

malattie rare



**Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione,
la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare**

RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA DI NIEMANN-PICK

(afferre alle malattie del metabolismo - codice di esenzione RCG080)

Versione aggiornata al gennaio 2021

Sommario

1. Introduzione	3
a. Definizione	3
b. Epidemiologia	5
c. Eziologia e patogenesi	6
d. Manifestazioni cliniche	7
e. Prognosi	14
2. Il PDTA	15
a. Criteri di ingresso	15
b. Criteri di diagnosi	15
b1. Elementi clinici	15
b2. Esami di laboratorio	16
b3. Esami strumentali	19
b4. Diagnosi differenziale	19
c. Criteri terapeutici	21
c1. Terapie mediche	21
c2. Interventi chirurgici	23
c3. Piano riabilitativo	23
d. Monitoraggio	24
3. Aspetti Assistenziali	25
4. Offerte Assistenziali Regione Piemonte e Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)	27
5. Laboratori di diagnostica avanzata	27
6. Bibliografia	28
ALLEGATO 1 - FLOW CHART DIAGNOSTICA PER LA MALATTIA DI NIEMANN-PICK	30

1. Introduzione

a. Definizione

Con malattia di Niemann-Pick si intende un gruppo eterogeneo di malattie lisosomiali a eredità autosomica recessiva caratterizzate da accumulo di lipidi nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale a livello della milza, del fegato, dei polmoni, del midollo osseo e del sistema nervoso centrale (SNC).

Il difetto genetico molecolare permette di distinguere due diversi tipi di malattia: la malattia di Niemann-Pick di tipo A e B e la malattia di Niemann-Pick di tipo C e D. La prima è afferente al gruppo delle sfingolipidosi ed è determinata dal deficit dell'enzima lisosomiale sfingomielinasi acida, codificato dal gene SMPD1. Con malattia di Niemann-Pick di tipo C e D si identifica invece una patologia da accumulo di lipidi determinata da deficit del trasporto intracellulare di colesterolo e legata al gene NPC. A questi si aggiunge il tipo E caratterizzato dall'aver un esordio in età adulta, ma di cui sono descritti pochissimi casi.

Il tipo A e il tipo B sono fenotipi differenti, rispettivamente più e meno grave, della medesima malattia, determinati da mutazioni del gene SMPD1, locus 11p15.4, che causano un difetto dell'enzima sfingomielinasi acida.

Il tipo A (OMIM 257200, forma classica infantile) si manifesta all'età di 6-12 mesi con epatosplenomegalia, ritardo di crescita e progressivo deterioramento neurologico che causano *exitus* in età infantile.

Il tipo B (OMIM 607616, forma non-neuropatica) si manifesta durante l'infanzia con epatosplenomegalia di grado variabile, ritardo della crescita e infezioni delle vie aeree ricorrenti spesso associate alla presenza di infiltrati polmonari. In questa forma sono presenti, inoltre, elevati livelli di colesterolo, trigliceridi e piastrinopenia; generalmente il sistema nervoso centrale non è coinvolto. Gli individui affetti solitamente sopravvivono fino all'età adulta.

Il tipo C (OMIM 257220, forma neuropatica cronica), è dovuto a un deficit del trasporto intracellulare di colesterolo (gene NPC1, locus 18q11.q12; gene NPC2, locus 14q24,3) ed è a sua volta suddiviso, a seconda dell'età di insorgenza, nelle seguenti forme:

- neonatale;
- viscerale-neurodegenerativa della prima infanzia (<2 anni);
- neurodegenerativa tardivo-infantile (2-6 anni);
- giovanile (6-15 anni);
- psichiatrico-neurodegenerativa dell'adulto (> 15 anni).

Le manifestazioni cliniche comprendono grave epatopatia, difficoltà respiratoria, ritardo neuro-psicomotorio, crisi epilettiche, distonia, incoordinazione motoria, problemi nell'alimentazione e inabilità ai movimenti oculari in verticale.

Il tipo D (OMIM 607623, variante Nuova Scozia) è una variante allelica del tipo C estremamente rara (gene NPC1, locus 18q11.2) che comporta un difetto nel trasporto del colesterolo tra le cellule cerebrali ed è molto simile dal punto di vista fenotipico al tipo C.

Il tipo E rappresenta una forma non neuropatica poco conosciuta a esordio nell'età adulta. La prevalenza non è nota e sono stati descritti solo pochi casi. La malattia si associa a splenomegalia e trombocitopenia. Data l'estrema rarità del tipo D ed E, descriveremo essenzialmente i tipo A, B e C.

b. Epidemiologia

La malattia di Niemann-Pick (NPD) tipo A e tipo B risulta essere a distribuzione panetnica (entrambe hanno un'incidenza di circa 1:250.000 nella popolazione generale) (1), pur presentando ambedue un'incidenza relativamente più alta nella popolazione degli ebrei Ashkenaziti (approssimativamente 1:40.000 in Europa Centrale ed Orientale).

Per quanto riguarda la Niemann-Pick tipo C, studi retrospettivi hanno riportato un'incidenza annuale che varia tra 0.25 e 2.20 per 100.000 nati vivi e in Europa occidentale la prevalenza è stata stimata essere (in base a diagnosi effettuate nell'arco di un periodo di 15 anni) di 1:130.000. A causa di una migliore consapevolezza e di migliori metodi diagnostici, negli ultimi cinque anni è stata diagnosticata una percentuale significativamente più elevata di casi a insorgenza nell'età adulta.

Anche se generalmente si ritiene che la patologia si verifichi con una frequenza simile in tutto il mondo, è stato dimostrato che è in realtà più comune in alcuni isolati genetici, quali la popolazione francese acadiana della Nuova Scozia (Quebec) dove è stata descritta un'incidenza di 1:10.000 (2). Tuttavia, la prevalenza della malattia è probabilmente sottostimata, in particolare nei più giovani, a causa delle differenti modalità di presentazione clinica e dell'alto tasso di mortalità infantile.

Circa il 40% dei pazienti la malattia di NP-C viene diagnosticata prima dei 6 anni di età, 21% tra 6-11 anni e 39% a 12 anni o successivamente (3).

c. Eziologia e patogenesi

NPD Tipo A e tipo B

I tipi A e B della malattia di Niemann-Pick, entrambi ereditati con modalità autosomica recessiva, sono dovuti a un deficit della sfingomielinasi acida, un enzima lisosomiale codificato dal gene SMPD1, localizzato sul cromosoma 11 (locus 11p15.4). Questa regione del cromosoma 11 è un *hot spot* per l'imprinting all'interno del genoma umano e studi hanno dimostrato che viene espresso preferenzialmente dal cromosoma materno. Il coinvolgimento clinico dipende in parte dal tipo di mutazioni ereditate e a oggi sono note oltre 180 mutazioni. Analogamente a un altro disturbo da accumulo sfingolipidico (malattia di Gaucher), le varianti genetiche all'interno di SMPD1, incluse alcune mutazioni che causano NPD di tipo A e B, sono state recentemente identificate come fattori di rischio per lo sviluppo della malattia di Parkinson.

