

APROXIMACIÓN TEÓRICA
PARA LA ENFERMEDAD DE

niemann pick tipo c.

Estudiante de Maestría en Ciencias Biológicas
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia
Email: lizcapar@yahoo.com.mx

Recibido: 5 de mayo 2016
Aceptado para publicación: 30 de septiembre 2016
Tipo: Revisión

THEORETICAL APPROACH TO THE NIEMANN-PICK TYPE C DISEASE

POR: PARDO ECHEVERRÍA Liz Carolina

RESUMEN

La enfermedad de Niemann Pick tipo C es un desorden metabólico difícil de diagnosticar por su heterogeneidad clínica, se caracteriza por una condición neurovisceral causada por la deficiencia en el transporte intracelular de colesterol no esterificado, producido por la acumulación de glucosfingolípidos en los lisosomas. Algunos pacientes presentan discapacidad cognitiva, problemas de comportamiento, ataxia cerebelosa progresiva, disartria, psicosis, ictericia neonatal, hepatoesplenomegalia, infiltración pulmonar y movimientos oculares sacádicos o rápidos de manera involuntaria, con posterior parálisis supranuclear de la mirada vertical. Esta revisión bibliográfica describe la enfermedad y sus principales pruebas de apoyo diagnóstico, dado que el pronóstico depende de la edad de inicio de las manifestaciones neurológicas. Además, es necesario en nuestro país conocer la frecuencia de la enfermedad y el diagnóstico diferencial con pruebas complementarias como los estudios moleculares para los genes implicados *NPC1/2* y cuantificación del nivel de oxisteroles.

PALABRAS CLAVE

Lipoproteínas de baja densidad, Enfermedad de Niemann Pick tipo C, Tinción de Filipin, Transporte intracelular de lípidos.

ABSTRACT

The Niemann-Pick Type C disease is a metabolic disorder difficult to diagnose, due to its clinical heterogeneity. It is characterized by a neuro-visceral condition caused by the intracellular transport deficiency of non-esterified cholesterol, produced by the accumulation of glycosphingolipids in the lysosomes. Some patients show cognitive impairment, behavioural problems, progressive cerebellar ataxia, dysarthria, psychosis, neonatal jaundice, hepatosplenomegaly, pulmonary infiltration, and saccadic and fast ocular involuntary movements, with posterior supra-nuclear paralysis of the vertical gaze. This bibliographic revision depicts the disease and its main support for diagnostic tests, since the prognosis depends on the onset age of the neurological manifestations. Besides, it is necessary to know in our country the incidence of the disease, and the differential diagnosis with complementary tests, such as the molecular studies for the implied genes *NPC1/2*, and the level of oxysterols quantification.

KEYWORDS

Low-Density Lipoproteins, Niemann-Pick Type C, Staining of Philippine, Intracellular Transport of Lipids.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Niemann Pick tipo C (NPC) hace parte de los trastornos conocidos como lipodosis neurodegenerativa, potencialmente mortal, que pertenece a un grupo clínicamente heterogéneo y es causa de muerte prematura en la mayoría de los pacientes (Imrie *et al.*, 2015). Se caracteriza por un defecto en el transporte de colesterol no esterificado a nivel intracelular, por depósito en los lisosomas y no es causado por una deficiencia enzimática (Fernández *et al.*, 2005; Xiong *et al.*, 2012; Pires *et al.*, 2014). La edad de presentación sintomatológica y la heterogeneidad clínica de NPC, hace que el diagnóstico pueda retrasarse durante años. (Yang *et al.*, 2005). En las células de los pacientes con NPC el colesterol queda acumulado en los lisosomas a nivel perinuclear (Figura 1). Por consiguiente, esto produce en los pacientes una acumulación de lípidos hasta límites citotóxicos, lo que provoca lisis celular por acumulación de lípidos en los tejidos, principalmente en hígado y neuronas, (Wraith *et al.*, 2007). Sin embargo, existen numerosos problemas en el diagnóstico de la enfermedad porque no se han unificado las pruebas diagnósticas en nuestro país y se desconoce la prevalencia en población colombiana.

