



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO-A: PRESENTACION DE
12 CASOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. HUGO EMMANUEL ROMERO GÓMEZ

TUTOR: DR LUIS CARBAJAL RODRIGUEZ



CIUDAD DE MEXICO.

2017



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-TIPO A: PRESENTACION DE 12 CASOS”



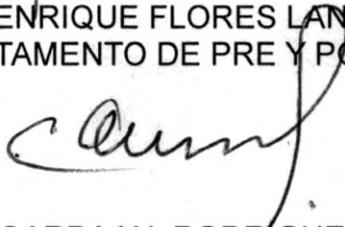
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR LUIS CARBAJAL RODRIGUEZ
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	13
BIBLIOGRAFIA:	18
ANEXOS	23
Cuadro 1. Curso de la enfermedad del grupo de pacientes con Enfermedad de Niemann Pick tipo A	23
Cuadro 2. Obtención y pérdida (en meses) de los hitos del desarrollo en el grupo de pacientes con Enfermedad de Niemann Pick tipo A.....	24
Cuadro 3. Valores promedio de laboratorio al inicio y final de la evaluación	24
Cuadro 4. Manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y gabinete en pacientes con ENP-A.....	25
FIGURAS	26
Figura 1. Hepatoesplenomegalia masiva en un paciente con ENP-A.	26
Figura 2 . Radiografía de tórax en un paciente con enfermedad de Niemann Pick tipo A, obsérvese el patrón micronodular difuso.....	26
Figura 3. Fondo de ojo, mancha rojo cereza.....	27
Figura 4. Células espumosas en aspirado de médula ósea en un paciente con enfermedad de Niemann Pick. Prolemas.....	27

ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK TIPO-A: PRESENTACIÓN DE 12 CASOS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La enfermedad de Niemann Pick tipo A (ENP-A) es una enfermedad hereditaria de depósito lisosomal debida a un déficit de la enzima esfingomielinasa ácida (ASM), lo que da lugar a la acumulación de esfingomielina en las células del sistema reticuloendotelial y nervioso central.

OBJETIVO. Se describe el curso de la ENP-A en 12 pacientes, tres niños y nueve niñas, con edades entre 3 a 33 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo efectuado con base en la información de los expedientes de 12 pacientes, evaluados mediante un examen físico completo, oftalmológico, análisis de laboratorio, ultrasonido de abdomen, tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, radiografías de tórax, ecocardiograma, electroencefalograma, potenciales evocados auditivos y visuales, serie esofagogastroduodenal y serie ósea. Se obtuvo información sobre enfermedades intercurrentes y causas de muerte.

RESULTADOS. La sintomatología comenzó en promedio a los 5.9 meses (2 a 16 meses) y el diagnóstico definitivo se realizó a la edad de los 15.6 meses (3 a 33 meses) a través del cuadro clínico sugestivo, con presencia de células espumosas en el aspirado de médula ósea 12/12 (100%) y deficiencia de la enzima ASM en 12/12 pacientes (100%); la biopsia hepática fué sugestiva de enfermedad por atesoramiento en 5/12 (41.6%). Las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia fueron: hepatoesplenomegalia y afección neurológica en 12/12 (100%), alteración pulmonar 11/12 (91.6%), hematológica 9/12 (80%), oftalmológica con mancha rojo cereza 9/12 (75%), ósea 6/12 (50%), y cardiaca 4/12 (33.3%). Únicamente hubo antecedente de consanguinidad en 4 familias (33.3%).

CONCLUSIONES. El curso clínico de la ENP-A es muy similar entre los pacientes afectados, el primer dato clínico detectado es la hepatoesplenomegalia. Los

pacientes están asintomáticos los primeros 4 meses de vida, posterior a los cuales presentan un curso neurodegenerativo que conduce a la muerte antes de los 3 años.

PALABRAS CLAVE. Enfermedad de Niemann Pick tipo A, mancha rojo cereza, hepatoesplenomegalia.

