



ORIGINAL

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C: desde una colestasis neonatal hacia un deterioro neurológico. Variabilidad fenotípica

P. Quijada Fraile^a, E. Martín Hernández^a, A. Martínez de Aragón^b, J. Macías-Vidal^c, M.J. Coll^c, A. Nogales Espert^d y M.T. García Silva^{a,*}

^aUnidad Pediátrica de Enfermedades Raras, E. Mitocondriales y Metabólicas Hereditarias, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bNeurorradiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cInstituto de Bioquímica Clínica, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^dDepartamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 10 de junio de 2010; aceptado el 14 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C; Colestasis neonatal; Esplenomegalia; Parálisis de la mirada vertical

Resumen

Introducción: La enfermedad de Niemann-Pick tipo C está causada por un defecto en el transporte intracelular de colesterol que produce un acúmulo de lípidos en los lisosomas de diferentes tejidos. Es una enfermedad rara, debida generalmente a mutaciones en el gen *NPC1* y solo unos pocos casos se asocian a mutaciones en el gen *NPC2*. Frecuentemente se manifiesta en la edad pediátrica, presentando gran variabilidad en las manifestaciones clínicas. La enfermedad conduce a un deterioro neurológico con diferentes síntomas que están relacionados con la edad. Una colestasis neonatal transitoria, la aparición de esplenomegalia y/o hepatomegalia pueden preceder en años a los síntomas neurológicos. **Pacientes y métodos:** Presentamos los 6 casos diagnosticados en nuestra unidad en los últimos 20 años. Se han revisado las manifestaciones clínicas, los hallazgos neurorradiológicos (RM) y el análisis molecular de todos ellos.

Resultados: Todos se presentaron antes de los 6 años y 5 casos tuvieron afectación hepática y/o colestasis en el periodo neonatal. En 2 casos se detectó ascitis en el periodo prenatal. La presencia de esplenomegalia se objetivó en 5 casos. En todos los casos se detectaron mutaciones en el gen *NPC1*.

Conclusión: Es importante el conocimiento de esta enfermedad y la identificación de los síntomas clínicos precoces para poder diagnosticarla precozmente, lo que conllevaría a un tratamiento adecuado, pudiendo evitar procedimientos innecesarios. Por otra parte es importante asesorar adecuadamente a las familias y proporcionar un consejo genético.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgarcias.hdoc@salud.madrid.org (M.T. García Silva).

KEYWORDS

Niemann-Pick type C disease;
Neonatal cholestasis;
Splenomegaly;
Vertical gaze palsy

Niemann-Pick type C disease: From neonatal cholestasis to neurological degeneration. Different phenotypes

Abstract

Introduction: Niemann-Pick type C is a lysosomal storage disorder caused by a defect in intracellular trafficking of cholesterol. It is a rare disease, usually caused by mutations in *NPC1* gene, but in some cases by mutations in *NPC2* gene. Usually it is present in the paediatric age with a great variability of clinical manifestations. This disease leads to neurological degeneration with various age-related symptoms. Transient neonatal cholestasis, the appearance of splenomegaly and/or hepatomegaly may occur years before the neurological symptoms.

Patients and methods: We report 6 cases diagnosed in our unit in the last 20 years. We reviewed the clinical manifestations, neuroradiological findings (MRI) and molecular analysis of all of them.

Results: The disease began before 6 years of age and 5 cases had liver dysfunction and cholestasis in the neonatal period. Ascites was detected in 2 cases in prenatal period. Five cases have or had splenomegaly. Mutations in *NPC1* gene were detected in all of them.

Conclusions: It is important to understand this disease and the identification of early clinical symptoms to make an early diagnosis, leading to appropriate treatment and avoiding unnecessary tests. Moreover, it is important to suitably advise families and provide them with genetic counselling.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es debida a un defecto en el transporte intracelular de colesterol, esfingolípidos y glicoesfingolípidos, que se acumulan junto al colesterol no esterificado en los endosomas tardíos y lisosomas¹. La incidencia estimada de la enfermedad es de 1/150.000 recién nacidos vivos en Europa. Se hereda de forma autosómica recesiva y es producida en la mayoría de los casos (95%) por mutaciones en el gen *NPC1* y en una pequeña proporción (5%) en el *NPC2*. Afecta al sistema nervioso central, produciendo un deterioro neurológico y a otros órganos como el hígado y el bazo^{2,3}.