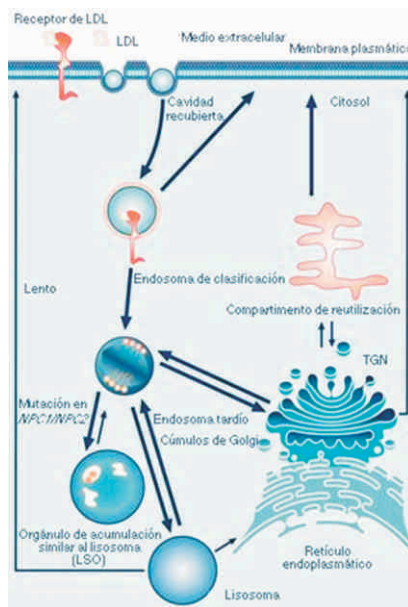
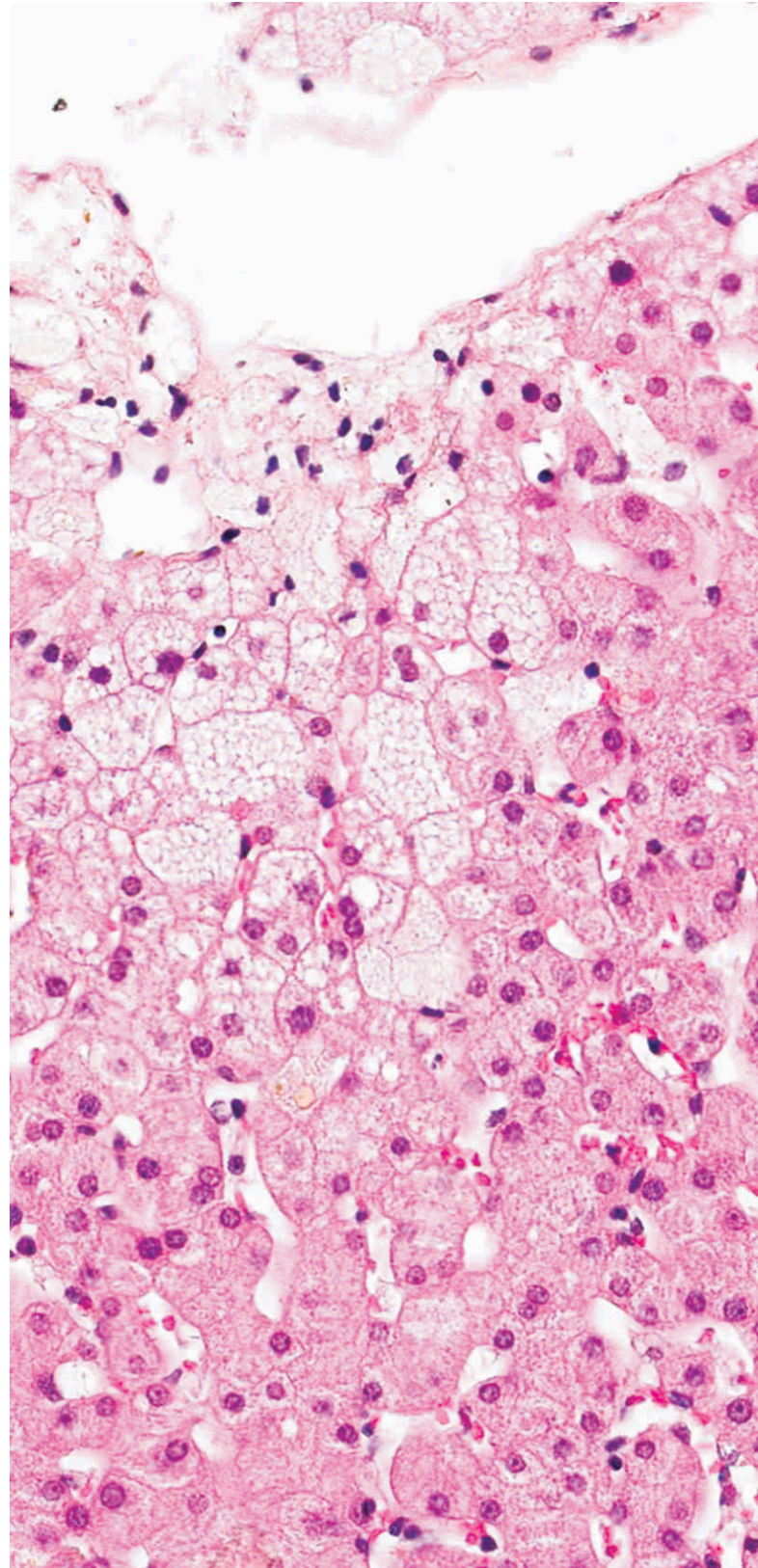
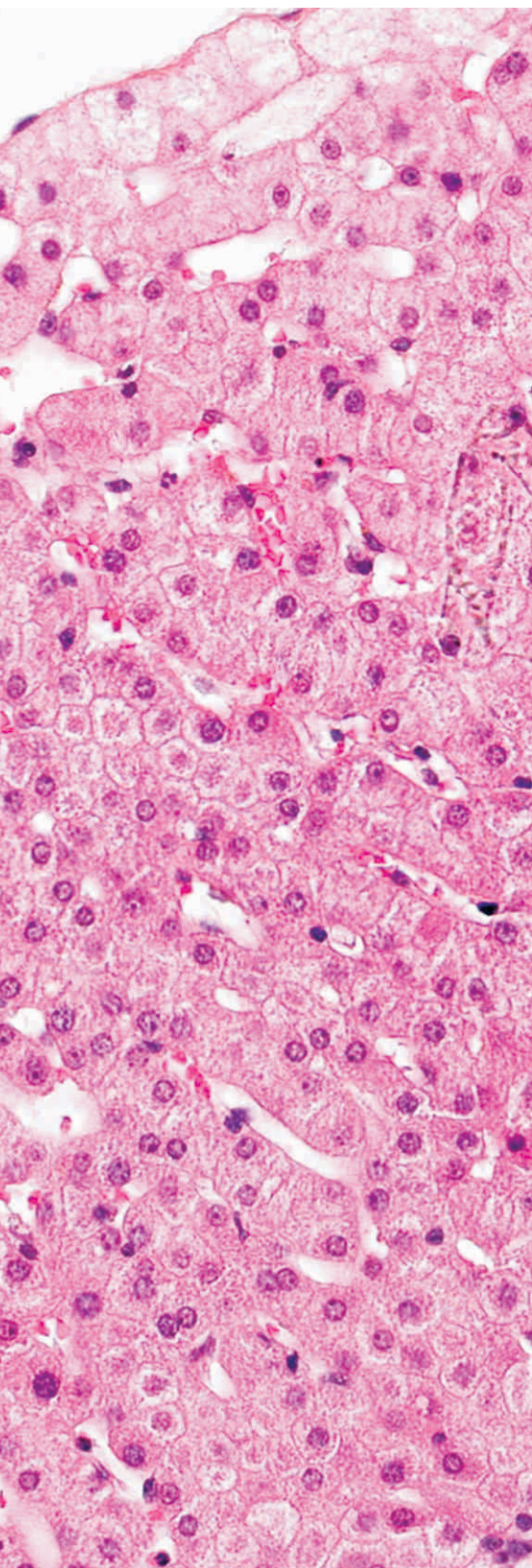


