

پروتکل تشخیص و درمان بیماری

نیمن پیک تیپ C

(**Nieman n-Pick- type C**)

زمستان ۱۴۰۲

تدوین و تنظیم اولیه:

۱- دکتر پرستو رستمی فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دکتر علی طالع فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان پژوهشگر مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک پژوهشگاه غدد و متابولیسم تهران

۳- دکتر پروانه کریم زاده فوق تخصص نورولوژی اطفال

۴- دکتر محمد وفائی شاهی عضو هیئت مدیره انجمن علمی نورومتابولیک کشور

تاییدیه نهایی:

دکتر ربانی دبیر برد رشته فوق تخصصی غدد و متابولیسم کودکان
دکتر بدو رییس انجمن علمی نوروننتیک ایران
دکتر اشرفی رییس انجمن علمی نورومتابولیک ایران
دکتر محمدی انجمن علمی اعصاب اطفال ایران
دکتر حریرچیان دبیر برد رشته تخصصی نورولوژی بزرگسال
تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان
مشاور: دکتر سافاز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

بیماریهای ذخیره‌ای لیپیدهای لیزوزومی اختلالات متنوعی هستند، که هر یک به دلیل کمبود ارثی هیدرولازهای لیزوزومال خاص که منجر به تجمع سوبسترای خاص آنزیم در بدن می‌شود، ایجاد می‌شود. به جز بیماری ولمن و بیماری ذخیره استر کلسترول، سوبسترای لیپید یک ساختار مشترک دارند که شامل یک ستون فقرات سرامید (2-N-acylsphingosin) است که از آن اسفنگولیپیدهای مختلف با جایگزینی هگزوزها، فسفوریل کولین یا بیشتر و مساوی یک باقیمانده اسید سیالیک در گروه هیدروکسیل ترمینال مولکول سرامید حاصل می‌شوند. هر مرحله کاتابولیک، به استثنای کاتابولیس لاکتوزیل سرامید، دارای نقص متابولیکی ژنتیکی و یک بیماری ناشی از آن است. از آنجا که اسفنگولیپیدها اجزای اساسی همه غشاهای سلولی هستند، عدم توانایی در تخریب این مواد و تجمع متعاقب آنها منجر به تغییرات فیزیولوژیکی و مورفولوژیکی و تظاهرات بالینی مشخصه اختلالات لیپیدها می‌شود. تجمع لیزوزومی پیشرونده گلیکواسفنگولیپیدها، در CNS منجر به تخریب عصبی می‌شود، در حالیکه ذخیره آنها در سلولهای احشایی می‌تواند، منجر به ارگانومگالی، اختلالات اسکلتی، انفیلتراسیون ریوی و سایر تظاهرات شود. ذخیره یک سوبسترا در یک بافت خاص به توزیع طبیعی آن در بدن بستگی دارد.

ب) تعریف بیماری:

بیماری نیمن پیک (NPD) به دو گروه A و B تقسیم می‌شود. اختلال به دلیل کمبود اسید اسفنگومیلیناز (ASM)، یک آنزیم لیزوزومی، ایجاد می‌شود. نقص آنزیم منجر به تجمع پاتولوژیک اسفنگومیلین، فسفولیپید سرامید و سایر لیپیدها در سیستم مونسیت-ماکروفاژ، محل پاتولوژیک اولیه می‌شود. رسوب پیشرونده اسفنگومیلین در CNS منجر به دوره نوروژنراتیو در نوع A و در بافت‌های غیر عصبی با تظاهرات بیماری سیستمیک نوع B، از جمله بیماری پیشرونده ریه در برخی بیماران می‌شود. انواع جهش در ژن اسید اسفنگومیلیناز که باعث ایجاد انواع B و A NPD می‌شود، شناسایی شده است. اما بیماری نیمن پیک تایپ سی دسته جدایی از بیماری لیزوزومال می‌باشد که از لحاظ ژنتیکی و علائم بیماری کاملاً متفاوت است

ج) علائم و نشانه های بالینی نیمن پیک سی:

