

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C

PORTARIA CONJUNTA SCTIE/SAES/MS Nº 9, DE 14 DE ABRIL DE 2020

DIAGNÓSTICO

A avaliação se baseia em achados clínicos e laboratoriais e envolve avaliação oftalmológica, auditiva, neurológica e psiquiátrica. A pesquisa de biomarcadores podem levar à suspeita de NPC. Testes genéticos com sequenciamento dos genes *NPC1* e *NPC2* confirmam o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As manifestações clínicas mais comumente associadas à doença de NPC são:

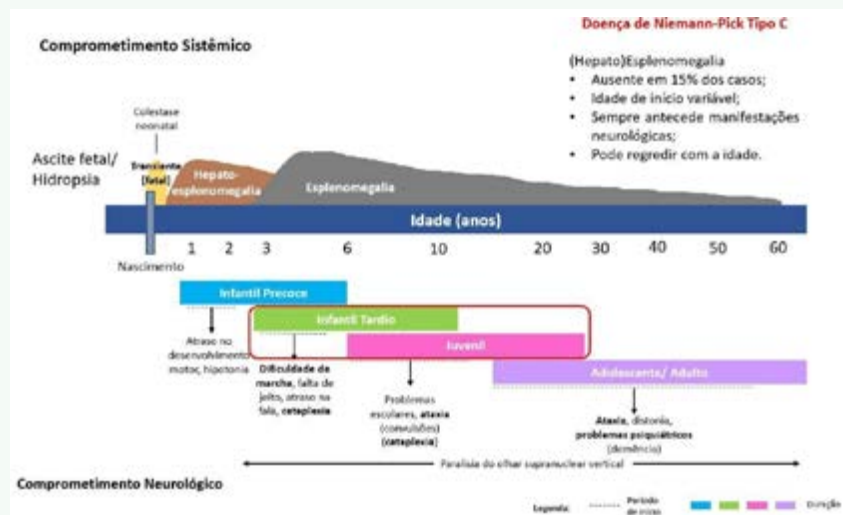
paralisia do olhar supranuclear vertical cataplexia gelástica esplenomegalia isolada

icterícia e colestase neonatal prolongada demência ou disfunção cognitiva precoce

A doença de NPC pode ser classificada de acordo com a idade de início das manifestações clínicas (sistêmicas e neurológicas) em 5 grupos distintos:

- 1 **Perinatal:** início antes dos 2 meses de idade
- 2 **Infantil Precoce:** início entre 2 meses e 2 anos de idade
- 3 **Infantil Tardio:** início entre 2 e 6 anos de idade
- 4 **Juvenil:** início entre 6 e 15 anos de idade
- 5 **Adolescente/adulto:** início após 15 anos de idade

Figura 1 – Esquema da classificação da doença de NPC e os principais sinais e sintomas em cada forma da doença



Fonte: Adaptado de Vanier et al., 2010

INTRODUÇÃO

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é uma doença de depósito lisossomal neurovisceral, que pode afetar vísceras e cérebro. É causada por um defeito no transporte intracelular de colesterol e glicoesfingolipídeos. A apresentação clínica da NPC varia de uma doença pré-natal fatal até uma doença neurodegenerativa crônica de início na vida adulta.

CID-10

E75.2 Outras esfingolipidoses

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de doença Niemann-Pick do tipo C, confirmado por teste molecular dos genes *NPC1* e *NPC2*.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico confirmado de outra esfingolipidose, que não doença de NPC (ver item 3.2. da Portaria Conjunta Nº 9, De 14 de Abril de 2020).