Figura 1. Transporte de colesterol en células normales y en pacientes con NPC. En las células normales, el colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL) entran en las células a través de endocitosis por el receptor de LDL y se entrega a la fase tardía de los endosomas y lisosomas donde es hidrolizado y es lanzado como colesterol libre, el colesterol no esterificado se transporta a la membrana plasmática y el retículo endoplásmico (ER) para su reciclado dentro de la célula (Wraith *et al.*, 2007).





Historia

Según Salinas (2009) los pioneros en definir una patología con un patrón de herencia autosómica recesiva fueron Albert Niemann en 1914 y Ludwig Pick en 1927, caracterizada por un desorden en el transporte de colesterol denominada Niemann Pick. Esta enfermedad es una esfingolípido, descrita inicialmente por déficit de esfingomielinasa ácida conocida como el tipo A. También este autor, describe que en 1961 el pediatra Allen Crocker clasificó esta entidad por la acumulación de esfingomielina y colesterol en los lisosomas en 4 tipos: A, B, C y D.

Butler y colaboradores (1987) mencionan que en 1966 Roscoe Brady descubrió la enzima lisosomal esfingomielinasa ácida, cuyo déficit produce los tipos A y B. En los tipos C y D existe un defecto primario en la esterificación y el transporte intracelular del colesterol, el cual se acumula en su forma libre sin esterificar. El tipo D es una variante alélica del tipo C, resultado de una mutación puntual en el gen *NPC1* descrita en los descendientes de una pareja francocanadiense que nacieron a finales del año 1600 y solo se ha encontrado en la población del condado de Yarmouth, Nueva Escocia (Salinas, 2009).

En la actualidad se clasifica en dos entidades distintas: la primera está conformada por déficit de esfingomielinasa como resultado de las mutaciones en el gen *SMPD1* (11p15.4-p15.1) que incluye el tipo A y B, con sus formas intermedias y la segunda entidad tipo C como resultado de las mutaciones en los genes *NPC1* y/o *NPC2* que incluye el tipo D (Forbes *et al.*, 2010; Vanier, 2013).

Prevalencia

Un estudio en Francia (1985-2005) reportó que el diagnóstico de NPC puede demorarse hasta 6 años desde el inicio de la sintomatología psiquiátrica (Cardoso *et al.*, 2011). Las imágenes de resonancia magnética (RM) se correlacionaron con la sintomatología, y los pacientes con síntomas psiquiátricos y cognitivos mostraron atrofia cortical frontal (Wijburg *et al.*, 2011). Los datos recopilados durante 15 años en Europa occidental, estiman una incidencia de 1 por 150.000 nacidos. En Australia, se calcula de 1 por 211.000 nacidos. A escala mundial se reporta una tasa de incidencia de 1 por 120000 (Bauer *et al.*, 2002; Vanier, 2010; Wijburg, 2012). A nivel de Latinoamérica en Brasil se han reportado 42 pacientes con enfermedad de NPC, de los cuales 26 pacientes con sospecha clínica han sido confirmados con tinción de Filipin (Lourenco *et al.*, 2012). Sin embargo, para Colombia no existen datos epidemiológicos sobre esta patología.

Neurohistopatología

Los defectos en la homeóstasis de lipoproteínas de baja densidad tienen una implicación severa en la etiología de las enfermedades neurodegenerativas, si tenemos en cuenta que el cerebro contiene el 25 % de colesterol del cuerpo. Por eso, la acumulación de colesterol y otros lípidos en los endosomas tardíos y los lisosomas producen una segregación deficiente de colesterol en el cuerpo de la neurona causando agotamiento de los axones, lo que genera problemas en la sinapsis (López *et al.*, 2011). Incluso, el colesterol tiene un rol importante en los procesos de crecimiento y diferenciación neuronal (Mailman, 2011).

El colesterol es un constituyente

importante de las membranas plasmáticas y desempeña un rol importante en la transmisión sináptica. Se ha demostrado que defectos en su metabolismo producen trastornos neurodegenerativos (Petrov *et al.*, 2016). En las neuronas y las células neurogliales la acumulación de lípidos, principalmente de glucoesfingolípidos, confiere una morfología atípica a las neuronas, formando meganeuritas y dendritogénesis ectópica, esta distorsión altera la neurotransmisión lo que conduce a la aparición de los síntomas neurológicos en NPC (Wijburg *et al.*, 2011). Claramente, una causa de citotoxicidad en neuronas, eritrocitos y otros tipos celulares es el defecto en el transporte de colesterol, evento letal de progresión de la enfermedad de NPC (Takamura *et al.*, 2013).

Histopatología

La presencia de células espumosas (macrófagos repletos de lípidos) y de histiocitos tratados con azul marino observados en el bazo, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos y la médula ósea (Figura 2), es un carácter común. Sin embargo, en lactantes la hepatoesplenomegalia y la infiltración pulmonar de células espumosas conduce a una insuficiencia respiratoria, considerados como los síntomas más severos (Kruth, 1984; Yang *et al.*, 2005).

