

11237  
138  
203



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON"  
INSTITUCION DE SERVICIO MEDICO, ENSEÑANZA E INVESTIGACION

"Enfermedad de Niemann-Pick"

TESIS

Que para Obtener el Título de Médico  
Especialista en:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

Dr. Carlos Guadalupe Rizo Velazquez



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Villahermosa, Tabasco.

1990



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	pag.
- INTRODUCCION . . . . .	3
- DEFINICION . . . . .	4
- ANTECEDENTES HISTORICOS . . . . .	4
- INCIDENCIA Y GENETICA . . . . .	5
- ETIOLOGIA . . . . .	5
- CLASIFICACION . . . . .	6
- MANIFESTACIONES CLINICA . . . . .	6
- PATOLOGIA . . . . .	9
- ULTRAESTRUCTURA . . . . .	9
- FISIOPATOLOGIA . . . . .	10
- COLESTEROL . . . . .	11
- ANOMALIADES METABOLICAS . . . . .	13
- DIAGNOSTICO . . . . .	14
- DETECCION DE HETEROZIGOTOS . . . . .	16
- TERAPEUTICA . . . . .	17
- CASO CLINICO . . . . .	18
- DISCUSION . . . . .	24
- BIBLIOGRAFIA . . . . .	27

## I N T R O D U C C I O N

La Enfermedad de Niemann-Pick realmente es una patología rara y puede por lo mismo pasar desapercibida, a pesar del involucro visceral temprano y el retraso psicomotor los cuales constituyen signos clínicos importantes que obligan al médico a un estudio integral del paciente.

Por lo tanto, nuestro objetivo en este trabajo es alertar a la población médica que ve niños, estimulando su interés en conocer más del tema.

Los trabajos de investigación a nivel mundial, han logrado avanzar sobre su conocimiento, y descubrir algunos mecanismos que suceden en el infante e incluso descubrir dicha patología in útero.

Todo esto gracias a los avances tecnológicos especialmente en bioquímica y microscopía electrónica, sin embargo su diagnóstico presuncional es clínico; de ahí que la acuciosidad del clínico sea básica para su descubrimiento.

Se realizó una revisión de la literatura actual y se expone al abordaje de un caso clínico, que es el 2do paciente que su diagnóstico, en los 8 años de fundado nuestro Hospital.

## DEFINICION :

La Enfermedad de Niemann-Pick es una patología que corresponde al grupo de enfermedades llamadas por atesoramiento de lípidos, con lesiones en la substancia blanca o núcleo cortical y acumulación de fosfoesfingolípido esfingomielina y deficiencia de la esfingomielinasa en los órganos y tejidos involucrados, debido generalmente a un defecto en su catabolismo y se caracteriza por ser de transmisión autosómica recesiva (1).

## ANTECEDENTES HISTORICOS:

Fué en 1914, A. Niemann un Pediatra alemán, quien descubrió un niño judío de 16 meses de edad con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, edema y pigmentación facial. Dos años después Knox reportó alteraciones en el fondo de ojo consistente en manchas color rojo-cereza en la mácula en dos hermanas con dicha patología. Sin embargo no se descubría en todos los pacientes. En 1927, L. Pick en base a una investigación del material patológico, concluyó que la Enfermedad de Niemann-Pick era una entidad nosológica distinta y no una variedad de la Enfermedad de Gaucher como había sido considerado. En 1934, Klenk reportó que el lípido que se acumula en el hígado y en el cerebro era la esfingomielina. En 1966 se descubrió la deficiencia de la enzima esfingomielinasa. Actualmente la Enfermedad de Niemann-Pick se ha clasificado en diferentes tipos siguiendo criterios clínicos, genéticos y biológicos (2).

#### INCIDENCIA Y GENETICA:

Esta enfermedad ocurre en todas las razas, pero la mayoría de los pacientes con la forma clásica infantil (tipo A) tienen herencia Judía. Los pacientes con otros tipos de enfermedad por ejemplo la tipo B y C y particularmente los casos asociados con histiocitos azul-mar en médula ósea no tienen predilección por razas. Un interesante grupo de niños Americanos-Españoles han sido descubiertos en este último grupo; hay otros tipos como la D (variedad Nueva-Escocia) que precisamente procede de un grupo del Estado de Yarmonth County en Nueva-Escocia que tienen herencia de católicos Franceses e Italianos. La Enfermedad de Niemann-Fuck es transmitida con herencia autosómica recesiva. La frecuencia genética no está bien establecida; sin embargo la tipo A ha sido estimada en aproximadamente 1 X 100 individuos con herencia judía Askénasis (3).

#### ETIOLOGIA:

Deficiencia de la actividad de la enzima esfingomielinasa (3).

#### CLASIFICACION :

De acuerdo a criterios clínicos, genéticos y biológicos y de acuerdo a la clasificación de Crocker y col (1); -- cinco tipos pueden ser reportados. Sin embargo Nevielle y -- col. ha reportado seis tipos (4) y recientemente Scheneider- y col. han encontrado siete tipos (4).

