



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ENFERMEDAD DE NIEMANN-
PICK:

REVISION DE 25 AÑOS EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL

TESIS DE LA
DRA. DESIREE LARENAS LINNEMANN
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO PEDIATRA



INP

MEXICO, D.F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

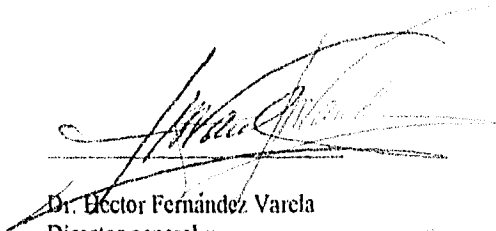
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

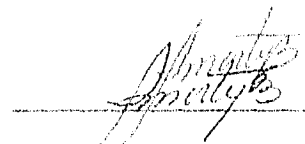
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK:

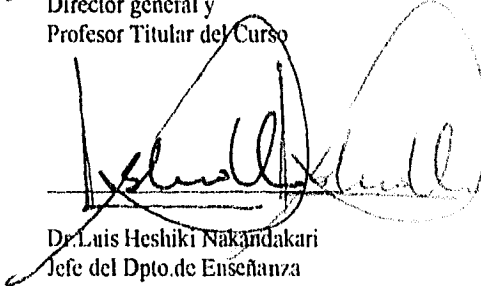
REVISION DE 25 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL



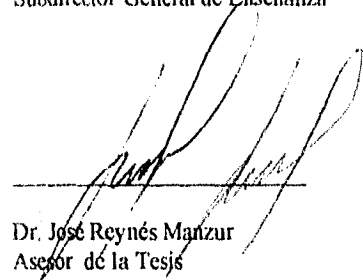
Dr. Héctor Fernández Varela
Director general y
Profesor Titular del Curso



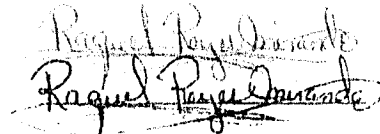
Dr. Rigoberto Martínez Benavides
Subdirector General de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Dpto. de Enseñanza
pre- y postgrado



Dr. José Reynés Manzur
Asesor de la Tesis



Dra. Reyes
Asesora en Metodología



AGRADECIMIENTO

Quisiera expresar mi agradecimiento a México, al personal del Instituto Nacional de Pediatría y sobretodo a los niños mexicanos que apoyaron a una extranjera a realizar su sueño de hacerse pediatra.

Agradezco a mi tutor, Dr.Reynés Manzur, gracias a quien puedo hoy culminar este sueño con la entrega del presente documento, la tesis.

A mis padres, mi novio y mis hermanos que con su amor y entendimiento cada día son el estímulo para seguir adelante, superándome, buscando el camino que Dios me preparó.

Dra. Désirée Larenas Linnemann, pediatra
México D.F., mayo 1995

CONTENIDO

Hoja de aprobación.....	III
Agradecimiento.....	IV
Contenido.....	V
Resumen.....	1
Abstract (Resumen en Inglés).....	2
Introducción.....	3
Material y Método.....	4
Resultados.....	5
Discusión.....	6
Bibliografía.....	7

ANEXO 1: Tabla de hallazgos clínicos de los 11 pacientes

ANEXO 2: Tabla de estudios diagnósticos

RESUMEN

Se revisaron todos los casos de Enfermedad de Niemann-Pick (ENP) mediante un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, diagnosticados en el Departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría de 1970 a 1994. Se encontraron 11 pacientes, seis hombres y cinco mujeres. Tres pacientes correspondieron al tipo A, dos al tipo B, tres al C. En tres casos no se determinó el tipo. En promedio, la sintomatología se inició a los 4.6 meses y se diagnosticó a los 18 meses.

Todos los niños presentaron hepato-esplenomegalia, siete afección pulmonar, nueve alteración neurológica (hipotonía, retraso psicomotor), 5/8 mancha roja cereza. Todos cursaron con alteración en las pruebas de función hepática. El ultrasonido abdominal y el gamagrama hepato-esplénico demostró una sensibilidad de 100% para detectar hepato-esplenomegalia. En 80% de los estudios radiológicos se observó demineralización y/o ensanchamiento del canal medular y/o líneas de Park. Se sospechó el diagnóstico por detección de células espumosas en el aspirado de médula ósea en 8/9 pacientes, por cuerpos membranosos concéntricos lisosomales en microscopía electrónica de hígado en cuatro pacientes, por actividad disminuida de esfingomielinasa en dos pacientes y por observación de linfocitos vacuolados en frotis de sangre en tres. Cuatro pacientes fallecieron (edad promedio: 30m), dos sobreviven. Se desconoce la evolución de los cinco restantes. Ningún paciente recibió el tratamiento específico últimamente recomendado para bajar colesterol.

Palabras claves: Enfermedad de Niemann-Pick, Colesterol, esfingomielinasa

ABSTRACT

In a descriptive, retrospective and observational study we revised all cases of Niemann-Pick disease (NPD) diagnosed by the department of internal medicine of the National Pediatric Institute ('Instituto Nacional de Pediatría') in Mexicocity, between 1970 and 1994.

Eleven patients were found, six males and five females. Three patients were diagnosed as having NPD type A, two had NPD type B and three NPD type C. In three patients the type could not be established.

On the average the first clinical signs started at 4.6 months of age and the diagnosis was made at 18 months.

All children had hepato- and splenomegaly, seven children had pulmonary lesions, nine neurological signs (hypotonia, mental retardation), 5/8 had a cherry red spot in the macula. All patients had altered liver function tests. Abdominal ultrasound study and liver-gammagram showed 100% sensitivity for detection of hepato-splenomegaly. In 80% of the radiographs of long bones demineralization and/or broadening of the medullary cavity and/or Park lines were seen.

In 8/9 patients the diagnosis was suspected by the detection of foamy macrophages in the bone marrow; in four patients electromicroscopic study of liver tissue showed concentric membranous structures in lysosomes and in two patients NPD was diagnosed by demonstration of diminished sphingomyelinase activity in leucocytes. Finally three patients had a typical vacuolated pattern of blood lymphocytes.

Four patients died (mean age of 30 months), two have survived till today and no follow-up was possible in the remaining five patients.

No one of the affected children received a special treatment, as recommended for ENP-C, to lower total body cholesterol.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) es una lipidosis caracterizada por atesoramiento (neuro)visceral de esfingomielina y/o colesterol no esterificado, heredada de forma autosómica recesiva.