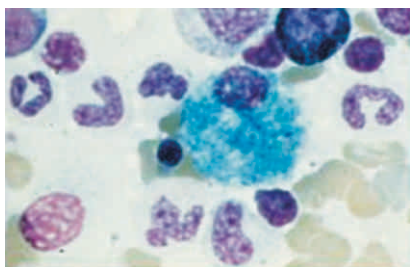


Figura 2. Células espumosas de depósito e histiocitos azules en médula ósea de los pacientes con NPC, se observa infiltración difusa de histiocitos espumosos. (Yang *et al.*, 2005).

Etiología

En los pacientes con NPC la esterificación del colesterol en fibroblastos de la piel se reduce, por las mutaciones en los siguientes genes que están involucrados con el metabolismo, síntesis y transporte intracelular de lípidos (Sleat *et al.*, 2004):

NPC1: Localizado en el locus 18q11q12, conformado por 25 exones que codifican para una proteína de 1278 aminoácidos que contiene 13 dominios transmembrana; más de 300 mutaciones han sido reportadas en el 95 % de los pacientes, con más de un tercio presente dentro de un dominio rico en cisteína. La consecuencia más significativa es la alteración de la homeostasis de colesterol que causa apoptosis neuronal (Rimkunas *et al.*, 2008; Patterson *et al.*, 2012).

El producto del gen NPC1 (proteína NPC1) desempeña un papel principal en el transporte lipídico entre los endosomas tardíos, el retículo endoplasmático (RE), la membrana plasmática y complejo de Golgi (Blanchette-Mackie *et al.*, 1988; Vance *et al.*, 2014). Este gen codifica una glicoproteína de membrana endosómica; que participa en el transporte intracelular, concentración y distribución de colesterol. La mutación del gen NPC1, se caracteriza por la acumulación de esfingosina un factor desencadenante que provoca una alteración de la homeostasis del calcio que conduce a una acumulación secundaria de esfingolípidos y colesterol. (Sun *et al.*, 2001; Garver, 2007; Marc, 2008)

NPC2: Localizado en el locus 14q24.3, conformado por 5 exones. Las mutaciones en este gen corresponden a un porcentaje de 4-5 % de los pacientes afectados (Patterson *et al.*, 2012). Aunque se sabe menos acerca del papel que desempeña el

producto del gen *NPC2* (proteína NPC2), Rosenbaum y Maxfield (2011) sugieren que interviene en el transporte de colesterol dentro de los endosomas tardíos y los lisosomas porque codifica una pequeña proteína lisosomal conocida como proteína de unión a colesterol.

Estudios en animales apoyan la hipótesis que NPC1 detecta cambios en los niveles de colesterol, regula y participa directamente en el transporte de lípidos de membrana. Mientras, NPC2 transporta colesterol libre generado por acción de lipasas ácidas o lipoproteínas derivadas de ésteres de colesterol (Goldman y Krise, 2010). Sleat y colaboradores (2004), concluyen que las mutaciones en estos genes están relacionadas con el metabolismo, síntesis y transporte intracelular de lípidos. Estudios posteriores confirman la premisa que NPC1 está involucrado en el transporte de lípidos entre los endosomas tardíos, el retículo endoplasmático y la membrana plasmática (Garver, 2007; Marc, 2008) y NPC2 como proteína de unión a colesterol (Rosenbaum y Maxfield, 2011).

Ventajas de las mutaciones en los genes NPC1 y NPC2:

Recientes estudios han demostrado que algunos virus de la familia Filoviridae como Ebola o Marburg, requieren de la expresión del gen NPC1 para producir la infección, esta condición le confiere a los pacientes NPC resistencia a la infección por filivirus. Particularmente, este estudio también ha reportado que el polimorfismo His215Arg en NPC1, está asociado a obesidad y diabetes en la población europea (Al-Daghri *et al.*, 2012).

Síntomas clínicos de la enfermedad de Niemann Pick C

NPC es una condición neurovisceral con características clínicas que

involucran síntomas sistémicos, neurológicos y psiquiátricos. Dentro de los síntomas más destacados de la enfermedad se encuentran la parálisis supranuclear de la mirada vertical, la disfagia, la disartria, la disfunción cognitiva, la ataxia, la cataplejía gelástica, la hepatoesplenomegalia, la ictericia neonatal y los infiltrados pulmonares (Patterson *et al.*, 2007).

El fenotipo clínico NPC es muy variable y está categorizado según la edad de aparición de las manifestaciones clínicas en pre-perinatal, infantil-juvenil y adolescente-adulto (Garver, 2007; Paterson *et al.*, 2013). Los síntomas característicos se manifiestan de acuerdo con la edad de aparición, a nivel prenatal encontramos hidrops y ascitis fetal; la infancia es caracterizada por hipotonía, hepatoesplenomegalia y esplenomegalia; seguida por la etapa juvenil con cataplexia y ataxia; en la adolescencia y etapa adulta con disfonía y problemas psiquiátricos (Vanier, 2013).

Pruebas diagnósticas

Tinción de Filipin: Es una herramienta para el diagnóstico bioquímico, se considera que el 80-85 % de los pacientes con sospecha clínica de NPC presentan intensa fluorescencia perinuclear (Mengel *et al.*, 2013). Es posible mediante la identificación del depósito de colesterol por activación de los receptores de lipoproteína de baja densidad en cultivos de fibroblastos a partir de biopsias de piel, evidenciar alteración en el transporte intracelular (Vanier *et al.*, 1988; Vanier, 2015).