Nieman Pick disease type-A:presentation of 12 cases

INTRODUCTION.Niemann Pick disease type A (ENP-A) is a lysosomal storage disease caused by a deficit of acid sphingomyelinase enzyme (ASM), which results in the accumulation of sphingomyelin in cells of the reticuloendothelial and central nervous system.

OBJECTIVE. We describe the clinical course of the ENP-A in twelve patients, three boys and nine girls, between the ages of 3-33 months.

MATERIAL AND METHODS. The retrospective study was based on the medical files of the 12 patients, evaluated with a complete physical and ophthalmologic examination, as well as laboratory tests, abdominal ultrasound, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, chest radiography, echocardiography, EEG, upper gastrointestinal series, and bone age. Information about intercurrent diseases and causes of death, were obtained.

RESULTS. The symptoms started at 5.9 months (2 - 16 months) and the definitive diagnosis was made at the age of 15.6 months (3 - 33 months) through suggestive clinical manifestations, with a presence of foam cells in the bone marrow of 12/12 patients (100%) and ASM enzyme deficiency in 12/12 patients (100%); hepatic biopsy was suggestive in 5/12 (41.6%). Clinical signs in order of frequency were: hepatosplenomegaly and neurological disease in 12/12 (100%), lung disorder 11/12 (91.6%), hematologic affection 9/12 (80%), cherry-red spot 9/12 (75%), bone involved 6/12 (50%), and cardiac disease 4/12 (33.3%). Only 4 cases (33.3%) were consanguineous.

CONCLUSIONS. The clinical course of the ENP-A is very similar among affected patients; the first clinical manifestation detected was hepatosplenomegaly. The first

4 months of life of the patients were asymptomatic; then they showed a neurodegenerative course that leads to death before reaching the age of 3 years.

KEYWORDS. Niemann Pick type A, cherry-red spot, hepatosplenomegaly

INTRODUCCIÓN

La ENP-A es una enfermedad hereditaria de depósito lisosomal debida a un déficit de la enzima esfingomielinasa ácida (ASM), codificada por el gen *SMPD1* localizado en el cromosoma *11p15.1-p15.4*, lo que da lugar a la acumulación de esfingomielina (un esfingolípido) en las células del sistema monocito-macrófago, especialmente de las células y del sistema reticuloendotelial y nervioso.¹

La enfermedad de Niemann Pick (ENP) fue descrita en 1914 por el pediatra alemán Albert Niemann.² En 1927 el patólogo alemán Ludwig Pick describe la diferencia histológica de la enfermedad de Gaucher.³ En 1961, el pediatra Allen Crocker la clasifica en cuatro tipos: A, B, C y D.⁴

La ENP-A se presenta en todas las razas, la prevalencia global es de 1:250,000 recién nacidos vivos, aunque la incidencia es mayor entre los judíos Ashkenazi (1:40,000), pues su frecuencia de portadores es de 1:100 y de éstos el 90% de los casos son debidos a 3 mutaciones (p.Arg496Leu, p.Leu302Pro y c.996delC (fsPro330)) en el gen *SMPD1*.^{5,6} Su patrón de herencia es autosómica recesiva. No hay datos en relación a su incidencia en México; sin embargo, en Latinoamérica se ha descrito que en Chile la mutación p.Ala359Asp tiene una frecuencia de portadores de 1:105.,⁶ prediciendo con ello una incidencia de la enfermedad en 1:44,960.⁷

La ENP-A es la forma más frecuente de los tipos de ENP, ya que está presente hasta el 75% de los casos. Los pacientes afectados tienen hepatoesplenomegalia severa que se detecta durante los primeros cuatro meses de vida. La alteración neurológica se presenta como un deterioro temprano de la función motora en los primeros meses de vida, caracterizado por regresión del neurodesarrollo. La mayoría llegan a sentarse y pocos a gatear. La pérdida rápida y progresiva de la función neurológica global conduce a la muerte en los primeros 2 a 3 años de vida.