Existe una gran variabilidad de manifestaciones clínicas⁴. La forma más frecuente de presentación asocia una colestasis neonatal transitoria, la aparición de esplenomegalia y/o hepatomegalia progresiva y posteriormente síntomas neurológicos. Entre las manifestaciones neurológicas destacan las alteraciones en la motilidad ocular siendo característica la parálisis de la mirada vertical, también pueden tener disfagia, disartria, ataxia, distonía, crisis epilépticas, daño cognitivo progresivo, síntomas psiquiátricos y crisis de cataplejía gelástica. La hepatoesplenomegalia es un signo frecuente, pero su ausencia no excluye el diagnóstico.

Se han establecido 5 formas clínicas⁵ dependiendo de la edad de presentación de los síntomas neurológicos. Forma infantil precoz (<2 años), forma infantil tardía (2–6 años), forma juvenil (6–16 años), forma adulta (>16 años). Además existe una forma perinatal de aparición precoz y con mala evolución clínica. En la [tabla 1](#) se muestran los síntomas neurológicos y sistémicos más frecuentes en las distintas formas clínicas. A continuación presentamos los

casos con enfermedad de NPC de nuestro centro con el objetivo de dar a conocer esta patología y alertar a los pediatras para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad.

Pacientes y métodos

Desde el año 1990 se han diagnosticado 6 pacientes (de entre 0 y 12 años de edad) con enfermedad de NPC en nuestra unidad. Hemos realizado un estudio descriptivo mediante la revisión de las historias clínicas. En todos los casos se ha confirmado el diagnóstico en fibroblastos cultivados demostrando un acúmulo de colesterol no esterificado en los lisosomas después de realizar el análisis citotoquímico con filipina⁶. Mediante la utilización del microscopio óptico con luz ultravioleta se puede observar un acúmulo de vesículas perinucleares fluorescente que indican la localización y el aumento cualitativo de colesterol no esterificado. Se define «fenotipo clásico» a los casos que presenta la tinción con filipina claramente positiva y «fenotipo variante» a los casos en los que el aumento de vesículas fluorescente es muy escaso o prácticamente nulo. El diagnóstico bioquímico se confirmó mediante el análisis molecular. El diagnóstico molecular se realizó a través de la amplificación del DNA a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los distintos exones y zonas intrónicas flanqueantes del gen *NPC1* y posterior secuenciación de dichos fragmentos siguiendo protocolos previamente establecidos⁷. Se han revisado las manifestaciones clínicas, los hallazgos neuroradiológicos (RM) y el análisis molecular de todos ellos. Se ha solicitado consentimiento informado a los familiares de acuerdo con el comité de ética del centro.

Tabla 1 Síntomas y signos clínicos de la enfermedad de NPC según las formas clínicas modificado de NP-C Guidelines Working Group⁵

<i>Formas clínicas</i>	<i>Manifestaciones sistémicas</i>	<i>Manifestaciones neurológicas</i>
<i>Pre/perinatal</i> (≤ 3 meses)	Hidrops, hepatoesplenomegalia, ascitis fetal persistente o no al nacimiento, colestasis prolongada, insuficiencia respiratoria, fallo hepático	No reconocidas
<i>Infantil precoz</i> (3 meses a 2 años)	Hepatoesplenomegalia o hepatomegalia o esplenomegalia aislada	Retraso psicomotor, hipotonía central, hipoacusia, parálisis de la mirada vertical (rara)
<i>Infantil tardío</i> (2 años a 6 años)	Visceromegalia (frecuente)	Caídas frecuentes, torpeza motora, ataxia, distonía, disfagia y disartria progresivas, hipotonía central, hipoacusia, crisis convulsivas, cataplejía, parálisis de la mirada vertical
<i>Juvenil</i> (6 a 15 años)	Visceromegalia (no siempre)	Fracaso escolar, problemas de aprendizaje, problemas de conducta, caídas frecuentes, torpeza motora, ataxia, disartria, distonía, disfagia, mioclonías, cataplejía, crisis convulsivas, parálisis de la mirada vertical
<i>Adolescente y adultos</i> (> 15 años)	Visceromegalia (no siempre presente) o esplenomegalia aislada (en algunos casos)	Torpeza, cataplejía, síntomas psiquiátricos, deterioro cognitivo, demencia, parálisis de la mirada vertical, ataxia, distonía, disartria, disfagia, mioclonías, crisis (parciales o generalizadas)