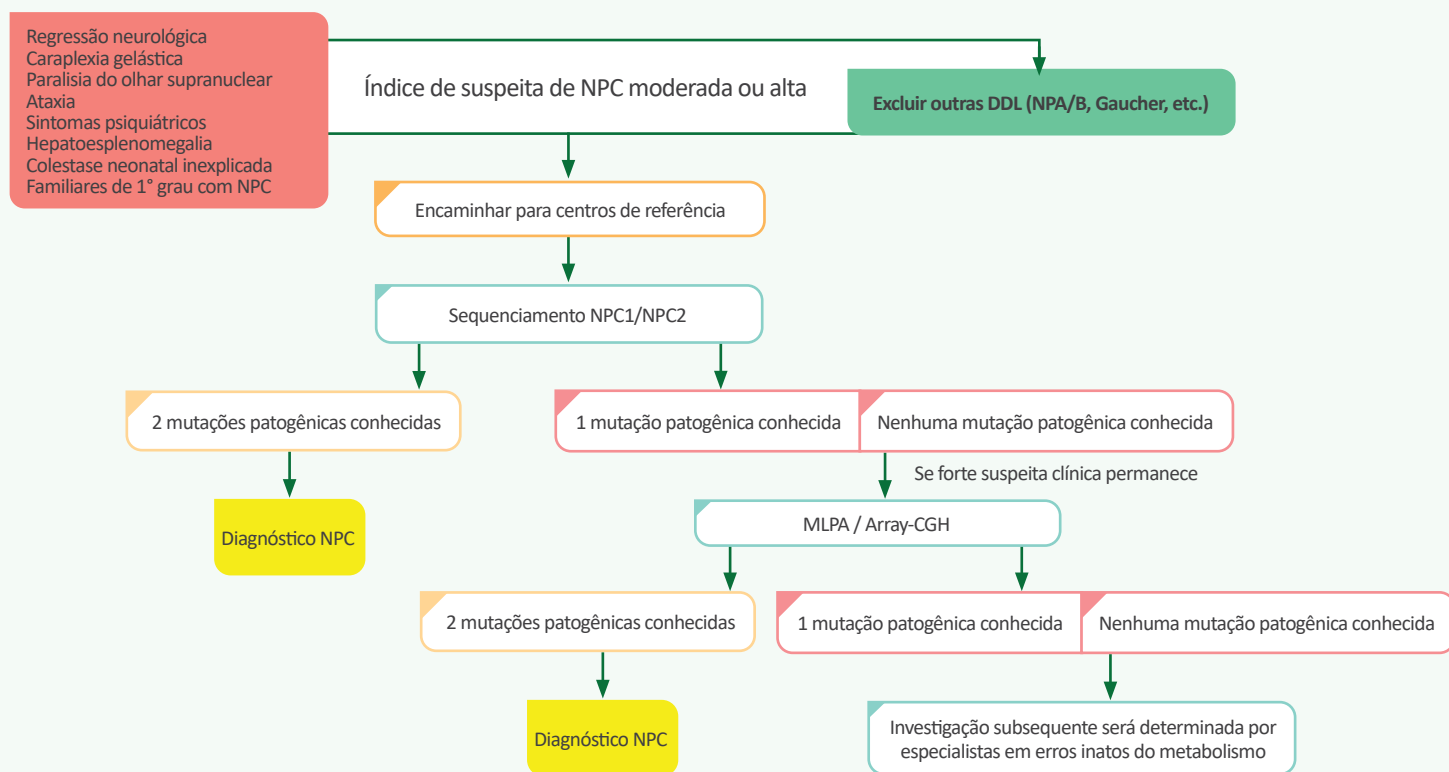
REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

- Pacientes com suspeita de doença de NPC devem, preferencialmente, ser encaminhados para um centro de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento.
- A avaliação e o tratamento iniciais devem, preferencialmente, ocorrer em centro de referência ou serviço especializado, podendo ocorrer de modo descentralizado, de acordo com a disponibilidade dos serviços de saúde nas diferentes esferas de atuação.
- Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes, a duração e a monitorização do tratamento.

Os índices de Suspeita (IS) de NPC auxiliam na identificação precoce dos pacientes, baseados nas manifestações clínicas, combinação de sintomas e história familiar. O IS considera sintomas individuais agrupados em três categorias que podem coexistir: viscerais, neurológicos, psiquiátricos (recomenda-se consultar a figura 2 da Portaria Conjunta nº 9, de 14 de abril de 2020).

Dada a grande heterogeneidade clínica da NPC, há uma ampla gama de diagnósticos diferenciais dessa forma recomenda-se a realização de exames laboratoriais (testes genéticos) e exames de neuroimagem (TC e RM) para diagnosticar NPC.

Figura 2 – Algoritmo de diagnóstico



TRATAMENTO

Ainda não há terapia curativa doença-específica disponível para NPC, e a doença progride geralmente para morte prematura. O objetivo do tratamento da doença de NPC é reduzir as limitações por ela impostas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento é o de suporte e sintomático, provido por equipe multiprofissional e interdisciplinar. Pelo menos uma revisão por ano deve ser realizada pelo médico, preferencialmente, em centro de referência para doenças raras, contemplando avaliações do estado clínico e exames laboratoriais e de imagem.

TRATAMENTO INESPECÍFICO

Equipe multiprofissional que inclua fonoaudiólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, equipe de enfermagem e diferentes especialidades médicas. É crucial que um médico cuide continuamente do paciente, monitorando a evolução da doença.

TRATAMENTO CLÍNICO

Respiratório:

Controle das infecções recorrentes das vias aéreas, sendo recomendado que os pacientes recebam a imunização contra pneumonia e influenza.

Antibióticos são utilizados para o tratamento de exacerbações respiratórias de origem bacteriana agudas.

A fisioterapia respiratória visa a melhorar a função pulmonar, ventilação e biomecânica respiratória.

Neurológico:

Recomenda-se o tratamento das crises convulsivas com anticonvulsivantes conforme orientação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia vigente, do Ministério da Saúde - Portaria Conjunta nº17 de 27 de junho de 2018.