Tienen falla para crecer pues los trastornos en la succión-deglución dificultan la alimentación, lo cual favorece las microaspiraciones.⁸

El 50% de los casos tienen mancha rojo cereza a nivel del fondo de ojo al momento del diagnóstico y casi todos los pacientes la desarrollan durante la progresión de la enfermedad.⁹ Se observan grandes concentraciones de células espumosas en el bazo, hígado y médula ósea, cuya presencia es sugestiva de la enfermedad, pero no diagnóstica. Para confirmar el diagnóstico de los tipos A y B se requiere la demostración del déficit de la enzima esfingomielinasa ácida en leucocitos o fibroblastos.¹⁰

También el análisis molecular del gen *SMPD1* puede confirmar el diagnóstico. La tasa de detección de mutaciones a través de la secuenciación es del ~95%.¹¹ Se han reportado más de 100 variantes patogénicas; sin embargo, sólo algunas presentan correlación con el fenotipo^{12,13} y otras, como la mutación p.Trp391Gly, presenta un amplio espectro de manifestaciones, que van desde enfermedad retinal subclínica hasta ataxia severa, déficits cognitivos y desordenes psiquiátricos.¹⁴ La mutación p.Arg610 del está asociada a un fenotipo leve de la ENP-B, y fue considerada como neuroprotectora, sin embargo se ha reportado en casos que muestran diversos cuadros clínicos, por lo que no guarda una clara correlación genotipo-fenotipo, sugiriendo la presencia de otros factores que modifican la presentación clínica en los afectados.¹⁵

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Se utilizan medidas como fórmulas altas en calorías, instauración de sondas nasogástricas o de gastrostomía, uso temprano de antibióticos y fisioterapia pulmonar, medidas de confort, procinéticos, anticonvulsivos, rehabilitación y medidas de soporte invasivas, cuando los familiares así lo decidan, y siempre enterados del pronóstico desfavorable para la vida de este tipo de pacientes. Hay terapias experimentales como el trasplante de médula ósea, que no ha mostrado un beneficio en la evolución neurológica de los pacientes con ENP-A, aunque hay casos reportados en donde hubo mejoría de la visceromegalia, la afección pulmonar y la presencia

de células espumosas en pacientes con ENP-B.¹⁶ El trasplante hepático en un paciente con ENP-A ha presentado un beneficio terapéutico transitorio.¹⁷

Tanto en la ENP tipo A como en la tipo B la ASM, esta deficiente. La ENP tipo B tiene una aparición más tardía durante la infancia o la adolescencia y es menos severa que la tipo A con alta supervivencia en la edad adulta, ya que la actividad de la esfingomielinasa es mayor. Se ha analizado la actividad residual en fibroblastos cultivados siendo de 1 y 4% en ENP-A y ENP-B, respectivamente.¹⁸ Cursan con la misma afectación visceral, pero la mayoría de los pacientes con ENP-B no tiene alteración neurológica, aunque al final de la primera infancia algunos pacientes cursan con diversos grados de afectación del sistema nervioso central.¹⁹

A diferencia de lo que ocurre en la ENP tipo C, donde existe un defecto en el transporte intracelular de colesterol y otros glicoesfingolípidos, y las mutaciones se encuentran en los genes *NPC1* y *NPC2*.²⁰ El diagnóstico de la ENP-C a menudo se retrasa debido al amplio espectro de fenotipos clínicos. Las manifestaciones sistémicas están presentes y siempre preceden a la aparición de las manifestaciones neurológicas. La mayoría de los signos neurológicos comunes son la parálisis vertical supranuclear, ataxia cerebelosa, disartria, disfagia y la demencia progresiva. La cataplejía, convulsiones y distonía son otras características comunes. En el 95 % de las familias se encuentran mutaciones en el gen *NPC1* y el resto en *NPC2*.²¹ Los pacientes con ENP-D comparten manifestaciones clínicas similares con los pacientes con ENP-C. Se caracterizan por un compromiso subagudo del sistema nervioso, un curso moderado y lento de la enfermedad, así como menor almacenamiento visceral. En un estudio de Nueva Escocia, los pacientes descritos con ENP-D compartían un ancestro en común, y actualmente con el mejor entendimiento de la genética se sabe que presentaban una mutación específica en el gen *NPC1*, por lo cual estos pacientes en realidad tenían una ENP-C.²¹⁻²²

