/Índice Bibliográfico Espanhol em Ciencias de la Salud (Lilacs/Ibecs), e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Foram utilizados para busca na literatura os descritores em ciências da saúde (DECS): criança, Doenças de Niemann-Pick. Durante as buscas foi utilizado o operador booleano AND, priorizando assim estudos que abordassem a temática na população pediátrica. A busca por estudos foi realizada por dois pesquisadores independentes, sendo que em caso de discordância poderia ser solicitado o parecer de um terceiro pesquisador para critério de inclusão ou exclusão do estudo discordante dos resultados,

entretanto tal passo não foi necessário. Foram considerados como resultados estudos originais (experimentais, observacionais e/ou estudos de caso), publicados nos últimos cinco anos (2016-2021), nos idiomas inglês, português e espanhol com acesso irrestrito ao seu conteúdo, e que possuam critérios éticos e metodológicos claramente apresentados. Serão considerados ainda como critérios de inclusão estudos que abordem (em estudos com pacientes) a população pediátrica. Foram excluídos dos resultados estudos de revisão literária, publicados há mais de cinco anos, ou ainda que não apresentassem metodologia e aspectos éticos definidos claramente em sua metodologia. A análise de dados se deu por abordagem qualitativa, seguindo o método de análise de conteúdo, proposto por Bardin. Em tal método utiliza-se inicialmente uma fase de leitura flutuante (fase de pré-exploração), em que é realizada a leitura inicial de todo material coletado, sem compromisso de sistematização (Bardin, 2009). Posteriormente foi realizada a seleção das unidades de análise, usando como base a questão norteadora estruturada pelo anagrama PICOS, e preenchimento da planilha de coleta de dados. Por fim, foi realizado o processo de categorização e subcategorização, classificando os dados obtidos, e discutindo os mesmos adequadamente. Por se tratar de uma pesquisa de revisão bibliográfica, a pesquisa respeitou os direitos autorais dos estudos analisados, de acordo com o decreto nº 8.469/2015.14 (Decreto Nº 8.469, de 22 de Junho de 2015: Regulamenta a Lei No 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998, e a Lei No 12.853, de 14 de Agosto de 2013, Para Dispor Sobre a Gestão Coletiva de Direitos Autorais, 2015).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Grande parte dos distúrbios de armazenamento lisossomal são condições autossômicas recessivas, ligadas ao cromossomo X. A partir da condição de deficiência enzimática de cada doença ocorrerá depósito de substâncias (carboidratos e lipídeos) no lisossomo. Assim, a sintomatologia apresentada irá depender da substância depositada, órgãos afetados e grau de depósito. No Fluxograma 1 está descrito o processo de seleção dos estudos que compuseram a seção de resultados e discussão. Foram selecionados um total de 22 estudos.



Fonte: Autoria própria (2022).

**Fluxograma 1: Triagem e seleção de estudos para discussão conforme metodologia PRISMA**

**Triagem neonatal, painel genético e percurso diagnóstico:** A triagem neonatal permite o diagnóstico de doenças frequentemente em fase pré-sintomática, reduzindo a morbidade associada a partir de intervenções clínicas precoces. Diversos estudos abordaram a importância da triagem neonatal no diagnóstico de doenças de depósito lisossomal. Destaca-se que as DDL compreendem um grupo bastante heterogêneo com cerca de 50 condições metabólicas raras, que possuem como repercussão comum deficiências enzimáticas que promovem interferência na função lisossomal. Deste total de condições, a triagem neonatal possibilita o diagnóstico precoce de sete (Anderson, 2018; Andersson, 2017). Os exames de triagem neonatal para DDL buscam analisar as atividades enzimáticas lisossômicas e são realizados por espectrometria de massa em tandem, fluorimetria microfluídica, além de painel genético (Burton et