Tratamento cirúrgico:

A deglutição é prejudicada pelo comprometimento neurológico, aumentando o risco de aspiração. Em alguns casos a gastrostomia pode, então, ser indicada. As principais manifestações clínicas de NPC e as opções de tratamento de suporte e sintomático recomendadas podem ser encontradas no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais manifestações da Doença de Niemann-Pick tipo C e condutas assistenciais correspondentes

Manifestação Clínica	Conduta Assistencial
Convulsões	Anticonvulsivantes
Cataplexia	Anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos
Distonia	Medicamentoso
Distúrbio de deglutição	Fonoaudiológico; gastrostomia se necessário.
Ataxia	Fisioterapia
Espasticidade	Fisioterapia
Retardo Mental/Regressão Neurológica	Terapia Ocupacional; psicopedagogia
Distúrbios do sono	Medicamentos indutores do sono
Distúrbios psiquiátricos	Medicamentos antidepressivos e antipsicóticos; psicoterapia
Constipação intestinal	Medicamentos laxantes
Pneumonias de repetição	Fisioterapia respiratória e antibioticoterapia

*É importante frisar que nem todos os pacientes apresentarão todas as manifestações citadas. Da mesma forma, nem todos os pacientes necessitarão ser submetidos a todas formas de tratamento.



MONITORIZAÇÃO

Avaliação	Justificativa	Frequência*
Análise genética de NPC-1/NPC-2	Confirmar diagnóstico de NPC.	Ao diagnóstico.
História inicial	Estabelecer a atual gravidade da doença e estimar taxa de progressão retrospectivamente.	Ao diagnóstico.
Ultrassonografia abdominal	Avaliar a medida do fígado e do baço.	Ao diagnóstico.
Aconselhamento genético	Educar a família e avaliar irmãos do caso índice quanto à ocorrência de doença.	Ao diagnóstico e a cada 24 meses.
Intervalo de história	Estabelecer a progressão da doença; monitorar adesão e efeitos adversos da terapia; monitorar condições que indiquem suspensão imediata da terapia; monitorar surgimento de novos sintomas.	A cada 6 meses.
Exame físico	Documentar parâmetros de crescimento; avaliar características neurológicas e visceromegalias.	Ao diagnóstico e a cada 12 meses.
Score clínico de gravidade do NPC (Quadro 3)	Documentar principais características da doença ao diagnóstico, progressão e resposta à terapia.	Ao diagnóstico e a cada 12 meses.
Avaliação neuropsiquiátrica	Documentar e tratar as manifestações psiquiátricas e resposta à terapia.	Ao diagnóstico e a cada 12 meses.
Avaliação do desenvolvimento ou cognitivo	Documentar o grau de prejuízo cognitivo basal e monitorar resposta à terapia.	Ao diagnóstico e a cada 6 em crianças e a cada 12 meses em adultos.
Avaliação oftalmológica	Documentar velocidade de movimento ocular sacádico e presença de paralisia do olhar basal e documentar resposta ao tratamento.	Ao diagnóstico, 6 e 12 meses; após início do tratamento; posteriormente, avaliação a cada 24 meses.
Audiometria	Documentar presença de perda auditiva.	Ao diagnóstico e a cada 12 meses.
Avaliação Nutricional	Avaliar se necessidades nutricionais estão sendo atendidas adequadamente.	Ao diagnóstico e a cada 12 meses.
Avaliação Fonoaudiológica	Avaliar audição, deglutição e fala.	Ao diagnóstico e a cada 24 meses.
Avaliação da deglutição	Avaliação clínica da deglutição em todos os pacientes; documentar presença de disfagia e aspiração e resposta ao tratamento.	Ao diagnóstico e depois a cada 6 meses em crianças; a cada 12 meses em adultos assintomáticos e com a doença estável.
Neuroimagem - Ressonância magnética de crânio	Avaliar a neuroanatomia.	Ao diagnóstico, se disponível. Reavaliação de acordo com disponibilidade e necessidade.
Avaliação com cirurgião ortopédico	Avaliar quanto à necessidade de cirurgia para correção de escoliose, espasticidade, retração ósteo-articular, e problemas no quadril.	Ao diagnóstico e a cada 24 meses.
Avaliação com cirurgião geral	Avaliar quanto à necessidade de gastrostomia ou traqueostomia.	Referência conforme avaliação médica e nutricional.
Exames laboratoriais [Hemograma, plaquetas, AST/TGO, ALT, bilirrubinas, gama-GT, dosagem sérica de proteínas (albumina) e tempo e atividade de protrombina].	Auxiliar o diagnóstico; monitorar terapêutica.	Ao diagnóstico e a cada 12 meses.

Fonte: *International Niemann-Pick Disease Registry*.

*A periodicidade de qualquer item da avaliação pode ser alterada de acordo com quadro clínico do paciente.

► As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais termos abordados na DDT. A versão completa corresponde a da Portaria Conjunta Nº 9, de 14 de abril De 2020 e pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.