



电子、语音版

·指南·共识·规范·

尼曼-匹克病 C 型规范化诊疗中国专家共识

《尼曼-匹克病 C 型诊疗中国专家共识》制订组

摘要: 尼曼-匹克病 C 型(NPC)是一种罕见的常染色体隐性遗传溶酶体贮积病,主要累及神经/精神系统和内脏器官。该病的临床表现多样,发病年龄不定,且患者症状差异较大。由于临床表现缺乏特异性,容易被误诊或漏诊。随着病程进展,患者的神经系统症状会逐渐加重,严重者可致残甚至致死。尽管当前医学技术不断发展进步,NPC 在临床诊断、治疗及全病程管理等方面较前有较大改善,但仍面临诸多挑战,且国内尚缺乏统一的诊疗标准或共识。为解决这些问题,促进国内临床医师对 NPC 患者进行规范化诊疗,专家组参考了最新的国内外相关指南、专家共识及临床队列研究结果,结合专家组成员的临床经验,经过反复讨论,形成了《尼曼-匹克病 C 型规范化诊疗中国专家共识》。该共识以临床问题作为导向,详细介绍了 NPC 的定义、发病机制、诊断流程、治疗手段及遗传咨询方案,提出了疾病分期标准,纳入了针对不同临床表现的治疗和管理建议,旨在帮助临床医师更有效地管理 NPC 患者,改善患者生活质量和预后,并为临床实践提供重要参考。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 51-60]

关键词: 尼曼-匹克病 C 型; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号: R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.007

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of Niemann-Pick disease type C

Work Group of Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Niemann-Pick Disease Type C

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Niemann-Pick disease type C (NPC) is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder that mainly involves the nervous/mental system and visceral organs, with diverse clinical manifestations, age of onset, and symptoms. There is a lack of specific clinical manifestations, which often leads to misdiagnosis or missed diagnosis. Symptoms of the nervous system gradually aggravate with disease progression, which may cause disability or even death in severe cases. Although the advances in current medical techniques have greatly improved the clinical diagnosis, treatment, and long-term disease management of NPC, there are still challenges and a lack of unified criteria for consensus for diagnosis and treatment. To address these clinical challenges and promote the standardization of NPC diagnosis and treatment in China, a group of experts conducted a comprehensive review of the latest guidelines, consensus statements, and research findings of clinical cohort studies in China and globally and discussed and developed Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of Niemann-Pick disease type C with reference to the clinical experience of group members. Guided by related clinical issues, the consensus introduces the definition, pathogenesis, diagnosis process, treatment measures, and genetic counseling regimens of NPC, proposes the criteria for disease staging, and incorporates the treatment and management recommendations for patients with different clinical manifestations, in order to help clinicians with the effective management of NPC patients, improve the quality of life and prognosis of patients, and provide an important reference for clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 51-60]

Keywords: Niemann-Pick disease type C; diagnosis; treatment; consensus

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC100530505)。

收稿日期:2024-06-23;修回日期:2024-10-09

通信作者:肖波(1962—),男,中南大学湘雅医院,博士,教授,博士生导师,主要从事癫痫及罕见病的科研及临床诊疗。Email:xiaobo_xy@126.com。

尼曼-匹克病C型(Niemann-Pick disease type C, NPC)是一种罕见的常染色体隐性遗传溶酶体贮积病,主要累及神经/精神系统和内脏器官。该病的临床表现多样,发病年龄不定,且患者症状差异较大。由于临床表现缺乏特异性,容易被误诊或漏诊。随着病程进展,患者的神经系统症状会逐渐加重,严重者可致残甚至致死。

尽管当前医学技术不断发展进步,NPC在临床诊断、治疗及全程管理等方面较前有较大改善,但仍面临诸多挑战,且国内尚缺乏统一的诊疗标准或共识。为解决这些问题,促进国内临床医师对NPC患者进行规范化诊疗,专家组参考了最新的国内外相关指南、专家共识及临床队列研究结果,结合专家组成员的临床经验,经过反复讨论,形成了《尼曼-匹克病C型规范化诊疗中国专家共识》。旨在帮助临床医师更有效地管理NPC患者,改善患者生活质量和预后。

1 NPC的定义及流行病学

尼曼-匹克病为一种罕见的单基因常染色体隐性遗传神经内溶酶体贮积病,最早由德国儿科医生Niemann于1914年对一名幼儿出现不明原因的腹部膨隆进行病例报道。随后在1922年至1927年,Pick对一系列类似病例进行了初步归纳总结和描述,这些幼儿多在3岁以内出现迅速恶化的神经系统和肝、脾、肺等内脏器官相关临床表现并最终死亡,该疾病逐渐被临床医师重视,并且以两位医师的名字而命名^[1]。

目前尼曼-匹克病包括两大类:一类为尼曼-匹克病A型、A/B型或B型,即酸性鞘磷脂酶缺乏症,由SMPD1基因(位于11号染色体:6390474-6394996)突变导致组织细胞溶酶体内鞘磷脂储积而致病,婴幼儿和儿童更多见。A型以早期中枢神经系统的严重受损和内脏受累为特征,患者多在3岁前死亡;B型表现为慢性进展的内脏受累,但神经系统通常不受影响;A/B型是中间表型,兼具A型和B型特征。另一类为NPC,因NPC1基因(18号染色体:23506184-23586506)或NPC2基因(14号染色体:74479935-74493512)突变所致,从围产期至成人期均可发病。NPC为尼曼-匹克病最主要的亚型^[2-3]。

据统计,NPC在欧美人群中的发病率为1/10万~1/12万^[4-5]。但因其首发的神经/精神系统或内脏症状存在显著的个体差异,且发病年龄跨度大,患者除在神经科、儿科首诊之外,还可能就诊于消化科、血液科、精神科等,因此很容易误诊、漏诊,发病率可能被远远低估。因其发病率低,目前在中国人人群中尚缺乏流行病学统计数据。