al., 2017; Park et al., 2021; Wasserstein et al., 2019). Especificamente em relação às Doenças de Nieman-Pick, foco deste estudo, destaca-se que os principais tipos A,B,C1 e C2 são herdados de forma autossômica recessiva. tem-se disponível atualmente triagem neonatal para o Tipo A e B. Nos dois casos observa-se a ocorrência de uma deficiência de esfingomielinase ácida (SMA) que determina o acúmulo de esfingomielina, principalmente nos tecidos do sistema reticuloendotelial (Anderson, 2018). O diagnóstico da doença é feito pela visualização da atividade reduzida de SMA em leucócitos periféricos ou cultura de fibroblastos ou pela detecção de duas mutações no gene SMPD1. Atualmente encontra-se duas tecnologias disponíveis para medição da atividade enzimática (espectrometria de massa em tandem e a fluorimetria microfluídica digital), sendo que a espectrometria de massa em tandem é referida como método preferencial nas doenças de Niemann-Pick-A/B, já que a outra metodologia exige dois ensaios por recém-nascido para reduzir chances de falso-negativo (Gelb et al., 2018). A doença de Niemann-Pick Tipo C (NP-C) é causada por mutações nos genes NPC1 e NPC2. Estudos apontam que recém-nascidos com colestase neonatal podem ser submetidos à estudo de genes para diagnóstico precoce da doença. No caso clínico apresentado o painel de genes da colestase neonatal evidenciou duas novas variantes patogênicas prováveis no gene NPC1 (c.1145C>G [p.Ser382\*] e c.2231\_2233del [p.Val744del]) em paciente com icterícia apresentada aos cinco dias de vida, e rápida deterioração hepática (Park et al., 2021). Embora não haja até o momento triagem neonatal disponível para diagnóstico da NP-C, estudos apontam a importância de avaliar casos de colestases infantis de origem desconhecida, realizando uma triagem para NP-C. Observa-se que a análise combinada da atividade de quitotriosidase (ChT) e dos níveis de colestano-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol (C-triol) é um método eficaz para o diagnóstico, embora ainda limitado no que se refere à disponibilidade dos meios de triagem (Degtyareva et al., 2019).

No Brasil a realização de triagem neonatal em DDL ainda é bastante restrito. Em Porto Alegre foram identificados rastreamento para Fabry, Gaucher, Pompe e Mucopolissacaridose Tipo I (MPS I), sem diagnóstico confirmado. Outros estudos menores analisaram as doenças Fabry, Gaucher, Pompe e mucopolissacaridoses Tipo I e IV, mas não foram encontrados estudos com triagem neonatal para as Doenças de Niemann-Pick (Bender et al., 2020). Outro ponto ressaltado pela literatura é a importância de investigação diagnóstica pormenorizada em casos de história familiar positiva para NP-C, já que observa-se elevada proporção de doenças neurodegenerativas de início tardio nestas famílias, sendo mais comuns a doença de Parkinson (DP) responsiva à levodopa, parkinsonismo atípico, quadros demenciais e distonia, com idade de início média de 57 anos. A identificação ainda na infância de outras doenças neurodegenerativas concomitantes com o quadro NP-C pode potencializar as chances de melhor abordagem terapêutica destes pacientes (Schneider et al., 2021). As DDL apresentam uma ampla gama de manifestações clínicas, não sendo diferente o amplo espectro também nos subtipos das Doenças de Niemann-Pick. A análise morfológica de células da medula óssea tem sido referida por alguns estudos pela possibilidade de visualizar elementos atípicos que podem denotar a presença de tais doenças (Wang et al., 2020). Casos de histiócito azul-marinho em medula óssea já foram associados à Doença de Niemann-Pick tipo B e C, ainda que tardiamente ressaltando a relevância do mielograma como um dos exames de acompanhamento nestes pacientes, tendo em vista que alterações do gene APO E, relacionado à síndrome do histiócito-azul marinho podem cursar também com doenças cardiovasculares e anormalidades hepáticas (Maia & Martins, 2020).

