

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DE NIEMANN-PICK TIPO C

Crítérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

Princípios Fundamentais

- As decisões terapêuticas na doença de Nemann-Pick tipo C (NPC) devem basear-se em evidência científica robusta e atualizada assim como nas melhores práticas médicas e recomendações internacionais de peritos ou sociedades científicas consensual e globalmente reconhecidas pelo seu mérito nesta matéria.
- Os critérios adoptados pela Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga baseiam-se numa extensa revisão bibliográfica efectuada nas bases de dados médicas PubMed e Ovid, em Maio de 2019. Nas situações em que as recomendações internacionais são controversas ou omissas, os critérios adoptados por esta Comissão refletem a opinião dos peritos que a compõem.
- Não obstante aos critérios abaixo enunciados, as decisões terapêuticas devem ser sempre individualizadas e ponderadas caso a caso, com base no julgamento clínico de uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde com competência e experiência acumulada no diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes de Niemann-Pick tipo C.
- As decisões de não início da terapêutica devem ser sempre cuidadosamente ponderadas e assumidas em casos seleccionados, após discussão aprofundada do caso em reunião multidisciplinar.
- As decisões de suspensão da terapêutica devem ser ponderadas de acordo com o referido em consensos internacionais e tomadas em casos seleccionados uma vez que há falta de evidência científica para suspender.
- Os objetivos terapêuticos, nesta doença degenerativa, passam por uma melhoria, estabilização ou abrandamento da progressão dos sintomas neurológicos relativamente à história natural. Estes objetivos devem ser sempre definidos de forma individualizada, caso a caso, tendo em conta que não existe evidência científica suficiente ou robusta que suporte que a terapêutica de redução do substrato consiga atingir esses objetivos na doença de Nemann-Pick tipo C.

- Os critérios adotados pela Comissão Coordenadora de Tratamento de Doenças Lisossomais de Sobrecarga aplicam-se à terapêutica de redução do substrato com Miglustato.

CRITÉRIOS PARA INÍCIO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C

Todos os doentes com as formas infantil precoce, infantil tardia e adulto, com diagnóstico confirmado da doença e **clínica neurológica** tem indicação para iniciar terapêutica logo após o diagnóstico.

POPULAÇÃO	CRITÉRIO PARA INÍCIO DE TERAPÊUTICA DE REDUÇÃO DO SUBSTRATO (TRS)	REFERÊNCIA
Doentes com a forma infantil (idade diagnóstico abaixo dos 4 anos)	• Atraso nas principais etapas de desenvolvimento	Geberhiwot et al, 2018 Pineda et al, 2019 Melancon et al 2015
	• Hipotonia central	
	• Quedas frequentes	
	• Ataxia	
	• Disfagia/disartria	
	• Distonia	
	• Paralisia do olhar vertical	
• Convulsões		
Doentes com a forma juvenil (idade diagnóstico entre os 4 anos e os 16)	• Declínio cognitivo	Geberhiwot et al, 2018 Pineda et al, 2019
	• Quedas frequentes	
	• Ataxia	
	• Paralisia do olhar vertical	
	• Disfagia/disartria	
	• Distonia	
Doentes com a forma adulta (idade diagnóstico superior a 16 anos)	• Declínio-cognitivo/ Demência	Geberhiwot et al, 2018 Pineda et al, 2019
	• Manifestações psiquiátricas	
	• Ataxia	
	• Paralisia supranuclear do olhar vertical	
	• Convulsões	
	• Disfagia/disartria	
	• Distonia	

CRITÉRIOS PARA NÃO INÍCIO DA TERAPÊUTICA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C

Os pacientes com NPC assintomáticos ou com sintomas não neurológicos da doença como organomegalias ou atingimento pulmonar não tem indicação para iniciar terapêutica (1).

Critérios para não iniciar TRS	Ref
Forma neonatal de apresentação da doença, ou início dos sintomas em idade inferior ao ano de idade	Melancon et al 2015 Héron et al 2012 Ferracotta et al 2015
Doentes pré sintomáticos	Melancon et al 2015 Geberhiwot et al, 2018
Doentes que tem apenas manifestações viscerais (hépato/esplenomegalia e atingimento pulmonar)	Geberhiwot et al, 2018
Doentes com avançado estado de doença neurológica ou demência	Poyato et al 2012 Geberhiwot et al, 2018
Doentes com outra doença grave e tempo de semi-vida estimado inferior a um ano	Geberhiwot et al, 2018

CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C

Critérios para suspensão TRS	Ref
Efeitos adversos Major e/ou intolerância a TRS	Melancon et al 2015
Doente em estado vegetativo/Escala de incapacidade com um score superior a 20.	Poyato et al 2012
Deterioração neurológica a uma velocidade igual ou superior à descrita para a história natural da doença	Melancon et al 2015 Poyato et al 2012

OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS PARA A TRS na Doença de Niemann-Pick tipo C

A doença de NPC é extremamente heterogênea e a evolução sob terapêutica é variável nos sub-tipos descritos (infantil, juvenil e adulto). A rapidez de progressão da doença relaciona-se com a idade de diagnóstico e nos doentes mais jovens (crianças) a deterioração esperada é superior à dos adultos.