La sfingomielinasi acida (ASM) catalizza la scissione idrolitica della sfingomielina nei lisosomi, producendo fosfocolina e ceramide. All'interno dei lisosomi l'ASM interagisce con altre idrolasi lipidiche e svolge una funzione di pulizia essenziale a mantenere una corretta omeostasi sfingolipidica partecipando al turnover della membrana.

Il principale lipide che si accumula nella NPD tipo A e B è la sfingomielina (ceramide-fosfocolina), un componente delle membrane cellulari, degli organelli subcellulari e il

principale fosfolipide della guaina mielinica. Oltre alla sfingomielinina, sono comuni anche livelli elevati di bis (monoacilglicerolo) fosfato (BMP) e lisosfingomielinina (sfingosinfosfocolina). Anche il colesterolo, il glucocerebroside, il lattosilceramide e i gangliosidi, in particolare il GM3, sono elevati, ma non tanto quanto nel NPD di tipo C.

Il sistema dei monociti-macrofagi è quello più coinvolto nella patologia e tali cellule infarcite di materiale lipidico non metabolizzato vengono istologicamente definite *cellule schiumose* o *cellule di Niemann-Pick*. Simili cellule possono però anche essere ritrovate nelle gangliosidosi GM1 e GM2, nella malattia di Wolman, nella malattia di Farber e nella malattia da accumulo degli esteri del colesterolo.

Essendo principalmente coinvolto il sistema monocito-macrofagico, ne consegue che gli organi primariamente interessati in tutti i pazienti con deficit di ASM sono la milza, il fegato, il midollo osseo, il polmone ed in alcuni casi il sistema nervoso centrale (4).

Per questo motivo i pazienti con NPD presentano spesso anomalie ematologiche e ematochimiche. Ad esempio, le piastrine basse sono un riscontro comune nella malattia (5), così come la combinazione di colesterolo HDL molto basso, colesterolo LDL e trigliceridi alti (5).

Anormalità nella crescita sono frequenti nei bambini e possono essere dovute ad anomalie nella via di segnalazione dell'IGF-1. È da notare inoltre, che molti pazienti presentano dolori articolari e ossei e può esserci anche una maggiore incidenza di fratture.

L'attività enzimatica residua della sfingomielinasi misurata su leucociti o fibroblasti varia da una totale assenza o livelli comunque inferiori al 5% nel tipo A, a livelli decisamente più elevati nel tipo B, nonostante esista tra le due forme una certa sovrapposizione.

La deposizione progressiva di sfingomielinina determina le manifestazioni sistemiche cliniche dei pazienti, ma i meccanismi alla base del danno al SNC non sono ancora completamente chiariti.

NPD Tipo C

La malattia di Niemann-Pick tipo C è una patologia trasmessa a carattere autosomico recessivo progressiva e invalidante, causata da mutazioni nel gene NPC1 o NPC2, che codificano per due proteine che interagiscono (4). Il tipo D è una variante allelica del tipo C.

Studi di complementazione hanno dimostrato l'esistenza di due gruppi distinti per quanto riguarda NPD tipo C: in circa il 95% dei pazienti il difetto molecolare primitivo risiede nel braccio lungo del cromosoma 18 tra la posizione 11 e 12 (18q11.q12), e quindi corrispondente con il gene NPC1 (oltre 250 mutazioni note), codificante per una proteina transmembrana dei compartimenti endosomiale e lisosomiale; in una minore percentuale di casi, invece, risulta essere coinvolto un secondo gene, NPC2, localizzato sul cromosoma 14q24.3 e codificante per una proteina di legame del colesterolo, solubile, di piccole dimensioni e anch'essa localizzata a livello endosomiale/lisosomiale. Si conoscono più di 15 mutazioni del gene NPC2.

Le proteine NPC1 e NPC2 sembrano interagire a livello endolisosomiale per facilitare il trasporto intracellulare del colesterolo e di altre molecole, ma la loro esatta funzione non è ancora stata identificata.

Qualunque sia il gene mutato, dal difetto di una di queste proteine scaturisce un deficit nel processamento e nell'utilizzo del colesterolo esogeno (LDL), che si traduce nell'accumulo

lisosomiale in eccesso di colesterolo non esterificato, sfingomieline, fosfolipidi e glicolipidi a livello epatico e splenico e di glicolipidi a livello del sistema nervoso centrale (principale organo bersaglio della malattia), dando inizio ad una cascata patologica che comprende un ritardato innesco delle reazioni di omeostasi del colesterolo, la carente produzione di ossisterolo, il metabolismo anomalo della sfingosina, la neuro-infiammazione e l'induzione del processo di apoptosi (6).

Lo spettro clinico della malattia varia da un disturbo a insorgenza neonatale spesso letale a una malattia neurodegenerativa cronica a insorgenza nell'adulto.

L'età di insorgenza dei primi sintomi neurologici può aiutare a prevedere la gravità della malattia e influenza l'aspettativa di vita (4).

d. Manifestazioni cliniche

NPD Tipo A

La gravidanza, il travaglio, e il parto sono in genere regolari e i neonati affetti risultano spesso normali alla nascita anche se sono descritti casi di idrope fetale non immune. Talvolta il periodo neonatale può essere complicato da ittero prolungato.

La maggior parte dei bambini affetti da NPD di tipo A viene diagnosticata nei primi 6 mesi di vita per la comparsa di addome globoso con epatosplenomegalia all'esame obiettivo e per la presenza di alterazioni neurologiche. Può essere anche presente una lieve linfoadenomegalia. Più tardivamente possono manifestarsi una lieve anemia microcitica, che può rispondere al trattamento con supplementi di ferro e una riduzione della conta piastrinica.

Sebbene l'ipotonia possa essere evidente entro i primi mesi di vita, lo sviluppo di solito progredisce normalmente fino a circa 6 mesi di età. Oltre all'ipotonia e alla debolezza muscolare, un segno neurologico che si manifesta precocemente è rappresentato dalla difficoltà nell'alimentazione, complicato frequentemente da vomito e stipsi cronica. A causa di ciò, i bambini affetti presentano anche un deficit di crescita staturale-ponderale.

Il ritardo psicomotorio diventa evidente verso i 6 mesi di età, i riflessi tendinei profondi sono ridotti o assenti, e vi è una progressiva regressione delle tappe di sviluppo acquisite. La maggior parte dei pazienti non sviluppa mai la capacità di stare seduto in modo indipendente. L'ipotonia peggiora durante questo periodo e i bambini diventano meno interattivi. Lo scarso accrescimento peggiora ulteriormente poiché i bambini colpiti non sono in grado di consumare calorie sufficienti a causa dell'ipotonia, della suzione inefficace e della compressione dello stomaco per l'epatosplenomegalia.

Con l'aumentare dell'età la perdita delle funzioni motorie e il deterioramento intellettivo diventano progressivamente invalidanti. In seguito, si manifestano spasticità e rigidità e progressiva perdita di contatto con l'ambiente che li circonda. Le crisi epilettiche sono rare.