تظاهرات بالینی بیماری نیمن پیک نوع سی به پنج گروه تقسیم می‌شود: (۱) زیر ۳ ماه تحت عنوان perinatal با هیپاتومگالی و ایتر طول کشیده (۲) بیماران با سنین ۳ ماه تا ۲ سال (Early infantile) ممکن است با آسیت، تست‌های غیر طبیعی عملکرد کبد، زردی طولانی کشیده و ارتشاح ریوی مراجعه کنند. نوزادان ممکن است هیپوتونی مداوم داشته باشند؛ (۳) در اوایل دوران کودکی (۲ تا ۶ سالگی)، هیپاتواسپلنومگالی شایع است. در اواخر دوران کودکی، فلج نگاه سوپرانوکلئار ورتیکال (VSGP)، آتاکسی، دیستونی یا تشنج ممکن است غالب باشد؛ (۴) در سنین ۶ سالگی تا کمتر از ۱۵ سالگی، کاتاپلکسی ژلاستیک (یعنی کاتاپلکسی ناشی از خنده) با تشنج، آتاکسی و VSGP شایع است. پلی سومنوگرام‌های غیرطبیعی یک ویژگی برجسته در ۵۰ درصد از کودکان است (۵) در بزرگسالان، زوال عقل، افسردگی، بیماری دوقطبی، یا اسکیزوفرنی ممکن است تنها علامت باشد.

بیماران نیمن پیک نوع C اغلب با زردی طولانی مدت نوزادی مراجعه می‌کنند. برای ۱-۲ سال طبیعی به نظر می‌رسند و سپس یک دوره نوروژنراتیو به آرامی پیشرونده و متغیر را تجربه می‌کنند. هیپاتواسپلنومگالی آنها نسبت به بیماران مبتلا به نوع B و A NPD شدت کمتری دارد و با افزایش سن ممکن است برطرف شود.

جدول زیر برای غربالگری نیمن پیک سی استفاده می‌شود. نمره بیشتر و مساوی ۷۰ شک قوی برای ابتلا به نیمن پیک سی است.

Signs and symptoms

Indicators	Visceral	Score	Neurological	Score	Psychiatric	Score		
Very strong 40 points per item			<ul style="list-style-type: none"> Vertical supranuclear gaze palsy Gelastic cataplexy 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Strong 20 points per item	<ul style="list-style-type: none"> Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis Isolated unexplained splenomegaly (historical and/or current) with/without hepatomegaly 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			<ul style="list-style-type: none"> Pre-senile cognitive decline and/or dementia 	<input type="checkbox"/>		
Moderate 10 points per item			<ul style="list-style-type: none"> Ataxia, clumsiness or frequent falls Dysarthria and/or dysphagia Dystonia 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder) 	<input type="checkbox"/>		
Weak 5 points per item			<ul style="list-style-type: none"> Acquired and progressive spasticity 	<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Treatment-resistant psychiatric symptoms Other psychiatric disorders 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Ancillary 1 point per item	<ul style="list-style-type: none"> Hydrops fetalis Siblings with fetal ascites 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Hypotonia Delayed developmental milestones Seizure (partial or generalized) Myoclonus 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> Disruptive or aggressive behavior in adolescence and childhood 	<input type="checkbox"/>		
Category scores		<input type="text"/>	+		<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	
Category combination 40 points: Visceral & psychiatric 40 points: Visceral & neurological 20 points: Neurological & psychiatric	Visceral & psychiatric	<input type="text"/>	+	Visceral & neurological	<input type="text"/>	+	Neurological & psychiatric	<input type="text"/>
NP-C family relationship 40 points: Parent/sibling 10 points: Cousin	Parent or sibling with NP-C	<input type="text"/>	+	Cousin with NP-C	<input type="text"/>			
Risk prediction score <input type="text"/> = Sum of all scores								

(د) علل بروز بیماری:

بیماری نوع C یک نوع بیماری نورومتابولیک ارثی است، که در نتیجه اختلال متابولیسم کلسترول (چرخش معیوب) ایجاد می‌شود و منجر به تجمع اسفنگومیلین و کلسترول در لیزوزوم‌های آنها و کاهش پارشیال ثانویه در فعالیت اسفنگومیلیناز می‌شود. بیماری به عنوان صفت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد و ویژگی‌های بالینی متغیری را نشان می‌دهند. دو مکان ژنی بیماری جداگانه برای NPC وجود دارد: ژن NPC1 در کروموزوم 18q11-q12 (تقریباً در ۹۵ درصد) و ژن NPC2 (که ژن HE1 نیز نامیده می‌شود) در کروموزوم 14q24.3 (در حدود ۵ درصد)، واریانت‌های بیماری‌زا در موارد NPD-C قابل شناسایی هستند.

(ه) برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری (در صورت نیاز):

برای بیمارانی که مشکوک بالینی قوی NPD-C هستند، اندازه‌گیری اکسی استرول‌ها اولین تست غربالگری است. بیومارکر ترجیحی اکسی استرول ما کلستان تریول است. سنجش کلستان تریول دارای حساسیت بالا و ویژگی قابل قبولی است. غربالگری بیومارکرها برای اکسی استرول‌ها تا حد زیادی جایگزین بیوپسی پوست و کشت فیروبلاست برای غربالگری و تشخیص NPD-C شده است. در مواردی که تشخیص پس از غربالگری بیومارکرهای اکسی استرول‌ها و آزمایشات ژنتیکی اولیه نامشخص باقی می‌ماند، بیوپسی پوست با کشت سلول فیروبلاست و رنگ آمیزی فیلیپین می‌تواند تشخیص را تایید کند. رنگ آمیزی فیلیپین بر روی فیروبلاست‌های به دست آمده در بیوپسی پوست انجام می‌شود. هنگامی که رنگ آمیزی فیلیپین مثبت باشد، یک الگوی پونکتات شدید از فلورسانس متمرکز در اطراف هسته، مطابق با کلسترول استریفیه نشده را نشان می‌دهد.

جهت screening test هم اکنون بررسی بیومارکر- (509) انجام می شود که در صورت مثبت بودن سپس بررسی ژنتیک انجام می شود. اختصاصی بودن تست ۹۸٪ می باشد.

تشخیص NPC بر اساس ویژگی های بالینی و غربالگری بیومارکرها برای اکسیستروول ها مشکوک است و تشخیص زمانی تایید می شود که آزمایش ژنتیکی هر دو آلل ایجاد کننده بیماری را در NPC1 یا NPC2 شناسایی کند.

(و) درمان:

در بیماران مبتلا به NPC، فیزیوتراپی ممکن است برای حفظ تحرک مفید باشد. عملکرد بلع باید به صورت دوره ای کنترل شود و قرار دادن لوله گاستروستومی ممکن است برای جلوگیری از آسپیراسیون و/یا تغذیه ناکافی در بیماران مبتلا به دیسفاژی پیشرونده مفید باشد. درمان رایج تشنج، دیستونی و کاتاپلکسی پیشنهاد شده است و میتواند موثر باشد. رژیم های انترال ممکن است برای جلوگیری از یبوست شدید در بیماران با تحرک کم مفید باشد.

(ز) فارماکو تراپی:

میگلوستات سنتز گلیکولیپیدها را مهار می کند و ممکن است پیشرفت تظاهرات عصبی را در کودکان بدون علائم عصبی شدید در شروع درمان به تأخیر بیندازد. با این حال، دستورالعمل های خاطرنشان می کنند که میگلوستات نباید به بیمارانی داده شود که فاقد تظاهرات عصبی هستند، زیرا برخی از آنها برای مدت طولانی بدون علامت هستند که می بایست تحت مراقبت های دوره ای پزشکی قرار گیرند. مطابق با این دستورالعمل ها، میگلوستات برای بیمارانی که تظاهرات عصبی، سایکولوژیک یا شناختی خفیف تا متوسط دارند، پیشنهاد می شود. زمان بهینه برای شروع درمان به محض ظهور هرگونه تظاهرات عصبی است.