Resultados

Caso 1: niño de 3 años de edad que presentó ascitis masiva y hepatoesplenomegalia sin otros signos de *hidrops* fetal en la semana 20 de gestación. El parto fue en la semana 31 mediante cesárea. Durante el periodo neonatal presentó ascitis de difícil control, colestasis neonatal y disfunción hepática. Se le realizó biopsia hepática que mostró intensa colestasis hepatocitaria y canalicular y leve ductopenia, sugestiva de pobreza de ductos biliares. Además presentó una hemorragia intraventricular grado II/III (debido a la prematuridad y a una coagulopatía secundaria a la afectación hepática). Durante el primer año de vida continuó con hepatoesplenomegalia, desarrollando una enfermedad crónica hepática y cirrosis con hipertensión portal además de retraso psicomotor severo. A los 2 años y medio sufrió un deterioro neurológico. En la exploración actual presenta hepatomegalia y esplenomegalia, espasticidad en miembros inferiores, temblor, distonía leve, sedestación inestable, estrabismo alternante, paresia de la mirada vertical y lesiones de dermatitis palpebral. Recientemente refiere crisis de cataplejía. Se realizó una RM cerebral a los 2,2 años donde se objetivó una alteración en la mielinización periventricular.

Caso 2: niña en la que se detectó ascitis masiva a las 30 semanas de gestación. Desde el nacimiento presentó gran hepatoesplenomegalia con hipertensión portal, instaurándose un fallo hepático que motivó 2 trasplantes hepáticos. Tras fallo del injerto falleció al 1,5 meses de vida. Los hallazgos anatomopatológicos en la biopsia hepática mostraron abundantes mielinosomas en el citoplasma de las células de Kupffer y en los hepatocitos correspondientes a lípidos parcialmente metabolizados en los lisosomas. Tras la

autopsia se objetivó mediante microscopio electrónico abundante material de depósito en el citoplasma de las neuronas constituido por pequeños cuerpos pleomórficos (la mayor parte formados por membranas que se disponen concéntricamente).

Caso 3: niña de 4 años. Durante el embarazo se objetivó un retraso del crecimiento intrauterino en el último trimestre. En el periodo neonatal presentó ictericia prolongada que no requirió ingreso. Desde los primeros meses de vida se objetivó escasa ganancia ponderal. Hacia los 3 meses se evidenció una gran hepatoesplenomegalia. A los 2 años se le realizó una esplenectomía, lo que precipitó una regresión neurológica importante. Ha tenido varios episodios de neumonía con insuficiencia respiratoria. En la actualidad presenta una encefalopatía con tetraparesia espástica, paresia de la mirada vertical y ausencia de lenguaje. Tiene crisis de cataplejía gelástica y crisis convulsivas. Se ha realizado RM cerebral a los 4 años en la que se ha objetivado atrofia corticosubcortical, fundamentalmente supratentorial, alteración en la mielinización que afecta predominantemente a la sustancia blanca posterior y subcortical. En la espectroscopia, hay descenso del pico de N-acetil-aspartato (Naa) tanto en ganglios basales como en centro semioval.

Caso 4: niño de 8 años. Desde el nacimiento presentó alteraciones en la pigmentación cutánea de forma lineal en el tronco (hemitórax izquierdo) y en la cara interna de la pierna sugerentes de hipomelanosis de Ito. Durante el primer año de vida no le notaron nada anormal salvo estridor laríngeo ocasional. Desde el segundo año de vida se apreció un retraso del lenguaje y progresivamente torpeza motora. A partir de los 3 años de edad sufrió una regresión neurológica y ataxia. A los 5 años comenzó con alteración en

la deglución y posteriormente con epilepsia mioclónica resistente a múltiples fármacos antiepilépticos. A la edad de 5 años acude por primera vez a nuestra consulta con el diagnóstico de hipomelanosis de Ito y en la exploración presentaba esplenomegalia, déficit intelectual, ataxia, coordinación deficiente y ptosis palpebral leve del ojo derecho. A los 6 años desarrolló parálisis de la mirada vertical. En la RM cerebral realizada a los 5 años se objetivó atrofia mesial con dilatación del asta temporal.