**Quadro Clínico inicial:** No primeiro caso (Tipo A) observa-se que a idade de início da doença ocorre por volta dos 3 meses, enquanto o Tipo B pode se apresentar desde a primeira infância até a idade adulta. Ao exame oftalmológico pode-se observar a presença de uma mácula vermelho-cereja, comprometimento neurológico severo e o óbito se dá comumente nos primeiros três anos de idade (Anderson, 2018). Em indivíduos com a Niemann-Pick Tipo A (NP-A) que apresentam neuropatia infantil grave observa-se que a deficiência

enzimática severa resulta em hepatite atosplenomegalia e déficit de crescimento nos primeiros três meses de idade. Os bebês se apresentam flexíveis ao nascimento, mas desenvolvem espasticidade ao longo do tempo. Já indivíduos com a Niemann-Pick Tipo B (NP-B), não neuronopático observa-se um início mais tardio e um quadro clínico mais leve, caracterizado por hepatoesplenomegalia com hiperesplenismo, trombocitopenia, hiperlipidemia e infiltração do interstício pulmonar. Alterações cardíacas, retardo no crescimento e problemas esqueléticos também podem estar presentes. Após certo desenvolvimento normal os indivíduos afetados passam a apresentar uma regressão psicomotora importante, ataxia e neuropatia periférica (Anderson, 2018; Andersson, 2017). A doença de Niemann-Pick Tipo C (NP-C) é resultante do tráfego intracelular de colesterol defeituoso, o que acarreta um acúmulo de glicosíngolipídios. Os sintomas se desenvolvem na infância com quadros de ataxia, paralisia do olhar supranuclear vertical, distonia, além de hepatopatia grave e doença pulmonar intersticial. Observa-se que os sintomas neurológicos geralmente precedem o diagnóstico genético da doença, e embora não levem necessariamente ao diagnóstico auxiliam no monitoramento, e triagem destes pacientes (Blundell et al., 2018; Kumagai et al., 2019; Thurm et al., 2016). Na NP-C comumente a primeira suspeita diagnóstica é feita baseado em sintomas não neurológicos, como hepatomegalia, esplenomegalia e icterícia. Contudo, podem estar presentes hipotonia, perda de habilidades motoras adquiridas e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Frente a um quadro de organomegalia e icterícia geralmente há a suspeita inicial de NP-C. Em casos com início infantil tardio podem se apresentar alterações motoras finais, ataxia, deficiência auditiva, convulsões e plexia. Em pacientes cujo início dos sintomas ocorre na fase juvenil podem estar presentes problemas de coordenação motora, dificuldades de aprendizagem e paralisia no olhar (Thurm et al., 2020). Na fase adulta comorbidades psiquiátricas também se tornam comuns (Bonnot et al., 2019; Thurm et al., 2016). Um caso clínico apresentado chama atenção para evolução de casos de hemocromatose neonatal (NH). No relato um bebê com cinco dias de idade apresentando insuficiência hepática colestática grave apresentou resultados negativos para infecções congênicas e triagem metabólica. O paciente não apresentava siderose intra e extra-hepática, o que dificultou o fechamento diagnóstico. Com a rápida deterioração hepática o mesmo foi submetido à transplante de fígado e o exame do fígado explantado apresentou cirrose associada à forte coloração do complexo C5b-9 nos hepatócitos, confirmando NH. Contudo, a partir de 18 meses de idade o paciente apresentou paralisia do olhar supranuclear vertical, regressão do desenvolvimento e cataplexia. Ao exame genético identificou-se mutações heterozigóticas compostas em NPC1, p.[(F288L)];[(K1206N)], caracterizando a NP-C, sendo iniciada a terapia com miglustat. Frente ao quadro os pesquisadores apontam a necessidade de acompanhamento neurológico longitudinal de crianças com NH, visto que o exame genético é de elevado custo e pode não estar disponível na abordagem inicial (Kumagai et al., 2019). Observa-se que indivíduos com as mesmas variantes heterozigotas podem desenvolver a doença em diferentes estágios de vida e com prognósticos também diversos. Em caso clínico de dois irmãos com as mesmas variantes heterozigotas compostas no exon 13 do gene NPC1 (18q11.2), o primeiro (c.1955C>G, p.Ser652Trp), herdado da mãe, o segundo (c.2107T>A p.Phe703Ile) herdado do pai, associado ao fenótipo bioquímico clássico de NP-C observou-se início da doença em tempos diversos (7 anos; 2 meses), sendo que no primeiro caso houve dispraxia e déficit de coordenação motora como sintomas iniciais aos 7 anos. Já o segundo irmão, cursou aos 2 meses com sintomas neurológicos identificados por neuroimagem e quadro convulsional, evoluindo aos 4 anos com alterações importantes na fala. Em face de tais achados destaca-se a heterogeneidade fenotípica do NP-C na presença da mesma variante genética e a inespecificidade dos sinais neurológicos iniciais (Soliani et al., 2020). Relato de caso clínico recente apresentou paciente com 2 anos de idade que cursou com Doença de Crohn perianal, cujo desenvolvimento da colite se deu antes do aparecimento de manifestações neurológicas. Na ocasião, os exames de imagem solicitados inicialmente buscavam melhor caracterização da Doença de Crohn, e encontraram incidentalmente um quadro de