- 1).- TIPO A o Neuropática Aguda ó Infantil Clásica.
- 2).- TIPO B o Forma Crónica con involución del S.N.C.
- 3).- TIPO C o Forma neuropática crónica.
- 4).- TIPO D o Variedad Nueva-Escozia.
- 5).- TIPO E.
- 6).- TIPO F.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS:

##### La TIPO A.

La mayoría de los pacientes (85%) reportados con Enfermedad de Niemann-Pick han presentado esta forma (5). Aparece dentro de los tres primeros meses de la vida y los pacientes mueren antes de los 3 años de edad en promedio. Las manifestaciones clínicas son ataque temprano al hígado, bazo, sistema Nervioso Central, en consecuencia hepatoesplenomegalia -- con aparición de ictericia, irritabilidad, retraso mental -- progresivo con crisis convulsiva e hipotonía (6), lo que ocasiona facie semejante al síndrome de Down o Hipotiroidismo; las características de la cara son lengua engrosada y saliente (7). Posteriormente sobreviene la espasticidad generalizada con respuestas plantares extensoras. Por último el niño queda ciego por opacidad corneal, ya que el examen del fondo

de ojo se aprecia mancha color rojo-cereza en la mácula en el 50% de los casos (2). Representa un desorden primario el almacenamiento lisosomal de esfingomielinasa.

#### La TIPO B.

Estos pacientes se caracterizan por hepatoesplenomegalia importante, pero sin daño neurológico. No es raro que estos pacientes estén por debajo de las percentiles normales -- para su peso y talla. Ambos parénquimas pulmonares frecuentemente están infiltrados y la disnea a esfuerzos es común, como complicación. Son muy susceptibles a infecciones respiratorias o neumonías, porque el pulmón involuciona. Las células espuma son investigadas en la médula ósea (7). Existen reportes de Dusendschony Pfandler y Terry de casos que pertenecen de a este grupo, han podido llegar hasta la edad adulta y haber fallecido por causa independiente a la enfermedad (8).

#### La TIPO C.

Los pacientes con esta enfermedad son generalmente "normales" en el 1er. y 2do año de vida y algunos un tiempo más largo. Ellos gradualmente desarrollan anomalías neurológicas, que inicialmente se manifiestan por pérdida del lenguaje aprendido, moderada ataxia y convulsiones (9). La hepatoesplenomegalia es menos llamativa que la tipo A y B. Las características clínicas son daño progresivo del cerebro con daño mental y motor, pérdida de la coordinación, hipertonia, reflejos hiperreactivos, y un incremento frecuente de las convulsiones. La colestásia ha sido observada en pacientes graves. Las células espuma están presentes en la biopsia de médula ósea.



La mayoría de estos pacientes fallecen entre los 5 y - 15 años de edad. No hay deficiencia de esfingomielinasa (7).

Vunier refiere que existen probablemente dos tipos de Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (10).

#### LA TIPO D. (VARIEDAD NUEVA-ESCOZIA).

Tienen en común la herencia y que vivieron en una area del litoral de Nueva-Escocia. Los heterocigotos son los más frecuentemente afectados en la mayoría de los niños vivos, -- siendo estimada entre 10 y el 20%. Las condiciones clínicas en este grupo es de aparición más lenta que en los otros -- tres anteriores e inclusive suele manifestarse hasta la 2da infancia. Existe deterioro neurológico crónico, con datos de ataxia, crisis convulsivas, tipo pequeño mal, deterioro mental progresivo (7), hepatoesplenomegalia e ictericia (5). Existe acumulación de células espumosas en bazo y ganglios -- linfáticos. La esfingomielinasa es normal o con moderada deficiencia (11).

#### LA TIPO E (PO- LA NEUROFATICA DEL ADULTO).

En base al incremento de la cantidad de esfingomielina -- en el hígado y bazo, un pequeño número de adultos con deficiencia neurológica pero con moderada hepatoesplenomegalia y células espuma en médula osea han sido reportados (7).

#### LA TIPO F.

Es una nueva forma reportada por Schenckler, caracterizada por una alta labilidad de la esfingomielinasa. El cuadro -- clínico no fué reportado (4).

## P A T O L O G I A :

Un gran número de células espumosas cargadas de lípidos, se presentan en el sistema retículoendotelial en pacientes con Enfermedad de Niemann-Pick; Las células están dispersas en bazo, médula osea, hígado, pulmones y nódulos linfáticos. Las células ganglionares padecen similares alteraciones patológicas. Estas células normales son rápidamente distinguidas de las células con depósito de lípidos de la Enfermedad de Gaucher. En microscopio o fotomicroscopia electrónica, el tamaño de las células en el depósito de la Enfermedad de Niemann-Pick es de 20 a 90 micras de diámetro. El citoplasma está lleno de muchas gotitas de grasa y en preparaciones toma un color morado. Las células contienen un sólo núcleo, aunque también se han reportado multinucleadas. Las células pueden contener un pigmento lipídico café (lipofuscina) Algunas células son claras y débilmente amarillas y otras café oscuro o verde olivo. Cuando las muestras son teñidas con hematoxilina y eosina, hay una variación considerable en la calidad tintorial de las células con rango de amarillo verdusco o amarillo café. (7).

### ULTRAESTRUCTURA:

Las células espumas en la Enfermedad de Niemann-Pick -- tienen una configuración histiocítica normal, con un pequeño núcleo típico eocéntrico en la célula. El contenido de citoplasma tiene inclusiones de lípidos o citosomas lipídicos, generalmente polimorfonucleares con un diámetro de 1 a 5 micras, las inclusiones generalmente consisten en figuras de mielina en láminas concéntricas.