En la mayoría de los pacientes con NPC el transporte celular de lípidos se encuentra alterado (fenotipo bioquímico "clásico"), mientras que en otros, la alteración es relativamente leve (fenotipo bioquímico

variante), así presentan los síntomas clínicos (Figura 3). En estos casos la correlación clínica con el hallazgo bioquímico, permite una aproximación diagnóstica en pacientes con un índice de sospecha superior a 70 puntos, según las guías internacionales de manejo de la enfermedad (Wijburg *et al.*, 2012).

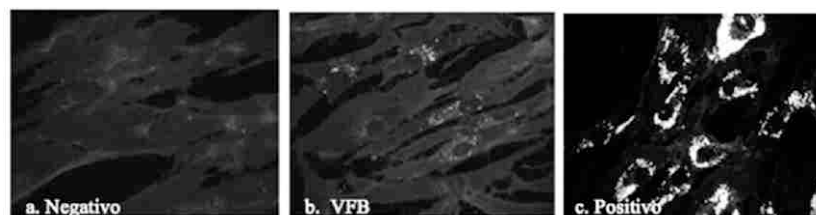


Figura 3. Tinción de Filipin en fibroblastos. Intensidad de fluorescencia perinuclear asociada a NPC, 100X. (Xiaofeng *et al.*, 2001).

Estudio molecular: Las mutaciones en los genes *NPC1* y *NPC2* producen diferentes fenotipos clínicos y bioquímicos (Imrie *et al.*, 2007), que causan anomalía en el transporte lipídico intracelular y modulan la repuesta homeostática normal de los derivados de LDL, que origina la acumulación de lípidos en los lisosomas (Fernández *et al.*, 2005; Guo *et al.*, 2008; Salinas, 2009; Marc, 2012). Se han descrito más de 300 mutaciones (missense, frameshift y nonsense) para el gen *NPC1* por delección o inserción de único aminoácido y, 20 para *NPC2*, que incrementan el colesterol intracelular porque suprime la actividad de los receptores LDL y la biosíntesis de colesterol correlacionadas con las manifestaciones neurológicas o neurodegenerativas como las mutaciones N968S, G1015V, G1034R, V1212L, S738, I635fs N916S y p.I1061T (Yang *et al.*, 2005; Macías, *et al.*, 2011; Lario *et al.*, 2016).

Oxisteroles: Los genes *NPC1* y *NPC2* están directamente implicados en la regulación de la

Esta prueba presenta dificultades para su realización en el 20 % de los pacientes y su interpretación puede ser difícil debido a la presencia de las variantes fenotípicas (Sedel, 2009). Por lo tanto, el diagnóstico bioquímico debe estar acompañado de pruebas complementarias y diagnósticos diferenciales.

homeostasis de esteroides, defecto observado por la acumulación de colesterol en los lisosomas (Frolov *et al.*, 2003). Los pacientes con NPC presentan disminución en la capacidad antioxidativa y un incremento en productos derivados de la oxidación de colesterol, detectable en plasma por concentración de oxisteroides; usado como biomarcador (Polo *et al.*, 2015; Giese *et al.*, 2015). Este daño oxidativo puede relacionarse a disfunción de las mitocondrias observado en muchas enfermedades neurodegenerativas (Vásquez *et al.*, 2012).

Fenotipo bioquímico y diagnóstico diferencial

El fenotipo bioquímico variante presenta un patrón atípico de fluorescencia que dificulta la interpretación (Vanier *et al.*, 1991). En algunos casos se ha demostrado que las mutaciones en los genes implicados en "regiones ricas en cisteína" expresan un patrón atípico que posiblemente se asocie al fenotipo variante (Sun *et al.*, 2001). Existen enfermedades de depósito lisoso-



mal que pueden considerarse falsos positivos, si no existe una correlación clínica adecuada. Se ha comprobado que en células epiteliales de pacientes con fibrosis quística, se observa un patrón positivo tras la tinción de Filipin; consecuencia de la respuesta inflamatoria y alteración homeostática celular (Manson *et al.*, 2012). La deficiencia múltiple de sulfatasas (MSD) y mucopolisacáridosis (ML) II/III, son enfermedades con un comportamiento bioquímico similar a NPC (Dierks *et al.*, 2009).

En especial en la mucopolisacáridosis II (MLII) causada por la deficiencia de la enzima uridin difosfato (UDP) N-acetil glucosamina: N-acetil glucosamina-1fosfotransferasa, se produce el almacenamiento de múltiples sustratos no degradados de lípidos y mucopolisacáridos (Acosta *et al.*, 2012) que al ser evaluados por tinción de Filipin exhiben un patrón positivo. Un estudio realizado en Brasil a un niño de 5 años, quien fue diagnosticado inicialmente con NPC, por presentar el patrón clásico positivo de intensidad de fluorescencia perinuclear en sus fibroblastos, posteriormente se confirmó que el paciente presentaba una deficiencia de lipasa ácida


lisosomal (LAL) (Lorenzoni *et al.*, 2014).

