



REPORTE DE CASO

Medicina Personalizada de Precisión de la acción estratégica en salud en la Enfermedad de Niemann-Pick tipo A/B

Juan Manuel Sánchez-Vargas , Lina Johanna Moreno Giraldo 

1) Programa de Pediatría, Universidad Libre seccional Cali, Colombia; 2) Dep. de Genética Médica, Universidad Libre Seccional Cali; 3) Universidad Libre Seccional Cali; 4) Grupo de investigación en Pediatría (GRINPED); 5) Sección de Neurogenética y Enfermedades Metabólicas (NEUROMET), Cali, Colombia.

Recibido: 10 de octubre de 2023 / Aceptado: 10 de septiembre de 2023 / Publicado: 31 de diciembre de 2023

© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: Las enfermedades Niemann-Pick A y B (NPD), forman parte del grupo de enfermedades de almacenamiento lisosomal causadas por la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASM), que cataliza la hidrólisis de la esfingomielina (SM) a ceramida y fosfocolina. Como resultado, la SM y sus lípidos precursores se acumulan en los lisosomas en las células del sistema reticuloendotelial, produciendo pérdida de la capacidad de degradar macromoléculas, formando inclusiones intracelulares que se depositan en los órganos. La NPD-A/B son causadas por variantes deletéreas en el gen de la esfingomielina fosfodiesterasa 1 (SMPD1), que conducen a la formación defectuosa de esta enzima e impide el movimiento de los lípidos fuera de las células. **Caso clínico:** Lactante de 20 meses, con retraso del neurodesarrollo, desnutrición, facies dismórfica y hepatoesplenomegalia. En el abordaje inicial se descartaron enfermedades infecciosas y linfo-proliferativas. Se realizó exoma clínico dirigido que mostró dos variantes del gen SMPD1 (heterocigótico compuesto), una de significancia clínica patogénica y otra probablemente patogénica. En la actividad enzimática, se encontró biomarcador liso-SM-509 incrementado y la actividad de la ASM disminuida, con lo que se realiza correlación fenotipo-genotipo con la NPD-A/B. **Discusión y Conclusión:** Con un diagnóstico definido y preciso es posible orientar las acciones en salud, pautas de seguimiento, evaluación de riesgo del modelo de herencia a través de un caso índice para así encontrar posibles portadores, realizar un asesoramiento genético completo, implementar e iniciar tratamientos dirigidos que aminoren la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología.

INTRODUCCION

Las enfermedades de Niemann-Pick A y B (NPD), forman parte del grupo de enfermedades de almacenamiento lisosomal. Las enfermedades de almacenamiento lisosomal se caracterizan por deficiencias hereditarias de una o más enzimas lisosomales implicadas en la degradación de los lípidos y sus productos [1]. Las enfermedades de Niemann-Pick tipo A y B (NPD-A y NPD-B,

respectivamente) son causadas por la deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASM), que cataliza la hidrólisis de la esfingomielina (SM) a ceramida y fosfocolina. Como resultado, la SM y sus lípidos precursores comienzan a acumularse en los lisosomas. Si existe un defecto genético en cualquiera de las estructuras que forman el lisosoma, se producirá un funcionamiento anómalo e incapacidad para degradar macromoléculas, resultando en su acumulación, formando inclusiones intracelulares [2]. Las células que principalmente se acumulan en los lisosomas, son macrófagos cargados de lípidos, siendo los más abundantes la SM y colesterol, y se depositan en diferentes órganos como el hígado, bazo, pulmones y cerebro, presentando hepatoesplenomegalia, citopenias, enfermedad pulmonar y síntomas neurológicos [3].

Estas enfermedades, se caracterizan por tener herencia autosómica recesiva. La NPD-A y NPD-B son causadas por variantes de pérdida de función en el gen de la esfingomielina fosfodiesterasa 1 (SMPD1), en la sub-banda 1 o 4, de la banda 5, de la región 1 del brazo corto del cromosoma 11 (11p15.4), la cual codifica la ASM [4]. En el gen SMPD1, se han identificado más

Autor corresponsal

Juan Manuel Sánchez-Vargas

Email

juanmasanchezv@gmail.com

Palabras clave: enfermedades de Niemann-Pick, exoma, diagnóstico precoz, terapia molecular dirigida, asesoramiento genético, enfermedad lisosomal.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.20232246

de 180 variantes, las cuales conducen a la formación anormal o defectuosa de proteínas, lo que impide el movimiento de los lípidos fuera de las células y finalmente conlleva a su acumulación dentro de estas [5].