esplenomegalia. Submetido à painel genético foram identificadas mutações em NPC1, consistentes com NP-C. No momento do diagnóstico não havia nenhum comprometimento neurológico evidente. O manejo do paciente foi realizado com injeções quinzenais de adalimumabe para Doença de Crohn e injeções intratecais quinzenais de 2-hidroxiopropil-β- ciclodextrina (VTS-270) para NP-C (Dike et al., 2019).

**Abordagem clínica:** Enquanto na NP-A existem poucos recursos para reduzir a gravidade dos sintomas, em indivíduos NP-B existem recursos desde a primeira infância, como também para quadros que se apresentam tardiamente. O tratamento de todos os subtipos da doença de NP envolve equipe multidisciplinar e terapia multimodal. Na NP-A o paciente pode receber tratamentos fisioterápicos, nutricionais, bem como sedativos para redução da irritabilidade distúrbios do sono frequentemente presentes. Além destas abordagens, pacientes NP-B podem precisar de suplementação de oxigênio, transfusões sanguíneas, bem como abordagem da hiperlipidemia. Há ainda possibilidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e transplante hepático, a depender dos órgãos acometidos e gravidade dos casos (Anderson, 2018). Estudo com crianças portadoras de NP-B submetidas à transplante hepático evidenciou que após 10 meses de seguimento todos os pacientes (n=7) encontravam-se vivos, tendo obtido normalização da função hepática após 3 semanas decorridas do transplante sem regressão funcional. Houve ainda, em todos os pacientes, resolução da trombocitopenia, hipertrigliceridemia e da leucopenia. Outro dado relevante foi a resolução da doença pulmonar intersticial e restauração da função pulmonar após o transplante hepático, assim como melhora da hipotonia e capacidade psicomotora (Liu et al., 2019). Na NP-C a literatura traz a possibilidade de utilização da droga Miglustat, que impede a ação enzimática e produção de glicosíngolipídios, tanto em pacientes adultos como pediátricos. O medicamento parece estabilizar a progressão da doença neurodegenerativa, sendo que em pacientes tratados com o fármaco observou-se importante melhora na função orofaríngea e eficácia da deglutição, reduzindo riscos de broncoaspiração e infecções do trato respiratório (Soliani et al., 2020; Solomon et al., 2020). Houve relatos também do uso de injeções intratecais quinzenais de 2-hidroxiopropil-β- ciclodextrina (VTS-270) para casos de NP-C com boa evolução (Dike et al., 2019). Em estudo experimental foi observado que o uso de 2-hidroxiopropil-β- ciclodextrinas (HPBCD) retardou significativamente a perda de células de Purkinje cerebellar em modelos animais, aumentando ainda a expectativa de vida com o retardo das manifestações neurológicas. Diante de tal constatação estudo não randomizado, aberto de fase 1-2 avaliou durante 2 semanas os efeitos de HPBCD intratecal inicial mensal em doses de 50, 200, 300, 400 ou 900mg por mês. Os resultados foram similares ao estudo em modelo animal, sendo que os pacientes com NP-C1 tratados com HPBCD intratecal tiveram progressão lenta da doença com um perfil de segurança aceitável. Perda auditiva de média a alta frequência, um evento adverso esperado, foi documentado em todos os participantes. Contudo, tal protocolo, como já referido encontra-se ainda em fase experimental (Ory et al., 2017). A NP-C cursa com espasticidade, dor crônica e distonia que impactam de forma significativa a qualidade de vida e funcionalidade dos indivíduos acometidos. Embora comumente utilize-se analgésicos tradicionais, nem sempre os mesmos são efetivos, e podem ainda apresentar resultados adversos pelo comprometimento da função hepática na doença. O uso paliativo de baclofenointratecal na NP-C, medicamento geralmente utilizado para manejo da espasticidade em doenças não progressivas com ao paralisia cerebral, foi sugerido em cenários paliativos da NP-C buscando promover conforto de crianças acometidas. Atualmente, tem-se questionado a utilização mais precoce do medicamento, buscando melhor qualidade de vida antes do contexto de terminalidade (Ubeda Tikkanen et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora admita-se a relevância da triagem neonatal em doenças genéticas, observa-se que são exames de alto custo e pouco