Los análisis histológicos del cerebro de ratón en modelos experimentales, revelan neurodegeneración progresiva en el cerebelo por muerte de las células de Purkinje, causa de ataxia. Secciones cerebrales con tinción de Filipin detectaron el acúmulo de colesterol con la evidencia de un patrón de fluorescencia positiva. Este modelo sugiere que la disminución en los niveles de la proteína NPC2 por disfuncionalidad del gen puede ser un factor de patogénesis no primario, porque como mecanismo terapéutico al aumentar los niveles de esta proteína se disminuye la muerte celular (Paton *et al.*, 2014)

La hipercolesterolemia familiar es caracterizada por niveles altos de colesterol en sangre, siendo la causa de muchas enfermedades cardiovasculares, producida por mutaciones heterocigotas en los genes receptores de lipoproteína de baja densidad, lo que conduce al depósito lisosomal de colesterol. Estos pacientes al ser evaluados por tinción de Filipin presentan una intensidad de fluorescencia perinuclear similar al encontrado en pacientes con NPC, como fue

demostrado en modelos experimentales con conejos hipercolesterolémicos donde los depósitos de colesterol no esterificado (lípidos hidrófobos: éster de colesterol y triglicéridos) se detectaron mediante prueba bioquímica con un patrón positivo en diferentes tejidos biológicos como cornea, tendones y arterias (Kruth, 1987; Varret *et al.*, 2008).

CONSIDERACIONES FINALES

El diagnóstico bioquímico por tinción de Filipin para la enfermedad de NPC, es difícil de concluir, principalmente para el fenotipo bioquímico variante. Por lo tanto, se busca mejorar y estandarizar las técnicas de detección que permitan correlacionar los resultados obtenidos con el fenotipo-genotipo, para evitar diagnósticos errados de la enfermedad; según su historia natural, manifestaciones clínicas y bioquímica heterogénea para interpretarse con precaución. Lo anterior debido a que algunas enfermedades de depósito lisosomal causadas por un defecto genético pueden ser subdiagnosticadas mediante la prueba de tinción de Filipin que evidencia el patrón clásico positivo. 



BIBLIOGRAFÍA

- ACOSTA, J., AYALA, P. & BERMÚDEZ, M. 2012. Mucopolidosis tipo II - enfermedad de células de inclusión. *Anales de Pediatría* 76(2): 108-114
- AL-DAGHRI, N., CAGLIANI, R., FORNI, D., ALOKAIL, M., POZZOLI, U., ALKHARFY, K., SABICO, S., CLERICI, M. & SIRONI, M. 2012. Mammalian NPC1 genes may undergo positive selection and human polymorphisms associate with type 2 diabetes. *BMC Medicine* 10: 140.
- BAUER, P., KNOBLICH, R., BAUER, C., FINCKH, U., HUFEN, A., KROPP, J., BRAUN, S., KUSTERMANN-KUHN, B., SCHMIDT, D., HARZER, K. & ROLFS, A. 2002. NPC1: Complete genomic sequence, mutation analysis, and characterization of haplotypes. *Human Mutation* 19(1): 30-38.
- BLANCHETTE-MACKIE, E., DWYER, N., AMENDE, L., KRUTH, H., BUTLER, J., SOKOL, J., COMLY, M., VANIJER, M., AUGUST, J. & BRADY, R. 1988. Type-C Niemann-Pick disease: low density lipoprotein uptake is associated with premature cholesterol accumulation in the Golgi complex and excessive cholesterol storage in lysosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85(21): 8022-8026.
- BUTLER, J., COMLY, M., KRUTH, H., VANIER, M., FILLING-KATZ, M., FINK, J., BARTON, N., WEINTROUB, H., QUIRK, J. & TOKORO, T. 1987. Niemann-pick variant disorders: comparison of errors of cellular cholesterol homeostasis in group D and group C fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84(2): 556-560.
- CARDOSO, M., CHAVES, P. & COSTA, C. 2011. Niemann Pick type C in adult patients: results evaluation of miglustat therapy. *Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. Journal of Inherited Metabolic Disease* 34(3): 49-286.
- DIERKS, T., SCHLOTAWA, L., FRESE, M., RADHAKRISHNAN, K., VON, K. & SCHMIDT, B. 2009. Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucopolidosis II/III and Niemann Pick C1 disease. *Lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. Biochim Biophys Acta* 1793(4): 710-725.
- FERNÁNDEZ, E., BALLART, A., ITURRIAGA, C., LLUCH, M., MACIAS, J., VANER, M. & PINEDA, M. 2005. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. *Instituto de Bioquímica Clínica. Corporación Sanitaria. Clinical Genetics* 68(3): 245-54.
- FORBES, D., PORTER, D., SCHERRER, M., LANIER, S., JOSHUA, L., VASUMATHI, M., GALE, S., OLZESKI, D., SIDHU, R., DIETZEN, D. J., FU, R., WASSIF, C. A., YANJANIN, N. M., MARSO, S. P., HOUSE, J., VITE, C., SCHAFFER, J. E. & ORY, D. S. 2010. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Science Translational Medicine* 2(56): 9-22
- FROLOV, A., ZIELINSKI, S., CROWLEY, J., DUDLEY-RUCKER, N., SCHAFFER, J. & ORY, D. 2003. NPC1 and NPC2 regulate cellular cholesterol homeostasis through generation of low density lipoprotein cholesterol derived oxysterols. *The Journal of biological chemistry* 278(28): 25517-25525.
- GARVER, W. 2007. The National Niemann Pick C1 database: report of clinical features and health problems. *Journal American Journal of Medical Genetics Part A* 143: 1204-1211.
- GIESE, A., MASCHER, H., GRITNER, U., EICHLER, S., KRAMP, G., LUKAS, J., TE VRUCHTE, D., AL EISA, N., CORTINA-BORJA, M., PORTER, F., PLATT, F. & ROLFS, A. 2015. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10(78): 5-8
- GOLDMAN, S. & KRISE, J. 2010. Niemann Pick C1 functions independently of Niemann Pick C2 in the initial stage of retrograde transport of membrane impermeable lysosomal cargo. *The Journal of biological chemistry* 285(7): 4983-4994
- GUO, Y., LI, W., WU, R., XIE, Q., ZHANG, Z. & CUI, L. 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): 26-33.
- IMRIE, J., DASGUPTA, S., BESLEY, G., HARRIS, C., HEPTINSTALL, L., KNIGHT, S., VANIER, M., FENSOM, A., WARD, C., JACKLIN, E., WHITEHOUSE, C. & WRAITH, J. 2007. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 30(1): 51-59.
- IMRIE, J., HEPTINSTALL, L., KNIGHT, S., & STRONG, K. 2015. Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurology* 257: 1-23.
- KRUTH, H. 1984. Histochemical detection of esterified cholesterol within human atherosclerotic lesions using the fluorescent probe filipin. *Atherosclerosis* 51(2-3): 281-292.
- KRUTH, H. 1987. Accumulation of unesterified cholesterol in limbal cornea and conjunctiva of rabbits fed a high-cholesterol diet. *Detection with filipin. Atherosclerosis* 63(1): 1-6.
- LARIO, A., DE MIGUEL, C., OJEDA, E., GIL, S., COLL, M. & ALFONSO, P. 2016. New mutation described in a young woman with splenomegaly, diagnosed with Niemann-Pick disease type C. *Medicina Clínica* 2016: 22.
- LÓPEZ, M., KLEIN, A., DIMBIL, U. & SCOTT, M. 2011. Anatomically defined neuron-based rescue of neurodegenerative Niemann-Pick type C disorder. *The Journal of neuroscience* 31(12): 4367-4378.
- LOURENCO, C., TIMM, F., GIUGLIANI, R. & MARQUES, W. 2012. Niemann-Pick Type C in Brazil: Natural History and Clinical Course in 42 Patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 105(2): 44.
- LORENZONI, P., CARDOSO, E., CRIPPA, A., LOURENÇO, C., SOUZA, F., GIUGLIANI, R., SARAIVA-PEREIRA, M., RASKIN, S., BRUCK, I., KAY, C.,