Caso 5: niña de 5 años, de origen ecuatoriano, hija de padres consanguíneos. Desde el primer mes de vida presentó colestasis que remitió al año de vida, hepatoesplenomegalia y posteriormente retraso psicomotor severo con marcada hipotonía y ataxia. Le realizaron una biopsia hepática donde se objetivó moderada fibrosis portal y una intensa colestasis intrahepática con células espumosas sugestivas de enfermedad de depósito lipídico. A los 4 años comenzó con crisis de cataplejía gelástica, crisis epilépticas y parálisis de la mirada vertical. En la actualidad presenta hipotonía, ataxia y persiste la esplenomegalia. En la RM cerebral realizada a los 5 años se objetivó alteración severa de la mielinización.

Caso 6: niño de 12 años de edad. En el periodo neonatal presentó colestasis neonatal y posteriormente hepatopatía crónica con hepatoesplenomegalia. Se le realizó una biopsia hepática donde se objetivó una hepatopatía colestática con ductopenia. A los 5 años y medio comenzó con parálisis de la mirada vertical. A los 8 años inició una regresión neurológica con mal rendimiento escolar y déficit de atención seguido de deterioro cognitivo siendo remitido a nuestra consulta a los 9 años. A los 11 años presentó crisis convulsivas. En la exploración presenta ataxia, parálisis de la mirada vertical sin hepatoesplenomegalia. Se le ha realizado RM cerebral a los 9 años donde no se objetivaron alteraciones, salvo un quiste aracnoideo.

En todos los casos se observaron depósitos de colesterol no esterificado en fibroblastos mediante la tinción histoquímica con filipina, presentando todos un «fenotipo clásico» excepto el caso 4 que resultó ser un «fenotipo variante». El diagnóstico se confirmó con el estudio genético, hallándose mutaciones en el gen *NPC1* en los 6 pacientes.

Todos los casos reciben actualmente tratamiento con miglustat (un inhibidor de la glucosilceramida sintasa responsable del primer paso de la síntesis de los glucolípidos). En la [tabla 2](#) se muestra la edad de inicio de los síntomas extraneurológicos y neurológicos, edad de confirmación bioquímica, fenotipo bioquímico, análisis molecular e inicio de tratamiento de todos los casos.

Discusión

La enfermedad de NPC presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas. Los síntomas extraneurológicos comenzaron en el periodo perinatal en 5 de los casos presentados. Todos menos el caso 4 presentaron colestasis neonatal y hepatopatía. Estos síntomas ayudan a un diagnóstico precoz de la enfermedad. En ocasiones es difícil discriminar cuáles son los primeros síntomas neurológicos debidos a la enfermedad de NPC en niños con retraso psicomotor previo, como en el caso 1. En el caso 2, con una forma perinatal y cuadro clínico muy grave, no se

detectaron síntomas neurológicos, pero hay que destacar que aún en ausencia de los mismos en el examen neuropatológico se evidenciaron alteraciones propias de enfermedad de depósito en las neuronas.

Es importante remarcar que nuestra casuística apoya la experiencia de otros centros, en estos aconsejan que se debe pensar en esta enfermedad en cuadros de colestasis neonatal de etiología incierta⁸ y en las hepatitis idiopáticas neonatales⁹. En un estudio realizado en el Reino Unido objetivaron que la enfermedad de NPC es la segunda causa genética de enfermedad hepática en la infancia después del déficit de alfa-1 antitripsina¹⁰. Yerushalmi B refiere que la enfermedad de NPC es la causa más común de enfermedad metabólica/genética que se presenta como colestasis neonatal. Por otro lado el grado de afectación hepática no es un indicador de la gravedad de la progresión neurológica de la enfermedad^{9,11} (puesto que algunos evolucionan como formas adultas).

La esplenomegalia es un signo más consistente que la hepatomegalia en los niños, debemos tenerlo en cuenta para llegar a un diagnóstico precoz de la enfermedad¹². Todos los casos vistos en nuestra unidad han tenido o tienen esplenomegalia. De hecho el caso 3 sufrió una regresión neurológica rápida precipitada tras la esplenectomía por el acúmulo de lípidos en el sistema nervioso.