A evolução é monitorizada utilizando escalas de incapacidade que contemplam 6 indicadores da evolução (deambulação, manipulação, linguagem, deglutição, convulsões e movimentos oculares) e comparada com a evolução natural da doença.

Critério de evolução	Objectivos Terapêuticos			Referência
	*/**Forma infantil	Forma juvenil	Forma do adulto	
Deambulação	Estabilidade/ Redução da velocidade de declínio.	Estabilidade/ Melhoria	Melhoria/estabilidade	Geberhiwot et al, 2018 Pineda et al, 2019 Fecarotta et al 2015 Héron et al 2012
Manipulação	Estabilidade/ Redução da velocidade de declínio.	Melhoria/Estabilidade	Melhoria/estabilidade	
Linguagem	Estabilidade/ Redução da velocidade de declínio.	Estabilidade	Estabilidade	
Deglutição	Estabilidade/ Redução da velocidade de declínio.	Melhoria	Melhoria	
Movimentos oculares	Estabilidade/ Redução da velocidade de declínio.	Estabilidade (mov. horizontais)	Melhoria (mov. horizontais)	
Deterioração cognitiva	Estabilidade/ Redução da velocidade de declínio.	Estabilidade/ Redução da velocidade de declínio.	Estabilidade/Melhoria	
Convulsões/ Cataplexia	Evolução pouco influenciada pela TRS	Evolução pouco influenciada pela TRS		
Qualidade de vida	Melhorar ou manter scores de qualidade de vida			Poyato et al 2012
Biomarcadores	Não há actualmente informação que suporte que o uso dos biomarcadores, usados no diagnóstico, seja eficaz na monitorização da doença.			Melancon et al 2015 Pineda et al 2018

* - Não há benefício em fazer terapêutica com Miglustat nas formas mais precoces com início da clínica antes do 1 ano de idade (Geberhiwot et al, 2018; Héron et al 2012)

** - Benéficos mais evidentes se a TRS tiver início na presença de doença neurológica ligeira (Héron et al 2012)

Bibliografia:

- Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. Bénédicte **Héron**, Vassili Valayannopoulos, Julien Baruteau, Brigitte Chabrol, Hélène Ogier, Philippe Latour, Dries Dobbelaere, Didier Eye, François Labarthe, Hélène Maurey, Jean-Marie Cuisset, Thierry Billette de Villemeur, Frédéric Sedel, Marie T Vanier Orphanet Journal of Rare Diseases (2012), 7:36 <http://www.ojrd.com/content/7/1/36>

- Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an international, multicenter, retrospective chart review. Mercedes **Pineda**, Katarína Juričková, Parvaneh Karimzadeh, Miriam Kolnikova, Vera Malinova, Jose Luis Insua, Christian Velten and Stefan A. Kolb. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:32 <https://doi.org/10.1186/s13023-019-0996-6>

- Niemann-Pick type C (NPC): Canadian Management Guidelines. **Melancon S**, Clarke, J, Sirrs SM, Prasad C, Mackrell M, Maranda B, Patterson MA, Poulos V, Raiman J, Stockler S, Suchowersky, O, Khan, A; Available at: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/NPC-CanadianGuidelines-June-5-2015.pdf>.

-Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Tarekegn **Geberhiwot**, Alessandro Moro, Andrea Dardis, Uma Ramaswami, Sandra Sirrs, Mercedes Pineda Marfa, Marie T. Vanier, Mark Walterfang, Shaun Bolton, Charlotte Dawson, Bénédicte Héron, Miriam Stampfer, Jackie Imrie, Christian Hendriksz, Paul Gissen, Ellen Crushell, Maria J. Coll, Yann Nadjjar, Hans Klünemann, Eugen Mengel, Martin Hrebicek, Simon A. Jones, Daniel Ory, Bruno Bembi, Marc Patterson. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:50 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>

- Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. Mercè **Pineda**, Mark Walterfang, Marc C. Patterson. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:140 <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>

- Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. Simona **Fecarotta**, Alfonso Romano, Roberto Della Casa, Ennio Del Giudice, Diana Bruschini, Giuseppina Mansi, Bruno Bembi, Andrea Dardis, Agata Fiumara, Maja Di Rocco, Graziella Uziel, Anna Ardisson, Dario Roccatello, Mirella Alpa, Enrico Bertini, Adele D'Amico, Carlo Dionisi-Vici, Federica Deodato, Stefania Caviglia, Antonio Federico, Silvia Palmeri, Orazio Gabrielli, Lucia Santoro, Alessandro Filla, Cinzia Russo, Giancarlo Parenti, Generoso Andria Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 22. Published online 2015 Feb 27. doi: 10.1186/s13023-015-0240-y

- Initiation and Discontinuation of Substrate Inhibitor Treatment in Patients with Niemann-Pick type C disease. Pérez- **Poyato MS**, Gordo MM, Marfa MP Gene. 2012 Sep 10;506(1):207-10. doi: 10.1016/j.gene.2012.06.054. Epub 2012 Jun 28.