La maggior parte dei pazienti con NPD di tipo A hanno difficoltà respiratorie modeste durante il primo anno di vita, anche se possono presentare episodi ripetuti di bronchite e polmoniti ricorrenti o *ab ingestis*. La radiografia del torace può evidenziare un'infiltrazione alveolare con un aspetto uniforme, diffusamente reticolare o finemente nodulare dei polmoni. La funzionalità cardiaca solitamente è normale. L'esame del *fundus oculi* condotto durante il primo o il secondo anno di vita, evidenzia una macchia rosso ciliegia sulla macula in circa il

50% dei casi. Talvolta si osservano macchie grigie, dall'aspetto granulare. L'elettroretinogramma è alterato e gli accumuli lipidici possono determinare opacizzazione corneale e retinica; la compromissione visiva risulta comunque rara. La cute dei pazienti con malattia di tipo A può avere un colorito ocra o giallastro. In alcuni pazienti possono anche essere osservati xantomi, spesso localizzati al volto o agli arti superiori. L'interessamento delle ossa è modesto, considerando la massiva infiltrazione di cellule di Niemann-Pick nel midollo. L'osteoporosi è frequente, probabilmente dovuta all'infiltrazione midollare e alla scarsa nutrizione. L'età ossea e i livelli di calcio e di fosforo sono normali.

La maggior parte dei pazienti muore prima dei 2-3 anni, spesso per insufficienza respiratoria a seguito di infezione polmonare.

NPD Tipo B

Rispetto al tipo A, la presentazione clinica, l'età di insorgenza e il decorso della malattia in questi pazienti è molto variabile.

Il segno più costante è rappresentato dall'epatosplenomegalia talvolta associata a segni di interessamento polmonare. Nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene nella prima infanzia o durante l'adolescenza, quando l'aumento di volume del fegato e/o della milza viene rilevato durante una visita di routine. In genere l'epatosplenomegalia è ben evidente durante l'infanzia; tuttavia, con la crescita staturale, la prominente dell'addome diventa meno pronunciata. Nei pazienti affetti da forme di malattia meno grave, la splenomegalia può non venire notata fino all'età adulta e le manifestazioni di malattia possono essere minime.

I bambini presentano spesso un ritardo di crescita, in particolare staturale, che è associato a un'età ossea ritardata. Anche l'inizio della pubertà è spesso ritardato di diversi anni. Altre manifestazioni comuni di malattia includono affaticamento, dolore alle ossa, alle articolazioni e osteopenia.

Al momento della diagnosi solitamente i pazienti presentano un interessamento polmonare modesto, caratterizzato da un'infiltrazione reticolare diffusa o finemente nodulare del polmone, visibile alla radiografia del torace. La ridotta diffusione polmonare, dovuta all'infiltrazione alveolare, si può manifestare durante l'infanzia e si aggrava progressivamente con l'età determinando una pneumopatia di tipo restrittivo e anormale capacità di diffusione dell'ossigeno con dispnea da sforzo. Il coinvolgimento polmonare può secondariamente determinare l'insorgenza di cuore polmonare.

Le infezioni delle vie aeree sono frequenti e possono verificarsi broncopolmoniti a esito fatale. Per contro, pazienti con forme gravi di malattia possono avere anche un interessamento del fegato determinante cirrosi, ipertensione portale e ascite.

Trombocitopenia e leucopenia in genere peggiorano nel tempo, spesso a causa di ipersplenismo secondario.

Generalmente i pazienti non presentano interessamento neurologico e il quoziente intellettivo è nei limiti di norma. Tuttavia, sono stati descritti alcuni casi di pazienti con atassia cerebellare, difficoltà di apprendimento e grave ritardo motorio che si associano a manifestazioni sistemiche più gravi.

Raramente può essere presente una macchia rosso-ciliegia a livello della macula.

Alcuni pazienti con NPD di tipo B possono sviluppare significative complicazioni potenzialmente letali della loro malattia, tra cui insufficienza epatica, emorragia, dipendenza

da ossigeno, infezioni polmonari e rottura splenica. Le cause più comuni di morbilità e mortalità correlate alla malattia sono l'insufficienza respiratoria ed epatica.

NPD Tipo C

La malattia di Niemann-Pick di tipo C rappresenta una patologia di tipo neuro-viscerale che si manifesta con uno spettro clinico differente a seconda dell'età d'insorgenza e, per tale motivo, risulta di difficile diagnosi. La presentazione clinica classica riguarda il 50-60% dei casi, ma sono state descritte numerose altre possibili modalità di presentazione, con diversa storia naturale. Il quadro clinico è, pertanto, estremamente eterogeneo, così come l'età d'insorgenza. Tanto più precocemente insorgono i primi segni di malattia, tanto più rapida e grave è la sua progressione. Le manifestazioni sono soprattutto epatiche, neurologiche e psichiatriche e possono essere suddivise in 4 fasce d'età principali (Tabella 1).

Nella forma pre-perinatale (età d'insorgenza inferiore a 2 mesi) il principale organo coinvolto è il fegato con comparsa di ittero colestatico prolungato, epatosplenomegalia e, in alcuni casi, insufficienza epatica acuta, con o senza malattia polmonare. Nella maggior parte dei casi, l'ittero si risolve spontaneamente entro 3-4 mesi, mentre l'organomegalia persiste in misura variabile. I sintomi neurologici si sviluppano più tardivamente, ma in circa il 10% dei casi si verifica un'insufficienza epatica terminale senza sintomatologia neurologica. In circa l'8-9% dei casi, le manifestazioni epatiche possono evolvere rapidamente in insufficienza epatica acuta e/o multiorgano e successivamente portare alla morte entro 6 mesi.

In alcuni casi la presentazione iniziale può essere ascite con idrope fetale non immune.

Nella forma infantile grave (insorgenza da 2 mesi a meno di 2 anni) il quadro neurologico è preponderante con presenza di ritardo dello sviluppo psicomotorio e ipotonia (seguita da disturbi piramidali).

L'ipotonia può essere di origine centrale o periferica. La capacità di comunicazione è inizialmente ben conservata, mentre l'oftalmoplegia verticale sopranucleare può essere presente, ma è difficile da riconoscere. L'epatosplenomegalia, spesso rilevata e di solito a regressione spontanea col tempo, è un segno molto frequente (si manifesta nell'85-90% dei casi) e spesso isolato fino alla comparsa dei sintomi neurologici. La splenomegalia isolata è stata osservata solo in pochissimi soggetti adulti.

Nella forma tardivo infantile (da 2 a meno di 6 anni) i disturbi della deambulazione, della coordinazione e le alterazioni delle capacità motorie sono sempre presenti. Vi può essere un ritardo del linguaggio e, a una accurata anamnesi, spesso emerge una storia di colestasi neonatale e visceromegalia variabile. L'oftalmoplegia verticale sopranucleare è in genere presente, ma spesso non è riconosciuta. I primi sintomi possono essere la cataplessia gelastica (talvolta associata a narcolessia), scatenata da stress emotivo (compreso il riso), e la sordità sensoriale. L'epilessia è abbastanza frequente.