A través de modelos en ratón se ha estudiado y caracterizado la neuropatología asociada con la deficiencia de ASM, lo que también ha permitido evaluar diversas

intervenciones terapéuticas^{23,24} como la infusión intracerebroventricular de esfingomielinasa ácida humana purificada que ha demostrado una mejoría y un alivio parcial de las anomalías motoras en estos ratones.²⁵

También se ha evaluado el trasplante intracerebral de células progenitoras neuronales, que expresan hASM en ratones con ENP-A *in vitro*, sobreviviendo hasta 10 semanas. *In vivo* apenas expresaron hASM a niveles detectables pero suficientes para revertir la patología lisosomal.²⁶

De igual manera, destaca la transferencia de genes mediados por vectores, lo cuales *in vitro* incrementaron 16 veces los valores de ASM humana (hASM) en fibroblastos²⁷ e *in vivo* inyectados en cerebelo han logrado expresar hASM a lo largo del cerebelo, tallo, mesencéfalo y médula espinal. Lo que apoya el desarrollo de terapia génica en la ENP-A.²⁸

Actualmente, se estudia la terapia de reemplazo enzimático con esfingomielinasa recombinante como tratamiento potencial para la ENP-B.²⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo efectuado con base en la información de los expedientes de 12 pacientes con ENP-A (9 femeninos, 3 masculino), diagnosticados en el departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 2000 al 2013. Se describió la evolución clínica y los datos obtenidos en el examen oftalmológico, medidas antropométricas: peso, talla y perímetro cefálico, análisis de laboratorio, ultrasonido (US) de abdomen, tomografía (TAC) de cráneo o resonancia magnética (RMN) cerebral, radiografías de tórax, serie ósea, ecocardiograma, electroencefalograma (EEG), potenciales auditivos y visuales, serie esofagogastroduodenal, estudios de histopatología y se obtuvo información sobre enfermedades intercurrentes y causas de la muerte.

RESULTADOS

Los síntomas iniciaron en promedio a los 5.9 meses (2-16 meses), fueron referidos de otras instituciones a la edad promedio de 13.4 meses (8-33 meses) con edad al diagnóstico en promedio de 15.6 meses (3 a 33 meses) (Ver cuadro 1). Cuatro de 12 familias cuentan con consanguinidad en tercer grado. Un paciente tiene antecedente de 2 hermanos fallecidos a los 2 y 4 años con cuadro clínico compatible con ENP-A, siendo el único caso de más de un paciente afectado en la familia. Sin embargo, el diagnóstico enzimático no fue realizado, ya que no fueron atendidos en nuestro hospital.

La evolución del desarrollo psicomotor de los pacientes fue: todos fijaron la mirada en promedio a los 3 meses y la perdieron a los 17.5 meses; la sonrisa social apareció en promedio a los 2.4 meses y se perdió a los 15.1 meses; el seguimiento visual a los 4 meses y se perdió a los 11 meses; el sostén cefálico a los 3.7 meses de edad y se perdió en promedio a los 12.5 meses; balbuceo a los 8.6 meses y se perdió a los 17.8 meses. Solamente 3/12 lograron la sedestación con apoyo y uno de éstos logró la sedestación de manera independiente. Ninguno gateó, ni logró la bipedestación o caminó. Se reporta transferencia de objetos en 4/12 con inicio promedio a los 10 meses y pérdida en todos a los 20.6 meses. Todos mantuvieron interacción con sus padres hasta la edad de 15.1 meses. (Ver cuadro 2).