Estos nódulos granulares de la Enfermedad de Niemann-Fick, son similares a los encontrados en otras enfermedades de depósito, tales como los ateromas y células envejecidas. - La causa de depósitos de lípidos es desconocida (13).

Los citosomas de lípidos han sido descritos en monocitos de sangre periférica de pacientes que cursan con la enfermedad de Niemann-Fick, pero estas células no han sido establecidas universalmente en otras formas de este desorden (12).

#### F I S I O P A T O L O G I A :

Predomina el acúmulo de esfingomielina en los órganos y tejidos de los pacientes con Enfermedad de Niemann-Fick. Este lípido comprende tres porciones: la primera es una cadena larga amino-alcohol, llamada esfingosina  $(CH_2)-(CH_2)_{12}-CH=CH-CH(OH)-CH(NH_2)-CH_2OH$ , los átomos del carbono 1, 2 de esfingosina, son derivados del ácido amino-serina y el carbono 2 de esfingosina. Esta combinación de un ácido unido directamente a la esfingosina, es llamada ceramida. El tercer componente de la esfingomielina es una molécula de fosforilcolina encadenada por un fosfodiéster unida a un átomo de carbono a la mitad de la ceramida.

Existe una cantidad importante de esfingomielina en el bazo de pacientes con Enfermedad de Niemann-Fick, tipo A que puede estar incrementada desde valores normales de 15 mg por gramo de peso a 370 mg por gramo de peso (12). La cantidad -- de este lípido en el bazo de 2 pacientes con Enfermedad de -- Niemann-Fick fue incrementada de 250 a 280 mg por gramo de -- peso (12). Un rango de 25 a 255 mg por gramo, ha sido reportada en la tipo C (14).

Pacientes con al tipo D (11) con un solo moderado -- incremento de la esfingomielina en el bazo (entre 26 y 55 mg/gr); hay un sorprendente incremento de la esfingomielina en el hígado de pacientes con al tipo A y B de 270 y 338 mg de peso respectivamente, arriba de los valores normales de mg-por gramo de peso seco. Cantidades menores han sido reportadas en la tipo C de 80 mg/gr de peso, sin ninguna elevación se han detectado en la tipo D (12).

La esfingomielina está incrementada de 3 a 7 veces más de lo normal en nódulos afectados de los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo A, B y C. Un moderado incremento ha sido reportado en el cerebro de pacientes de la tipo A ;-- este incremento es menos prominente en la materia blanca. La cantidad de esfingomielina no está normalmente incrementada en los pacientes de la tipo B y C en la Enfermedad de Niemann-Pick. Estudios realizados en ratones con antecedentes genéticos de la Enfermedad de Niemann-Pick e inducción de la misma, no ha alcanzado aún el mecanismo fisiopatológico de la hepatoesplenomegalia.

#### C O L E S T E R O L :

Además del consecuente incremento de la esfingomielina, las cantidades elevadas de otros lípidos, están frecuentemente presentes en los órganos y tejidos de los pacientes con Enfermedad de Niemann-Pick. En particular hay un incremento--substancial en la cantidad del colesterol no esterificado (el equivalente del doble hasta siete veces de su valor normal) en el bazo de los pacientes con Enfermedad de Niemann-Pick tipo A (10).

El colesterol en el hígado está elevado según estudios, en los tipos A y B (15).

Se dice que el almacenamiento de colesterol exógeno en forma de ésteres, es una respuesta homeostática para mantener relativamente constante los niveles de colesterol. Estudios realizados mostraron las 20 líneas celulares estudiadas con pacientes con Enfermedad de Niemann-Pick tipo C, -- mostrando la esterificación en sus fuentes exógenas de colesterol muy comprometida (16,17).

La monoglicerina y el ácido bifosfatídico están siempre elevadas en los órganos sistémicos de los pacientes con Enfermedad de Niemann-Pick.

#### ANOMALÍAS METABÓLICAS:

El defecto metabólico en la Enfermedad de Niemann-Pick es una deficiencia de la enzima que cataliza la unión hidrolítica de la fosforilcolina de la esfingomielina, de acuerdo a la siguiente reacción:



El nivel de esfingomielinasa en el tejido hepático de los pacientes con la tipo A de la Enfermedad de Niemann-Pick está disminuida al 10% de lo normal (33). La actividad de esfingomielinasa en los leucocitos y en los cultivos de fibroblastos en piel de estos pacientes se encuentran cercanos al 4% de los controles (18). Los pacientes con Enfermedad de Niemann-Pick (EN) tipo B tienen una poca actividad de la esfingomielinasa en los tejidos (19). La actividad de esta enzima en fibroblastos de pacientes tipo C, es de 38 a 63% de los controles y en 27 pacientes fué de 42% (10,14). La actividad de la esfingomielinasa en el hígado y bazo, han sido reportados en rango normal, en tejidos obtenidos de pacientes tipo C (34), pero abajo de los normal en el cerebro y el hígado en los fetos con Enfermedad de Niemann-Pick (35,21). Una observación consiste en el incremento de la cantidad de glucocerebrósidos en la materia gris del cerebro (36) y en el hígado y plasma de los pacientes con ENP. Recientes progresos en bioquímica han demostrado (20) alteración en el procesamiento celular del colesterol (23).