La forma giovanile (da 6 a 15 anni) è la presentazione più frequente di NPC e si manifesta come compromissione cognitiva (ritardo mentale, difficoltà linguistiche e di apprendimento), problemi di coordinazione (goffaggine, cadute frequenti, atassia progressiva e distonia) e oftalmoplegia verticale sopranucleare.

L'insorgenza nell'età adulta (maggiore di 15 anni) varia significativamente per l'età di comparsa dei primi sintomi. Lo sviluppo iniziale è spesso del tutto normale. La presentazione tipica è caratterizzata da una storia di atassia o distonia progressiva e/o declino cognitivo e/o

sintomi psicotici atipici, spesso associati alla paralisi dello sguardo verticale all'esame clinico. Altri sintomi segnalati quali disartria e disfagia sono molto frequenti, ma si verificano in seguito. Alcuni pazienti possono presentare sintomi antecedenti di anni l'insorgenza della malattia neurodegenerativa cronica come epatomegalia e/o splenomegalia con remissione spontanea durante l'infanzia, disturbi dell'apprendimento e difetti dell'udito. Il bambino può andare incontro a cadute frequenti ed essere considerato maldestro, prima che compaia una vera e propria atassia e che questa sia riconosciuta. Possono anche essere notati ammiccamento degli occhi e movimenti di spinta della testa nel tentativo di guardare verso l'alto. La cataplessia può comparire in questo momento con manifestazioni subdole, come il ciondolamento della testa, o drammatiche, come il collasso atonico con conseguenti lesioni. Il deterioramento cognitivo si verifica invariabilmente e i pazienti tendono a sviluppare una malattia psichiatrica che coesiste con le manifestazioni neurologiche.

L'evoluzione è caratterizzata dal peggioramento dei sintomi neurologici con comparsa di sintomi piramidali o di disfagia progressiva.

La distonia si manifesta anzitutto con l'assunzione di una particolare posizione delle mani o dei piedi durante la camminata o la corsa e progressivamente diventa generalizzata.

Crisi epilettiche parziali, generalizzate o miste possono iniziare durante l'infanzia o successivamente.

Il bambino è affetto da disabilità fisica e intellettiva ingravescente durante la tarda infanzia e l'adolescenza, infine diventa costretto sulla sedia a rotelle e incapace di proseguire gli studi.

I disturbi psichici, incluse le psicosi, possono manifestarsi in coincidenza con l'inizio delle pubertà. Tra i disturbi osservati vi sono allucinazioni visive o uditive, pensieri interpretativi, sindromi depressive, disturbi del comportamento e aggressività, che generalmente anticipano di molti anni la comparsa di un quadro di demenza, di atassia e di distonia.

Segni caratteristici della malattia sono considerati la paralisi verticale sopranucleare dello sguardo e l'atassia, anche se non tutti i pazienti presentano questa sintomatologia.

Il ritardo diagnostico è comune, ma è ridotto al minimo se viene identificata la caratteristica oftalmoplegia. Tuttavia, tale segno clinico potrebbe non essere presente se i pazienti vengono esaminati nelle prime fasi del decorso della malattia e la sua assenza non dovrebbe escludere in ogni caso la diagnosi.

TABELLA 1: RIEPILOGO SEGNI E SINTOMI CLINICI, PER ETÀ DI INSORGENZA

ETÀ DI ESORDIO	MANIFESTAZIONI SISTEMICHE	MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE
Pre-perinatale (< 2 mesi)	Ascite / idrope fetali Epatosplenomegalia Ittero colestatico Trombocitopenia Malattia polmonare Insufficienza epatica Scarso accrescimento	Ipotonia
Infantile grave (2 mesi - 2 anni)	Epatosplenomegalia o splenomegalia (isolata o con manifestazioni neurologiche) Ittero neonatale prolungato	Ipotonia centrale Ritardo nelle acquisizioni e linguaggio Disfagia Spasticità Oftalmoplegia
Tardivo infantile (da 2 a 6 anni)	Epatosplenomegalia o splenomegalia (isolata o con manifestazioni neurologiche) Storia di ittero colestatico neonatale prolungato	Ritardo / regressione Ritardo del linguaggio Goffaggine, cadute frequenti, Atassia progressiva, distonia, disartria, disfagia, Convulsioni (parziali / generalizzate) Cataplessia Oftalmoplegia Perdita dell'udito
Giovanile (da 6 a 15 anni)	Epatosplenomegalia o splenomegalia (isolata o con manifestazioni neurologiche; spesso non presente)	Scarso rendimento scolastico, difficoltà di apprendimento Perdita di abilità linguistiche Cadute frequenti, goffaggine Atassia progressiva, disartria, distonia, dismetria, discinesia, disfagia Oftalmoplegia Convulsioni cataplessiche gelastiche Problemi comportamentali
Adulta (> 15 anni)	Splenomegalia (spesso non presente; isolato in casi molto rari)	Declino cognitivo, demenza, difficoltà di apprendimento Segni psichiatrici: schizofrenia (psicosi), depressione. Goffaggine, sintomi motori progressivi, tremore, atassia, distonia / discinesia, disartria, disfagia, oftalmoplegia

e. Prognosi

Il tipo A è una malattia molto grave, che generalmente porta a morte all'età di 2 o 3 anni. I pazienti con malattia tipo B possono vivere fino all'età adulta, con un grado di compromissione variabile. Un bambino con la forma di tipo C a esordio infantile non raggiunge in genere l'età scolare, coloro che invece iniziano a manifestare sintomi dopo l'età scolare possono vivere fino all'adolescenza e in alcuni casi anche superare i 30 anni. Nelle forme adulte, oggi più frequenti, la sopravvivenza può raggiungere anche la sesta/settima decade di vita. Si tratta di pazienti la cui diagnosi avviene tra i 40 e i 60 anni e che possono essere erroneamente inquadrati in un primo tempo come *early Alzheimer*.

2. II PDTA

a. Criteri di ingresso

Questo PDTA si rivolge a tutti i pazienti con segni e sintomi sospetti per NPD, o con familiarità da indagare, nati in regione Piemonte o che si rivolgono ai Presidi Piemontesi provenienti da altre Regioni. Può essere necessario fornire counseling genetico per i familiari del paziente. I segni clinici di presentazione che possono indicare i criteri di ingresso sono riassunti nella Tabella 2.