BIBLIOGRAFÍA

- SCOLA, R., WERNECK, L. & TEIVE, H. 2014. Niemann-Pick disease type C: a case series of Brazilian patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 72(3): 214-218.
- MACÍAS-VIDAL, J., RODRÍGUEZ-PASCAU, L., S'ANCHEZ-OLL'E, G., LLUCH, M., VILAGELIU, L., GRINBERG, D. & COLL, M. 2011. Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. *Clinical Genetics* 80: 39-49.
- MAILMAN, T., HARIHARAN, M. & KARTEN, B. 2011. Inhibition of neuronal cholesterol biosynthesis with lovastatin leads to impaired synaptic vesicle release even in the presence of lipoproteins or geranylgeraniol. *Journal of neurochemistry* 119(5): 1002-1015.
- MANSON, M., COREY, D., BEDERMAN, I., BURGESS, J. & KELLEY, T. 2012. Regulatory role of -arrestin-2 in cholesterol processing in cystic fibrosis epithelial cells. *Journal of lipid research* 53(7): 1268-1276.
- MARC, P. 2008. Synonym: Juvenile Niemann Pick Disease. Includes: Niemann Pick Disease Type C1, Niemann Pick Disease Type C2. Mayo Clinic. Rochester, Minnesota. Initial Posting: January 26; Last Update: July 22.
- MARC, P. 2012. Niemann-Pick Disease Type C. Synonym: Juvenile Niemann-Pick Disease". In *Gene Reviews*. R. A. Pagon, .M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. Bean, T. D. Bird, C. T. Fong, H. C. Mefford, R. J. Smith, K. Stephens, Ed. Universidad de Washington, Seattle 2012: 1-30.
- MENGEL, E., KLÜNEMANN, H., LOURENÇO, C., HENDRIKSZ, C., SEDEL, F., WALTERFANG, M. & KOLB, S. 2013. Niemann Pick disease type C symptomatology: an expert based clinical description. *Orphanet journal of rare diseases* 8(1): 166.
- PATON, L., BITOUN, E., KENYON, J., PRIESTMAN, D., OLIVER, P., EDWARDS, B., PLATT, F., DAVIES, K. 2014. A Novel Mouse Model of a Patient Mutolipidosis II Mutation Recapitulates Disease Pathology. *The Journal of Biological Chemistry* 289(39): 26709-26721.
- PATTERSON, M., VECCHIO, D., PRADY, H., ABEL, L. & WRAITH, J. 2007. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurology* 6: 765-772.
- PATTERSON, M., HENDRIKSZ, C., WALTERFANG, M., SEDEL, F., VANIER, M. & WIJBURG, F. 2012. NPC Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann Pick disease type C: an update. *Molecular Genetics and Metabolism* 106(3): 330-344.
- PATTERSON, M., MENGEL, E., WIJBURG, F., MULLER, A., SCHWIERIN, B., DREVON, H., VANIER, M. & PINEDA, M. 2013. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8(12): 1-10.
- PIRES, R., COELHO, J., VARGAS, C. & WAJNER, M. 2014. Niemann-Pick Type C disease: clinical characterization of a cohort of Brazilian patients. *Latin American Journal of Human Genetics* 2(1)
- PETROV, A., KASIMOV, M. & ZEFIROV, A. 2016. Brain Cholesterol Metabolism and Its Defects: Linkage to Neurodegenerative Diseases and Synaptic Dysfunction. *Acta Naturae* 8(1): 58-73.
- POLO, G., BURLINA, A., FURLAN, F., KOLAMUNNAGE, T., CANANZI, M., GIORDANO, L., ZANINOTTO, M., PLEBANI, M. & BURLINA, A. 2015. High level of oxysterols in neonatal cholestasis: a pitfall in analysis of biochemical markers for Niemann-Pick type C disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine (CCLM)*. ISSN 1434-6621.
- RIMKUNAS, V., GRAHAM, M., CROOKE, R. & LISCUM, L. 2008. In vivo anti-sense oligonucleotide reduction of NPC1 expression as a novel mouse model for Niemann Pick type C associated liver disease. *Hepatology* 47(5): 1504-1512.
- ROSENBAUM, A. & MAXFIELD, F. 2011. Niemann Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *Journal neurochemistry* 116(5): 789-795.
- SALINAS, E. 2009. Revisión de tema y presentación de caso Enfermedad de Niemann Pick: A propósito de un caso. *Revista de Pediatría* 6(2), ISSN 0718-0918.