La NPD se divide en 5 subtipos: NPD A-E. El tipo A (NPD-A) (MIM # 257200), también llamada la forma infantil clásica o forma neuro visceral infantil con actividad de ASM muy baja, se presenta a la edad de 6-12 meses y suele ser mortal antes de los tres años. Los individuos que padecen esta enfermedad cursan con hepatoesplenomegalia progresiva, falla en el medro y deterioro neurológico. A la edad de un año, los síntomas neurológicos aparecen como retraso psicomotor y regresión de los hitos del desarrollo. Todos los individuos con este tipo tienen un hallazgo ocular clásico llamado mancha rojo cereza [1,6]. El tipo B (NPD-B) (MIM # 607616), conocida como la forma no-neuropática, se presenta en la niñez, se describe como de menor severidad que la NPD-A y se caracteriza por la aparición de hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y enfermedad pulmonar intersticial. Alrededor de un tercio de los pacientes con NPD-B tienen la mancha rojo cereza y síntomas neurológicos [2]. El tipo C (NPD-C) (MIM # 257220), también conocida como la forma neuropática crónica, se produce por un fallo intracelular en el transporte de colesterol. Puede presentarse a cualquier edad, tiene una presentación clínica heterogénea y se manifiesta como ictericia infantil, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia aislada, síntomas que preceden el compromiso neurológico como ataxia, distonía, parálisis supranuclear de la mirada, disfonía, y disfagia. La NPD-C se divide en las formas infantil severa, infantil tardía, juvenil, y hepatitis neonatal [7]. La tipo D (NPD-D) o variante de Nueva Escocia, fenotípicamente es similar a la tipo C. Por último, está descrita la tipo E (NPD-E), la cual es una forma no-neuropática del adulto. Es una variante menos común de NPD en la cual las manifestaciones neurológicas más comunes incluyen retraso en el desarrollo cognitivo o motor, parálisis supranuclear vertical de la mirada, ataxia, disartria, disfagia y distonía [1,6].

Alrededor del mundo, se ha descrito que la NPD en general, afecta a 1 de cada 120,000-150,000 personas [3]. Los tipos NPD-A y NPD-B afectan a 1 de cada 250,000 nacimientos. La prevalencia es alta en la ascendencia judía Ashkenazi, donde afecta a 1 de cada 40,000 personas [8]. Aunque la NPD forma parte de las enfermedades huérfanas reconocidas y se está

promoviendo su reporte [9,10], en Colombia aún no hay un consolidado sobre carga poblacional y otros indicadores relevantes.

Como gold-standard para confirmar o descartar la NPD-A o NPD-B, se mide la actividad de ASM en leucocitos. Se ha demostrado que la actividad de la ASM en la NPD-A es menor al 5% de lo normal, por lo que los niveles de SM son muy elevados. En cambio, en la NPD-B, la actividad de la ASM es mayor, constituyendo un 2-10% de su actividad normal [11]. En el caso de baja actividad enzimática, las pruebas genéticas adicionales pueden evaluar mejor la enfermedad, realizando la secuenciación del gen SMPD1 [12].

Como diagnósticos diferenciales, deben considerarse otras enfermedades de almacenamiento lisosomal, especialmente la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Tay-Sachs y la leucodistrofia metacromática. La enfermedad de Gaucher también se presenta con hepatoesplenomegalia y citopenias, pero el dolor óseo y las lesiones son más prominentes. La enzima deficiente en la enfermedad de Gaucher es la glucocerebrosidasa, que conduce a la acumulación de glucocerebrósido dentro de las células en lugar de la esfingomielina. La enfermedad de Tay-Sachs, aunque no se presenta con hepatoesplenomegalia, la neurodegeneración, retraso en el desarrollo y las manchas rojo cereza en la mácula son características destacadas. La enzima deficiente de esta enfermedad es la hexosaminidasa A, la cual provoca una acumulación de gangliósidos GM2. La leucodistrofia metacromática causa desmielinización central y periférica y puede manifestarse como ataxia u otros síntomas neurológicos [13].