disponíveis em países ainda em desenvolvimento como o Brasil. A maioria dos estudos encontrados se tratava de estudos-piloto, sem aplicação imediata na prática clínica, exceto pelo Estado de Nova Iorque que já possui a triagem neonatal de NP-A e NP-B em seu programa de triagem neonatal. O quadro clínico das Doenças de Niemann-Pick é extremamente variável, mesmo em indivíduos com mesmo perfil genético. Em todos os casos de Doenças de Niemann-Pick observa-se a necessidade de abordagem multidisciplinar, mas também preparo de equipe assistencial e familiares para cuidados paliativos. Embora seja difícil prever o progresso da doença e consequente expectativa de vida observa-se que o acometimento de múltiplos sistemas orgânicos gera sobrecarga no cuidador, ampla gama de terapias e necessidade de aperfeiçoamento/preparo deste nos cuidados frente à terminalidade.

## REFERÊNCIAS

- Al-Maawali, A. A., Joshi, S. N., Koul, R. L., Al-Maawali, A. A., Al-Sedari, H. S., al - Amri, B. M., & Al-Futaisi, A. M. (2012). Spectrum of Paediatric Lysosomal Storage Disorders in Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12(3), 295–298.
- Anderson, S. (2018). Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders. *Journal of Pediatric Health Care*, 32(3). <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2017.04.016>
- Andersson, H. C. (2017). Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy and Lysosomal Storage Disorders Takes Advantage of Novel Therapies. *J Pediatr*, 190, 9–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.016>
- Assis, J. L. de, Scaff, M., & Takahashi, W. (1979). Doença de Niemann-Pick forma do adulto associada a síndrome de Osler-Rendu-Weber: registro de um caso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 37(1). <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1979000100010>
- Bardin, L. (2009). *Análise de Conteúdo*. (4th ed.). Edições 70.
- Bender, F., Burin, M. G., Tirelli, K. M., Medeiros, F., Bitencourt, F. H. de, Civalero, G., Kubaski, F., Bravo, H., Daher, A., Carnier, V., Franco, J. F. S., & Giugliani, R. (2020). Newborn screening for lysosomal disorders in Brazil: A pilot study using customized fluorimetric assays. *Genetics and Molecular Biology*, 43(2). <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0334>
- Blundell, J., Frisson, S., Chakrapani, A., Gissen, P., Hendriksz, C., Vijay, S., & Olson, A. (2018). Oculomotor abnormalities in children with Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab*, 123(2), 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.10.020>
- Bonnot, O., Gama, C. S., Mengel, E., Pineda, M., Vanier, M. T., Watson, L., Watissée, M., Schwierin, B., & Patterson, M. C. (2019). Psychiatric and neurological symptoms in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): Findings from the International NPC Registry. *World J Biol Psychiatry*, 20(4), 310–319. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1379610>
- Boy, R., & Schramm, F. R. (2009). Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(6). <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600010>
- Brand, G., Matos, H., Cruz, G., Fontes, N., Buzzi, M., & Brum, J. (2013). Diagnosing lysosomal storage diseases in a Brazilian non-newborn population by tandem mass spectrometry. *Clinics*, 68(11). [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(11\)14](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(11)14)
- Burton, B. K., Charrow, J., Hoganson, G. E., Waggoner, D., Tinkle, B., Braddock, S. R., Schneider, M., Grange, D. K., Nash, C., Shryock, H., Barnett, R., Shao, R., Basheeruddin, K., & Dizikes, G. (2017). Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr*, 190, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>
- Decreto nº 8.469, de 22 de junho de 2015: Regulamenta a Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, e a Lei nº 12.853, de 14 de agosto de 2013, para dispor sobre a gestão coletiva de direitos autorais, (2015) (testimonyof Brasil).
- Degtyareva, A. v, Proshlyakova, T. Y., Gautier, M. S., Degtyarev, D. N., Kamenets, E. A., Baydakova, G. v, Rebrikov, D. v, & Zakharova, E. Y. (2019). Oxysterol/chitotriosidase based