Durante más de 35 años se ha utilizado la clasificación clínica propuesta por Crocker en 1958 (1) y posteriormente revisada por Lynn y Terry en 1964 (2) en la cual se consideran cinco fenotipos:

- Tipo A: inicio temprano con afección neuro-visceral. Esta es la forma clásica.
- Tipo B: afección únicamente visceral
- Tipo C: inicio más tardío, en edad escolar o hasta edad adulta, con afección principalmente visceral, después también neurológica. Existe una variedad infantil.
- Tipo D: clínicamente igual al tipo C sólo de estirpe genético diferente (variante Nueva Escocia)
- Tipo E: cuadro clínico del tipo C, también sin disminución de la actividad de esfingomielinasa. (2,3,4)

La clasificación actual se basa en la alteración bioquímica encontrada a nivel celular. En el grupo I existe disminución de la actividad de esfingomielinasa. Se acumula esfingomielina.

En el grupo II el transporte intracelular de colesterol exógeno es defectuoso. Se acumula colesterol no esterificado, que secundariamente disminuye la función de esfingomielinasa, con acumulación de esfingomielina. (5)

Los tipos A, y B pertenecen al grupo I. En fibroblastos de estos pacientes se encuentra una actividad deficiente de esfingomielinasa. El gen que codifica para esta enzima está situado en el cromosoma 11, p15.1-15.(6,7,8,9). El 85% de los pacientes con ENP padecen la variedad A.

Pacientes con ENP-A cursan con afección neurovisceral temprana y severa. Los pacientes generalmente fallecen antes de los 2 - 3 años (6,10) También en pacientes con ENP-B existe un defecto en el gen para esfingomielinasa, el cuadro clínico es menos severo sin afección neurológica.

Los tipos C, D y E conforman el grupo II. Este grupo tiene una alteración en el transporte intracelular de colesterol exógeno desde lisosomas a otras estructuras membranosas. (11) El resultado es una acumulación de colesterol no esterificado, un lípido citotóxico, en los lisosomas de células viscerales y nerviosas (12) y una disminución de la actividad de esfingomielinasa con acumulación de esfingomielina secundarias. El defecto genético está probablemente localizado en el cromosoma 18 en la región pericentromérica. (13). Los tipos C y D presentan el mismo cuadro clínico y se ha mencionado una subdivisión dentro de este tipo: La forma infantil con inicio temprano, y una evolución rápidamente progresiva. La de inicio retardado donde las alteraciones neurológicas no se observan hasta la edad escolar con mioclonías, espasticidad, disartria y demencia. Y el tercer grupo de pacientes que no muestran sintomatología hasta la adolescencia con alteraciones de la conducta y esplenomegalia. (14)

El tipo D se diferencia del tipo C por ser de diferente estirpe genético.

El diagnóstico de ENP se sospecha por clínica y por aspirado de médula ósea y se corrobora por microscopía electrónica de una biopsia hepática, por citología de frotis de sangre o por la medición de la actividad de esfingomielinasa en cultivo de fibroblastos de la piel o en linfocitos: es

menor de 0.15% en el tipo A (15), 4% en el tipo B y 70% en los heterocigotos (6). En los tipos C y D está alrededor de 50%.

Actualmente no hay un tratamiento establecido para ENP grupo I. Existen terapias experimentales. El pronóstico para los pacientes sufriendo de ENP tipo A es malo para la vida. Los pacientes presentan un cuadro progresivo que les lleva a la muerte en dos a tres años. Los pacientes con ENP tipo B tienen una sobrevida variable.

Para pacientes con ENP grupo II (tipos C, D y E) sí existen modalidades terapéuticas para disminuir la evolución de la afección neural. Se ha visto que una dieta baja en colesterol, en combinación con livostatina y colestiramina frena el deterioro psicomotor y la acumulación de lípidos a nivel cerebral (16,17). Hasta el momento la sobrevida de pacientes con ENP-C es muy variable, dado la gran variabilidad en la severidad del cuadro clínico de estos pacientes.

Los últimos 5 años no se han publicado series de pacientes con ENP en México. Uno de los pacientes aquí presentado fue descrito en una publicación previa (18). Se desconoce la prevalencia y la presentación de la ENP en nuestro país. El objetivo de este trabajo es estudiar retrospectivamente a los pacientes diagnosticados con ENP en el Instituto Nacional de Pediatría, un Hospital Pediátrico de tercer nivel situado en México D.F., describir su manera de presentación, los hallazgos clínicos, el tratamiento y la evolución.

Clasificar en lo posible los pacientes en los grupos I y II y revisar si se instaló el manejo adecuado dirigido a bajar el colesterol sérico. Como objetivo final se busca difundir entre médicos pediatras el conocimiento de los últimos conceptos acerca del manejo de la Enfermedad de Niemann-Pick.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes del archivo clínico de los pacientes con diagnóstico de ENP vistos en el Departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero 1970 y diciembre 1994. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de ENP en la hoja de egreso hospitalario.

En una hoja de captación de datos se recolectó información acerca de datos generales (año de ingreso al hospital, registro, nombre y procedencia), de antecedentes heredofamiliares (consanguinidad de los padres, hermanos probablemente afectados por ENP, abortos y hermanos fallecidos), de antecedentes personales no patológicos (edad, sexo y número de embarazo) y de la patología actual.

Se analizó la distribución por edad y sexo, la edad de inicio de la sintomatología, la edad del diagnóstico, las manifestaciones clínicas, de laboratorio y de gabinete al momento de su ingreso al hospital. Se revisaron específicamente peso, talla, perímetro cefálico, presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, afección pulmonar, alteraciones oculares (mácula con color rojo de cereza) y/o neurológicas.

Durante su estancia hospitalaria los pacientes fueron sometidos a diversos estudios de laboratorio, dentro de los que cabe destacar a los sanguíneos y hepáticos. Se determinó la biometría hemática por autoanalizador considerando como anemia una concentración de hemoglobina menor de 12mg/dl y como plaquetopenia a una cuenta plaquetaria menor de 150.000/mm³. Las enzimas hepáticas se determinaron por método enzimático siendo sus valores normales para aspartato-aminotransferasa(ASAT) 6-40 UI/L, alanino-aminotransferasa (ALAT) 6-40 UI/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 101-240 UI/L y fosfatasa alcalina (FA) 36-

92 UI/L. La síntesis hepática se considera normal al encontrar tiempo de protrombina (TP) mayor del 80%, tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 35-55seg, colesterol sérico total 131-240mg/dl y albúmina sérica mayor de 3.5g/dl La excreción hepática se considera normal con bilirubina total 0.4-1.4mg/dl, bilirubina directa 0.1-0.4mg/dl y bilirubina indirecta 0.2-1.35mg/dl Una hiperbilirubinemia con bilirubina directa de más del 20% de la bilirubina total se denominó patrón colestásico.