El manejo sintomático y de soporte para la NPD es el pilar del tratamiento. Se busca tratar la dislipidemia, falla hepática, trombocitopenia, episodios hemorrágicos y complicaciones de la enfermedad pulmonar intersticial. En algunas ocasiones, los pacientes pueden desarrollar complicaciones como insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia respiratoria, demencia, convulsiones, psicosis similar a la esquizofrenia, trombocitopenia grave, cardiopatías y compromiso óseo [14].

El hallazgo de que existe un vínculo estrecho entre los trastornos neurodegenerativos y los trastornos de almacenamiento lisosomal ofrece la oportunidad de nuevas estrategias

terapéuticas. Se puede esperar que en el futuro se desarrollen fármacos que sean capaces de mejorar de manera eficiente la eliminación de proteínas y ralentizar la progresión de las proteopatías, para así proporcionar un beneficio para los pacientes con un trastorno de almacenamiento lisosomal [15]. Las terapias de reemplazo de enzimas y las terapias génicas se están sometiendo a ensayos y pueden convertirse en el pilar del tratamiento en el futuro [16].

La terapia enzimática tiene como objetivo reducir el sustrato acumulado por suministro de enzima exógena, un enfoque alternativo es disminuir el sustrato producido inhibiendo su síntesis o dando terapia de reducción de sustrato. Un enfoque ha sido modificar la enzima variante endógena con agentes que interaccionan con las enzimas disfuncionales. Otro ha sido el uso de inhibidores competitivos de la enzima para mejorar la actividad lisosomal. Dado que la glucosilceramida es el primer paso en la síntesis de glicosfingolípidos basados en los glucos, incluidos la glucosilceramida y los gangliósidos, los inhibidores de la sintasa disminuirían las cantidades presentadas al lisosoma para su degradación [16]. Se ha descrito que el Miglustat, un azúcar imino, análogo de la glucosa e inhibidor de la glucosilceramida sintasa, ayuda en la NPD y la enfermedad de Gaucher al disminuir la producción de glucocerebrósido. Está aprobado en Europa, Canadá y Japón, pero aún no está aprobado en los Estados Unidos o América Latina [17].

En cuanto a ensayos clínicos recientes, se está realizando un estudio en Estados Unidos y Argentina, el cual tiene como objetivo obtener datos sobre la seguridad de la olipudasa alfa en pacientes con deficiencia de ASM que están expuestos a un tratamiento a largo plazo con este medicamento, inició en diciembre de 2013 y finaliza en febrero de 2024 [18]. De igual manera, se está llevando a cabo un ensayo clínico de tipo observacional prospectivo con 55 pacientes en Francia, el cual busca describir los desenlaces en pulmón, hígado y riñón posteriores al uso de olipudasa alfa, inició en junio de 2022 y tiene fecha de culminación en enero de 2025 [19].

Las necesidades de los pacientes han impulsado los esfuerzos para mejorar el diagnóstico, el acceso a terapias y el desarrollo de investigación básica y clínica en las enfermedades de depósito lisosomal por parte de diferentes grupos de investigación. Aún quedan oportunidades y desafíos sustanciales en el desa-

rollo actual de tratamientos para enfermedades genéticas raras, ya que el 92% de las enfermedades raras carecen de productos designados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). En 2015, 243 enfermedades tienen al menos un fármaco huérfano aprobado, un pequeño aumento en comparación con las 200 enfermedades notificadas en 2010 [20]. En el 2022, la FDA aprobó el primer tratamiento dirigido con la infusión de xenpozima (olipudasa alfa-rpcp) para tratar las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central de la deficiencia de ASM en NPD A, B y A/B [21].

Adicionalmente, se están trabajando en nuevas tecnologías como la nanomedicina para suministrar fármacos a nivel del sistema nervioso. Se están gestando estrategias para cruzar la barrera hematoencefálica y así garantizar con más eficacia el transporte de grandes moléculas, como enzimas y otras proteínas. Se están estudiando el uso de nanotransportadores, herramientas de nanomedicina que pueden cargarse con una variedad de fármacos, protegerlos del entorno, y llevarlos de forma segura hasta el interior del cerebro. El diseño eficaz de los nanotransportadores enfocados a terapias para el cerebro puede guiar futuras intervenciones terapéuticas para el tratamiento de la NPD-A, otras enfermedades de depósito lisosomal, y podría extenderse fácilmente al tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson [22]. La medicina de precisión es clave para continuar realizando estudios e intervenciones y causar impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con este tipo de patologías.