TABELLA 2: SEGNI CLINICI E SINTOMI SOSPETTI

TIPO A	TIPO B	TIPO C
Ittero prolungato	Infezioni respiratorie ricorrenti	Perdita delle capacità acquisite
Addome globoso	Dispnea da sforzo	Disartria, Cataplessia, Atassia, Distonia
Epatosplenomegalia	Epatosplenomegalia	Epatosplenomegalia
Difficoltà di alimentazione	Atassia cerebellare (rara)	Episodi critici
Ipotonia, poi spasticità	Pancitopenia	Distonia
Regressione delle tappe di sviluppo psicomotorio		Paralisi dello sguardo verticale
Macchia rosso ciliegia maculare		Manifestazioni psichiatriche
Piastrinopenia		Demenza

b. Criteri di diagnosi

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara.

b1. Elementi clinici

NPD Tipo A e B

I pazienti con malattia di tipo A presentano epatosplenomegalia, problemi di alimentazione e difficoltà di crescita nella prima infanzia. L'organomegalia è evidenziabile nei primi mesi di

vita. L'interessamento neurologico può manifestarsi fra i 3 ed i 6 mesi di vita. Ritardi e/o perdita delle normali tappe evolutive dovrebbero indurre il medico a prendere in considerazione la malattia di Niemann-Pick nella diagnosi differenziale. Circa il 50% dei pazienti tipo A ha macchie di colore rosso-ciliegia sulla macula.

Nei pazienti con malattia di tipo B, la splenomegalia è generalmente la prima manifestazione evidente di malattia. L'aumento di volume della milza si nota nella prima infanzia; comunque, nelle forme molto lievi, esso può essere minimo e non essere notato fino all'adolescenza o all'età adulta. Le infezioni respiratorie ricorrenti sono molto frequenti nel tipo B.

I casi sospetti dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione dell'assetto enzimatico dei leucociti del sangue periferico o dei fibroblasti per la conferma della diagnosi clinica.

Incidentalmente la massiva infiltrazione negli aspirati midollari di cellule di Niemann-Pick nei tipi A e B (ma anche nei tipi C e D) può rappresentare un'ulteriore conferma diagnostica.

NPD Tipo C

La NPD-C deve essere presa in considerazione in neonati e bambini che presentino i seguenti segni e sintomi, variamente associati tra di loro:

- epatosplenomegalia
- ascite fetale
- infiltrati polmonari e insufficienza respiratoria
- ipotonia generalizzata
- parenti di primo grado di pazienti con diagnosi di Malattia di Niemann-Pick di tipo C.

La patologia va sospettata in bambini di età compresa tra i 2 ed i 15 anni quando siano presenti:

- perdita progressiva delle capacità motorie ed intellettive già acquisite
- paralisi sopranucleare dello sguardo verticale (VSGP)
- progressiva atassia
- disartria
- distonia
- episodi critici di natura epilettica e cataplessia
- epatosplenomegalia (in particolar modo nella prima infanzia)
- parenti di primo grado di pazienti con diagnosi di malattia di Niemann-Pick di tipo C.

Negli adolescenti ed in età adulta, devono essere considerati sintomi di allerta per indirizzare la diagnosi verso la NPC:

- sintomi psichiatrici da causa sconosciuta (allucinazioni, disturbi del comportamento ed aggressività, sintomatologia depressiva)
- paralisi sopranucleare dello sguardo verticale
- atassia
- distonia
- parenti di primo grado di pazienti con diagnosi di malattia di Niemann-Pick di tipo C.

Gli studi di *imaging* e neurofisiologici non sono specifici. Recentemente è stato sviluppato un algoritmo diagnostico (*Suspicion Index di Wjiburg*) che può fornire un valido aiuto per

identificare i pazienti da sottoporre ad indagini diagnostiche specifiche per la diagnosi di NPD di tipo C (7).

b2. Esami di laboratorio

Diagnosi biochimica

I test di laboratorio di primo livello sono generalmente normali nel tipo C, ma potrebbero indicare ipersplenismo (piastrinopenia, pancitopenia) o ittero colestatico nel tipo A e nel tipo B.

L'attività serica elevata della chitotriosidasi è un marker scarsamente specifico (positivo anche nella malattia di Gaucher, nella sarcoidosi e in altre patologie).

Il profilo lipidico può essere alterato (calo dell'HDL costante con variabili anomalie delle LDL e dei trigliceridi, solitamente in aumento).

Diagnosi enzimatica e di laboratorio

NPD Tipo A e B

I tipi A e B di malattia sono identificati dalla presenza di attività marcatamente ridotta (1-10%) di sfingomielinasi nei leucociti periferici, nei fibroblasti e/o nei linfociti (8).

Al contrario, i pazienti tipo C e D hanno attività solo lievemente ridotta di sfingomielinasi.

I pazienti tipo B possono avere livelli leggermente superiori di attività enzimatica residua rispetto ai pazienti tipo A, ma tale modalità non risulta attendibile per predire la gravità del fenotipo.

Oltre ai test *in vitro* sono stati messi a punto vari metodi per la determinazione dell'attività enzimatica *in situ*, con risultati sovrapponibili a quelli *in vitro*. Anche se sono stati riportati casi in cui è avvenuta con successo l'identificazione dei portatori della malattia sulla base di tali test, si raccomanda l'esecuzione di test molecolari.

L'esame istologico su altre biopsie tissutali (midollo osseo e fegato), che prima dell'identificazione del difetto enzimatico era necessario per porre diagnosi, è oggi considerato solo un utile complemento diagnostico, la cui necessità è da valutarsi in base alla clinica.

NPD Tipo C

La diagnosi definitiva di NPD-C richiede la dimostrazione dell'anomalia nel metabolismo del colesterolo intracellulare. A questo scopo il test alla filipina con colture di fibroblasti prelevati tramite biopsie cutanee è stato il primo a essere impiegato (9). Il test prevede l'aggiunta al campione di un carico di colesterolo e la colorazione con filipina che, in caso di positività, mostrerà i pattern di deficit globale (vescicole perinucleari replete di colesterolo, fortemente fluorescenti) o parziale (quadro intermedio) (10-12).

Grazie all'avvento delle tecnologie in tandem-massa è stato possibile identificare nuovi marcatori per la diagnosi precoce, utilizzati attualmente come test di screening, esami diagnostici di prima linea per la diagnosi di malattia di Niemann Pick (12).

Gli ossisteroli (prodotti di ossidazione del colesterolo) coestan-3 β , 5 α , 6 β -triolo (C-triolo) e 7-chetocholesterol (7-KC) sono marker di malattia ormai ben consolidati e accessibili ai clinici (analizzabili in oltre 30 laboratori clinici in tutto il mondo). Entrambi sono marcatori sensibili

di NP-C, sebbene il C-triol sia più specifico (13,14). Le principali limitazioni all'impiego di questi marcatori sono rappresentate dal fatto che sono stati riportati valori elevati di questi marcatori in altri disturbi metabolici, in particolare nella carenza di sfingomielinasi acida, nella carenza della lipasi acida lisosomiale, in misura minore, nella xantomatosi cerebrotendinea e nella sindrome di Smith Lemli Opitz; inoltre vi è un certo grado di sovrapposizione tra i portatori e i pazienti, che deve portare all'esecuzione di ulteriori test di conferma (12).

Nei casi di colestasi invece, si raccomanda l'impiego del dosaggio degli acidi biliari plasmatici, in particolare del 3β , 5α , 6β -triidrossi-cholanoil-glicina, rilevabili nel plasma e nel dried blood spot. Tuttavia, tale test pur essendo molto sensibile e specifico viene attualmente eseguito in pochi laboratori, soprattutto per scopi di ricerca (15,16).