Los estudios de gabinete fueron el ultrasonido y gamagrama hepato-esplénico, el estudio radiológico de huesos largos y el electroencefalograma. De los estudios invasivos los siguientes hallazgos apoyan el diagnóstico de ENP: células espumosas en aspirado de médula ósea, lisosomas con estructuras membranosas concéntricas en microscopía electrónica de biopsia hepática, disminución de la actividad de esfingomielinasa en leucocitos o cultivo de fibroblastos con actividad menos de 1% para tipo A, 4-10% para tipo B y 10-90% para tipo C y frotis de sangre periférica con linfocitos con 2-4 vacuolas con contenido de lípidos rodeando cuerpos intracelulares no vacuolados. El seguimiento clínico se efectuó revisando notas y estudios de evolución.

Los resultados de esta investigación se expresan en porcentajes y los hallazgos más importantes de los pacientes individuales se presentan en las tablas 1 y 2.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre 1970 y 1994 se revisaron 11 expedientes del archivo clínico del INP con el diagnóstico final de Enfermedad de Niemann-Pick. Entre 1970 y 1977 no se diagnosticó ningún caso con ENP. Durante los años 1977 a 1989 se hizo el diagnóstico de ENP en 7 pacientes, 0.51 pacientes por año. Durante los años 1990-1994 se diagnosticaron 4 casos más que son 0.8 casos por año.

Cuatro pacientes (36%) fueron residentes del distrito federal, los otros siete provinieron de: dos del Estado de México y uno de los estados de Oaxaca, Tlaxcala, San Luis Potosí, Hidalgo y Veracruz.

Seis pacientes (54%) correspondieron al sexo masculino y 5 (46%) al femenino con una relación 1.2:1.

Con respecto a la edad de inicio de la enfermedad 10 pacientes (91%) se manifestaron durante el primer año de la vida y uno al año 2 meses, siendo el promedio a los 4.6 meses. En relación al diagnóstico éste se confirmó en cinco pacientes (46%) durante el primer año de vida, tres (27%) durante el segundo y tres (27%) en el tercer año, cuyo promedio fue de 18 meses.

Los antecedentes heredo-familiares fueron positivos en 6/11 pacientes (54%): En tres familias (27.2%) se detectó consanguinidad entre los padres, dos (18.1%) tenían antecedente de aborto y cuatro (36.3%) con probable afección de uno o más hermanos, todos fallecidos sin diagnóstico confirmado. En tres parejas el paciente fue el primogénito y solamente un paciente tenía 7 hermanos mayores, aparentemente sanos.

Seis pacientes (54%) correspondieron al Tipo A, dos al Tipo B (18.1%), uno (9%) al C y en dos casos no se determinó el tipo.

La talla de nueve pacientes(82%) se encontró por debajo de la percentil 3 y de acuerdo a la relación peso/edad 8 casos (72%) correspondieron a una desnutrición de II grado.

Tres pacientes (27%) cursaron con microcefalia (perímetro cefálico corregido para la talla < P3).

En relación a la afección visceral, 11 pacientes (100%) presentaron hepato-esplenomegalia, predominando el crecimiento hepático sobre el esplénico.

Con respecto a las alteraciones pulmonares el signo que prevaleció fue la disnea en cuatro niños (36%), bronconeumonías de repetición un caso (9%) y en tres pacientes (27%) se reportó un infiltrado micronodular en la radiografía de tórax.

La exploración oftalmológica reveló la presencia de la mancha rojo cereza en cinco de ocho pacientes valorados (62%), un caso (9%) se asoció a oftalmoplejia y nistagmus vertical . Ningún caso presentó ceguera.

La valoración psicomotriz por clínica evidenció la presencia de retraso psicomotor en ocho pacientes (72%), en tres de ellos (27%) se corroboró a través del estudio de Gessell cuyo cociente de retraso fluctuó entre el 53 y 82%, siendo el área de menor afectación la del lenguaje.

Siete pacientes (63%) tuvieron hipotonía generalizada, únicamente un paciente (9%) cursó con crisis convulsivas y clonus. No se detectaron pacientes con ataxia y/o distonías. Un paciente (9%) mostró hipoacusia moderada en los potenciales evocados auditivos.

Las pruebas de funcionamiento hepático revelaron elevación de las enzimas inflamatorias. TGP en 9 pacientes (81%, rango 42-211 UI), de TGO en 11 pacientes (100 %, rango 72-293UI). Las pruebas de excreción mostraron incremento de la fosfatasa alcalina en todos los pacientes (100 %, rango 162-594UI), así mismo se encontró una elevación de las bilirrubinas en tres pacientes (27%) siendo de predominio

directo. Finalmente la capacidad de síntesis hepática se vio afectada en ocho casos (72%) con alargamiento del tiempo de protrombina y disminución de la albúmina sérica. El colesterol se encontró normal en siete de nueve pacientes (78%), disminuido en uno (11%) y aumentado solamente en un caso (11%); en dos pacientes no se determinó.

La depuración de creatinina con retención de azoados se demostró en dos pacientes (18%) los cuales se encontraban en la fase terminal de su enfermedad.

El gamagrama hepatoesplénico solamente se realizó en 6 pacientes resultando con incremento visceral en todos los casos (100%) e insuficiencia hepatocelular en dos (33%). El ultrasonido abdominal efectuado en nueve pacientes confirmó la hepato-esplenomegalia en todos ellos (100%).

El electroencefalograma realizado solamente en dos casos demostró lentificación de las ondas, depresión del voltaje y un patrón desorganizado siendo compatible con encefalopatía generalizada severa no paroxística.

A ningún paciente se le solicitó tomografía axial computarizada ni resonancia magnética de cerebro.

El estudio radiológico de huesos largos realizado en 10 pacientes mostró alteración en ocho casos (80%) dentro de las que predominó la desmineralización ósea generalizada en seis casos (60%), ensanchamiento del canal medular en tres pacientes (30%), líneas de Park en dos niños (20%) y trabeculación de las metáfisis en uno (10%).

El aspirado de médula ósea se efectuó en nueve pacientes siendo positivo para la enfermedad en ocho niños (89%).

La biopsia hepática realizada por punción percutánea en nueve casos demostró hallazgos compatibles con la enfermedad en todos los casos (100%).

Solo a cuatro pacientes (44%) se les estudio por microscopía electrónica confirmando el diagnóstico en todos. Únicamente en dos pacientes (22%) se determinó la actividad de esfingomielinasa en cultivo de fibroblastos corroborándose el diagnóstico de Enfermedad de Niemann-Pick en ambos.

El frotis de sangre periférica se realizó en tres casos (27%) resultando en todos con cambios compatibles con la enfermedad.

Un paciente fue sometido a biopsia de ganglio inguinal reportándose hallazgos sugestivos de la enfermedad.

En dos pacientes no se pudo descartar la gangliosidosis GM-1 con certeza.

El tratamiento de todos los pacientes fue exclusivamente sintomático.

En ningún paciente se indicó una dieta baja en colesterol, colestiramina o lovastatina.

El seguimiento de los pacientes fue incompleto: solo cuatro acudieron a sus citas con un seguimiento promedio de 15 meses.