- selective screening for Niemann-Pick type C in infantile cholestasis syndrome patients. *BMC Med Genet*, 20(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0857-0>
- Dike, C. R., Bernat, J., Bishop, W., & DeGeeter, C. (2019). Niemann-Pick disease type C presenting as very early onset inflammatory bowel disease. *BMJ Case Reports*, 12(7). <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229780>
- Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(1). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>
- Galvão, T. F., Pansani, T. de S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
- Gelb, M., Lukacs, Z., Ranieri, E., & Schielen, P. (2018). Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders: Methodologies for Measurement of Enzymatic Activities in Dried Blood Spots. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/ijns5010001>
- Guo, Y. J., Li, W. H., Wu, R., Xie, Q., Zhang, Z. H., & Cui, L. Q. (2008). Niemann-Pick type C1 protein influences the delivery of cholesterol to the SREBP: SCAP complex. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(1). <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000005>
- Kumagai, T., Terashima, H., Uchida, H., Fukuda, A., Kasahara, M., Kosuga, M., Okuyama, T., Tsunoda, T., Inui, A., Fujisawa, T., Narita, A., Eto, Y., & Kubota, M. (2019). A case of Niemann-Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev*, 41(5), 460–464. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.01.004>
- Liu, Y., Luo, Y., Xia, L., Qiu, B., Zhou, T., Feng, M., Xue, F., Chen, X., Han, L., Zhang, J., & Xia, Q. (2019). The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transpl*, 25(8), 1233–1240. <https://doi.org/10.1002/lt.25457>
- Maia, G. A., & Martins, N. N. N. (2020). Relato de caso: O histiócito azul-marinho. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.330>
- Málaga, D. R., Brusius-Facchin, A. C., Siebert, M., Pasqualim, G., Saraiva-Pereira, M. L., Souza, C. F. M. de, Schwartz, I. v.d., Matte, U., & Giugliani, R. (2019). Sensitivity, advantages, limitations, and clinical utility of targeted next-generation sequencing panels for the diagnosis of selected lysosomal storage disorders. *Genetics and Molecular Biology*, 42(1 suppl 1). <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0092>
- Ory, D. S., Ottinger, E. A., Farhat, N. Y., King, K. A., Jiang, X., Weissfeld, L., Berry-Kravis, E., Davidson, C. D., Bianconi, S., Keener, L. A., Rao, R., Soldatos, A., Sidhu, R., Walters, K. A., Xu, X., Thurm, A., Solomon, B., Pavan, W. J., Machielse, B. N., ... Porter, F. D. (2017). 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*, 390(10104), 1758–1768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31465-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31465-4)
- Park, S. W., Park, J. H., Moon, H. J., Shin, M., Moon, J. S., & Ko, J. S. (2021). Niemann-Pick Disease Type C Diagnosed Using Neonatal Cholestasis Gene Panel. *Korean J Gastroenterol*, 78(4), 240–244. <https://doi.org/10.4166/kjg.2021.079>