Entre los síntomas neurológicos la parálisis de la mirada vertical es un signo característico que suele aparecer de 2 a 4 años después de los signos de afectación cerebelosa y muy próximo al inicio de otros síntomas secundarios a afectación de tronco cerebral¹³. Se ha objetivado en todos nuestros casos excepto en el caso 2. Las crisis de cataplejía gelástica aparecieron en el caso 3 a la edad de 3 años y en el caso 5 a la edad de 4 años, similar a lo referido en otros artículos¹³.

La progresión de la enfermedad es más rápida cuando los síntomas se inician precozmente¹⁴. El único tratamiento que existe actualmente es la terapia de reducción de sustrato con miglustat^{15,16}. Este fármaco está aprobado como medicamento de uso compasivo.

En un estudio reciente se ha demostrado enlentecimiento en la manifestación de los síntomas neurológicos de la enfermedad¹⁷. Existen dudas razonables sobre el momento adecuado para iniciar el tratamiento en los diagnósticos precoces que aún no han empezado con el deterioro neurológico. Se recomienda administrarlo justo en el momento en el que aparecen los síntomas neurológicos¹⁸. Esta decisión es difícil en los casos con retraso psicomotor previo como en el caso 1.

La RM cerebral en la enfermedad de NPC no suele mostrar imágenes específicas. Es frecuente ver atrofia cerebral a lo largo de la evolución y en particular atrofia del vermis cerebeloso¹⁹. También se puede observar adelgazamiento del cuerpo caloso y aumento de la señal en la sustancia blanca que puede reflejar una desmielinización secundaria¹⁵. En la enfermedad de NPC se pueden poner de manifiesto alteraciones en la espectroscopia cerebral²⁰ (descenso de la N-acetil-aspartato/creatina (Naa/Cr) en corteza frontal y parietal, centro semioval y núcleo caudado y aumento de colina/creatina en corteza frontal y centro semioval)²¹. En nuestra serie, algunos casos presentaron descenso de Naa. La RM con espectroscopia puede ser útil en el seguimiento de la enfermedad. En las figuras 1 y 2 se muestran las imágenes de las RM de los pacientes.

Tabla 2 Se muestran los síntomas extraneurológicos y neurológicos, edad de confirmación bioquímica, fenotipo bioquímico y análisis molecular

Caso	1	2	3	4	5	6
<i>Inicio síntomas EN</i>	Prenatal	Prenatal	Prenatal	2 años	Neonatal	Neonatal
<i>1.º síntoma EN</i>						
Colestasis neonatal	+	+	+		+	+
Ascitis fetal	+	+				
HE	+	+				
CIR			+			
Alt pigmentación				+		
<i>Inicio síntomas N</i>	1 año	–	2 años	1 año	1 año	5,5 años
<i>Síntomas N</i>						
Retraso psicomotor	+			+	+	
Regresión	+		+	+	+	+
Ataxia				+	+	+
Temblor	+					+/-
Distonía	+					+
Estrabismo	+					
PMV	+		+	+	+	+
Tetraparesia			+			
Cataplejía	+		+		+	
Crisis convulsivas			+		+	+
<i>Edad diagnóstico</i>	3 meses	3 meses	2 años	5,5 años	1 año	10 años
<i>Fenotipo bioquímico</i> ²²	Clásico	Clásico	Clásico	Variante	Clásico	Clásico
<i>Análisis molecular</i> ²⁷	p.[Q119VfsX8]+[D944N]	p.[G993EfsX4]+[G993EfsX4]	p.[Q775P]+[D944N]	p.[Q119VfsX8]+[G992W]	p.[C177Y]+[C177Y]	p.[N916del]+[A1151T]
<i>Edad de inicio de tratamiento</i>	15 meses	–	3 años	6 años	5 años	10,5 años

Alt: alteración; EN: extraneurológicos; HE: hepatoesplenomegalia; N: neurológicos; PMV: parálisis mirada vertical.