Las complicaciones agregadas que presentaron los pacientes durante su internamiento o seguimiento fueron: Anemia leve-moderada cinco pacientes (45%) y severa en un caso (9%) en la mayoría de tipo arregenerativa; hiperesplenismo en cinco niños (45%), cardiomegalia cuatro casos (36%) e insuficiencia cardíaca un paciente (9%), infecciones del tipo de las bronconeumonías en cinco niños (45%) y otitis media aguda en uno (9%), candidiasis oral en dos pacientes (18%), infección de vías urinarias en dos pacientes (18%), cuadros diarréicos intermitentes en cinco niños (45%), vrices esofágicas en dos pacientes (18%), enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteración del mecanismo de la deglución en dos pacientes (18%), ascitis en dos pacientes (18%) y cirrosis en un caso (9%).

Enfermedad de Niemann-Pick

Hasta la fecha cuatro pacientes (36%) fallecieron con una edad promedio al momento de su muerte de 30 meses, dos sobreviven (18%) y se desconoce la evolución de los cinco restantes.

DISCUSIÓN

La ENP es una enfermedad rara con publicación de series de máximo 50 pacientes vistos en centros hospitalarios de concentración durante 25 años. Es difícil hacer una estimación de la prevalencia en la población abierta. De la ENP-A y B se menciona una prevalencia muy elevada en judíos Ashkenazi de 1:40.000.

En la serie de pacientes aquí presentada se encontró una frecuencia de 0.51 pacientes por año los primeros 20 años del estudio, pero 0.8 paciente por año de 1989 a 1994. Una posible explicación para la mayor incidencia es el aumento de la cantidad de pacientes que atendió el Instituto los últimos años. Por la Consulta Externa de Pediatría se vieron en promedio 6841 pacientes de primera vez/año de 1980 a 1989 contrastando con 7780 pacientes de primera vez/año entre 1989 y 1994. Además es probable que la sensibilidad para la detección de la ENP ha aumentado, dado el avance en los estudios de extensión que hoy en día podemos ofrecer a un paciente con hepato-esplenomegalía.

La literatura consultada no menciona la frecuencia con la cual se encuentran antecedentes heredo-familiares positivos en la literatura. Como se puede esperar en un padecimiento autosómico recesivo el riesgo de padecer la enfermedad es igual para ambos sexos (seis hombres, cinco mujeres) y mayor para niños con padres consanguíneos. Aún así, el 28% de consanguinidad encontrada en nuestra serie es muy alto. Si el patrón hereditario es monogénico y recesivo, se puede esperar una afección en 25% de los hermanos. Nuestros pacientes tenían en total 28 hermanos mayores. De ellos 5 habían fallecidos por un padecimiento similar, 18%.

Paciente 1 podría ser una mutación de novo, dado que tiene siete hermanos vivos y sanos.

En la clasificación tradicional se diferencian cinco tipos, A hasta E. Con mejor conocimiento del metabolismo celular se ha propuesto una nueva clasificación creando solamente dos grupos: grupo 1 con deficiencia de esfingomielinasa y grupo 2 con un defecto todavía desconocido de la esterificación de colesterol intracelular (2,3,4,5).

Esfingomielinasa ácida, una enzima lisosomal, cataliza la conversión de esfingomielina en ceramide y fosforil-colina. En ausencia de la enzima (tipo A) o en presencia de una enzima con potencia catalizador reducida (tipo B) se acumula esfingomielina. Dependiendo del grado de disminución de la actividad de esfingomielinasa la distribución de esfingomielina en los tejidos varía. Esto explica la ausencia de afección neurológica en pacientes del tipo B, aunque se han reportado casos dudosos con leve atesoramiento de esfingomielina también a nivel neuronal periférico en ENP-B de larga evolución. (2)

En judíos Ashkenazi la frecuencia de ENP del grupo I es elevada, esto ha permitido estudiar el defecto genético causante de esta patología. El gen para la esfingomielinasa está situada en el cromosoma 11, p15.1- 15.4. Algunas mutaciones encontradas en los judíos Ashkenazi con el tipo A son: mutación tipo "missense" cambiando un par de bases por otro en la cadena del DNA, y por lo tanto un aminoácido por otro en la enzima. La mutación R496L cambia arginina por leucina en la posición 496 (6) y en la mutación L302P existe un cambio de leucina a prolina en la posición 302 (7). En pacientes europeos con ENP tipo A se observaron mutaciones "missense" (M382I, cambiando metionina por isoleucina y

S577G cambiando serina por glicina (8)) y una delección de dos bases en el DNA causando una interrupción precoz de la descripción del DNA resultando en un enzima más corta (9). Al trasladar cada uno de los productos enzimáticos de estas mutaciones a células vivas se observa ausencia de actividad catalítica de estas esfingomielinasas mutantes, lo que concuerda con la actividad de esfingomielinasa de fibroblastos de pacientes *in vitro* menor de 0.15%.

Los pacientes con ENP tipo A cursan con afección neurovisceral temprana y severa resultando en un cuadro homogéneo en los diferentes pacientes. Desde la infancia se observa hepato-esplenomegalia, detención de peso y talla y retraso psicomotor progresivos. Se encuentra una mancha color roja de cereza en la mácula en aproximadamente la mitad de los pacientes, opacificación de la córnea y coloración café de la cápsula anterior del cristalino. Los pacientes generalmente fallecen antes de los 2 - 3 años (6,10) La autopsia muestra acumulación de esfingomielina en vísceras y en cerebro. (4)

En nuestra serie el cuadro clínico de los pacientes 2, 4, 6, 7, 9, 10 y 11 concuerda con estos datos. El paciente 5 presentó nistagmus vertical, que se considera como un dato casi patognomónico de ENP-C. En los pacientes 6 y 10 llama la atención la afección a otros órganos (pulmón, corazón) Ningún paciente ha fallecido en el hospital. No se realizó autopsia en ningún paciente.

En el tipo B el defecto genético encontrado en algunos de los pacientes judíos es una delección de tres pares de bases del DNA resultando únicamente en la delección de un solo aminoácido, arginina, en la posición 608 de la enzima (R608) (6). En cultivo de fibroblastos de pacientes afectados se observa una actividad de esfingomielinasa de 4% (15).

El cuadro clínico de los pacientes con ENP tipo B es más benigno, sin afección neurológica. El recién nacido puede cursar con hepatitis neonatal, como en todos los tipos. La hepatomegalia es franca, pero la hepatopatía generalmente no evoluciona hacia cirrosis y las transaminasas están sólo levemente elevadas. Sin embargo se han reportado dos niños con ENP tipo B con falla hepática fulminante (28). Existe atesoramiento de esfingomielina en hígado, bazo y pulmón, causando hepato-esplenomegalia e infiltración pulmonar. Sin embargo no hay afección de neuronas lo que dio el nombre non-neuropático a esta variante. En un 20% de los pacientes se encuentran alteraciones oculares, como el síndrome de Mácula Halo, afección de la visión por depósitos retinianos o alteraciones en las potenciales evocados visuales. También en pacientes con la ENP-B una evaluación oftalmológica minuciosa y repetida es indispensable. (19)

En nuestra serie se encontraron dos pacientes con sólo afección visceral. Uno de ellos evolucionó a insuficiencia hepática con hipertensión porta y várices esofágicas. Se desconoce si siguen vivos en la actualidad.