9/12 pacientes Presentaron hipotonía en la primera evaluación, quienes posteriormente desarrollaron espasticidad de extremidades inferiores, temblor distal e hiperreflexia. Un paciente presentó nistagmo. Todos recibieron terapia de rehabilitación y presentaron durante la evolución algún grado de desnutrición.

Al ingreso, únicamente 4 pacientes presentaban crisis convulsivas, sin embargo, en su evolución todos las desarrollaron, e inclusive un paciente ingresó a urgencias por descontrol de crisis convulsivas.

En 9/12 pacientes tuvieron la mancha rojo cereza, promedio a los 13.2 meses; los problemas gastrointestinales aparecieron a la edad promedio de 8.2 meses y fueron constantes en 11/12 pacientes. En 3/11 el vómito fue frecuente, en 6/11

diarrea que alternaba con periodos de estreñimiento, en 3/11 intolerancia alimentaria caracterizada por periodos de distensión abdominal, y 10/12 presentaron alteración en la deglución.

En 11/12 pacientes se instauraron medidas para asegurar la dieta, como sonda nasogástrica o transpilórica y posteriormente se les realizó gastrostomía. Un paciente de 3 meses mantiene aún alimentación por succión.

La visceromegalia fue el primer síntoma, presente en 12/12 corroborada por US abdominal y se detectó en promedio a la edad de 5.9 meses, (2 - 16 meses). Hepatomegalia en todos los pacientes con una media al ingreso de 6.4 cm debajo del borde costal derecho, progresando y llegando a ser masiva en 2 de ellos. (Figura1) Esplenomegalia en 9/12 pacientes al inicio, con una media de 8 cm debajo del borde costal izquierdo, que progresó y llegó a ser masiva en 4 de ellos.

Hubo ascitis en 3/12 pacientes, en promedio a los 20 meses de edad. Dos pacientes cursaron con ictericia desde el primer día de vida, que remitió hasta el sexto mes.

La afección pulmonar se evidenció en 11/12 pacientes, en 8/12 pacientes la radiografía de tórax presentó un patrón de infiltración intersticial retículo nodular en la primera evaluación (figura 2). Se documentan 15 hospitalizaciones por neumonía, dos pacientes requirieron ventilación mecánica debido al deterioro ventilatorio y saturación de oxígeno menor a 80%.

La evaluación cardiaca fue anormal en 4/12. Se realizó ecocardiograma demostrando foramen oval en 3 pacientes y en uno insuficiencia tricuspídea. Uno de ellos presentó disfunción miocárdica septal y disfunción leve del ventrículo izquierdo.

Se realizó TAC y/o RMN cerebral en todos los casos, la mayoría con atrofia corticosubcortical y retraso de la mielinización. En uno se reportó un hematoma subaracnoideo frontotemporoparietal izquierdo y en otro quistes aracnoideos en región temporal.

Se realizaron potenciales auditivos evocados a 9/12 pacientes con resultados anormales, 6/9 con hipoacusia profunda de manera bilateral. Potenciales visuales en 9/12, reportando 4 de ellos con alteración en la dispersión cortical. Se realizó EEG en 9/12 pacientes, reportando lentificación generalizada y actividad paroxística en todos.

En la serie ósea encontramos adelgazamiento de la cortical, aumento de tamaño de metáfisis distales en fémur, tibia y radios y desmineralización ósea en 6/12 pacientes.

Los niveles séricos de aspartatoaminotransferasa (AST) y alaninoaminotransferasa (ALT) se reportaron elevados en todos los pacientes desde su primera evaluación. La bilirrubina total (BT) y la bilirrubina directa (BD) también tuvieron un incremento leve en 6 pacientes. El colesterol total (CT) se reportó incrementado en 4/12 y los triglicéridos (TG) en 9/12 pacientes.