REPORTE DE CASO

Lactante mayor femenina de 20 meses de edad, primer embarazo de madre de 18 años, control prenatal irregular por amenazas de aborto e infecciones urinarias a repetición. A término con adecuada adaptación neonatal, peso y talla al nacer. Padres no consanguíneos, sin historia de enfermedades genéticas o metabólicas ni malformaciones congénitas familiares. Posteriormente presentó retraso global del desarrollo, desnutrición proteocalórica crónica, anemia de volúmenes bajos, facies dismórficas y hepatoesplenomegalia. Dentro del enfoque sindromático, se descartaron causas hematológicas, oncológicas, inmunológicas e infecciosas del cuadro. Con paraclínicos en donde se evidenciaba elevación de transaminasas e hipertrigliceridemia para la edad. Dada la complejidad

clínica de la paciente, ante sus antecedentes perinatales y familiares, heterogeneidad fenotípica, diversas manifestaciones clínicas, posibles diagnósticos diferenciales, exámenes iniciales diagnósticos no concluyentes y ante la sospecha de una enfermedad genética rara, se solicita un exoma clínico dirigido.

Se encontraron dos variantes, una de significancia clínica patogénica y otra probablemente patogénica en el gen SMPD1 (heterocigótico compuesto) asociadas a NPD-A y NPD-B. La primera, c.1780_1782del p.(Thr594del), es una delección de 3 pb sin cambio en el marco de lectura en el exón 6, que causa la pérdida del residuo Thr en la posición 594, variante que ha sido descrita previamente en homocigosis como asociada a NPD. Se clasifica como probablemente patogénica (clase 2) de acuerdo con las recomendaciones de la Bio-Base de datos CENTOGENE y el Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG). La segunda variante, c.688C>T p.(Arg230Cys), causa un cambio de aminoácido de Arg a Cys en la posición 230. Esta variante ha sido descrita previamente en homocigosis y heterocigosis compuesta en pacientes con NPD. Se clasifica como patogénica (clase 1) de acuerdo con las recomendaciones de la Bio-Base de datos CENTOGENE y el Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG).

Se solicitaron estudios para confirmar el tipo de enfermedad de depósito lisosomal, entre los cuales se evidenció que la actividad del biomarcador liso-SM-509 en 6.4 ng/ml (valor normal 0.03–0.06 ng/mL [23]) y ASM bajo por cromatografía líquida <0.4 umol/L/h (valor normal = 2 umol/L/h [24]). La concentración del biomarcador liso-SM-509 se encontró patológicamente incrementada y la actividad de la ASM se encontró patológicamente disminuida. Resultados con los que se realiza correlación fenotipo-genotipo con la NPD-A/B.

DISCUSION

En este artículo, se reporta el caso de una paciente quien dada su complejidad clínica, ausencia de antecedentes perinatales y familiares, heterogeneidad fenotípica, diversas manifestaciones clínicas, posibles diagnósticos diferenciales, exámenes iniciales diagnósticos no concluyentes y ante la sospecha de una enfermedad genética rara, se solicitó un exoma clínico dirigido, encontrando dos variantes, una de significancia clínica patogénica y otra probablemente patogénica en el gen SMPD1 (heterocigótico compuesto). Se solicitaron exámenes específicos

para confirmar el tipo de enfermedad de depósito lisosomal, entre los cuales se evidenció que la concentración del biomarcador liso-SM-509 se encontraba patológicamente incrementada y la actividad de la ASM patológicamente disminuida.

Uno de los principales tipos descritos de esta patología, la NPD-A, caracterizada clínicamente por su aparición en el período neonatal o temprano en la infancia con retraso del desarrollo, hepatoesplenomegalia y trastornos neurodegenerativos que progresan rápidamente [1,6]. La NPD-B, también se presenta en la niñez y se caracteriza por la aparición de hepatoesplenomegalia, retraso del crecimiento, y trastornos en pulmón [2]. Ambos tipos, tienen actividad de ASM muy baja [1,6].