El segundo grupo, los tipos C, D y E, se caracteriza por una alteración en el transporte intracelular de colesterol exógeno desde los lisosomas hasta otras estructuras membranosas. El resultado es una acumulación de colesterol no esterificado en los lisosomas de células viscerales y nerviosas (12). Secundario a la presencia de este lípido citotóxico existe una atenuación de la actividad de esfingomielinasa con acumulación de esfingomielina. El defecto genético está probablemente localizado en el cromosoma 18 en la región pericentromérica. (13)

Aunque se desconoce el defecto bioquímico exacto hasta el momento, se han encontrado algunas alteraciones en estos pacientes:

En estudios de microscopía electrónica se aprecia que en los fibroblastos de pacientes con ENP-C, posterior a un reto con lipoproteínas de densidad baja (LDLs) ricas en colesterol, se acumula colesterol no esterificado al lado 'cis' (la entrada) del aparato de golgi, sin pasar al lado trans como en células sanas. (11)

El mensajero intracelular que estimula la esterificación de colesterol después de un reto con LDL probablemente es calmodulina, dado que antagonistas de calmodulina disminuyen la esterificación de colesterol en células sanas y la actividad de esfingomielinasa (20). En fibroblastos de pacientes con ENP-C existe una atenuación del aumento de calcio intracelular tras un reto con LDL. En estos mismos fibroblastos un calcio-agonista mejora la esterificación de colesterol por un 90%. (21)

El cuadro clínico del grupo II es tan variable, que se ha mencionado todavía una subdivisión dentro del tipo C:

1. La forma infantil con inicio temprano, rápidamente progresiva. Desde la edad neonatal existe un síndrome colestásico. La hepatomegalia generalmente remite entre los 6-8 meses, pero la esplenomegalia es más severa y persiste. Durante la infancia los pacientes desarrollan crisis convulsivas mioclónicas, ataxia, demencia y distonias.
2. En la forma de inicio retardado las alteraciones neurológicas no se observan hasta la edad escolar con mioclonías, espasticidad, disartria y demencia.
3. Pacientes con inicio tardío no muestran sintomatología hasta la adolescencia con alteraciones de la conducta y esplenomegalia.

Basándose en la secuencia de la afección neurológica Higgins y Patterson publicaron recientemente una subdivisión de ENP-C y proponen una estadificación clínica para cada grupo de pacientes. (14)

La oftalmoplejía vertical supranuclear es considerada como dato patognomónico de esta condición. Existe atesoramiento de lípidos en

SNC desde el nacimiento y finalmente todos los pacientes tienen afección neurológica, aunque pueden ser asintomáticos hasta la sexta década de la vida (4). Algunos pacientes tienen una mácula con color roja de cereza. El pronóstico para la afección hepática es favorable y evoluciona hacia cirrosis en sólo el 12%. Esto contrastando con el pronóstico para la alteración neurológica, la cual es progresiva hasta debilitar al paciente y llevarlo a un estado vegetativo. (4)

Basándose únicamente en el cuadro clínico es imposible diferenciar entre pacientes con ENP-A y ENP-C-forma infantil. En nuestra serie se corroboró ENP-C en los pacientes 5 y 6 por disminución de la actividad de esfingomielinasa y se sospechó ENP-C en el paciente 1 en base a la sobrevida de casi seis años. No existen pacientes con ENP-C tipo escolar o adulto en nuestra serie.

La única diferencia entre los tipos C y D es el estirpe genético. El tipo D se llama la variante Nueva Escocia refiriéndose a la descendencia de estos pacientes: todos han sido trazados a una pareja francesa-canadiense de Yarmouth, Nueva Escocia. (2,4)

El tipo E es una variante atípica sin disminución de la actividad de esfingomielinasa, y el cuadro clínico del tipo C, variedad adulta. Se cuestiona si se debe considerar como una variante aparte (2,3).

Se describió una variante de 'nuevo México' con colestasis neonatal, hepato-esplenomegalia, oftalmoplejia vertical supranuclear, hematomas/equimosis subcutáneos y una actividad de 30% de esfingomielinasa. Parece que se trata de la forma C de inicio temprano (2).

En conclusión al asignar el tipo de ENP a cada paciente de nuestra serie, se consideró que se trataba de un paciente con ENP tipo A al encontrar alteraciones neuroviscerales severas tempranas y sobrevida de menos de tres años (pacientes 4, 7, 9 y 11). El paciente No.2 probablemente también pertenece al tipo A, aunque no se reporta retraso psicomotor en el expediente. Sin embargo tiene el antecedente de defunción de dos hermanos con hepato-esplenomegalia y retraso psicomotor severo. Se asignó tipo C al encontrar afección neurovisceral con inicio más tardío y/o sobrevida mayor de tres años (paciente 1, 10) y se asignó tipo C-forma infantil al encontrar la misma clínica que el tipo A con una actividad de esfingomielinasa mayor de 1% (paciente 5 y 6).

A los pacientes que sólo tienen afección visceral, 3 y 8, se les asigna el tipo B.

Sólo en dos pacientes, 5 y 6, se determinó la actividad de esfingomielinasa. Dado que es la única manera de diferenciar con certeza entre los tipo A y C-forma infantil la tipificación de los pacientes 4, 9 y 10 es discutible.

Comparando el cuadro clínico de los pacientes aquí descritos con lo reportado en la literatura llama la atención el inicio temprano de las síntomas en nuestra serie: la gran mayoría presentó los primeros datos antes de los seis meses y se llegó al diagnóstico antes de los dos años en todos los pacientes de los tipos A y C (menos uno: a los 27 meses). Sin embargo en ambos pacientes con ENP-B el diagnóstico fue hecho después de los tres años, con una diferencia entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de 30 meses!

Los síntomas clínicos descritos en la literatura y también encontrados en nuestros pacientes son la detención de peso y talla, la hepato-

esplenomegalia, retraso psicomotor severo en pacientes con sospecha de la ENP-A que se expresa en edad temprana sobretodo como hipotonía. Un solo paciente cursó con crisis convulsivas y uno con nistagmus vertical, característica de ENP-C. No encontramos pacientes con ataxia, distonías o mioclonías como se describen en la ENP-C.