Diagnosi molecolare

NPD Tipo A e B

L'ASM è prodotto da un singolo gene (SMPD1) situato all'interno della regione cromosomica 11p15.4. Questa regione del cromosoma 11 è un hotspot per l'imprinting all'interno del genoma umano e studi hanno dimostrato che il gene SMPD1 viene espresso preferenzialmente dal cromosoma materno (cioè soggetto a imprinting paternamente). Il grado di coinvolgimento clinico dipende in gran parte dal tipo di mutazioni ereditate, tuttavia, poiché il gene è soggetto a imprinting, i fenotipi possono anche essere dovuti, almeno in parte, all'ereditarietà di mutazioni specifiche sugli alleli materni rispetto a quelli paterni. È interessante notare che risultati clinici e di laboratorio anomali sono stati riportati in individui eterozigoti portatori di una sola mutazione SMPD1, che potrebbe essere dovuto all'aver ereditato una singola, "grave" mutazione sul cromosoma materno espresso preferenzialmente.

Ad oggi, sono note oltre 180 mutazioni che includono mutazioni puntiformi, piccole delezioni e anomalie di giunzione. Diversi polimorfismi sono stati trovati anche all'interno del gene SMPD1 di individui normali, incluso un numero variabile di nucleotidi ripetuti all'interno della regione che codificano il peptide del segnale ASM, i cui effetti non sono completamente noti. Inoltre, analogamente ad un altro disturbo da accumulo sfingolipidico (malattia di Gaucher), le varianti genetiche all'interno di SMPD1, incluse alcune mutazioni che causano NPD di tipo A e B, sono state recentemente identificate come fattori di rischio per lo sviluppo della malattia di Parkinson.

Poiché tre mutazioni risultano essere i comuni responsabili di oltre il 90% dei casi di NPD tipo A nella popolazione ebraica ashkenazita, la diagnosi molecolare potrebbe risultare relativamente semplice in questo gruppo etnico.

NPD Tipo C

Con le attuali metodiche, la diagnosi molecolare diretta non è semplice e può essere fuorviante, a meno che non sia effettuata in popolazioni selezionate, in quanto una piccola percentuale di alleli mutati non è stata identificata nei pazienti comprovati. La segregazione degli alleli dovrebbe essere confermata nei genitori. Ad oggi, sono state riportate circa 700 variabili NPC1, tra cui circa 420 considerate patologiche, con solo un numero limitato di mutazioni comuni (p.I1061T, p.P1007A) o ricorrenti (spesso in alcune popolazioni).

Lo studio genetico-molecolare è comunque indicato per confermare la diagnosi ed è l'unico metodo disponibile per l'identificazione dei consanguinei portatori ed è l'esame principale per la diagnosi prenatale (12).

Diagnosi prenatale

NPD Tipo A e B

Per le coppie a rischio per NPD, che desiderino una gravidanza, è indicata l'esecuzione di una consulenza genetica pre-concezionale dove possono essere chiariti le caratteristiche e i limiti della diagnosi prenatale, valutata l'indicazione alla diagnosi.

La diagnosi prenatale può essere realizzata attraverso la misurazione dell'attività di sfiingomielinasi in cellule amniotiche in coltura o in villi coriali. Nelle famiglie in cui viene identificata una specifica mutazione, l'analisi molecolare delle cellule fetali può portare alla diagnosi specifica o servire da test di conferma.

NPD Tipo C

La scoperta delle mutazioni renderà possibile la diagnosi prenatale in quelle famiglie chiamate "varianti", nelle quali i test biochimici non risultano attendibili. In altre famiglie, sarà possibile la diagnosi prenatale utilizzando i villi coriali. Le analisi delle mutazioni permetteranno anche l'identificazione degli eterozigoti nelle famiglie dei soggetti studiati.

b3. Esami strumentali

L'ecografia addominale documenta l'epatosplenomegalia.

L'esame del *fundus oculi* può evidenziare la macchia rosso ciliegia a livello maculare nel tipo A e, raramente, nel tipo B (5).

La radiografia e la tomografia computerizzata (TC) del torace possono documentare la presenza di infiltrazione alveolare polmonare, caratteristiche del tipo B.

Nelle forme neuropatiche le indagini neuroradiologiche (TC, risonanza magnetica nucleare/RMN) mostrano generalmente atrofia aspecifica della corticale cerebrale e/o cerebellare o, nelle forme severe, alterazioni della sostanza bianca. Queste indagini forniscono informazioni variabili e non specifiche. Nei pazienti affetti da NPD tipo C questi esami documentano volumi alterati del cervelletto che correlano con il grado di atassia e con la funzione oculo-motoria (17 da 54 LG).

Le indagini radiografiche dello scheletro possono evidenziare osteoporosi nel tipo A.

L'audiometria e/o i potenziali evocati uditivi (PEU), possono mostrare un'ipoacusia neurosensoriale.

b4. Diagnosi differenziale

Poiché le principali presentazioni cliniche sono rappresentate da forme neuro-viscerali e forme fruste in cui il SNC è risparmiato, queste patologie possono entrare in diagnosi differenziale con tutte le cause di organomegalia isolata e con patologie interessanti il SNC. Conseguentemente la diagnostica differenziale comprende:

- 1) epatopatie associate a splenomegalia (sporadiche o genetiche);
- 2) atassia cerebellare (post-infettiva, neoplastica, malformativa, traumatica, sindromica, metabolica, farmacologica e alcool-mediata, nonché la sclerosi multipla);
- 3) malattie neurologiche piramidali ed extrapiramidali, cataplessia, narcolessia, disturbi del movimento oculare;
- 4) ritardo di acquisizione e regressione nelle tappe di sviluppo psicomotorio, difficoltà scolastiche;
- 5) disturbi psichiatrici;
- 6) sindrome da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD) e disturbi del comportamento.

c. Criteri terapeutici

c1. Terapie mediche

NPD Tipo A e B

Attualmente non esiste un trattamento specifico per la malattia di Niemann-Pick (4,12).

Il trapianto di midollo osseo (BMT) è stato eseguito in diversi pazienti affetti da NPD con deficit di ASM, documentando una riduzione delle dimensioni del fegato e della milza. L'effetto della BMT sul fenotipo neurologico dei pazienti con NPD di tipo A invece, non è stato adeguatamente dimostrato, sebbene questa procedura sia stata ampiamente studiata nel modello murino ASMKO. Tale procedura se eseguita nei topi in epoca neonatale dimostra alcuni effetti dal punto di vista del coinvolgimento sistemico, ma scarsi se non nulli risultati sul SNC.

Il trapianto di fegato ha avuto qualche successo ove realizzato in pazienti affetti da forme severe non neuropatiche, mentre il trapianto di cellule amniotiche in molti pazienti con malattia tipo B, è stato portato a termine senza o con poco successo.