Resultado de exoma clínico presentaba variantes patogénicas en el gen SMPD1, la cual codifica la ASM [4]. En el gen de la SMPD1, se han identificado más de 180 variantes causales, las cuales conducen a la formación anormal o defectuosa de la esfingomielina fosfodiesterasa, lo que impide el movimiento de los lípidos fuera de las células y finalmente conlleva a su acumulación dentro de estas [5].

Una vez que se han identificado las variantes patogénicas que causan la NPD en un miembro de la familia afectado, son posibles las pruebas de portador para familiares, pruebas prenatales para un embarazo con mayor riesgo y las pruebas genéticas previas a la implantación. De igual manera, es posible hablar de pronóstico, realizar un completo asesoramiento genético, implementar e iniciar tratamientos dirigidos que aminoren la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología, debido a que con los estudios actuales se cuentan con moléculas que pueden cambiar la historia natural de la enfermedad e intervenir en ella.

CONCLUSION

La NPD se caracteriza por deficiencias hereditarias de la enzima ASM lisosomal implicadas en la degradación de los lípidos y sus productos, conllevando a su acumulación y depósito en diferentes órganos como el hígado, bazo, pulmones y cerebro [1,3]. Es una enfermedad huérfana que según estadísticas globales, ambas A y B afectan a 1 de cada 250.000 nacimientos [8]. En Colombia, aún hace falta una evaluación epidemiológica y de carga poblacional detallada de esta enfermedad; sin embargo, se avanza con la promoción del reporte como una enfermedad huérfana reconocida [9].

Estas enfermedades, se caracterizan por tener herencia autosómica recesiva. La NPD-A y NPD-B son causadas por variantes deletéreas en el gen de la SMPD1, las cuales conducen a la formación anormal o defectuosa de proteínas, lo que impide el movimiento de los lípidos fuera de las células, lo que finalmente lleva a su acumulación dentro de estas [5]. Afectan la población infantil, dependiendo de la severidad de esta los individuos que padecen esta enfermedad cursan con hepatoesplenomegalia progresiva, falla en el medro y deterioro neurológico.

El manejo sintomático y de soporte para la NPD es el pilar del tratamiento. Las terapias de reemplazo de enzimas y las terapias génicas se están sometiendo a ensayos y pueden convertirse en el pilar del tratamiento en el futuro, ya que tiene como objetivo reducir el sustrato acumulado por suministro de enzima exógena, un enfoque alternativo es disminuir el sustrato producido inhibiendo su síntesis o dando terapia de reducción de sustrato [16]. En el 2022, la FDA aprobó el primer tratamiento dirigido con la infusión de xenopozima (olipudasa alfa-rpcp) para tratar las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central de la deficiencia de ASM en NPD A, B y A/B [21]. Actualmente en Colombia, no hay fármacos aprobados para el tratamiento de esta enfermedad. Se están realizando ensayos clínicos a nivel mundial para obtener datos sobre la seguridad de la olipudasa alfa en pacientes con deficiencia de ASM [18,19].

REFERENCIAS

- [1] Bajwa H, Azhar W. Niemann-Pick Disease. 2022.
- [2] Thurm A, Chlebowski C, Joseph L, Farmer C, Adedipe D, Weiss M, et al. Neurodevelopmental Characterization of Young Children Diagnosed with Niemann-Pick Disease, Type C1. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2020 Jun;41(5):388–96.
- [3] Stern G. Niemann–Pick’s and Gaucher’s diseases. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20:S143–6.
- [4] Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, et al. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. *Hum Mutat*. 2016 Feb;37(2):139–47.
- [5] Xu Y, Zhang Q, Tan L, Xie X, Zhao Y. The characteristics and biological significance of NPC2: Mutation and disease. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2019 Oct;782:108284.
- [6] Eskes ECB, Sjouke B, Vaz FM, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Aerts JMFG, et al. Biochemical and imaging parameters in acid sphingomyelinase deficiency: Potential utility as biomarkers. *Mol Genet Metab*. 2020 May;130(1):16–26.
- [7] Kresojević N, Mandić Stojmenović G, Dobričić V, Petrović I, Brajković L, Stefanova E, et al. Very Late Onset Niemann Pick Type C Disease: Example of Progressive Supranuclear Palsy Like Disorder. *Mov Disord Clin Pract*. 2020 Feb 22;7(2):211–4.
- [8] Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY, Dang Do A, Jenkins K, Cougnoux A, et al. Evaluation of age of death