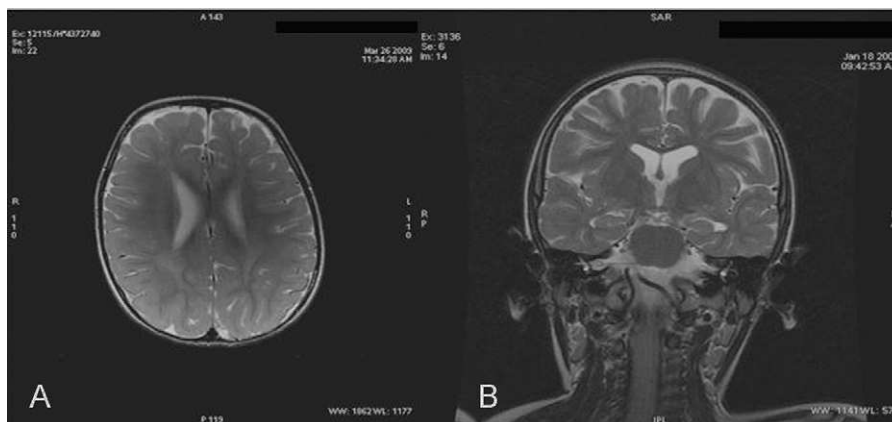


Figura 1 A) Caso 1: RM craneal, corte axial, T2: muestra escasa mielinización a la edad de 2 años. B) Caso 4: RM craneal, corte coronal, T2: se visualiza una atrofia cortico-subcortical supratentorial.

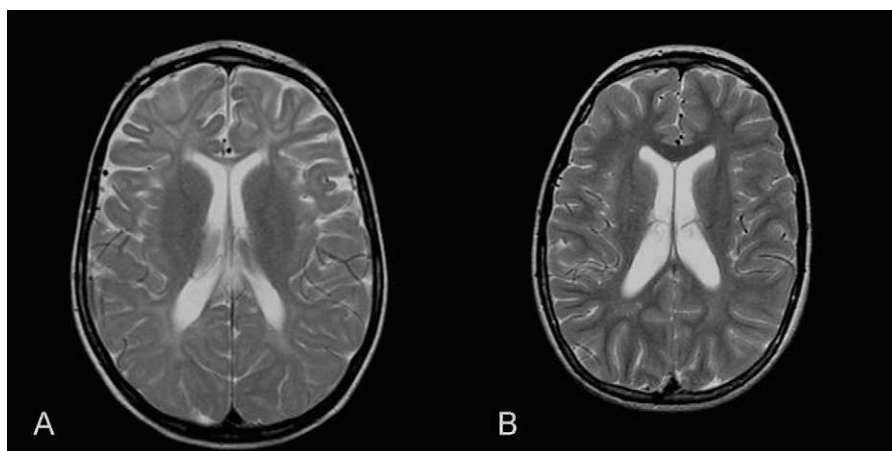


Figura 2 A) Caso 5: RM craneal, corte axial, T2: existe anomalía severa de la mielinización y atrofia cortico-subcortical. B) Caso 6: RM craneal, corte axial, T2: discreta atrofia cortico-subcortical.

El análisis bioquímico mostró que todos los pacientes presentan el fenotipo bioquímico clásico que es el más frecuente, a excepción del paciente 4 que presentó un fenotipo bioquímico variante²². El fenotipo variante suele dar formas juveniles o adultas, sin embargo nuestro caso es una forma infantil precoz. No se han encontrado hasta el momento marcadores bioquímicos de actividad de la enfermedad¹⁸ y que además sirvan como control del tratamiento. La quitotriosidasa no ha demostrado ser un buen marcador de progresión de la enfermedad²³.

El análisis molecular detectó mutaciones en el gen *NPC1* en todos los casos como en la mayor parte de los casos publicados^{7,24}. Esto permite el consejo genético a través del diagnóstico de heterocigotos y del diagnóstico prenatal. La heterogeneidad alélica de esta enfermedad es muy grande y dificulta la correlación genotipo/fenotipo clínico salvo algunas excepciones. En el caso de la mutación p.C177Y, hasta la fecha, siempre que se presentaba en homocigosis se correlacionaba con la presentación infantil tardía²⁴. En este trabajo, presentamos el primer paciente (caso 5) con este genotipo, pero con una presentación infantil precoz (tabla 2). Por otro lado, son de destacar ciertas correlaciones entre el genotipo y el fenotipo bioquímico. Este es el

caso de la mutación p.G992W, que tanto si se presenta en homo como en heterocigosis, presenta una forma bioquímica variante después de realizar la tinción citoquímica con filipina tal y como se ha descrito para todas las mutaciones que afectan al codón 992^{25,26}.