Una novità è rappresentata dai promettenti studi sulla terapia enzimatica sostitutiva (ERT). La sfingomielinasi umana ricombinante (rhASM) inizialmente studiata e somministrata con successo nel modello murino di malattia, ha portato all'inizio di vari studi clinici per valutarne la sicurezza e l'efficacia terapeutica in pazienti senza coinvolgimento neurologico.

Dopo gli incoraggianti studi condotti sulla popolazione adulta, è attualmente in corso uno studio sulla popolazione pediatrica. Comunque, sulla base dell'esperienza nelle altre malattie lisosomiali, la ERT non ha alcuna efficacia sulle manifestazioni neurologiche della malattia in quanto non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (18).

NPD Tipo C

Il Miglustat, una molecola che agisce sulla riduzione del substrato, è l'unica terapia autorizzata nell'Unione Europea per il trattamento delle manifestazioni neurologiche dei pazienti con malattia NPC (4). In alcuni pazienti, è stato dimostrato che Miglustat interrompe o attenua la progressione della malattia (19).

Tale farmaco agisce come inibitore dell'enzima glucosilceramide, che è un enzima implicato nella prima tappa della sintesi di molti glicosfingolipidi. La dose raccomandata per il trattamento di pazienti adulti ed adolescenti è di 200 mg 3 volte al giorno, mentre per i bambini va modulata in base alla superficie corporea. Questa terapia deve essere prescritta e

seguita da medici esperti in questa patologia e il beneficio del trattamento con questo farmaco deve essere attentamente valutato per ogni individuo con un follow-up regolare. A causa della rarità della malattia, infatti, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo farmaco attualmente in commercio e sono tuttora in corso studi clinici atti a confermarne l'efficacia e a valutarne gli eventuali effetti collaterali (20-24). Aspetto molto importante è rappresentato dal sostegno ai pazienti e ai loro familiari attraverso la gestione dei sintomi (Tabella 3). In alcuni pazienti la distonia e i tremori rispondono ai farmaci anticolinergici e le crisi epilettiche possono essere controllate o ridotte nella loro frequenza utilizzando antiepilettici, almeno nella fase iniziale della malattia. Non sono tuttavia disponibili studi controllati sull'efficacia di tali trattamenti. La protriptilina, la clomipramina e modanafil sono efficaci nel controllare la cataplessia e nella gestione dei disturbi del sonno che accompagnano la malattia.

Fisioterapisti, logopedisti e terapisti occupazionali dovrebbero tutti essere coinvolti nella cura di questi pazienti.

TABELLA 3: TERAPIA SINTOMATOLOGICA

SINTOMI	TRATTAMENTI
Crisi epilettiche	Farmaci antiepilettici mirati sulla base della tipologia degli eventi critici prevalenti e del quadro elettroencefalografico
Cataplessia	Antidepressivi triciclici o psicostimolanti
Distonia e tremori	Anticolinergici, triesifenidile, benzodiazepine, tossina botulinica, GABA mimetici. Nei soggetti con psicosi evitare antipsicotici atipici (possono aggravare la distonia)
Disfagia	Trattamento secondo i protocolli nutrizionali correnti
Scialorrea	Atropina, iniezioni intraparotidiche/sottomandibolari di tossina botulinica, ioscina o glicopirroniobromide per via transdermica.
Disturbi del sonno (narcolessia, inversione del sonno, apnee ostruttive durante il sonno)	Melatonina, C-PAP.
Disturbi cognitivi	Terapia occupazionale e altre terapie di supporto

Disturbi psichiatrici	Antipsicotici atipici (evitare in caso di distonia), stabilizzatori dell'umore, SSRI.
Disturbi gastrointestinali	Terapia della stipsi. Loperamide nella diarrea indotta dal miglustat.
Disturbi respiratori	Broncodilatatori, fisioterapia respiratoria.

c2. Interventi chirurgici

Non esistono indicazioni specifiche in merito a un eventuale trattamento chirurgico.

c3. Piano riabilitativo

La riabilitazione dei soggetti con NPD rappresenta un aspetto fondamentale per la corretta gestione del paziente e dovrebbe prevedere piani diversi a seconda del tipo di patologia e dell'età del soggetto.

Occorrono interventi continuativi, volti a contenere menomazioni, disabilità, condizione di handicap e degrado funzionale.

Lo specialista potrà predisporre un "Progetto Riabilitativo Individuale" in linea con la normativa vigente.

È auspicabile che in linea con le indicazioni ministeriali il progetto riabilitativo coinvolga un'équipe multidisciplinare

Nella forma di tipo A, letale nei primi anni di vita, l'attenzione deve essere posta all'adeguato apporto nutrizionale e alla fisioterapia motoria per contrastare il progressivo deterioramento neuromotorio.

Nelle forme di tipo B e C ad esordio infantile, gli obiettivi sono il conseguimento delle tappe motorie dello sviluppo, l'acquisizione della postura seduta in autonomia e degli spostamenti, quando possibile raggiungendo la deambulazione, oppure grazie alla corretta prescrizione di ausili motori. Auspicabile un corretto sostegno psicologico ed educativo per i genitori, ed eventualmente un supporto psicologico per il bambino, soprattutto in prossimità dell'adolescenza, per affrontare problematiche della sfera emotiva, sessuale e sociale.

Nelle forme moderate, gli obiettivi riguardano un adeguato inserimento nella vita scolastica, sociale e lavorativa (Tabella 4).

TABELLA 4: INTERVENTI RIABILITATIVI

Tipo intervento	Indicazioni
Supporto psicologico	Aiuto nella integrazione sociale (scuola, lavoro, comunità) e nelle difficoltà relazionali intra-familiari
Logopedico	Disturbi della produzione del linguaggio
Psicomotorio	Ipotonia, ritardo motorio, ritardo mentale

Fisioterapico-motorio	Per contrastare la rigidità progressiva delle articolazioni
------------------------------	---

Collegamenti con strutture del territorio

Il paziente riceve la richiesta del certificato di esenzione per malattia rara e il piano terapeutico redatto da uno Specialista della rete malattie rare.

Se vi è indicazione, il fisiatra potrà stilare un piano riabilitativo (da effettuarsi possibilmente presso una struttura prossima al domicilio) e indicare eventuali ausili.

d. Monitoraggio

Indipendentemente dai singoli interventi di trattamento curativo e palliativo, che saranno monitorati diversamente secondo le necessità cliniche, il paziente affetto da NPD deve essere valutato periodicamente da un punto di vista multidisciplinare, per il fatto che la malattia è evolutiva.

Nella Tabella 5 sono riportati gli esami e le visite raccomandate con la loro rispettiva frequenza.