Encontramos además algunos datos no descritos en la literatura consultada:

- Microcefalia en 27% aún cuando se corrige el perímetro cefálico por la talla del paciente
- Infecciones frecuentes a todo nivel (otitis media aguda, infección de vías urinarias, neumonías, candidiasis oral y perigenital). En pacientes con otros padecimientos por atesoramiento se ha reportado una mayor incidencia de infecciones e inmunodeficiencia leve-moderada, secundaria a afección de la función de los leucocitos por atesoramiento. Esta podría ser la explicación de los infecciones recurrentes en nuestros pacientes.
- Diarrea crónica intermitente (DCI) en 54% de los pacientes. Además de las infecciones recurrentes que pueden ser causa de este fenómeno, se puede tratar de malabsorción por infección de los enterocitos por atesoramiento. Se realizaron algunas pruebas de absorción intestinal en el paciente 3: los azúcares reductores y grasas en heces fueron negativos, pH 6.5, y actividad triptica en heces normal, descartando malabsorción.
- La cardiomegalia o insuficiencia cardiaca (en 36% de los niños) es otro signo no reportado anteriormente. En un paciente se refiere en el ultrasonido cardiaco la acumulación de lípidos en miocardio como una probable causa.

- Dos pacientes presentaron enfermedad por reflujo gastro-esofágico y una alteración del mecanismo de la deglución, dos hallazgos frecuentes en pacientes con retraso psicomotor. Es factible que exista una alteración en el control neuronal autónomo por afección de las neuronas secundario al atesoramiento.
- Se encontró una mácula color roja de cereza tanto en pacientes con ENP-A como en niños con ENP-C. No había afección ocular en nuestros pacientes con ENP-B, aunque sí está reportado en otras series -como mencionado previamente- (19).
- Un paciente desarrolló hipoacusia neurosensorial, corroborado por potenciales evocados auditivos, alteración que no se ha reportado hasta el momento.

En los estudios de laboratorio llama la atención la alta frecuencia (54%) de anemia leve a moderada, de tipo arregenerativo. En el paciente 1 fue severa con cor anémico y requirió eritroféresis en varias ocasiones. La primera causa de anemia no regenerativa es deficiencia de hierro. Las anemias de nuestros pacientes no parecen ferroprivas porque no se reporta microcitosis ni hipocromia. La infiltración de la médula ósea es otra posibilidad, apoyada por el ensanchamiento del canal medular en las radiografías de huesos largos. La anemia por secuestro de eritrocitos en el bazo (hiperesplenismo) es regenerativa y se descarta.

En las pruebas de la función hepática las alteraciones detectadas no difieren con las de otras series: siendo el dato más llamativo la leve elevación de las transaminasas. En la etapa final del padecimiento se presenta alteración en la síntesis hepática y en las pruebas de función renal. El colesterol sérico se encontró levemente elevado en el paciente 4. Los hallazgos radiológicos se evidenciaron en la tele de tórax y en la serie de huesos largos. 27% de nuestros niños tienen infiltración pulmonar de tipo micronodular, parecido al patrón visto en tuberculosis pulmonar, que fue descartada. Este podría ser la expresión radiológica de una acumulación lípica pulmonar. Los huesos largos también tenían datos de atesoramiento con ensanchamiento del canal medular; además se encontró trabeculación de las metáfisis y líneas de Park que habla de detención de crecimiento.

El diagnóstico de ENP se sospecha por clínica y por aspirado de médula ósea y se corrobora por microscopía electrónica de una biopsia hepática, por medición de la actividad de esfingomielinasa en cultivo de fibroblastos o por citología de frotis de sangre.

En un aspirado de médula ósea observamos células espumosas llenas de gránulos de lípido y histiocitos 'azul marino'. En la biopsia hepática se encuentran macrófagos aumentados de volumen, llenos de gránulos espumosos al igual que algunos hepatocitos. Esto difiere de la acumulación lipica con patrón fibrilar vista en la Enfermedad de Gaucher. Sin embargo el mismo patrón globular existe en gangliosidosis GM1, la enfermedad de Fabry y la deficiencia de LCAT (lecitincolesterol aciltransferasa) e hiperlipoproteinemia.

Con la imagen ultra-estructural de los lisosomas se hace el diagnóstico definitivo, mostrando estructuras membranosas concéntricas (22)

Este estudio se ha realizado en cuatro de nuestros pacientes, siendo concluyente en 100% de ellos. Para valorar la afección neurológica se recomienda tomar una biopsia por succión de la mucosa y submucosa intestinal, especialmente en los pacientes del tipo C, donde las alteraciones neurológicas son insidiosas inicialmente (5). En ninguno de nuestros pacientes se tomó biopsia intestinal.

Un segundo método para diagnosticar con certeza ENP es midiendo la actividad de esfingomielinasa en fibroblastos de la piel o en linfocitos; así se confirma el diagnóstico de los tipos A, B y E. La actividad de esfingomielinasa es menor de 0.15% en el tipo A, 4% en el tipo B y 70% en los heterocigotos. En los tipos C y D está alrededor de 50%. En los pacientes 5 y 6 confirmamos así su tipificación, al encontrar una actividad de 26 y 89% respectivamente. Desafortunadamente ya no se practica este método en México.

El hallazgo de linfocitos con vacuolas de características y cantidad definidas en frotis de sangre periférica casi es patognomónico para la ENP si se añade a un cuadro clínico típico. El diagnóstico diferencial en este caso es con fucosidosis, mannosidosis y gangliosidosis (22). Últimamente se prefiere este estudio no invasivo ante la biopsia hepática, que se solía

practicarse en años previos. En los pacientes 5, 10 y 11 se llegó al diagnóstico de ENP mediante este método.

La microscopía electrónica y el frotis de sangre periférica son los estudios más precisos en la actualidad para diagnosticar la ENP en México.

En los tipos C y D se observa una esterificación deficiente de colesterol en cultivo de fibroblastos posterior a un reto con colesterol exógeno administrado en forma de LDL o con la cuantificación de esterificación de colesterol en linfocitos (23) . Estos últimos dos estudios se realizan en algunos centros sub-especializados extranjeros. Se ha descrito un método más sencillo para el diagnóstico de ENP-C utilizando la imagen de microscopía electrónica de los lisosomas de una biopsia de piel (24).

Actualmente no hay un tratamiento para ENP grupo I. Existen reportes de manejo experimental . En un paciente con ENP-B e insuficiencia hepática se practicó un trasplante de hígado con éxito. Después de año y medio el paciente se encuentra sin datos de insuficiencia hepática y con una actividad de esfingomielinasa mayor de la normal (25). En 5 pacientes con ENP-B se logró aumentar la actividad de esfingomielinasa a niveles del estado heterocigoto con implantes subcutáneos repetitivos de células anióicas. En animales de laboratorio se practicó un trasplante de médula ósea alógeno. La hepato-esplenomegalia de los animales con ENP grupo I mejoró, pero la supervida y la afección neurológica no cambiaron. (26) Aun más experimental es todavía la genoterapia. Se ha logrado implantar el gen que codifica para esfingomielinasa en fibroblastos con ENP con éxito, logrando producción de esta enzima por algunas células (27), además ya existen métodos para separar las células 'curadas' de las no curadas (28).