- Ribas, G. S., de Mari, J. F., Civalero, G., de Souza, H. M., Burin, M. G., Vargas, C. R., & Giugliani, R. (2017). Validation of a Multiplex Tandem Mass Spectrometry Method for the Detection of Selected Lysosomal Storage Diseases in Dried Blood Spots. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 5. <https://doi.org/10.1177/2326409817692360>
- Schneider, S. A., Tahirovic, S., Hardy, J., Strupp, M., & Bremova-Ertl, T. (2021). Do heterozygous mutations of Niemann-Pick type C predispose to late-onset neurodegeneration: a review of the literature. *J Neurol*, 268(6), 2055–2064. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09621-5>
- Soliani, L., Salerno, G. G., Pisani, F., Barigazzi, I., Rizzi, S., Spagnoli, C., Frattini, D., Zangrandi, A., & Fusco, C. (2020). Neuropsychological and behavioral disorders as presentation symptoms in two brothers with early-infantile Niemann-Pick type C. *Acta Biomed*, 91(3), e2020075–e2020075. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.9272>
- Solomon, B. I., Smith, A. C., Sinaii, N., Farhat, N., King, M. C., Machielse, L., & Porter, F. D. (2020). Association of Miglustat With Swallowing Outcomes in Niemann-Pick Disease, Type C1. *JAMA Neurol*, 77(12), 1564–1568. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3241>
- Souza, M. V. de, Krug, B. C., Picon, P. D., & Schwartz, I. V. D. (2010). Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(suppl 3). <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900019>
- Thurm, A., Chlebowski, C., Joseph, L., Farmer, C., Adedipe, D., Weiss, M., Wiggs, E., Farhat, N., Bianconi, S., Berry-Kravis, E., & Porter, F. D. (2020). Neurodevelopmental Characterization of Young Children Diagnosed with Niemann-Pick Disease, Type C1. *J Dev Behav Pediatr*, 41(5), 388–396. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000785>
- Thurm, A., Farmer, C., Farhat, N. Y., Wiggs, E., Black, D., & Porter, F. D. (2016). Cohort study of neurocognitive functioning and adaptive behaviour in children and adolescents with Niemann-Pick Disease type C1. *Dev Med Child Neurol*, 58(3), 262–269. <https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12970>
- Ubeda Tikkanen, A., Buxton, K., Ullrich, C. K., Stone, S. S., & Nimec, D. L. (2019). The Palliative Use of Intrathecal Baclofen in Niemann-Pick Disease Type C. *Pediatrics*, 144(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1438>
- Wang, L., Sun, J., Xu, X., Tao, L., Wu, D., & Zhang, Y. (2020). A progressive neurological condition with acquired sea-blue histiocytosis further the diagnosis of Niemann-Pick type C1 in a 10-year-old boy. *Indian J Pathol Microbiol*, 63(2), 312–314. [https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM\\_728\\_19](https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_728_19)
- Wasserstein, M. P., Caggana, M., Bailey, S. M., Desnick, R. J., Edelmann, L., Estrella, L., Holzman, I., Kelly, N. R., Kornreich, R., Kupchik, S. G., Martin, M., Nafday, S. M., Wasserman, R., Yang, A., Yu, C., & Orsini, J. J. (2019). The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants. *Genet Med*, 21(3), 631–640. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0129-y>

\*\*\*\*\*