داروی جدید Cycloheximide برای بیماران نیمین پیک تایپ سی با مشکلات عصبی که به درمان میگلوستات پاسخ مناسب نداده اند و می توان به صورت combination therapy با داروی میگلوستات بکار رود که در مراحل تحقیقات می باشد.

(ح) عوارض دارویی (در صورت وجود):

شایع ترین عوارض جانبی میگلوستات شامل علائم گوارشی (مانند اسهال، نفخ شکم)، کاهش وزن و لرزش است.

(ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

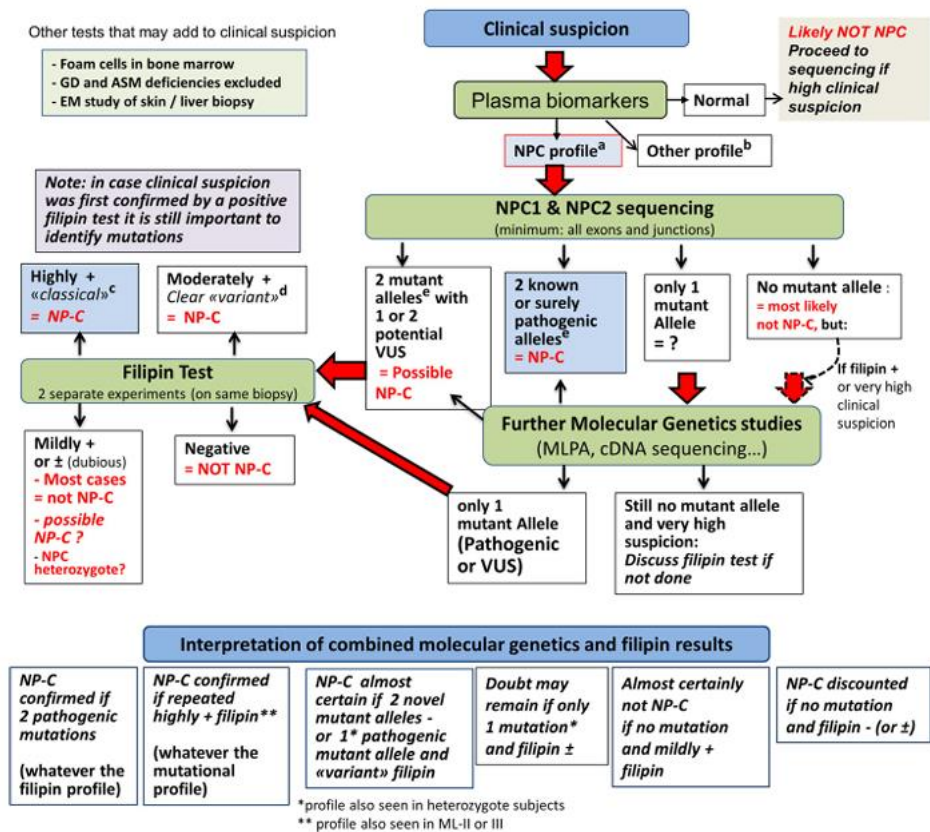
سیستم	ارزیابی	تعداد
بررسی روند بیماری و تحرک/فعالیت روزانه	سرعت پیشرفت بیماری ارزیابی میزان تحرک و کنترل تنه، اسپاستیسیته، وضعیت انگشتان پا، تعادل	هر ۳ تا ۶ ماه
پایش درمان میگلوستات	بررسی کمپلینانس درمان بررسی عوارض دارویی	هر ۶ ماه
معاینه بالینی	بررسی پارامترهای رشد، ارزیابی نورولوژیک و ارگانومگالی	هر ۶ تا ۱۲ ماه یکبار
بررسی نمره بالینی NPC	برای بررسی پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان	هر ۶ ماه یکبار
ارزیابی تکامل یا شناخت	مانیتورینگ یادگیری و تکلم در کودکان و توانایی شناختی در بالغین	هر ۶ ماه در کودکان و هر ۱۲ ماه در بالغین
ارزیابی چشم	ارزیابی پیشرفت حرکات ساکادیک چشم، شدت و وجود فلج نگاه، پاسخ به درمان میگلوستات (بررسی با دستگاه EyeSeeCam در صورت موجود بودن	هر ۶ تا ۱۲ ماه یکبار بعد از شروع درمان
بررسی شنوایی	ادیومتری برای تشخیص کاهش شنوایی یا پیشرفت آن	هر ۱۲ ماه
بررسی تغذیه	بررسی وجود دیس فازی یا خطر آسپیراسیون	هر ۶ ماه در کودکان و هر ۱۲ ماه در بالغین
بررسی اختلالات سایکولوژیک، افسردگی و علائم سایکیاتریک	بررسی سلامتی منتال	در کودکان، هر ۶ ماه تا ۱۸ سالگی و سپس در صورت پایداری یا فقدان علامت هر سال
بررسی خواب	هیستوری اختلالات خواب و پلی سومنوگرافی در صورت نیاز	هر ۱۲ ماه
مدیریت تشنج	نوار مغز یا ویدیو EEG و تنظیم داروهای ضد تشنج	بر حسب علائم بالینی

