

## DOENÇA DE NIEMANN-PICK: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANA HELENA JORDÃO<sup>1</sup>; EDUARDA MIRANDA CORTEZ<sup>2</sup>; LÍVIA DA SILVA PIVA<sup>3</sup>; BRUNA GABRIELLE FERNANDES NOGUEIRA<sup>4</sup>; JULIANA CORDEIRO<sup>5</sup>; LUCIANA TOVO-RODRIGUES<sup>6</sup>;

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – anahjordao2@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – eduarda.cortez21@yahoo.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – liviasilvapiva2@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – brunagabrielle2001@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – jlncdr@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – luciana.tovo@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Niemann-Pick (DNP) é um distúrbio lisossomal hereditário autossômico recessivo, causada pelo acúmulo de esfingomielina em lisossomos, ocasionado por uma deficiência herdada de esfingomielinase (ABBAS et al, 2010). Os tipos A e B têm a incidência de 1 nascido vivo para 167.000 a 250.000 nascidos na Europa, enquanto do tipo C é de 1 portador para 45.000 a 286.000 nascidos no mundo (ORPHANET,2025). No Brasil, havia 19 casos, observados dentre 394 pacientes portadores do tipo B de diversos países ao redor do mundo (SIMONARO et al, 2002). Os sintomas apresentados pelos portadores incluem hepato e esplenomegalia, icterícia, distúrbios neurológicos, hipotonia, rigidez e retardo mental (CROCKER, 1961).

Por se tratar de uma doença rara, a literatura disponível é escassa, dispersa e de difícil acesso. Dessa forma, a realização de uma revisão da literatura torna-se essencial para reunir o conhecimento existente e possibilitar uma compreensão mais abrangente da doença.

O presente estudo visou realizar uma revisão narrativa acerca das bases moleculares da patofisiologia da doença de Niemann-Pick, englobando informações geográficas, grupo étnico no qual a etnia é prevalente, tipos de mutações genéticas de maior ocorrência e características clínicas.

### 2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta revisão, foram utilizadas como fontes de informação a base de dados online *Pubmed*, o portal *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* e o livro de “Robbins e Cotran (2010) *Patologia - Bases patológicas das doenças*”. A busca nas bases de dados foi conduzida com os termos “*Niemann-Pick disease*”, “*Niemann-Pick disease type A*”, “*Niemann-Pick disease type B*” e “*Niemann-Pick disease type C*”. Não foram inseridos filtros para o ano de publicação. Foram incluídos artigos publicados em inglês e espanhol. Foram descartados os estudos cujos conceitos não eram apresentados de forma clara.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao total, foram incluídos nesta revisão 11 artigos, publicados na Europa, nos Estados Unidos, no Canadá e na Ásia. Na discussão, será dado maior ênfase aos tipos A, B e em menor escala C. A patogênese dos tipos A e B pode ser explicada por mutações no gene que produz a enzima esfingomielina fosfodiesterase 1 (*SMPD1* - 607608 OMIM, 11p15.4) (PARÁ et al, 2020). Já a patogênese do tipo C está relacionada a mutações no gene que produz o transportador de colesterol intracelular 1 ou 2 (NPC1, 18q11.2, ou NPC2, 14q24.3), e é resultado do acúmulo de colesterol nos endossomos ou lisossomos (THURM et al, 2020). Nas DNP tipo A e B, a enzima esfingomielina fosfodiesterase 1 hidrolisa o lipídio esfingomielina (SM) em ceramida e fosfocolina. Mutações que resultam na função alterada desta enzima promovem o acúmulo de esfingomielina nos lisossomos de diversos tipos celulares, mas principalmente em células neuronais, células do fígado e baço, e células do sistema reticuloendotelial (principalmente os macrófagos). O acúmulo de esfingomielina pode levar à morte neuronal e à hepatomegalia. Porém, o acúmulo nos macrófagos pode levar a consequências sistêmicas, como esplenomegalia, doenças pulmonares, icterícia precoce persistente, retardo do crescimento físico e mental, hipotonia e rigidez muscular (CROCKER, 1961). O tipo C é autossômico recessivo, no qual há degeneração severa do sistema nervoso central, e é dividido em duas categorias, C1 e C2, que são diferentes no mecanismo de transporte de lipídios (XU et al, 2019).

O tipo A é uma forma infantil que causa extenso dano e comprometimento neurológico, com acúmulos viscerais de esfingomielina, com desgaste e falecimento, em média, aos 3 anos de idade. No tipo B, é possível chegar à idade adulta (SCHUCHMAN et al, 2007), o qual é conhecido como forma visceral. A gravidade variável entre os tipos A e B ocorre devido à heterogeneidade alélica, o tipo de mutação varia conforme a localização geográfica (PARÁ et al, 2020). Em relação aos tipos A e B, um estudo conduzido na França apontou que o gene *SMPD1* (sphingomyelin phosphodiesterase 1) seria o responsável pelos tipos A e B, mas por mecanismos diferentes em cada tipo, além de descrever que mais da metade das mutações no gene *SMPD1* em portadores do tipo A, na forma neuropática eram mutações nulas, enquanto 29% dos portadores dos tipos A e B na forma neurovisceral crônica eram homozigotos ou heterozigotos compostos para a mutação W393G (FROISSART et al, 2025). O banco de dados genéticos OMIM descreve 17 variações alélicas neste gene. As mutações observadas no tipo A e B são *missense* (TAKAHASHI et al, 1992), já as observadas no tipo C1 são pequenas deleções e mutações pontuais (YAMAMOTO et al, 1999).