推荐意见:NPC为罕见的单基因常染色体隐性遗传的神经内溶酶体贮积病,由NPC1基因或NPC2基因突变所致。

2 NPC发病机制

NPC1基因位于18号染色体q11-q12,全长56个千碱基对,包含25个外显子,编码的糖蛋白由1278个氨基酸、13个跨膜结构域组成;NPC2基因位于14号染色体q24.3,全长13.5个千碱基对,包含5个外显子,编码的可溶性糖蛋白由151个氨基酸组成^[6]。NPC1和NPC2蛋白主要存在于细胞内的溶酶体和晚期胞内体中,游离胆固醇由酸性脂肪酶从低密度脂蛋白中水解释放,与NPC2蛋白亲和形成复合物,继而与NPC1蛋白的跨膜结构结合而外流出溶酶体和晚期胞内体,在组织细胞膜和其他细胞器中进行降解代谢,维持胆固醇在细胞内的平衡稳态。

目前,已知报道的NPC1和NPC2致病基因突变序列分别有420和26种,包括错义突变、无义突变、缺失突变、移码突变等类型,但从患者临床表现和常规实验室检查难以推断和区分其致病基因以及突变型^[7-8]。大约95%的NPC确诊病例是由NPC1基因的纯合或杂合突变所导致,而剩余的5%则是由NPC2基因的纯合或杂合突变所引起。NPC1基因或NPC2基因突变导致游离胆固醇运输和酯化缺陷,大量储积在组织细胞溶酶体、晚期胞内体中引起功能障碍,并可导致神经鞘磷脂、神经节苷脂、鞘糖脂和鞘氨醇等其他脂代谢物在内脏器官和神经系统的细胞内蓄积,从而严重影响生长和代谢,产生氧化应激、线粒体功能障碍、自噬功能缺陷、钙离子稳态失衡等一系列病理生理反应,导致靶器官损害,从而出现肝脾大、神经退行性病变和精神症状等表现^[9-10]。

目前,中国人群已报道的NPC家系或散发病例中,绝大部分为NPC1致病基因突变所致,包括c.2213C>A、c.2903A>G、c.3044G>T、c.3100G>A、c.3761G>T、c.1501G>T、c.1646G>T、c.2594C>T、c.3452C>T、c.416_417insC、c.1030delT、c.1800delC等突变类型,其中以错义突变最为常见;较少一部分病例为NPC2致病基因突变所致,包括IVS2+5G>A、c.3G>C等^[11-14]。

推荐意见:NPC1基因或NPC2基因突变导致游离胆固醇在内脏组织和神经系统细胞的溶酶体、晚期胞内体中大量储积,严重影响细胞生长和代谢,产生氧化应激、线粒体功能障碍、自噬功能缺陷、钙离子稳态失衡等病理生理反应,进而出现肝脾大、神经/精神等靶器官损害的相应症状。

3 诊断和鉴别诊断

3.1 临床表现如何进行最佳分类?

NPC的发病年龄、疾病严重和进展程度存在很大个体差异,临床表现异质性明显。突出的临床特征包括肝脾大、神经功能障碍及精神异常,且发病年龄越晚,肝脾大等内脏相关症状和体征通常越轻微,甚至仅出现神经功能障碍或者精神行为异常^[1]。患者的寿命从出生后数

天至60岁以上不等,但大多数病例在10~25岁会因感染、重度营养不良等并发症而死亡。在典型病例中,神经功能障碍包括特征性的垂直性核上性凝视麻痹,以及痴笑猝倒发作、小脑性共济失调、构音障碍、吞咽功能障碍、癫痫发作和肌张力障碍等。神经系统症状呈退行性改变,发病后随病程延长症状逐渐加重。除围产期发病的婴幼儿外,患者的肝脾大、黄疸等内脏器官相关症状通常不严重,且随时间推移,可呈现逐步缓解趋势,少部分婴幼儿患儿可能出现肺部疾患,如间质性肺病、反复肺部感染、呼吸衰竭等^[15-16]。依据患者起病年龄,NPC可分为以下几种临床表型(表1)。

3.1.1 围产期型(<2个月) 围产期主要为内脏相关临床表现,胎儿可出现子宫内水肿或腹水,新生儿可出现胆汁淤积性黄疸、肝脾大及肺部疾患。黄疸持续时间较长,出生后3~4个月才开始缓慢消退,肝脾大可持续进展,约10%患儿在此期间可迅速进展为急性肝功能衰竭或多器官功能障碍,并在6个月之内死亡^[17]。

3.1.2 婴幼儿型(2个月~<2岁) 患儿早期出现肝脾大,可伴有黄疸,典型的神经系统症状包括肌张力减退、意向性震颤、运动发育迟缓、智力倒退等。一部分患儿在病情加重进展后可出现四肢痉挛和锥体束征,绝大部分患儿无法学会独立行走,生存期一般不超过5岁^[18-19]。

3.1.3 幼儿型(2~<6岁) 患儿神经系统症状较为突出,包括痴笑猝倒发作、小脑性共济失调(如步态和精细运动障碍)、语言发育迟缓等,可出现特征性的垂直性核上性凝视麻痹,但因体格检查时患儿欠配合易被忽视,部分患儿还可出现听力障碍,通常伴中度脾大,生存期7~12岁。

3.1.4 青少年型(6~15岁) 患者会出现明显的认知功能障碍,以记忆力和执行功能受损最为突出,伴特征性的垂直性核上性凝视麻痹,以及小脑性共济失调、肌张力障碍,部分患者有局灶性或全面性癫痫发作、痴笑猝倒发作。随病程延长神经系统症状持续加重并进展,后期出现吞咽困难和构音障碍。中度脾大较常见,但至少10%的患