Conclusiones

La enfermedad de NPC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la ascitis de origen prenatal, la colestasis neonatal y la esplenomegalia, para poder realizar un diagnóstico y un tratamiento precoces. Debemos pensar en la enfermedad de NPC en cuadros neurodegenerativos sobre todo si hay alteración de la mirada vertical. La presencia de esplenomegalia orienta el diagnóstico pero su ausencia no lo descarta. Hay que resaltar que los primeros síntomas suelen ser precoces y extraneurológicos y preceden en un tiempo variable (meses o años) al deterioro neurológico. Es imprescindible la confirmación diagnóstica mediante el estudio citoquímico utilizando filipina sobre un cultivo de fibroblastos procedentes de una biopsia de piel y/o a través del análisis molecular en los genes *NPC1* y *NPC2* si fuese

necesario. Esto permitirá además realizar un consejo genético adecuado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea E, Neufeld BD, et al. Niemann-Pick disease, type C: a lipid trafficking disorder. En: Scriver Cr, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, editores. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3611–33. Ch 145.
- Zervas M, Dobrenis K, Walkley SU. Neurons in Niemann-Pick disease type C accumulates gangliosides as well as unesterified cholesterol and undergo dendritic and axonal alterations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60:49–64.
- Pacheco CD, Lieberman AP. The pathogenesis of Niemann-Pick type C diseases: a role for autophagy? *Expert Rev Mol Med*. 2009;10:1–17.
- Garver WS, Francis GA, Jelinek D, Shepherd G, Flynn J, Castro G, et al. The National Niemann-Pick C disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:1204–11.
- Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009;98:152–65.
- Kruth HS, Comly ME, Butler JD, Vanier MT, Fink JK, Wenger DA, et al. Type C Niemann-Pick disease. Abnormal metabolism of low density lipoprotein in homozygous and heterozygous fibroblasts. *J Biol Chem*. 1986;261:16769–74.
- Fernández-Valero EM, Ballart A, Iturriaga C, Lluch M, Macías J, Vanier MT, et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. *Clin Genet*. 2005;68:245–54.
- Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr*. 1994;124:655–6.
- Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-Pick Diseases type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:44–50.
- Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. *Gut Suppl*. 1991;S123–8.
- Imrie J, Dasgupta S, Besley GTN, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:833.
- Imrie J, Wraith JE. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann-Pick disease type C. *Arch Dis Child*. 2001;84:427–9.
- Iturriaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, Varnier MT, Coll MJ. Niemann-Pick disease in Spain: Clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci*. 2006;249:1–6.
- Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M, Hwu WL, Korenke GC, Bembi B, et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multi-centre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2009;98:250–4.
- Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol*. 2007;6:765–72.
- Chien YH, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, Peng SF, Chen SJ, et al. Treatment of Niemann-Pick disease type C in two children with miglustat: Initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:826.
- Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu W-L, Rohrbach M, 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.
- Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009;98:152–65.
- Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Varnier MT, et al. The adult form of Niemann-Pick type C. *Brain*. 2001;130:120–33.
- Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Bogdanow M, Schild HH, Träber F. High field MR imaging, 1H-MR spectroscopy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: correlation between metabolic alterations and diagnostic MR imaging criteria. *J Neurol*. 2008;255:56–63.
- Tedeschi G, Bonavita S, Barton NW, Betolino A, Frank JA, Patronas NJ, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the clinical evaluation of patients with Niemann-Pick type C disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:72–9.
- Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, Gazzah N, Juge MC, Pentchev PG, et al. Type C Niemann-Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1096:328–37.
- Pineda M, Pérez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Poci M, Domingo R, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. *Mol Genet Metab*. 2010;99:358–66.
- Macías-Vidal J, Gort L, Lluch M, Pineda M, Coll MJ. Nonsense-mediated mRNA decay process in nine alleles of Niemann-Pick type C patients from Spain. *Mol Genet Metab*. 2009;97:60–4.
- Millat G, Marçais C, Tomasetto C, Chikh K, Fensom AH, Harzer K, et al. Niemann-Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1373–85.
- Greer WL, Dobson MJ, Girouard GS, Byers DM, Riddell DC, Neuman PE. Mutations in NPC1 highlight a conserved NPC1-specific cysteine-rich domain. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1252–60.
- Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat*. 2000;15:7–12.