- SEDEL, F. 2009. The multiple faces of a disease: identifying Niemann pick type C. *Actelion symposium*. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Annual Symposium, Birmingham, UK 04 - 07.
- SLEAT, D., WISEMAN, J., ELBANNA, M., PRICE, S., VEROT, L., SHEN, M., TINT, G., VANIER, M., WALKLEY, S. & LOBEL, P. 2004. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(16): 5886-5891.
- SUN, X., MARKS, D., PARK, W., WHEATLEY, C., PURI, V., O'BRIEN, J., KRAFT, D., LUNDQUIST, P., PATTERSON, M., PAGANO, R. & SNOW, K. 2001. Niemann-Pick C variant detection by altered sphingolipid trafficking and correlation with mutations within a specific domain of NPC1. *American journal of human genetics* 68(6): 1361-72.
- TAKAMURA, A., SAKAI, N., SHINPOO, M., NOGUCHI, A., TAKAHASHI, T., MATSUDA, S., YAMAMOTO, M., NARITA, A., OHNO, K., OHASHI, T., IDA, H. & ETO, Y. 2013. The useful preliminary diagnosis of Niemann Pick disease type C by filipin test in blood smear. *Molecular genetics and metabolism* 110(3): 401-404.
- VANCE, J. & KARTEN, B. 2014. Niemann Pick C Disease and Mobilization of Lysosomal Cholesterol by Cyclodextrin. *Journal of lipid research* 55(8): 1609-1621.
- VANIER, M., WENGER, D., COMLY, M., ROUSSON, R., BRADY, R. & PENTCHEV, P. 1988. Niemann Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification: a collaborative study on 70 patients. *Clinical Genetics* 33(5): 331-348.
- VANIER, M., RODRIGUEZ-LAFRASSE, C., ROUSSON, R., GAZZAH, N., JUGE, M., PENTCHEV, P., REVOL, A. & LOUISOT, P. 1991. Type C Niemann Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. *Biochimica et biophysica acta* 1096(4): 328-337.
- VANIER, M. 2010. Niemann Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5(16): 1-18.
- VANIER, M. 2013. Niemann-Pick diseases. *Handbook of clinical neurology* 113: 1717-1721.
- VANIER, M. 2015. Laboratory diagnosis of Niemann-Pick disease type C: The filipin staining test. In *Methods in Cell Biology* 18(126): 357-375.
- VARRET, M., ABIFADEL, M., RABES, J. & BOILEAU, C. 2008. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clinical Genetics* 73: 1-13.
- VÁZQUEZ, M., BALBOA, E., ÁLVAREZ, A. & ZANLUNGO, S. 2012. Oxidative stress: a pathogenic mechanism for Niemann Pick type C disease. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2012: 1-11.
- WIJBURG, F., SEDEL, F. & PINEDA, M. 2011. Suspicion index to aid diagnosis of Niemann Pick type C disease, an autosomal recessive neurovisceral disorder. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 34(3): 49-286.
- WIJBURG, F., SEDEL, F., PINEDA, M., HENDRIKSZ, C., FAHEY, M., WALTERFANG, M., PATTERSON, M., WRAITH, J. & KOLB, S. 2012. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann Pick disease type C. *Neurology* 78(20): 1560-1567.
- WRAITH, J. & IMRIE, J. 2007. *Understanding Niemann Pick disease type C and its potential treatment*. UK Blackwell Publishing. ISBN: 978-1-4051-8269-0.
- XIAOFENG, S., DAVID, M., WALTER, P., CHRISTINE, W., VISHWAJEET, P., JOHN, F., DANIEL, K., PATRICK, L., MARC, P., RICHARD, P. & KAREN, S. 2001. Niemann Pick C Variant Detection by Altered Sphingolipid Trafficking and Correlation with Mutations within a Specific Domain of NPC1. *The American Journal of Human Genetics* 68(6): 1361-1372.
- XIONG, H., BAO, X., ZHANG, Y., XU, Y., QIN, J., SHI, H. & WU, X. 2012. Niemann Pick disease type C: analysis of 7 patients. *Journal of Pediatrics* 8(1): 61-6.
- YANG, C., SU, Y., CHIOU, P., FIETZ, M., YU, L., HWU, W. & LEE, M. 2005. Six novel NPC1 mutations in Chinese patients with Niemann Pick disease type C. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76(4): 592-595.