Sin embargo para la práctica diaria la enfermedad de Niemann-Pick grupo I aún no tiene curación.

Para el tipo C se reporta una disminución del atesoramiento de colesterol hepático y sérico con una dieta baja en colesterol y la administración de colestiramina y lovastatina (16). Además se observa una mejoría en los síntomas neurológicos clínicos y una disminución de lípidos en el sistema nervioso central con este manejo (17).

En estudios experimentales se comprobó un aumento de 90% en la esterificación de colesterol con la administración de un agonista del canal de calcio (20), pero esto no ha demostrado mejoría clínica hasta el momento.

En nuestra serie los niños recibieron manejo sintomático, consistiendo en vitamina K y /o plasma en pacientes con alteraciones de la coagulación, antibióticos para los pacientes infectados, transfusión con paquete globular o eritroféresis (paciente 1) para la anemia y digoxina en caso de insuficiencia cardíaca. Ningún paciente recibió tratamiento específico dirigido a bajar el colesterol sérico.

El pronóstico para los pacientes que padecen de ENP-A es malo para la vida. Los pacientes presentan un cuadro progresivo que les lleva a la muerte en unos años. Los pacientes con ENP-B tienen una sobrevida variable. Se han descrito niños con síndrome colestásico evolucionando a falla hepática y una muerte temprana, pero algunos pacientes sobreviven hasta la edad adulta. Cuando el paciente llega a la adolescencia la afección hepática generalmente no es tan severa, pero aún puede evolucionarse hacia cirrosis. (29)

En los pacientes con ENP-C el pronóstico es muy variable. No obstante publicaciones de unos casos con atresia biliar e íleo meconial fatal en la edad neonatal (30), la afección hepática predominante es una hepatopatía leve a moderada por atesoramiento, que no causa mortalidad. La afección neurológica define el pronóstico a largo plazo. (5)

A los pacientes con deficiencia de esfingomielinasa se puede ofrecer la posibilidad de un diagnóstico prenatal con cultivo de células de la membrana amniótica (31). Se puede detectar a las personas heterocigotas para la mutación en el gen de esfingomielinasa, por una actividad menor que la normal para este enzima en cultivo de fibroblastos (6).

En cultivo de fibroblastos del feto se ha demostrado una deficiente esterificación de colesterol, lo que permitirá ofrecer la posibilidad del diagnóstico prenatal también a los pacientes con ENP-C. (4). A todos los pacientes se les ofrece consejo genético.

Tres de nuestros pacientes fueron primogénito, en los cuales el consejo genético para familia es muy importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine* 1958;37:1-95
2. Textbook of genetics, mendelian inheritance, autosomal recessive catalog 257200-257220,
3. Elleder M, Jirasek A. International symposium on Niemann-Pick disease. *Eur J Pediatr* 1983;140:90-91
4. McFarlane J, Murray L, Bradbury K, Cowen PN. Late Niemann-Pick disease with neuro-visceral storage: a classification problem. *J Clin Pathol* 1988;41:619-22
5. Graber D, Salvayre R, Levade T. Accurate differentiation of neuronopathic and nonneuronopathic forms of Niemann-Pick disease by evaluation of the effective residual lysosomal sphingomyelinase activity in intact cells. *J Neurochem* 1994;63:1060-8
6. Levrat O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick type B disease: identification of a single codon deletion in the acid sphingomyelinase gene and genotype/phenotype correlations in type A and B patients. *J Clin Invest* 1991;88:806-10
7. Levrat O, Desnick RJ, Schuchman EH. Identification and expression of a common missense mutation (L302P) in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish Type A Niemann-Pick disease patients. *Blood* 1992;80:2081-87
8. Ferlinz K, Hurwitz R, Sandhoff K. Molecular basis of acid sphingomyelinase deficiency in a patient with Niemann-Pick disease type A. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179:1187-91
9. Takahashi T, Suchi M, Desnick RJ, Takada G, Schuchman EH. Identification and expression of five mutations in the human acid sphingomyelinase gene causing types A and B Niemann-Pick disease. Molecular evidence for genetic

- heterogeneity in the neuronopathic and non-neuronopathic forms. *J Biol Chem* 1992;267:12552-8
10. Spence MW, Callahan JW. Sphingomyelin-cholesterol lipidoses: The Niemann-Pick group of diseases, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (ed): *The metabolic basis of inherited disease* (ed). New York, NY, McGraw-Hill, 1989: 1655
 11. Coxey RA, Pentchev PG, Campbell G, Blanchette EJ. Differential accumulation of cholesterol in Golgi compartments of normal and Niemann-Pick type C fibroblasts incubated with LDL: a cytochemical freeze-rupture study. *J Lipid Res* 1993;34:1165-76
 12. Roff CF, Goldin E, Comly ME, Blanchette-Mackie J, Cooney A, Brady RO, Pentchev PG. Niemann-Pick type C disease: deficient intracellular transport of exogenously derived cholesterol. *Am J Med Genet* 1992;42:593-8
 13. Carstea ED, Polymeropoulos MH, Parker CC, Detera-Wadleigh SD, O'Neill RR, Patterson MC, Goldin E, et al. Linkage of Niemann-Pick disease type C to human chromosome 18. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:2002-4
 14. Higgins JJ, Patterson MC, Dambrosia JM, Pikus AT, Pentchev PG, Sato S et al. A clinical staging classification for type C Niemann-Pick disease. *Neurology* 1992;42:2286-2290
 15. Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD. Niemann-Pick disease type C: Diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr* 1993;123:242-7
 16. Patterson MC, Di Bisceglie AM, Higgins JJ, Abel RB, Schiffmann R, Parker CC, Argoff CE et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 1993;43:61-4
 17. Sylvain M, Arnold DL, Schreiber R, Shevell MI. Magnetic resonance spectroscopy in Niemann-Pick disease type C: correlation with diagnosis and clinical response to cholestyramine and lovastatin. *Pediatr Neurol* 1994;10:228-32
 18. Niemann Pick, reporte de un caso. *Acta Pediátrica de México* 1982;