TABELLA 5: ELENCO ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Esame/ Procedura	Indicazioni
Esame emocromocitometrico con formula Dosaggio colesterolo totale e frazionato Analisi della funzionalità epatica	Ogni 6-12 mesi
Emogasanalisi	Ogni 12 mesi
Elettroliti e funzione renale	Ogni 12 mesi
Metabolismo del calcio e turnover osseo	Ogni 12 mesi
Ecografia addome	Ogni 12 mesi
Radiografia del torace	Ogni 12 mesi se patologica
Esame del fundus, potenziali evocati visivi (PEV)	Ogni 12 mesi
Mineralometria ossea computerizzata (MOC)	Ogni 48 mesi
RMN encefalo	Ogni 24 mesi, poi su base clinica
TC addome superiore	Sulla base di necessità cliniche
Esame audiometrico, PEU	Ogni 12 mesi se patologico
Elettroencefalogramma (EEG)	Sulla base di necessità cliniche
Elettrocardiogramma (ECG) Ecocardiogramma	Sulla base di necessità cliniche

3. Aspetti Assistenziali

Attivazione di percorsi di presa in carico del paziente cronico attraverso:

- coinvolgimento attivo del MMG o PLS;
- percorsi di continuità ospedale-territorio con attivazione del NOCC-NDCC per dimissione protette-cure domiciliari- riabilitazione;
- piani assistenziali dell'Unità di valutazione multidimensionale;
- attivazione percorsi di *transitional care* nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.

Utilizzo di presidi/ausili/piani terapeutici: valutare, prescrivere, revisionare periodicamente:

- fornitura di presidi/ausili;
- piani terapeutici;
- prescrizione per NPD o NED.

Bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori, occupazionali: i piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto, deve essere preso in considerazione:

- Livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- Frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio.
- La valutazione del bisogno e l'erogazione dei servizi sono in carico ai servizi territoriali (Neuropsichiatria infantile e fisiatria)

Bisogni assistenziali ed educativi che necessitano di interventi infermieristici specialistici: con particolare riferimento alla possibilità di garantire il diritto allo studio (DGR 50-7641 del 21/5/2014: "approvazione del protocollo di intesa fra l'USR per il Piemonte del MIUR e la regione Piemonte recante: Sinergie istituzionali per il diritto allo studio delle alunne e degli alunni affetti da patologie croniche che comportano bisogni speciali di salute in orario scolastico/formativo").

Fragilità/risorse sociali e previdenziali: prendere in considerazione i parametri sociali di fragilità/risorse sociali e previdenziali, con specifico riferimento a:

- Rete familiare, informale e istituzionale;
- abitazione/territorio;
- condizioni economiche e diritti esigibili;
- esenzioni dalla spesa sanitaria: in fase diagnostica utilizzare R99, a diagnosi confermata utilizzare quella specifica parziale o totale a seconda della malattia di base e della gravità del quadro clinico (RCG080);

- richiesta di invalidità civile (che prevede in alcuni casi l'erogazione di un diritto economico) e dei diritti previsti dalla L. 104/92 per il paziente o i suoi caregiver.

4. Offerte Assistenziali Regione Piemonte e Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)

- SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Piazza Polonia 94, Torino, tel. 011.3135363;
- Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Ospedale S.G. Bosco, Torino, tel. 011.2402056;
- Centro Parkinson e altri Disturbi del Movimento, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Via Cherasco 15, Torino, Tel. 011-6336090.

5. Laboratori di diagnostica avanzata

- Laboratorio Laboratorio di Biochimica Clinica (Baldi e Riberi) Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, corso Bramante 88, Torino. Tel. 011-6337240.
- SCdU Immunogenetica e Biologia dei Trapianti.

6. Bibliografia

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
2. Greer W L et al. The Nova Scotia (Type D) form of Niemann-Pick disease is caused by a G3097 to T transversion in NPC1. *Am J Hum Genet* 1998;63:52-54.
3. Wraith JE et al. Natural history of Niemann Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98:250-4.
4. Sun A et al. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med* 2018;6(14):1-14.
5. McGovern MM et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J rare Dis* 2017;12:41.
6. Mukherjee S, Maxfield FR. Lipid and cholesterol trafficking in NPC. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1685:28-37
7. Wijburg FA et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1560-7.
8. Van Diggelen OP et al. A new fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Niemann-Pick A/B, with specificity of natural sphingomyelinase substrate. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:733-41.
9. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:16.
10. Patterson MC et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012;106:330-44.
11. Vanier MT, Latour P. Laboratory diagnosis of Niemann-Pick disease type C: the filipin staining test. *Methods Cell Biol*. 2015;126:357-75
12. Geberhiwot T et al. International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Apr 6;13(1):50.
13. Porter FD et al. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Sci Transl Med*. 2010;2:56ra81.
14. Jiang X et al. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma. *J Lipid Res*. 2011;52:1435-45.
15. Jiang X al. Development of a bile acid based newborn screen for Niemann-Pick disease type C. *Sci Transl Med*. 2016;8:337ra63.
16. Mazzacuva F et al. Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann-Pick C disease. *FEBS Lett* 2016;590:1651-62.
17. Walterfang M et al. Cerebellar volume correlates with saccadic gain and ataxia in adult Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab*. 2013;108:85-9.
18. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab* 2017;120:27-33.
19. Fecarotta S et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Feb 27;10:22.
20. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomized controlled study. *Lancet Neurol* 2007;6:765-72.

21. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol* 2010;25:300-5.
22. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:65.
23. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009;98:243-9.
24. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 2012;106:330-44.
25. Pietrobbattista A, Veraldi S, Candusso M, Basso MS, Liccardo D, Della Corte C, Mosca A, Alterio T, Sacchetti E, Catesini G, Deodato F, Boenzi S, Dionisi-Vici C. The contribution of plasma oxysterols in the challenging diagnostic work-up of infantile cholestasis. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug;507:181-186. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.028. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353361.
26. Boenzi S, Dardis A, Russo P, Bellofatto M, Imbriglio T, Fico T, De Michele G, De Rosa A. Screening for Niemann-Pick type C disease in neurodegenerative diseases. *J Clin Neurosci*. 2019 Oct;68:266-267. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.025. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31221578.
27. Deodato F, Boenzi S, Taurisano R, Semeraro M, Sacchetti E, Carrozzo R, Dionisi-Vici C. The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase deficiency. *Clin Chim Acta*. 2018 Nov;486:387-394. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.039. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153451.
28. Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, Goffredo BM, Rizzo C, Dionisi-Vici C. Evaluation of plasma cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol and 7-ketocholesterol in inherited disorders related to cholesterol metabolism. *J Lipid Res*. 2016 Mar;57(3):361-7. doi: 10.1194/jlr.M061978. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26733147; PMCID: PMC4766985.
29. Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, Martinelli D, Verrigni D, Carrozzo R, Bertini E, Pastore A, Dionisi-Vici C, Johnson DW. A new simple and rapid LC-ESI-MS/MS method for quantification of plasma oxysterols as dimethylaminobutyrate esters. Its successful use for the diagnosis of Niemann-Pick type C disease. *Clin Chim Acta*. 2014 Nov 1;437:93-100. doi: 10.1016/j.cca.2014.07.010. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25038260.

ALLEGATO 1 - FLOW CHART DIAGNOSTICA PER LA MALATTIA DI NIEMANN-PICK