El defecto enzimático en pacientes con ENP, tipo D, aún no está resuelto. Extractos de tejidos de hígado y cultivos-

de fibroblastos en piel se encuentran actividad de esfingomielinasa normal o elevada (8,20). La esfingomielinasa en el bazo se ha encontrado disminuida en pacientes tipo D (21)

La etiología de la EME tipo E es incierta. La actividad de la esfingomielinasa es normal o se encuentra incrementada en los extractos de pacientes con ésta variedad.

#### D I A G N O S T I C O :

Un diagnóstico presuncional de la EME tipo A puede -- generalmente hacerse en la base a la hepatosplenomegalia, células con acúmulo de lípidos en la médula ósea y retardamiento de aparición temprana en la vida. Es más difícil hacer el diagnóstico de los tipos B y C, pero estas condiciones deben ser consideradas cuando el almacenamiento de células con lípidos sean encontradas en el aspirado de médula ósea. Esta suposición es corroborada por la demostración de incremento en las cantidades de esfingomielina en la biopsia de los tejidos.

Los procedimientos para la cuantificación de esfingomielina han sido publicados (8). El diagnóstico puede ser confirmado por estudios enzimáticos.

Más frecuentemente se usa en el diagnóstico procedimientos que están basados sobre ensayos de mielina radiactiva o análogo cromogénico de esfingomielina (25). Cuando el substrato radiactivo es usado, la esfingomielina marcada en la -- última porción de la molécula es preferida porque es relativamente fácil la separación al reaccionar con agua soluble, produciendo fosforilcolina, agua insoluble y substrato de esfingomielina.

La esfingomiélinea marcada en esta porción de la molécula es útil para diversas fuentes comerciales.

El diagnóstico de la ENF ha sido generalmente facilitada por el desarrollo de la esfingomiélinea cromatógena, la 2, heptadecanoylamino-4 nitrofenil-fosforilcolina hidroxina (22, 26). Este sustrato tuvo la ventaja de ser soluble en agua y su especificidad para la enzima es comparable a la del lípido natural (22,26).

La tipo A, B, y C puede ser también diagnosticado por estudios de esfingomielinasa o extractos de cultivos de piel de fibroblastos, usando esfingomiélinea radioactiva (27). Los fibroblastos tienen varias ventajas como recurso material. Ellos tienen más actividad de esfingomielinasa, más que otras células y la enzima cosechada o fibroblastos es comparativamente estable en congelación.

Un estudio donde se usó esfingolípido activado de protefnas (28), la cual estimula la hidrólisis enzimática de tres--esfingolípidos: la glucosylceramida, la galactosilceramida y la esfingomiélinea. El resultado, de un estudio de 46 pacientes con ENF tipo A, B y C, las concentraciones de SAP-2 configuó que el bazo de pacientes con ENF tipo C, tuvieron niveles normales con SAP de esfingomiélinea.

Un número adicional de procedimientos diagnósticos sido propuestos e incluyen:

- 1.- Análisis del contenido de lípidos de nódulos linfáticos.
- 2.- Alto funcionamiento de líquido cromatográfico para determinar esfingomiélinea y esfingomielinasa.



3.- Uso de esfingomielina deshidratada coloreada y --  
fluorescente.

4.- El uso de bi 4 metilumbelleferol fosfatasa.

#### DETECCION DE HETEROCIGOTOS:

La identificación de portadores con ENF es ahora bien establecida. Ensayos con esfingomielinasa junto con esfingomielina que fueron extraídos de los leucocitos de heterocigotos reveló entre un 54 y 65 % en preparaciones de control (29). La esfingomielina análoga cromogénica es también un -- excelente reactivo para la detección de heterocigotos. El -- cultivo de piel con fibroblastos es frecuentemente usado para la detección de heterocigotos. No hay información de que esta valoración concierna a la detección de la tipo D o E, de heterocigotos.

#### DIAGNOSTICO PRENATAL:

Los cultivos de células amnióticas que contienen actividad esfingomielinasa se aproximan a los cultivos de fibroblastos en piel. Así de este modo la amniocentésis y cultivos fetales permite el monitoreo en el embarazo al riesgo de la tipo A y probablemente de la tipo B. También la esfingomielina cromogénica análoga puede ser usada con confianza -- para el diagnóstico prenatal de la tipo A (30).

#### TERAPEUTICA :

No hay terapia especifica para la Enfermedad de Niemann-Pick hasta el momento. La esplenectomía es ocasionalmente preferida en pacientes muy raros de este padecimiento, por ejemplo en aquellos que presentan diatesis hemorrágica por la trombocitopenia secundaria al hiperesplénismo. La esfingomielinasa ha sido aislada en tejidos de placenta humana (31), pero la producción de la enzima pura ha sido menos permitida en experimentos de reimplantación en humanos (28, 33).

Los pacientes con infiltración pulmonar presentan pronto dificultad respiratoria con cuadro infeccioso repetidos que son refractarios al uso de antibacterianos.