Las alteraciones hematológicas en 9/12: anemia en 7/12, con hemoglobina (Hb) menor a 9 mg/dl en 4 de ellos y plaquetopenia en 8/12 manifestando clínicamente petequias así como equimosis y un paciente con leucopenia (Ver cuadro 3).

Todos presentaron células espumosas en el aspirado de médula ósea (AMO), Las células que se observan en el AMO son de gran tamaño con núcleo excéntrico finamente vacuolado y de aspecto espumoso. Con la tinción de Giemsa algunos de los macrófagos pueden contener gránulos en el citoplasma de color azul verdoso que les confiere la denominación de histiocito azul marino.

En 5/12 pacientes se realizó biopsia hepática, encontrando acúmulo de material vacuolado sugestivos de enfermedad por atesoramiento.

Se determinó la enzima esfingomielinasa ácida en leucocitos periféricos encontrándose deficiente en todos con lo que se corroboró el diagnóstico. (Valor de referencia 200-3500 pmol/spot*20 h)

Actualmente, están en seguimiento por la consulta externa 2 pacientes, los otros 10 han fallecido. Las causas de muerte intrahospitalaria fueron: falla hepática en uno, insuficiencia cardiaca descompensada en otro y un tercero con sepsis de

foco pulmonar e insuficiencia respiratoria en quien sus familiares declinaron el uso de ventilación mecánica. Los otros 7 pacientes fallecieron en su domicilio. El promedio de tiempo del diagnóstico a la muerte fue de 11 meses, no se reportan sobrevivientes más allá de los 3 años.

Se describen las manifestaciones clínicas y hallazgos más frecuentes de laboratorio y gabinete en pacientes con ENP-A (Ver cuadro 4).

DISCUSIÓN

Describimos la evolución de 12 pacientes con ENP-A, lo cual aporta mayor conocimiento sobre de las características e historia natural de la enfermedad.

Nuestros pacientes tienen una evolución similar con un cuadro neurodegenerativo progresivo que lleva invariablemente a la muerte, no más allá de los 3 años, acompañado de visceromegalia como primer signo, presencia de mancha rojo cereza, dificultades en la alimentación, pérdida de las habilidades motrices de manera temprana a pesar de la terapia de rehabilitación y procedimientos empleados como lo reportado en la bibliografía.

De manera general, los pacientes tienen un periodo neonatal normal, aunque 2 de nuestros casos presentaron ictericia prolongada hasta los 6 meses, de los cuales uno requirió manejo con fenobarbital. Lo anterior coincide con lo descrito en el estudio de McGovern y Aron¹ de 10 pacientes con ENP-A, pues reportan un paciente con ictericia neonatal, la cual se resuelve sin tratamiento. En nuestros pacientes el primer dato clínico identificado fue la visceromegalia, en promedio a los 5.9 meses de edad, aunque McGovern y Aron lo identificaron más temprano (entre los 2 y 4 meses).

La valoración del neurodesarrollo en nuestros pacientes, se realizó en cada consulta por diferentes examinadores encontrando una detención del desarrollo psicomotor a partir de los 4 meses, algunos lograron la sedestación, pero ninguno la bipedestación. Se constató pérdida de las habilidades del neurodesarrollo con la evolución de la enfermedad, perdiendo la interacción con sus padres en promedio a los 15.1 meses, lo cual también está acorde con lo previamente reportado,¹ ya

que en promedio el desarrollo psicomotor de los pacientes con ENP-A no es mayor de 6 meses con pérdida de interacción social hacia los 19 meses.

Encontramos que la hipotonía progresa habitualmente a una espasticidad de extremidades inferiores con hiperreflexia. También que las alteraciones tanto en la RMN y TAC de cráneo, como en los potenciales auditivos y visuales son hallazgos constantes. Y que las crisis convulsivas están presentes en el 100% de los casos, lo cual no había sido previamente descrito.