者不会出现肝脏和脾脏等内脏器官受累。不同患者生存期存在较大差异,从十几岁至60岁不等^[20-21]。

3.1.5 青少年/成人型(>15岁) 可隐匿缓慢起病,患者均有不同程度的认知功能障碍,伴小脑性共济失调、肌张力障碍、构音障碍、垂直性核上性凝视麻痹,部分患者可合并或单独出现焦虑症、抑郁症、精神分裂、双向情感障碍等精神症状,仅约一半的患者会出现轻度脾大,内脏器官受累表现轻微。欧洲人群的横断面队列研究提示,患者除出现垂直性核上性凝视麻痹,水平扫视也可出现明显障碍,且水平方向眼球运动障碍是该类型NPC疾病严重程度评估指标之一^[22]。患者病程可缓慢进展,发病后可长期生存。

推荐意见:依据患者发病年龄,NPC临床表型可分为围产期型、婴幼儿型、幼儿型、青少年型、青少年/成人型,临床表现差异较大;对不同年龄段的不明原因的持续肝脾大和(或)存在神经/精神症状的患者,在进行诊断或鉴别诊断时应考虑NPC。

3.2 是否有量表对疑似病例快速筛查?

在5个欧洲和2个澳大利亚诊疗中心的回顾性研究中,研究者利用Logistic回归系数开发了NPC怀疑指数量表,并对疑似病例进行患病风险预测,根据特定临床表现(内脏、神经、精神)和家族史生成风险预测评分。总得分<40分提示NPC患病风险较低,可暂时排除NPC诊断;总得分为40~69分为中度风险;总得分≥70分,则提示NPC患病为高风险。总分数≥40分时,诊断NPC的特异性为70%,总分数≥70分时,其特异性可高达95%。

该筛查工具可帮助临床医生早期识别发病年龄≥4岁的疑似NPC患者(表2、表3)^[23]。对于<4岁的患儿,因内脏相关临床表现通常更为突出,基于欧洲9个诊疗中心的回顾性研究数据,研究者依据临床回顾性研究开发早发型NPC患儿疾病预测风险预测量表:总分数<3分提示患病风险低;总分数3~5分为中度患病风险;总分数≥6分则提示患病风险较高,特异性和灵敏度分别为83.8%、72.8%(表4)^[24]。

表1 NPC的临床表型分类

起病年龄	临床分型	内脏表现	神经/精神系统表现
<2个月	围产期型	胎儿子宫内水肿或腹水;新生儿黄疸、肝脾大、间质性肺病、肺部感染	无或轻微
2个月~2岁	婴幼儿型	肝脾大,部分伴黄疸	肌张力减退、意向性震颤、运动发育迟缓、智力倒退
2~6岁	幼儿型	脾大,部分有肝大	痴笑猝倒发作、共济失调、语言发育迟缓、听力障碍、垂直性核上性凝视麻痹
6~15岁	青少年型	脾大	认知障碍、局灶性或全面性癫痫发作、痴笑猝倒发作、共济失调、肌张力障碍、吞咽和构音障碍、垂直性核上性凝视麻痹
>15岁	青少年/成人型	轻度脾大,或无内脏相关表现	认知障碍、共济失调、肌张力障碍、吞咽和构音障碍、垂直性核上性凝视麻痹,可合并或单独出现焦虑症、抑郁症、精神分裂、双向情感障碍等精神症状

表2 NPC临床诊断怀疑指数量表(≥4岁;第一部分:症状和体征得分)

指标等级	内脏器官	神经系统	精神系统	分值
极强指标		①垂直性核上性凝视麻痹 ②痴笑猝倒发作		每项40分
强指标	①持续不明原因的新生儿黄疸或胆汁淤积 ②伴或不伴有肝大的孤立性、不明原因脾大		早发认知功能减退或痴呆	每项20分
中等指标		①共济失调、运动笨拙或频繁跌倒 ②构音障碍或吞咽困难 ③肌张力障碍	精神症状(幻觉、妄想或思维障碍)	每项10分
弱指标		获得性和渐进性痉挛	①难治性精神症状 ②其他精神障碍	每项5分
辅助指标	①胎儿水肿 ②胎儿腹水	①肌张力低下 ②发育不良 ③癫痫发作(局灶或全面性) ④肌阵挛	儿童期和青春期的破坏性或攻击性行为	每项1分

表3 症状组合(第二部分)得分和家族史(第三部分)得分

部分	项目	分值
第二部分	内脏+精神症状	40分
	内脏+神经症状	40分
	神经+精神症状	20分
第三部分	父母或直系兄弟姐妹为NPC患者	40分
	堂兄弟姐妹为NPC患者	10分

注:总得分=第一部分+第二部分+第三部分得分总和。

表4 NPC临床诊断怀疑指数量表(<4岁)

分值	神经系统	脾脏	肝脏	肺部	出生情况	家族史
+4		脾大		肺部浸润影		如父母或直系兄弟姐妹为NPC患者,直接计6分
+3	痴笑猝倒发作		持续性黄疸			
+2	垂直性核上性凝视麻痹		直接胆红素血症		①胎儿水肿 ②胎儿腹水	
+1			肝大			
附加分	如果存在神经系统体征则附加计分	如果存在脾大附加计分				
+2	共济失调					
+1	精神发育迟滞	①共济失调 ②精神发育迟滞				

注:共济失调和精神发育迟滞仅在有其他中枢神经系统体征或存在脾肿大情况下附加计分;总得分为6部分之和。

对于低风险病例,结合临床综合、全面考虑后可暂时排除NPC诊断;对于中风险病例则建议开展定期随访观察,必要时开展针对性检验或检查;对于高风险病例,则应尽早进行组织学检查或基因检测,以明确诊断。

推荐意见:对初步疑似NPC诊断的病例,依据发病年龄(≥4岁或<4岁)可进行相应的量表筛查;对于低风险病例,结合临床综合、全面考虑后可暂时排除NPC诊断,且随访观察;对于中风险病例则建议开展定期随访观察,必要时针对性开展相关检查;对于高风险病例,尽早进行组织学检查或基因检测明确诊断。

3.3 是否有可靠的血清特异性标志物?