Dado a los adelantos en los apoyos diagnósticos, métodos confirmatorios y nuevas terapias farmacológicas, es necesaria la realización de más estudios para abordar esta enfermedad mejor, aumentar la tamización, describir la carga poblacional, realizar una concientización del gremio de personal de la salud para considerar esta patología como diagnóstico diferencial para realización de una buena consejería genética. Es prioridad una identificación temprana de esta enfermedad a través de una completa historia clínica y examen físico completos, conocer riesgos genéticos familiares, importancia de tamización de la población y correlación fenotipo genotipo para poder hablar de perspectiva, pronóstico, seguimiento y asesoramiento genético. Con un diagnóstico definido y preciso, además es posible implementar e iniciar tratamientos dirigidos que aminoren la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología, acercándonos a la medicina de precisión, anticipatoria, preventiva, predictiva y participativa.

Agradecimientos

A la Universidad Libre seccional Cali, al grupo GRINPED, y al grupo de investigación NEUROMET.

Contribuciones

JMSV - búsqueda de información, revisión de temas, redacción, edición, submisión.

LJMG - redacción, edición y revisión final del manuscrito

- in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. *Mol Genet Metab*. 2019 Apr;126(4):466–9.
- [9] Ministerio de Salud y de Protección Social. Resolución 023 de 2023. Colombia 2023 p. 1–43.
- [10] Ministerio de Salud y de Protección Social. Comportamiento de la notificación al Sivigila de las enfermedades huérfanas - raras, Colombia, 2021 hasta semana epidemiológica 20. Colombia Colombia; 2021 p. 1–30.
- [11] Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics in Medicine*. 2011 May;13(5):457–84.
- [12] Warren M, Shimura M, Wartchow EP, Yano S. Use of electron microscopy when screening liver biopsies from neonates and infants: experience from a single tertiary children's hospital (1991-2017). *Ultrastruct Pathol*. 2020 Jan 2;44(1):32–41.
- [13] Breiden B, Sandhoff K. Lysosomal Glycosphingolipid Storage Diseases. *Annu Rev Biochem*. 2019 Jun 20;88(1):461–85.
- [14] Jezela Stanek A, Chorostowska Wymimko J, Tylki Szymańska A. Pulmonary involvement in selected lysosomal storage diseases and the impact of enzyme replacement therapy: A state of the art review. *Clin Respir J*. 2020 May 22;14(5):422–9.
- [15] Beck M. The Link Between Lysosomal Storage Disorders and More Common Diseases. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2016 Jul 29;4:232640981668276.
- [16] Aldosari MH, de Vries RP, Rodriguez LR, Heslen NA, Beztsinna N, van Kuilenburg ABP, et al. Liposome-targeted recombinant human acid sphingomyelinase: Production, formulation, and in vitro evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019 Apr;137:185–95.
- [17] Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Dec 15;13(1):140.
- [18] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02004704. A Long-Term Study of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency. 2022 [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004704>
- [19] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05359276. Data Analysis of Adult and Pediatric Participants With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) on Early Access to Olipudase Alfa in France (OPERA). 2022 [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05359276>
- [20] Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K, Coté TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Jul 7;9(7):519–22.
- [21] Center for Drug and Evaluation and Research. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH INNOVATION PREDICTABILITY ACCESS 2022. 2023.
- [22] Solomon M, Loeck M, Silva-Abreu M, Moscoso R, Bautista R, Vigo M, et al. Altered blood-brain barrier transport of nanotherapeutics in lysosomal storage diseases. *Journal of Controlled Release*. 2022 Sep;349:1031–44.
- [23] MAEKAWA M, MANO N. Identification and Evaluation of Biomarkers for Niemann-Pick Disease Type C Based on Chemical Analysis Techniques. *CHROMATOGRAPHY*. 2020 Feb 20;41(1):19–29.
- [24] Duarte Ortíz AM, Oliva EM, Retana Albanés RA. Caracterización clínica y de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick. *Revista Académica CUNZAC*. 2019 Dec 27;2(1):11–20.