Actualmente después de fundamentarse el diagnóstico, en forma clínica y comprobado laboratorialmente por biopsia hepática, de bazo y corroborado por estudio enzimáticos, se imparte consejo genético a los padres.

En el Hospital del Niño " Dr. Rodolfo Nieto Padrón " de Villahermosa, Tabasco durante un lapso de 8 años que comprende de 1982 a 1989 se han reportado dos casos clínicos de la Enfermedad de Niemann-Pick, esponiéndose a continuación un caso y posteriormente un reporte de estudio histopatológico- (no se contó con el expediente clínico).

C A S O No. 1

J.E.D. (registro 62916), masculino de 11 meses de edad proveniente del Estado de Tabasco, sin antecedentes heredo-familiares, patológicos de importancia para su padecimiento --- actual.

Ingresa al Hospital en marzo de 1989, por fiebre, diarrea y hepatoesplenomegalia de 5 meses de evolución. (Foto No. I)

Se hace el diagnóstico de síndrome diarréico crónico-agudizado y bronconeumonía, éste último manifestado por dificultad respiratoria moderada y datos radiológicos con infiltrado broncoalveolar bilateral de predominio basal. El resto de la exploración manifiesta lo siguiente: una desnutrición importante con peso actual de 5.800 Kg., hay calidez de tegumentos con edema bipalpebral y maleolar discreto. Se aprecia el abdomen globoso a expensas de gran crecimiento de hígado y bazo a 5 cm. por debajo del reborde costal. Buen peristaltismo. A la exploración neurológica: no hay sostén cefálico, - no control axial, hipotonía generalizada, reflejos osteotendinosos disminuidos, no apoyo lateral, no hay reflejo de paracaídas. Datos compatibles con retraso psicomotor. El fondo de ojo con manchas rojo-cereza en la mácula, resto normal. Así de esta manera se consideran los siguientes diagnósticos:



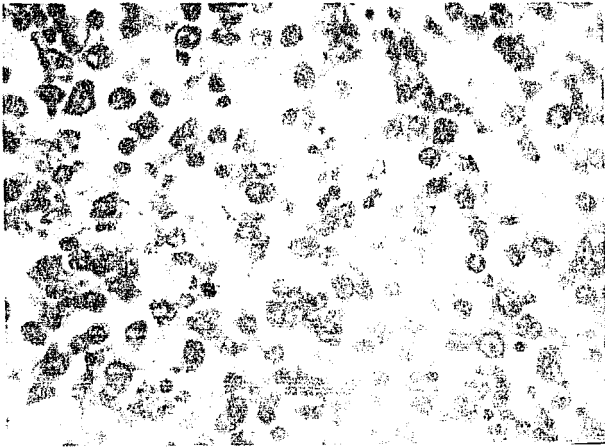
Fotografía No. 1. JED (reg.62916) masc. 11/12 con hepatoesplenomegalia marcada. Compatible con enfermedad de Niemann-Pick.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

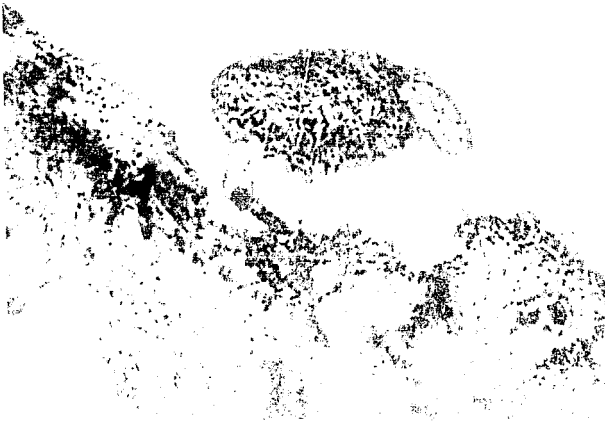
- Síndrome anémico en estudio.
- Hepatoesplenomegalia de origen a determinar.
- Síndrome mieloproliferativo,
- Descartar enfermedades por ateóramientos.

Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio con sus respectivos resultados:

- 1.- Hemograma: con anemia de 5.8 gr de Hb. con reticulocitos de 1.2 %, leucocitosis de 15 500 con predominio de segmentados. Plaquetopenia de 58 200
- 2.- Tiempos hemorragícos: normales.
- 3.- Función renal y hepática: normal.
- 4.- Gota gruesa y reacciones febriles: negativas.
- 5.- Frotis de sangre periférica: con anisocitosis marcada, y poiquilocitosis.
- 6.- CFS y CFL: Trichuris Trichiura (++) , -E: 5.0 y sangre oculta ++.
- 7.- Tamiz metabólico: negativo.
- 8.- Estudio de médula ósea: positivo para búsqueda de células espuma. (Ver fotografía No.2).
- 9.- Biopsia de mucosa recto-ano: histiocitos vacuolados y algunos linfocitos en la lamina propia y submucosa. (Ver fotografía No.3).
- 10.- La Kx de tórax: con infiltración alveolar bilateral de predominio basal.
- 11.- Electrolitos séricos normales.
- 12.- Hemocultivo : positivo a Klebsiella N.