因NPC患者常有脾大,因此血常规可以见到白细胞、

血红蛋白和血小板计数降低;生生化检查可见脂代谢异常(如低密度脂蛋白、高密度脂蛋白降低和甘油三酯升高),肝功能异常(如血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶升高)。但这些检查的结果不具备特异性。因此,在基于临床表现评估后无法排除NPC诊断的病例中,依据可靠的血清标志物确定初步诊断方向显得尤为重要^[8, 16]。

目前,已知3种血浆生物标志物,包括胆甾烷-3β, 5α, 6β-三醇(C-三醇)、7-酮基胆固醇(7-ketocholesterol, 7-KC)、溶血鞘磷脂-509(lysosphingomyelin 509, LSM-509)对NPC具有较高特异性。一项在251例步态障碍、认知功能减退或有精神症状患者中进行的前瞻性队列研究发现,其中5例患者C-三醇、7-KC、LSM-509均显著升

高,基因测序确诊其中2例为*NPC1*基因杂合突变,这个研究提示这3种生物标志物可用于NPC初步诊断筛查^[25]。C-三醇为胆固醇氧化衍生物,在一项长达5年的回顾性队列研究中,C-三醇单独检测或与溶酶体酶学联合检测诊断NPC的特异性均较高,分别为93.4%和95.3%^[26]。既往临床队列研究均提示,LSM-509在NPC患者血浆和干血斑中显著升高,可作为NPC诊断筛查的临床标志物^[27-28]。外周血LSM在酸性鞘磷脂酶缺乏症中可大幅升高,而在NPC中仅有轻微升高或正常。因此,LSM-509/LSM比值升高对NPC诊断筛查有较高特异性。在中国人群中,对表现出肝脾大或孤立性脾大症状,并已排除酸性鞘磷脂酶缺乏症、戈谢病、新生儿胆汁淤积症及精神运动减退/发育迟滞等疾病的302例疑似NPC的患者进行血浆7-KC筛查。结果显示,其中12例患者的7-KC水平显著升高,通过基因测序,这12例患者均被确诊为NPC,其中11例为*NPC1*基因突变,1例为*NPC2*基因突变^[14]。值得注意的是,当前所有的血清生物标志物仅能用于NPC协助诊断,仅靠血清标志物无法对NPC病例进行确诊,且上述项目当前国内开展的普及率较低,仅在条件允许的情况下方可进行。

推荐意见:C-三醇、7-KC、LSM-509在NPC患者外周血中可显著升高,可作为协助诊断的血清生物标志物。

3.4 组织活检是否能协助诊断?

在NPC患者中通过骨髓穿刺检查在光镜下可观察到特征性的富含脂质的泡沫巨噬细胞(尼曼-匹克细胞)。病理特征为细胞体积巨大,细胞质丰富,富含透明脂肪滴,呈空泡状或泡沫状,细胞质可含有核碎片和细胞内含物^[29]。除骨髓组织之外,在其他穿刺活检组织如脾脏、肝脏、肺及淋巴结也能查见^[30]。泡沫细胞在其他溶酶体贮积病如酸性鞘磷脂酶缺乏症、戈谢病、神经节苷脂沉积病中也可能出现^[31]。且组织活检为有创检查,因此需结合临床表现和其他检查结果后酌情采用。

推荐意见:骨髓、脾脏、肝脏、肺及淋巴结组织活检在光镜下可见特征性尼曼-匹克细胞,结合临床表现和其他检查结果可协助NPC诊断。

3.5 成纤维细胞Filipin试验是否仍用于诊断?

Filipin试验可检测皮肤成纤维细胞中溶酶体内游离胆固醇,荧光显微镜下可见核周溶酶体游离胆固醇的强荧光信号,约超过80%的NPC患者存在Filipin试验阳性。在基因诊断尚未普及前被认为是诊断NPC的金标准方法。但由于该检测需在从皮肤活检组织中获取的成纤维细胞经过细胞培养后进行,为有创的检查项目,且细胞培养周期长、检测技术难度高,加之基因检测技术的普及,因此国内开展该检测技术的医疗机构及实验室较少。另外,Filipin试验可用于评估新型基因变异是否具有致病性。对于那些诊断上无法排除NPC的高风险病例,如果通过基因测序仅发现一个或未发现有报道的致病突变,

则应进一步进行Filipin试验,以获取更多信息。因此,在生物标志物和(或)基因测序分析结果仍无法确定诊断的情况下,Filipin试验可作为联合诊断的可靠方法^[32-33]。

推荐意见:Filipin试验阳性仍然是NPC诊断的组织学金标准,但其为有创的检查项目,且检查耗时长、操作难度大,推荐在无法进行基因检测时进行,或在生物标志物联合基因检测分析结果无法确定诊断的情况下,用于评估新型基因变异的致病性。

3.6 是否需要进行影像学检查?

因患者通常伴有肝脾大,腹部彩色超声的经济、普及率较高,能够对腹腔脏器体积进行测量,可作为NPC患者腹部内脏受累评估的首选检查手段。此外,还可以通过CT或MRI对肝脾大进行更为精确的测量和评估^[34]。少部分患者可能出现肺部受累,首选肺部CT或高分辨率CT进行评估,受累征象包括磨砂玻璃样影、网格状影、肺结节、节段性肺不张和支气管扩张等^[35]。因NPC患者神经系统症状突出,通常推荐进行头部MRI检查。病程早期头部MRI可无明显异常。有横断面队列研究提示,随病程进展,NPC患者会表现出小脑、海马体、胼胝体、基底节和丘脑体积的缩小,脑白质病变常见^[36-37]。NPC患者脑桥与中脑的比值相对于正常对照增高,与神经系统退行性疾病进行性核上性麻痹中脑萎缩的影像学特征较为类似,且中脑萎缩程度与疾病严重程度呈正相关^[38]。部分患者还可出现额叶、颞叶皮质脑萎缩^[39]。仅从影像学评估无法确定NPC诊断,需紧密结合临床表现和其他检查综合考虑。定期的头部影像学评估还可以协助随访、评估病情进展,萎缩加重通常与病情严重程度成正比。

推荐意见:腹部彩超或CT、胸部CT可用于评估NPC患者是否存在肝脏、脾脏、肺等内脏器官受累。头部MRI可见NPC患者额叶、颞叶皮质和广泛皮质下结构和中脑、小脑萎缩。连续的影像学评估有利于协助随访、评估病情进展。

3.7 如何进行基因检测?