A doença de Niemann Pick possui uma distribuição geográfica considerável, com maior concentração na Europa Ocidental e Estados Unidos, presente em 29 países ao todo (SIMONARO et al, 2002), há prevalência em populações com elevado cruzamento consanguíneo (SIMONARO et al, 2002).

Pode-se citar acerca da origem genética em judeus Ashkenazi, dentre os quais há uma frequência elevada de alelos causadores de doenças de acúmulos

lisossomais (além de Niemann-Pick, ocorrem neste grupo Tay-Sachs e Doença de Gaucher) (SLATKIN, 2004), e nesta população os tipos A e B são os mais comuns (LEVRAN et al, 1991), com menor número de casos do tipo C.

#### 4. CONCLUSÕES

Esta revisão mostrou que os dados dos estudos sobre a Doença de Niemann-Pick são majoritariamente provenientes da Europa, Estados Unidos e Canadá, asiáticos e poucos dados brasileiros. Os tipos de mutação mais relacionados à doença são *missense* nos tipos A e B, sendo que o tipo C apresenta pequenas deleções e mutações pontuais. Assim, esta doença ainda é pouco estudada e discutida no Brasil, o que pode corroborar com subdiagnósticos devidos à falta de conhecimento por parte dos profissionais da área da saúde..

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; KUMAR, V. Robbins & Cotran - **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**, 8ª ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2010.

CROCKER AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. **J Neurochem.** 1961 Apr;7:69-80.

FROISSART, R.; PETAZZONNI M.; PAGAN C.; LEVADE T.; VANIER MT. Acid sphingomyelinase deficiency: Laboratory diagnosis, genetic and epidemiologic aspects of a 50-year French cohort. **Mol Genet Metab.** 2025 May;145(1):109081.

LEVRAN O.; DESNICK RJ.; SCHUCHMAN EH. Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 1991 May 1;88(9):3748-52.

ORPHANET: Uma base de dados online de doenças rara e medicamentos órfãos. Copyright, INSERM 1999. Disponível em <https://www.orphanet.net>.

PARÁ C.; BOSE P.; PSHEZHETSKY AV. Neuropathophysiology of Lysosomal Storage Diseases: Synaptic Dysfunction as a Starting Point for Disease Progression. **J Clin Med.** 2020 Feb 25;9(3):616.

SCHUCHMAN EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. **J Inherit Metab Dis.** 2007 Oct;30(5):654-63.

SIMONARO CM.; DESNICK RJ.; MCGOBERN MM.; WASSERNSTEIN MP.; SCHUCHMAN EH. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. **Am J Hum Genet.** 2002 Dec;71(6):1413-9.

SLATKIN M. A population-genetic test of founder effects and implications for Ashkenazi Jewish diseases. **Am J Hum Genet.** 2004 Aug;75(2):282-93.

TAKAHASHI T.; SUCHO M.; DESNICK R. J.; TAKADA G.; SCHUCHMAN E; H. **Identification and expression of five mutations in the human acid**

sphingomyelinase gene causing types A and B Niemann-Pick disease: molecular evidence for genetic heterogeneity in the neuronopathic and non-neuronopathic forms. *J. Biol. Chem.* 267: 12552-12558, 1992

THURM A.; CHLEBOWSKI C.; JOSEPH L.; FARMER C.; ADEDIPE D.; WEISS M.; WIGSS E.; FARHAT N.; BIANCONI S.; BERRI-KRAVIS E.; PORTER FD. Neurodevelopmental Characterization of Young Children Diagnosed with Niemann-Pick Disease, Type C1. **J Dev Behav Pediatr.** 2020;41(5):388-396. 2020

XU Y.; ZHANG Q.; TAN L.; XIE X.; ZHAO Y. The characteristics and biological significance of NPC2: Mutation and disease. **Mutat Res Rev Mutat Res.** 2019 Oct-Dec;782:108284.

YAMAMOTO, T.; NAMBA, E.; NINOMYA, H.; HIGAKI, K.; TANIGUCHI, M.; ZHANG, H.; AKABOSHI, S.; WATANABE Y.; TAKESHIMA, T.; INUI, K.; OKADA, S.; TANAKA, A.; SAKURAGAWA, N.; MILLAT, G.; VANIER, M. T.; MORRIS, J. A.; PENTCHEV, P. G.; OHNO, K. **NPC1 gene mutations in Japanese patients with Niemann-Pick disease type C.** *Hum. Genet.* 105: 10-16, 1999.