19. Filling-Katz MR, Fink JK, Gorin MB, Caruso R, Carl JB, Fitzgibbon EJ, Barton NW, Katz NN. Ophthalmologic manifestations of type B Niemann-Pick diseases. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1992;15:16-20
20. Masson M, Spezzatti B, Chapman J, Battisti C, Baumann N. Calmodulin antagonists chlorpromazine and W-7 inhibit exogenous cholesterol esterification and sphingomyelinase activity in human skin fibroblast cultures. *J Neurosci Res* 1992;31:84-8
21. Yamamoto T, Tokoro T, Eto Y. The attenuated elevation of cytoplasmic calcium concentration following the uptake of low density lipoprotein in type C Niemann-Pick fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:438-44
22. Carrillo-Faiga J. Hematología: casos clínicos. Interamericana- McGraw-Hill 1992, 2a ed.
23. Argoff CE, Kanaski CR, Blanchette-Mackie EJ, Conly M, Dwyer NK, Brown A, Brady RO, Pentchev PG. Type C Niemann-Pick disease: documentation of abnormal LDL processing in lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;171:38-45
24. Boustany RMN, Kaye E, Alroy J. Ultrastructural findings in skin from patients with Niemann-Pick disease, type C. *Pediatr Neurol* 1990;6:177-83
25. Smanik EJ, Tavill AS, Jacobs GH, Schafer IA, Farquhar L, Weber FL, Mayes-Schulak JA, Petrelli M. Orthopathic livertransplantation in two adults with Niemann-Pick and Gaucher's disease: implications for the treatment of inherited metabolic disease. *Hepatology* 1993;17:42-9
26. Yasumizu R, Miyawaki S, Sugiura K, Nakamura T, Ohnishi Y, Good RA, Hamashima Y, Ikehara S. Allogenic bone marrow-plus-liver transplantation in the C57BL/KsJ spm/spm mouse, an animal model of Niemann-Pick disease. *Transplantation* 1990;49:759-64
27. Suchi M, Dinur T, Desnick RJ, Gatt S, Pereira L, Gilboa E, Schuchman EH. Retroviral-mediated transfer of the human acid sphingomyelinase cDNA:

- correction of the metabolic defect in cultured Niemann-Pick disease cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:3227-31
28. Dinur T, Schneelman EH, Fibach E, Dagan A, Suchi M, Desnick RJ, Gatt S. Toward gene therapy for Niemann-Pick disease (NPD): separation of retrovirally corrected and noncorrected NPD fibroblasts using a novel fluorescent sphingomyelin. *Hum Gene Ther* 1992;3:633-9
 29. Labrune P, Bedossa P, Huguet P, Roset F, Vanier MT, Odievre M. Fatal liver failure in two children with Niemann-Pick disease type B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:104-9
 30. Adam G, Brereton RJ, Agrawal M, Lake BD. Biliary Atresia and meconium ileus associated with Niemann-Pick disease. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1988;7:128-131
 31. Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, Mandon G, Boue J, Choiset A, Peyrat MF, et al. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick type C disease: current strategy from an experience of 37 pregnancies at risk. *Am J Hum Genet* 1992;51:111-22

ANEXO I

Tabla 1: hallazgos clínicos de los 11 pacientes

Nº	ABF	Edad Inicio	Síntomas	Evolución	Hespl/MR*	Falleció	Tipo Prob.
1	no	1m	Hepato-esplenomegalia, DPT Crisis convulsivas, hipotensión, clonus	BNM de repetición, anemia anisocitocitaria anémica, eritrocitosis, insuf. cardíaca DCI	si/no	si, a los 5d1m	C
2	si	4m	Hepato-esplenomegalia, Desnutrición 2o grado, tos	BNM, IVU y DCI, candidiasis oral, insuficiencia hepática con ascitis, DN III	si/si	si, a los 9 meses	A
3	no	14m	Hepato-esplenomegalia, DPT epistaxis repetitivas	insuf. hepática, hipertensión porta, vórices esofágicas, anemia Hb7, DCI	no/??	?, vivo a 1a1m	B
4	si	1m	Hepato-esplenomegalia, Sx colostático, RPM mod, BNM	BNM, Otitis media aguda, DCI anemia con Hb 8.6, desarrollo DPT	si/si	si, a los 2d7m	A (o C)
5	si	3m	Hepato-esplenomegalia, RPM con hipotensión, nistagmus vertical, DN II	BNM, ERGE gr III, Anemia Hb 7.2, DCI cardiomegalia, ceguera, DN III	si/si	si, a los 12m	C
6	si	6m	Hepato-esplenomegalia, RPM connea opaca, hipotonia	Anemia Hb9, AMD, macroglusia, vórices esofágicas, ascitis, cardiomegalia,	no/si	20m - ???	C
7	no	3m	Hepato-esplenomegalia, RPM sev, hipotonia, hipocaturia, DN II	Anemia Hb 8.5, ERGE gr III, cirrosis, bronquitis dos veces,	no/si	14m - ???	A
8	si	4m	Hepato-esplenomegalia, DPT disnea leve	DCI criptocidias bilateral	no/no	vive, 6d3m	B
9	no	3m	Hepato-esplenomegalia, RPM hipotonia	solo se vió una vez, no seguimiento	no/??	11m - ???	A (o C)
10	no	4m	Hepato-esplenomegalia, neumopata crónica, espasmo de Sollozo, RPM hipotonia	BNM, cardiomegalia por atesocamiento, insuf. cardíaca, candidiasis oral y genital, IVU	si/no	16m - ???	A (o C)
11	si	9m	Hepato-esplenomegalia, RPM sev, hipotonia, anorexia, DPT	solo se vió una vez, no seguimiento	no/no	vive, 2d2m	A

Leyenda: * Hespl/MR = Presencia de hiperesplenismo/mancha coler roja de cereza en la mácula

AMD = alteración en el mecanismo de la deglución DPT = detención de peso y talla
 BNM = bronconeumonía ERGE = enf. por reflujo gastro-esofágico
 DCI = diarrea crónica intermitente IVU = infección de vías urinarias
 DN II/III = desnutrición del 2o/3er grado RPM = retraso psicomotor

ANEXO 2

Tabla 2: estudios de diagnóstico

Nº	Estudio anatómo-patológico de tejido hepático *	Médula ósea	Frona de sangre periférica	SM**	Dx probable
1	ME: células de Kupfer e inclusiones	Células espumosas	no se realizó	X	C
2	ME: cuerpos laminares concéntricos en lisosomas	Células espumosas	no se realizó	X	A
3	ME: cuerpos laminares concéntricos en lisosomas	Células espumosas	no se realizó	X	B
4	ME: cuerpos laminares concéntricos en lisosomas, fibrosis	Células espumosas	no se realizó	X	A
5	ME: células e/accumulación de vacuolas de lípidos	no se realizó	Células espumosas	26%	C
6	no se realizó	Células espumosas	no se realizó	89%	C
7	ME: histiocitos y hepatocitos citoplasma espumoso, cirrosis	normal	no se realizó	X	A
8	ME: cuerpos laminares concéntricos en lisosomas	Células espumosas	no se realizó	X	B
9	*histiocitos espumosos	no se realizó	no se realizó	X	A (o C)
10	ME: hepatocitos e histiocitos e/accumulación de vacuolas de lípidos	macrófagos grandes multi vacuolados	Células espumosas	X	C (o A)
11	no se realizó	Células espumosas	Células espumosas	X	A

* = una biopsia del paciente 9 fue de un ganglio inguinal, realizado fuera del INP