基因检测可对NPC疾病进行确诊。对于临床高度怀疑NPC的患者,结合生物标志物、组织活检、Filipin试验等实验室检查和影像学检查结果,可进行靶向测序、全外显子组测序等基因检测方法,最终明确诊断。当*NPC1*或*NPC2*基因2个等位基因均为致病突变时有确诊意义,若仅检测出1个或未检出已知致病的等位基因突变,临床表现和实验室检查高度符合NPC,Filipin试验阳性,可考虑为存在新发致病突变^[4, 40-41]。

推荐意见:靶向测序、全外显子组测序等基因检测手段可用于确诊NPC,若仅检测出1个或未检出已知致病等位基因,推荐Filipin试验评估等位基因致病性。

3.8 需要与哪些疾病进行鉴别诊断?

NPC主要与其他溶酶体贮积病如酸性鞘磷脂酶缺乏

症(尼曼-匹克病A、A/B或B型)^[31]、戈谢病;神经系统遗传和退行性疾病:线粒体病、神经元蜡样质脂褐质沉积症、Wilson病、脑腱黄瘤病、神经节苷脂沉积病、进行性核上性麻痹、早发型阿尔茨海默病等相鉴别。NPC、酸性鞘磷脂酶缺乏症(尼曼-匹克病A、A/B或B型)和戈谢病均因基因突变导致脂质沉积,但通过基因或酶学检测可准确区分。NPC由*NPC1*或*NPC2*基因突变引起,酸性鞘磷脂酶缺乏症由*SMPD1*突变导致,戈谢病则因*GBA1*突变导致。

临床上,NPC的特征性表现是垂直凝视麻痹和脾大更明显,酸性鞘磷脂酶缺乏症和戈谢病则以肝大为主,晚期可能出现肺部浸润和呼吸衰竭。此外,酸性鞘磷脂酶缺乏症常伴眼底樱桃红斑,戈谢病的骨髓涂片可见戈谢细胞,三者可通过这些表现进行区分。

推荐意见:患者出现进行性加重的神经功能障碍,如小脑共济失调、肌张力障碍、认知障碍、构音障碍、垂直性核上性凝视麻痹或非典型精神症状,伴或不伴脾大,考虑NPC诊断时,必须排除与NPC类似的溶酶体贮积病和神经系统遗传和退行性疾病。

4 临床治疗和管理

4.1 是否需要多学科管理?

NPC可累及神经、精神、内脏等多个系统,需多学科协同诊治。①神经功能障碍治疗:肌肉出现痉挛时,可选择巴氯芬、替扎尼定、苯二氮卓类镇静药物或局部注射肉毒素,以改善症状;癫痫发作时可依据发作类型选择拉莫三嗪、奥卡西平、左乙拉西坦或丙戊酸,以减少发作;普罗替林、氯丙咪嗪、莫达非尼有可能减少患者猝倒发作^[1]。②听力障碍检测和管理:每年1次定期进行听力检测可早期识别患者听力障碍,必要时可以佩戴助听器^[8]。③精神疾病治疗:如焦虑症、抑郁症、双向情感障碍经精神科医师评估后,可进行标准药物治疗。④康复治疗:运动障碍应给予物理和康复训练治疗,使患者尽可能获益,可以定制活动辅助工具、足踝矫形器等,经康复科医师评估后,实施个体化的康复训练计划,这样可以延缓患者神经功能障碍恶化,保持最佳活动能力和减少跌倒;言语障碍在经过语言治疗师的全面沟通评估后,可接受适当的治疗。⑤营养评估及管理:NPC患者应接受营养评估,由营养师进行饮食结构调整,以保证足够能量摄入。吞咽困难无法进食时,可尝试通过置入胃管或胃肠造瘘术后,给予胃肠营养^[31, 42]。

推荐意见:NPC患者治疗和管理涉及多个临床学科,包括神经系统、精神系统、神经功能康复、营养评估等,非特异性治疗手段以对症支持为主。

4.2 何时使用麦格司他进行疾病修正?

麦格司他为葡萄糖神经酰胺合成酶抑制剂,通过阻止糖鞘脂的生物合成,减少这类脂类在组织细胞中蓄积而达到疾病修正的目的,是国内目前唯一批准的用于治

疗成人及儿童NPC患者进行性神经系统症状的药物。推荐剂量为成人及青少年患者(12岁以上)每次0.2 g口服,每日3次;12岁以下儿童患者根据体表面积调整剂量。有前瞻性队列研究发现,麦格司他通过减少底物可稳定或延缓NPC患者神经系统症状的进展。经推荐剂量麦格司他治疗1年后,NPC儿童和青少年及成人(≥ 12 岁)患者的眼球水平扫视速度、吞咽功能、听力、行动能力与接受非特异性治疗的患者相比均有更多改善^[43]。另一项儿童(< 6 岁)和青少年(< 15 岁)的NPC队列研究通过平均3年的随访,同样支持麦格司他可稳定或改善患者吞咽功能,且能有效降低误吸风险^[44]。对于患有其他危及生命的疾病,且预计寿命少于1年的NPC患者,使用麦格司他治疗效果有限,不作推荐^[8, 42]。麦格司他最常见的不良反应为腹泻(85%)、胃肠胀气(70%)、体重下降(65%)和腹痛(50%)。

推荐意见:NPC患者出现神经系统症状时,推荐麦格司他作为疾病修正治疗药物,以稳定、延缓神经系统症状进展。如患有其他危及生命的疾病,且预计寿命少于1年的患者,不推荐使用麦格司他。

4.3 是否有其他有潜力的治疗方案?