Fotografía No. 2. Biopsia de médula ósea. Positivo para búsqueda de células-espuma. Tinción Hematoxilina-eosina con --



Fotografía No. 3 Biopsia de mucosa recto-anal. Escaso epitelio transicional de porción distal de recto. En lámina propia y submucosa existen linfocitos y algunos histiocitos vacuolados. Tinción de Masson con aumento 2.5 X

Se manejó durante su estancia de 25 días, así:

Paquete globular a 10 ml-kg-día.

Penicilina GSC a 200 000 U/kg/día

Amikacina a 7.5 mg-kg-dosis... ambos por 10 días.

La evolución del paciente continua deteriorandose con persistencia de la fiebre y la dificultad respiratoria por lo que se continua manejando:

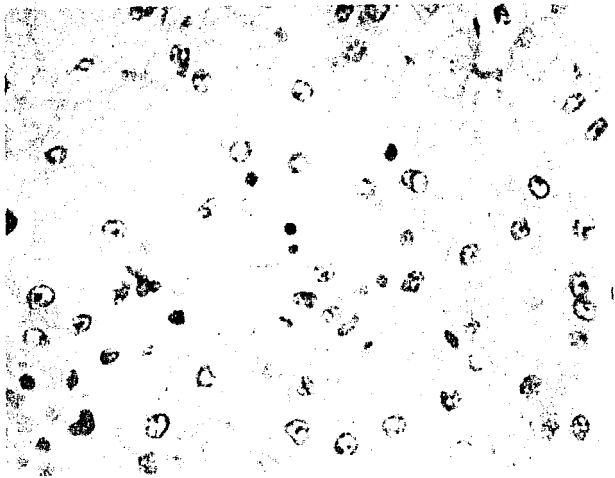
Dicloxacilina a 200 mg-kg-día

Plasma fresco a 10 ml-kg-día

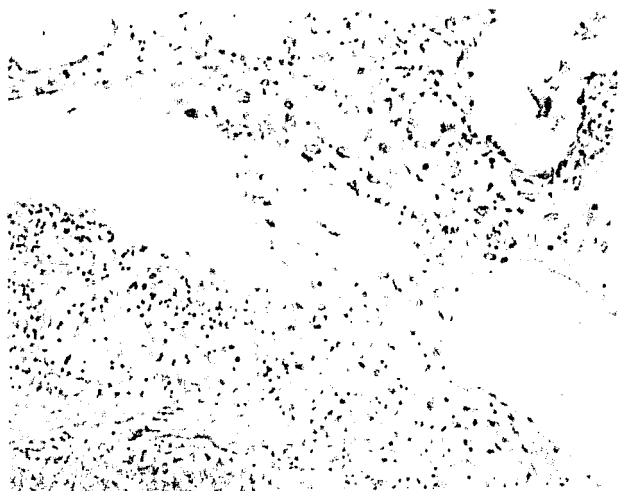
La biometría hemática de control con aumento de la Hb de 9.3 gr y también de leucocitosis de 23 900 con predominio de segmentados: 71%. Dándose por fallecido.

#### C A S O No. 2.-

M.D.L.C. femmina de 14 meses de edad con ref. 41650, que ingresó al Hospital en Julio de 1986, la cual fallece y durante su estudio histopatológico post-mortem: se reporta biopsia de hígado, pulmón y cerebelo datos compatibles con Enfermedad de Niemann-Pick. ( Ver. fotografías No. 4 y 5).



Fotografía No. 4. Biopsia de hígado con tinción de hematoxilina-eosina 40X. Mostrando abundantes histiocitos con citoplasma vacuolado.



Fotografía No. 5. Biopsia de pulmón con tinción de hematoxilina-eosina 10 X. igual.



## D I S C U S I O N :

El caso clínico expuesto, presenta características clínicas de importancia, que sugirieron el diagnóstico presuncional de una enfermedad por atecoramiento.

El cuadro bronconeumónico persistente, la exploración física sugestiva y posteriormente los estudios especializados; se realizó el diagnóstico de certeza. Y que de acuerdo a la clasificación de Crocker y col., corresponde en nuestro paciente a La Enfermedad de Niemann-Pick Tipo A ó forma neuropática aguda ó infantil clásica. Basados en las siguientes consideraciones:

- La edad del paciente en éste grupo va de 0 a 1 año de vida, y algunos pocos llegan a los 3. El paciente se encontraba dentro de los límites mencionados.

- La afección al S.N.C., esta caracterizado por retraso psicomotor y mental progresivo, crisis convulsiva, hipotonía así como la mancha rojo-cereza en mácula, ésta última reportándose hasta del 50% en todos los casos.

Efectivamente nuestro paciente cursó con retraso psicomotor, hipotonía y mancha rojo-cereza en mácula. Se refiere en la literatura que otras enfermedades se caracterizan por cursar con mancha rojo-cereza en retina como es: la Enfermedad de Tay-Sachs (GM2 tipo 1), la Enfermedad de Sandhoff (GM2 tipo 2), la Gangliosidosis Generalizada (GM1 tipo 1), la Lipidosis Neuronal Juvenil tipo 1, la Enfermedad de Farber y algunas otras. Sin embargo las características clínicas de la Enfermedad de Niemann-Pick darán la pauta para distinguir la de otras patologías.

Por ejemplo en la Enfermedad de Tay/Sachs que se caracteriza por mancha color rojo-cereza en mácula, las características clínicas son similares a la Enfermedad de Niemann-Pick tipo A excepto que no cursa con viceromegalia.