La mancha rojo cereza es un estigma observado en la ENP-A; sin embargo, no es patognomónico, ya que otras enfermedades de depósito lisosomal la pueden presentar (Farber, galactosialidosis, gangliosidosis GM1, Tay-Sachs y sialidosis). En nuestros pacientes, no se demostró en tres, probablemente al encontrarse en un estadio temprano de la enfermedad al momento de la valoración, siendo posible su desarrollo conforme exista progresión de la enfermedad (figura 3) pues McGovern y Aron lo reportan en 100% de sus pacientes hacia el año de edad.¹

El compromiso pulmonar se observó en 91.6% (ver cuadro 4) de los pacientes, presentando infiltración intersticial micronodular en las radiografías de tórax, incluso en periodos asintomáticos, a pesar de que la auscultación pulmonar en gran parte de ellos fue normal además de que también cursaron con infecciones de vías aéreas bajas de repetición. En un paciente la TAC pulmonar constató enfisema panlobulillar, siendo dependiente de oxígeno desde los 8 meses. Un estudio realizado por Guillemot y cols, evaluó el compromiso pulmonar en 13 niños con ENP: tipo A (n=1), B (n=10) y C (n=2), describen cómo los síntomas respiratorios estuvieron presentes al momento del diagnóstico en 10/13 y se desarrolló en todos a lo largo de su evolución, mostrando signos de afección pulmonar intersticial en las radiografías de tórax y TAC pulmonar, además de que el líquido de lavado broncoalveolar en 7 pacientes reveló acumulación de macrófagos espumosos.³⁰ Es probable que el almacenamiento de esfingomielina en los macrófagos pulmonares conduzca a la aparición de enfermedad pulmonar intersticial, infecciones respiratorias frecuentes e insuficiencia respiratoria que es la causa de fallecimiento en la mayoría de los pacientes. Hollak y cols realizaron

un reporte de 25 casos (21 pacientes con ENP-B y 4 con ENP-A), si bien no describen la función pulmonar de los 4 pacientes con ENP-A, sí encuentran datos en 16 de 21 pacientes con ENP-B, y describen diversos grados de enfermedad pulmonar restrictiva en 13 de ellos, con mayor afectación en las formas intermedias lo que sugiere una mayor acumulación de macrófagos espumosos a nivel pulmonar en relación con una menor actividad de la ASM.³¹

La hepatoesplenomegalia fue un dato constante y progresivo en nuestra serie, 100% con elevación de transaminasas y bilirrubinas, generando en algunos un incremento de la sintomatología respiratoria por un tórax restrictivo. Uno de los 3 pacientes con ascitis presentó falla hepática que condicionó su muerte en pocas semanas. Los 4 pacientes del reporte de Hollak y cols con ENP-A, cursaron con manifestaciones viscerales graves, incremento progresivo de los valores de las enzimas hepáticas. La ascitis fue también documentada en 2 pacientes por McGovern y Aron.¹

En nuestra serie encontramos una mayor incidencia de defectos cardíacos, lo cual no es referido en la literatura internacional, inclusive la insuficiencia cardíaca fue una complicación que motivó el fallecimiento de uno de nuestros pacientes hospitalizados por lo que sugerimos que de manera rutinaria se realice valoración cardiológica en todos los pacientes con este diagnóstico. No se constató enfermedad aterosclerótica. A diferencia de un estudio de McGovern y cols del 2004 donde se evaluaron a 10 pacientes con ENP-A y 30 con ENP-B, en el cual determinaron la lipoproteína de alta densidad (HDL) con valores anormales en el 100%, (<35mg/dl) así como hipertrigliceridemia e incremento de lipoproteína de baja densidad (LDL) en 62% y 67% respectivamente, lo cual se asocia a riesgo cardiovascular de aterosclerosis de instauración temprana.³² En nuestra serie sólo encontramos incremento de colesterol y triglicéridos.