2-羟丙基- β -环糊精最初主要用于增加难溶性药物的水溶性,增加药物稳定性和提高生物利用度,以及降低药物不良反应。在动物模型实验中,给*NPC1*(-/-)小鼠模型给予单次注射2-羟丙基- β -环糊精后,减少了溶酶体胆固醇的蓄积,血清胆固醇水平可降至正常范围,且改善了NPC引起的神经退行性症状,并延长了小鼠寿命^[45]。2017年的I、II期非随机临床对照试验中,每月予鞘内注射900或1200 mg、600或900 mg的2-羟丙基- β -环糊精后,实验组NPC患者血浆和脑脊液24-羟基胆固醇的浓度较对照组显著增高,实验组神经功能缺损程度评分每年增长1.22分,对照组年分数增长2.92分,受试者的行动能力、认知及语言能力得到改善,其最常见的不良反应为高频听力损伤^[46]。有临床病例系列研究,支持静脉注射2-羟丙基- β -环糊精用于NPC治疗患者安全性、耐受性更好,无听力损伤等不良反应,临床管理更为方便^[47]。

小分子热休克应激反应诱导剂(阿瑞洛莫)可以增强热休克蛋白基因表达,在细胞应激下清除蛋白聚集体、改善溶酶体功能,而对NPC发挥治疗作用。在一项为期12个月、前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的II、III期试验中,每日口服阿瑞洛莫能有效稳定NPC神经系统症状,且耐受性良好,有望增加为新的NPC疾病候选治疗方式,已于美国申请上市^[48]。目前,国内尚无上述两类药物,但在不久的将来有望引进。

另外,骨髓移植可能对肝脾大、改善血细胞计数减少有一定缓解作用,但移植可能会产生并发症(如免疫排斥、肾衰竭、感染等),存在较大风险,且不能改善神经/精神系统症状,故不做推荐^[49-50]。

推荐意见:2-羟丙基-β-环糊精、热休克反应诱导剂有望作为NPC候选的疾病修正药物。

5 遗传咨询

5.1 是否有开展携带者筛查的必要?

NPC为常染色体隐性遗传病,携带者筛查是减少NPC患儿出生的有效方法。夫妻双方分别携带NPC1或NPC2致病基因,其子代有1/4的可能性患病,1/2的可能性为携带者,1/4的可能性为完全正常。因此,当夫妻双方均携带致病或可能致病基因时,子代有较高患病的风险。育龄夫妻即使没有遗传病家族史,仍属于可能生育患有单基因隐性遗传病后代的风险群体。因此,结合医疗机构的遗传诊断能力和夫妻双方意愿,携带者筛查可向有生育意愿的夫妻推荐,可采取序贯筛查(女方先检测,若阳性则男方再检测)或同步筛查(夫妻双方同时检测),若发现致病基因,建议进一步遗传咨询^[51]。筛查的技术建议选择基于单基因病扩展的基因检测技术,可同时对多种常染色体隐性或X连锁遗传病筛查,具有良好的经济适用性。

推荐意见:在条件允许的情况下,建议有生育计划的夫妻将NPC1和NPC2基因的筛查纳入常染色体隐性遗传病携带者筛查检测范畴。检测方法可选择基于单基因病扩展的检测技术采取夫妻序贯筛查或同步筛查。

5.2 何种情况需进行产前筛查?

目前,NPC筛查尚未列入常规产前筛查。对于夫妻一方或双方均有NPC1或NPC2基因突变,家族成员有NPC病史的高危人群,计划妊娠前建议做NPC疾病遗传咨询。对于高危孕妇可在孕期采取羊水穿刺或绒毛活检后,对已知的NPC1或NPC2基因突变进行检测,排查胎

儿患病可能^[8, 52]。

推荐意见:夫妻一方或双方有NPC1或NPC2基因突变,家族成员有NPC病史的高危人群,计划妊娠前建议做NPC疾病遗传咨询。高危孕妇在孕期可通过羊水穿刺或绒毛活检的方法进行基因检测,以实现产前诊断。

5.3 是否有可行的新生儿筛查手段?

NPC新生儿阶段的筛查较为困难,常见的临床表现包括脾大、持续黄疸、腹水、肺部疾病等,除基因检测之外,尚缺乏有效、可靠的筛查指标。最新的小样本临床研究提示,采用干血斑测量的胆汁酸A和胆汁酸B血浆胆汁酸生物标志物检测可在新生儿出生后快速预测NPC诊断,胆汁酸A和胆汁酸B检测灵敏度分别为100%(15/15)和53.3%(8/15),提示该方法可在婴儿出生后快速对NPC疾病进行筛查,但该研究的样本量小,仍有待在大样本队列研究中进行重复和验证^[53]。

推荐意见:基于干血斑测量新生儿胆汁酸A和胆汁酸B有望成为推荐的筛查方法。

6 总结

NPC为罕见的单基因常染色体隐性遗传病,以内脏系统和神经/精神系统症状为主要表现,不同发病年龄的患者临床症状和体征个体差异显著,临床诊疗过程涉及多个学科,确诊需Filipin试验和(或)基因检测(图1)。因NPC当前治疗手段十分有限,早期诊断和干预有助于改善患者的生活质量和预后。通过携带者筛查和产前诊断,可以有效减少NPC患儿的出生率,因此,应加强对高风险人群的遗传咨询和再生育指导。本共识旨在提高国内临床医师NPC疾病诊疗水平,提高携带者筛查和产前诊断意识,以预防出生缺陷,减轻家庭和和社会的疾病负担。