ک) توصیه های ضروری به بیمار:

به بیماران و خانواده باید اطلاع داده شود که بهبودی کامل و درمان قطعی با میگلوستات ثابت نشده است و بهترین نتیجه قابل دستیابی، تثبیت یا کندتر شدن سرعت پیشرفت بیماری عصبی است.

ل) فلوجارت فرایند بررسی بیمار و درمان (در صورت نیاز):

فلوجارت تشخیص آزمایشگاهی نیمن پیک - سی



ن) منابع:

1. Brady RO, Filling-Katz MR, Barton NW, Pentchev PG. Niemann-Pick disease types C and D. *Neurol Clin* 1989; 7:75.
2. Vanier MT. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann-Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109:68.
3. Patterson M. Niemann-Pick disease type C. In: GeneReviews. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/ (Accessed on April 11, 2022).
4. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A* 2009; 149A:446.
5. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:16.

6. Thurm A, Farmer C, Farhat NY, et al. Cohort study of neurocognitive functioning and adaptive behaviour in children and adolescents with Niemann-Pick Disease type C1. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58:262.
7. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, et al. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr* 1993; 123:242.
8. Bjurulf B, Spetalen S, Erichsen A, et al. Niemann-Pick disease type C2 presenting as fatal pulmonary alveolar lipoproteinosis: morphological findings in lung and nervous tissue. *Med Sci Monit* 2008; 14:CS71.
9. Griese M, Brasch F, Aldana VR, et al. Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet* 2010; 77:119.
10. Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, et al. Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:491.
11. Klünemann HH, Elleder M, Kaminski WE, et al. Frontal lobe atrophy due to a mutation in the cholesterol binding protein HE1/NPC2. *Ann Neurol* 2002; 52:743.
12. Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:528.
13. Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1021.
14. Sévin M, Lesca G, Baumann N, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007; 130:120.
15. Walterfang M, Patenaude B, Abel LA, et al. Subcortical volumetric reductions in adult Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:1334.
16. Walterfang M, Fahey M, Abel L, et al. Size and shape of the corpus callosum in adult Niemann-Pick type C reflects state and trait illness variables. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32:1340.
17. Cak HT, Haliloğlu G, Düzgün G, et al. Successful treatment of cataplexy in patients with early-infantile Niemann-Pick disease type C: use of tricyclic antidepressants. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18:811.
18. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78:1560.
19. 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.
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.
21. 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.
22. Pajares S, Arias A, García-Villoria J, et al. Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol: high levels in Niemann-Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res* 2015; 56:1926.
23. Imrie J, Wraith JE. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann-Pick disease type C. *Arch Dis Child* 2001; 84:427.
24. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, Shafeghati Y, Rezayi A, Salehpour S, Ghofrani M, Taghdiri MM, Rahmanifar A, Zaman T, Aryani O. Effects of miglustat on

stabilization of neurological disorder in Niemann–Pick disease type C: Iranian pediatric case series. *Journal of Child Neurology*. 2013 Dec;28(12):1599-606.