- El involucro visceral temprano propio de éste tipo, manifestado por una importante hepatoesplenomegalia constituye un signo importante que obliga al estudio integral del paciente, como fue descrito en el caso clínico.

- El incremento de esfingomielina en el tejido reticulo-endotelial, estuvo presente; deduciéndose por el reporte --- biopsia de mucosa recuati donde se muestra abundantes histiocitos con citoplasma vacuolado. (con depósito de esfingomielina).

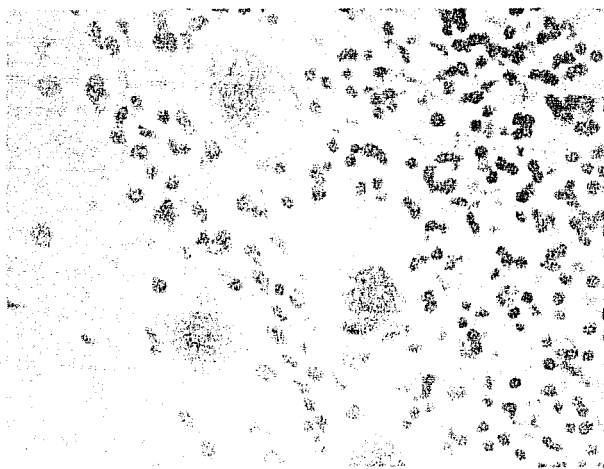
- Los datos radiológicos comentados en el caso, que muestran infiltrado broncoalveolar bilateral de predominio derecho, se debe seguramente al depósito de grandes cantidades - del mismo lípido, y clínicamente manifestado por cuadro bronconeumónico de difícil control, siendo refractario al manejo convencional antibacteriano, que es la característica en estos pacientes, siendo la causa de muerte.

- La detección de esfingomielina, es el estudio más útil y concluyente de ésta patología. Siendo los extractos - cultivo de piel de fibroblastos - usando la esfingomielina radiactiva- el que ofrece mayor ventaja. No se reportó estudio enzimático en éste paciente.

- Otro dato positivo es que la enfermedad de Niemann-Pick tipo A constituye el 85% de los casos reportados.

En el 2do caso clínico no contamos con el expediente clínico en el Archivo, pero se encuentra reportado en los Anales

del departamento de Patología en estudio post-mortem de hígado, cerebelo y pulmón, sugestivo de Enfermedad de Niemann-Pick, caracterizado igualmente por abundantes histiocitos con citoplasma vacuolado. Ver. fotografía No. 6



Fotografía No. 6 Biopsia de cerebelo, con tinción de hematoxilina-eosina con aumento de 40 X. Mostrando abundantes histiocitos con citoplasma vacuolado.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Shigeki Miyawaki: A mouse model for Niemann-Pick disease. The Journal of Heredity 77: 379-384, 1986.
- 2.- Walton DS, Robb RM, Crocker A.G.: Ocular manifestations of group A Niemann-Pick disease. Am. J. Ophthalmol. 85: 174, 1978.
- 3.- Fredrickson D.S., Sloan H.R.: Sphingomyelin Lipidosis:-- Niemann-Pick Disease, in Satsbury J.B., Wyngaarde J.B., Fredrickson DS (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 3d.ed. New-York, Mc Graw-Hill, 1972 p.783.
- 4.- Thierry LeVode: New Tools for the study of Niemann-Pick disease formed Lymphoid Cell lines. Fed. Res. Vol.19 No.1 153-156, 1985.
- 5.- Luis Carvajal Lipidosis Cerebral Cap.12, 247-251.
- 6.- Coussment A, Aiem-A; Forderer-A; Albertini M. : The -- pure visceral form of Niemann-Pick Disease in children. Review of the literature apropos of case. J. Radiol (JVI) 1988 Dec.; F. 783-5.
- 7.- Stanbury J.E. Sphingomyelin Lipidosis: Niemann-Pick Disease. The Metabolic Basis of inherited disease . Fifth Edition. pag.831-841.
- 8.- By Joanne: Case report: Hepatic Failure in adult Niemann-Pick disease. "m. J. Med. Sci. 1966; 292(3): 168-72
- 9.- Coleman HJ; Robb BD, Brett EM, Harding AB: The diverse neurological features of Niemann-Pick Disease Type C: a report of two cases. Dev. Disord (NIA) 1988; 3(4):F 295-9.
- 10.- Marie T. Vanier: Biochemical studies in Niemann-Pick-- disease III. Clin. Gen, 1985, 27: 20-32.
- 11.- Brady RO; Filling-Katz MK; Barton NW; Fentchev PC. Niemann-Pick Disease Type C And D. Neurol. Clin.(NEU) 1989 Feb.; 7(1): P 75-88.
- 12.- Veth Amny: Ultrastructure of blood skin fibroblast and bone marrow Arch. Pathol. 93: 537 1972.
- 13.- Chamlian A; Benkoe L.; Payan MJ; Kinko D; Xerri L; Choux H; Nouchou-H. Ultrastructural study of the liver in Niemann Pick Disease Type C. Ann Pathol (AA2) 1989; 9 (2): P:132-6