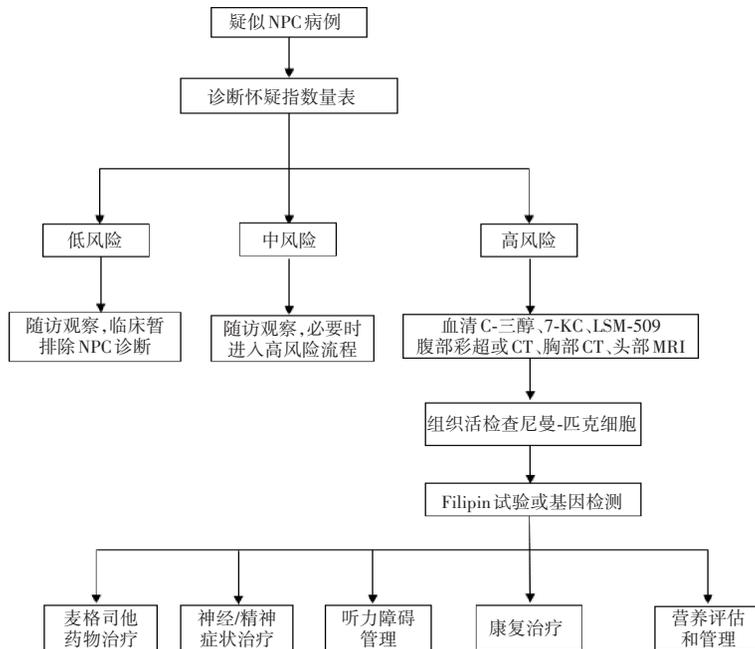


图1 NPC初步诊治流程图

利益冲突声明:专家组所有成员均声明不存在利益冲突

执笔人:周罗(中南大学湘雅医院)、解媛媛(中南大学湘雅医院)

专家组成员名单(按专家姓名汉语拼音排序):

曹秉振(解放军总医院第一医学中心)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、洪道俊(南昌大学第一附属医院)、胡凯(中南大学湘雅医院)、胡婷(四川大学华西第二医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、李蜀渝(中南大学湘雅医院)、梁德生(中南大学生命科学学院)、刘俊涛(北京协和医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(解放军总医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、谈颂(四川省人民医院)、唐薇婷(中南大学湘雅医院)、王华(湖南省儿童医院)、王艺(复旦大学附属儿科医院)、吴丽文(湖南省儿童医院)、吴士文(解放军总医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、杨飞(解放军总医院)、杨艳玲(北京大学第一医院)、于生元(解放军总医院)、张惠文(上海交通大学附属新华医院)、张杰文(河南省人民医院)、周罗(中南大学湘雅医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)

参 考 文 献

- [1] PFRIEGER FW. The Niemann-Pick type diseases: a synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism[J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 90: 101225.
- [2] CROCKER AC, FARBER S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1958, 37(1): 1-95.
- [3] IMRIE J, HEPTINSTALL L, KNIGHT S, et al. Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 257.
- [4] WASSIF CA, CROSS JL, IBEN J, et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets[J]. *Genet Med*, 2016, 18(1): 41-48.
- [5] BURTON BK, ELLIS AG, ORR B, et al. Estimating the prevalence of Niemann-Pick disease type C (NPC) in the United States[J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 134(1/2): 182-187.
- [6] NAURECKIENE S, SLEAT DE, LACKLAND H, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease[J]. *Science*, 2000, 290(5500): 2298-2301.
- [7] INFANTE RE, WANG ML, RADHAKRISHNAN A, et al. NPC2 facilitates bidirectional transfer of cholesterol between NPC1 and lipid bilayers, a step in cholesterol egress from lysosomes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(40): 15287-15292.
- [8] GEBERHIWOT T, MORO A, DARDIS A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 50.
- [9] XU Y, ZHANG Q, TAN L, et al. The characteristics and biological significance of NPC2: mutation and disease[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2019, 782: 108284.
- [10] BERNARDO A, DE NUCCIO C, VISENTIN S, et al. Myelin defects in Niemann-Pick type C disease: mechanisms and possible therapeutic perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8858.
- [11] YANG CC, SU YN, CHIOU PC, et al. Six novel NPC1 mutations in Chinese patients with Niemann-Pick disease type C[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(4): 592-595.
- [12] XIONG H, HIGAKI K, WEI CJ, et al. Genotype/phenotype of 6 Chinese cases with Niemann-Pick disease type C[J]. *Gene*, 2012, 498(2): 332-335.
- [13] TAO CX, ZHAO M, ZHANG XH, et al. Novel compound heterozygous mutations of the NPC1 gene associated with Niemann-Pick disease type C: a case report and review of the literature[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 145.
- [14] ZHANG HW, WANG Y, LIN N, et al. Diagnosis of Niemann-Pick disease type C with 7-ketocholesterol screening followed by NPC1/NPC2 gene mutation confirmation in Chinese patients[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 82.
- [15] PATTERSON MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C[J]. *Neurologist*, 2003, 9(6): 301-310.
- [16] VANIER MT. Niemann-Pick disease type C[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 16.
- [17] SPIEGEL R, RAAS-ROTHSCHILD A, REISH O, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C[J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A(3): 446-450.
- [18] PATTERSON MC, MENGEL E, WIJBURG FA, et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 12.
- [19] JAHNOVA H, DVORAKOVA L, VLASKOVA H, et al. Observational, retrospective study of a large cohort of patients with Niemann-Pick disease type C in the Czech Republic: a surprisingly stable diagnostic rate spanning almost 40 years[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 140.
- [20] STAMPFER M, THEISS S, AMRAOUI Y, et al. Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 35.
- [21] SCHICKS J, MÜLLER VOM HAGEN J, BAUER P, et al. Niemann-Pick type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy[J]. *Neurology*, 2013, 80(12): 1169-1170.
- [22] BREMOVA-ERTL T, ABEL L, WALTERFANG M, et al. A cross-sectional, prospective ocular motor study in 72 patients with Niemann-Pick disease type C[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(9): 3040