- 14.- Liscum L.; Hugliero R.A.; Faust J.R. The intracellular transport of low density lipoprotein-derived cholesterol is defective in Niemann-Pick Type C fibroblasts. *J. Cell Biol* (HMV) 1989 May; 108 (5): P 1629-36.
- 15.- Levede T.; Salvayre R; Marret A; Douste-Blazy I. Evidence for both endogenous and exogenous source of the sphingomyelin storage in lymphoid cell lines from patients with Niemann-Pick "isease types A and B.
- 16.- Blanchette-Mackie E J; Dwyer N K; Amende LM; Kruth HS; Sokol J.; Comly M.E.; Vanier M.T.; August J.T; Brady RO et. al. : Type C Niemann-Pick Disease: low density lipoprotein uptake is associated with premature cholesterol acculation in the Golgi complex and excessive cholesterol storage in lysosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* (FV3) 1988 Nov. 85 (2): P 8 022-6.
- 18.- Roa BG Niemann-Pick Disease Type D: Analyses and studies on sphingomyelinase *Ann Neural* 1:385 1977.
- 19.- Gal A Brady RO: The diagnosis of type A and B Niemann-Pick disease and detection of carriers using leucocytes and chromogenic analogue of shingomyelin. *Clin. Act.* 109 129: 1980.
- 20.- Callahan JW Sphingomyelinase in human Tissues!!! Expression of Niemann-Pick Disease in cultured skin fibroblasts *Pediatr. Res.* 9:914 1975.
- 21.- Inui K; Nishimoto J.; Okada S; Yabuuchi H. Impaired -- Cholesterol esterification in cultured skin fibroblasts from patients with I-cell and pseudo-Hurler polydystrophia. *Biochem. Int.* (919) 1989 Jun; 18(6): p 1129-35.
- 22.- Gal. De Brady A. The Diagnosis of type A and B Niemann-Pick disease and detection of carriers using leukocytes and chromogenic analogue of shinga myelin. *Clin. Chim. Acta.* 104: 129, 1980.
- 23.- Vanier M; Rousson R. Sphingolipidosis. Recent progress in biochemical diagnosis. New pathogenic approaches. *Ann. Biol. Clin (Paris)* (423) 1988; 46 (7): P 461-8.
- 24.- Callahan JW Deficiency of sphingomyelinase and the defects in Niemann-Pick Disease Current Trends in Sphingolipidosis and Allied disorders N.Y. Plenum 1976 p 367.

- 25.- Klar R; Levade T.; Gatts S. Synthesis of pyrenesulfo-  
 ryl acido-schimgomelin and diagnosing Niemann-Pick -  
 disease. Clin. Chim. Acta (DCC) 1988 sep.15;175 (3) p.  
 259-67.
- 26.- Gal A.E. Brady A practical chromogenic procedure for  
 the detection of homozygotes and heterozygous carriers-  
 on Niemann-Pick Disease. Eng. J. Med. 293:632 1975.
- 27.- Oaura K.; Suzuhi Y. Norose N. ; Sato M; Maruyama K.;  
 Koda T. Type C Niemann-Pick Disease: clinical and ---  
 biochemical studies on 6 cases. Brain Dev. (35) 1989;11  
 (1); pag. 57-61.
- 28.- Shinsuke Fujibayashi: studies on a schingolimid acti-  
 vator protein (SAP-2) in fibroblast from patients with-  
 lysosomal storage disease, including Niemann-Pick Disea-  
 se type C.
- 29.- Brady RO Johnson WG Uhlenhuth E4: identification of---  
 heterozygous carries of lipid storage-disease. Am. J.--  
 Med. 51:423,1971.
- 30.-Kunoun N; Trabelai M; Oueslati A; Damerji R, Ben-Dridi  
 MF; Boudhina R; Bennaceur B. Early infantile form of -  
 Niemann-Pick Disease Type C . apropos of 2 sibling. Ann  
 PEDIATR (paris) (SUCC) 1989 may; 36 (5):p.335-8.
- 31.- Bruna S.; Alberto P.; Massimo Sustersich; Marino A.;  
 Eriberto A. and Domenico R. Successful therapy of Nie-  
 mann Pick disease by imlantation of human amniotic mem-  
 brane transplantation Vol. 44. No 1 printed USA 1987 o.--  
 59-61.
- 32.- Peter G. Pentchev A defect in cholesterol esterifi-  
 cation in Niemann-Pick disease (ty c C) patients. Proc.  
 Natl. Acad. Sci.USA Vol. 82 8247-51 Dec. 1985.
- 33.- Brady RO Kanfer JN The metabolism of sphingomyelin--  
 evidence of an enzymatic defect in Niemann-Pick Disease  
 Proc. Nat. Acad. Sci. 55: 366:1966.

- 34.- Schneider EB Ken Sphingomylinase in normal human spleens and in spleens from subjects with Niemann-Pick-Disease. J.Lipid Res. Res. 8:202 1967.
- 35.- Harzer H. Anzil Resolution of tissue sphingomylinase-isolectric profile in multiple components is extraction dependt J. Neurochem. 29: 1155, 1977.
- 36.- Philippart M. Martin Niemann-Pick Disease Morphology and biochemical studies in the visceral form with late - central nervous System involvement. Arch. Neurol. 20:227 1969.