- 3050.
- [23] WIJBURG FA, SEDEL F, PINEDA M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C [J]. *Neurology*, 2012, 78(20): 1560-1567.
- [24] PINEDA M, MENGEL E, JAHNOVÁ H, et al. A suspicion index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease type C (NP-C)[J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 107.
- [25] MANDIA D, PLAZE M, LE BER I, et al. High diagnostic value of plasma Niemann - Pick type C biomarkers in adults with selected neurological and/or psychiatric disorders[J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3371-3377.
- [26] COOPER JA, CHURCH HJ, WU HY. Cholestane-3 β , 5 α , 6 β -triol: further insights into the performance of this oxysterol in diagnosis of Niemann-Pick disease type C[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 130(1): 77-86.
- [27] WELFORD RWD, GARZOTTI M, MARQUES LOURENÇO C, et al. Plasma lysosphingomyelin demonstrates great potential as a diagnostic biomarker for Niemann - Pick disease type C in a retrospective study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114669.
- [28] KUCHAR L, SIKORA J, GULINELLO ME, et al. Quantitation of plasmatic lysosphingomyelin and lysosphingomyelin - 509 for differential screening of Niemann - Pick A/B and C diseases[J]. *Anal Biochem*, 2017, 525: 73-77.
- [29] IRELAND RM. Morphology of Niemann-Pick type C metabolic storage disorder[J]. *Blood*, 2016, 128(8): 1153.
- [30] İNCI A, OKUR İ, ESENDAĞLI G, et al. Patient with Niemann-Pick type C presenting with a jaw mass characterized with lymph node involvement by Niemann - Pick cells[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(3): 243-245.
- [31] GEBERHIWOT T, WASSERSTEIN M, WANNINAYAKE S, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B)[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 85.
- [32] PATTERSON MC, HENDRIKSZ CJ, WALTERFANG M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann - Pick disease type C: an update[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(3): 330-344.
- [33] VANIER MT, LATOUR P. Laboratory diagnosis of Niemann - Pick disease type C: the filipin staining test[J]. *Methods Cell Biol*, 2015, 126: 357-375.
- [34] CZERMAK BV, AKHAN O, HIEMETZBERGER R, et al. Echinococcosis of the liver[J]. *Abdom Imaging*, 2008, 33(2): 133-143.
- [35] SHETH J, JOSEPH JJ, SHAH K, et al. Pulmonary manifestations in Niemann-Pick type C disease with mutations in *NPC2* gene: case report and review of literature[J]. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1): 5.
- [36] WALTERFANG M, PATENAUDE B, ABEL LA, et al. Subcortical volumetric reductions in adult Niemann - Pick disease type C: a cross - sectional study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(7): 1334-1340.
- [37] WALTERFANG M, FAHEY M, DESMOND P, et al. White and gray matter alterations in adults with Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study[J]. *Neurology*, 2010, 75(1): 49-56.
- [38] WALTERFANG M, MACFARLANE MD, LOOI JCL, et al. Pontine - to - midbrain ratio indexes ocular - motor function and illness stage in adult Niemann - Pick disease type C[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(3): 462-467.
- [39] VAN GOOL R, GOLDEN E, GOODLETT B, et al. Characterization of central manifestations in patients with Niemann - Pick disease type C[J]. *Genet Med*, 2024, 26(3): 101053.
- [40] ALAVI A, NAFISSI S, SHAMSHIRI H, et al. Identification of mutation in *NPC2* by exome sequencing results in diagnosis of Niemann-Pick disease type C[J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(1/2): 139-144.
- [41] VEROT L, CHIKH K, FREYDIÈRE E, et al. Niemann-Pick C disease: functional characterization of three *NPC2* mutations and clinical and molecular update on patients with *NPC2*[J]. *Clin Genet*, 2007, 71(4): 320-330.
- [42] BERRY -KRAVIS E. Niemann-Pick disease, type C: diagnosis, management and disease -targeted therapies in development[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2021, 37: 100879.
- [43] PATTERSON MC, VECCHIO D, PRADY H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 765-772.
- [44] SOLOMON BI, SMITH AC, SINAI N, et al. Association of miglustat with swallowing outcomes in Niemann - Pick disease, type C1[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(12): 1564-1568.
- [45] LIU B, TURLEY SD, BURNS DK, et al. Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the *NPC1^{-/-}* mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7): 2377-2382.
- [46] ORY DS, OTTINGER EA, FARHAT NY, et al. Intrathecal 2-hydroxypropyl - β - cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann - Pick disease, type C1: a non - randomised, open - label, phase 1 - 2 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10104): 1758-1768.
- [47] HASTINGS C, VIEIRA C, LIU B, et al. Expanded access with intravenous hydroxypropyl - β - cyclodextrin to treat children and young adults with Niemann-Pick disease type C1: a case report analysis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 228.
- [48] MENGEL E, PATTERSON MC, RIOL RMDA, et al. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann - Pick disease type C: results from a double - blind, randomised, placebo - controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment[J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44(6): 1463-1480.
- [49] HSU YS, HWU WL, HUANG SF, et al. Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24(1): 103-107.
- [50] TIRELLI C, RONDINONE O, ITALIA M, et al. The genetic

- basis, lung involvement, and therapeutic options in Niemann - Pick disease: a comprehensive review[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(2): 211.
- [51] 中国妇幼保健协会生育保健分会. 针对生育人群的携带者筛查实验室和临床实践专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2024, 44(2): 109-115.
- [52] LAS HERAS M, SZENFELD B, BALLOUT RA, et al. Understanding the phenotypic variability in Niemann - Pick disease type C (NPC): a need for precision medicine[J]. *NPJ Genom Med*, 2023, 8(1): 21.
- [53] JIANG XT, SIDHU R, ORSINI JJ, et al. Diagnosis of Niemann - Pick C1 by measurement of bile acid biomarkers in archived newborn dried blood spots[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126(2): 183-187.

责任编辑: 龚学民