Los problemas para la deglución y demás síntomas gastrointestinales eventualmente llevan a la desnutrición a estos pacientes lo que indica la necesidad de la instauración de una sonda transpilórica o de gastrostomía de manera temprana, para facilitar la alimentación por parte del cuidador, asegurar un

aporte nutricional adecuado y mejorar su calidad de vida. Otro beneficio probable sería la disminución de los eventos de broncoaspiración pues al menos Salinas Velasco lo documentó en un caso con neumonía de repetición³³ y McGovern y Aron reportan 24 hospitalizaciones por neumonía en 10 pacientes¹, y nosotros documentamos solo 15 hospitalizaciones por el mismo diagnóstico en 12 de nuestros pacientes.

La anemia y la plaquetopenia se hacen más acentuadas conforme progresa la enfermedad, lo cual derivó en la muerte por hemorragia en un paciente de la serie de McGovern y Aron¹ y el desarrollo de un hematoma subdural en un caso del grupo de Hollak y cols³¹. En nuestros pacientes algunos tuvieron hemoglobina menor de 9, requiriendo transfusión de concentrados eritrocitarios, 3 pacientes con trombocitopenia menor de 50 000 requirieron transfusión de concentrados plaquetarios. Estos datos hematológicos son debidos por un lado a la infiltración de la médula ósea y por otro lado al hiperesplenismo que pueden presentar estos pacientes. De igual forma Salinas Velasco³³ reporta en su paciente anemia con necesidad de transfusión de concentrado eritrocitario.

La terapia de rehabilitación inició desde el diagnóstico (edad promedio de 15.6 meses) pero el deterioro neurológico progresó, lo que motivó a la deserción por algunos cuidadores. Probablemente la instauración de una terapia temprana pudiera evidenciar mejores resultados, sin embargo, uno de nuestros pacientes con diagnóstico a los 3 meses y referencia temprana a rehabilitación no se documentó mejoría en relación a la evolución de la enfermedad.

La mayoría de las familias eligieron no utilizar medidas de soporte invasivas, ya que habían recibido información y ayuda psicológica por el servicio de Cuidados Paliativos. Consecuentemente, estos pacientes fallecieron en su domicilio, recibiendo el aporte de dieta, líquidos, analgésicos y medicamentos administrados a través de sonda de gastrostomía. Las causas de muerte en las series comentadas describen principalmente insuficiencia respiratoria por neumonía, progresión de la falla hepática, hemorragia, deterioro neurológico progresivo, igualmente no más allá de los 3 años.

En nuestros casos el cuadro clínico junto con un AMO que demostró la presencia de células espumosas (figura 4) nos hizo sospechar del diagnóstico de ENP. El AMO es un procedimiento disponible en nuestro medio, aunque no es diagnóstico nos orienta en el abordaje de manera importante, por lo que nosotros sugerimos su realización. Las células espumosas en el AMO, no son patonogónicas de la enfermedad pues se pueden apreciar ocasionalmente en algunos pacientes con talasemia y leucemia mieloide crónica. En el paciente reportado por Salinas Velasco³³ se le realizó AMO en 3 ocasiones con resultados negativos y fue la presencia de células espumosas en una biopsia hepática lo que sugirió determinar la actividad de la enzima.³³

El diagnóstico confirmatorio se realiza al determinar la actividad de la esfingomielinasa ácida en sangre o cultivo de fibroblastos de la piel.³⁴ Siendo posible obtener falsos negativos al utilizar un sustrato de esfingomielinasa artificial, 2-N-(hexadecanoilo)-amino-4-nitrofenil fosforilcolina (HNP).³⁵ El estudio enzimático confirmatorio en nuestros casos se realizó en sangre, estas muestras fueron referidas a otro país ya que en el nuestro no se realiza.

Se ha analizado al biomarcador quitotriosidasa para algunas enfermedades de depósito lisosomal, pero este estudio no es de utilidad para el diagnóstico o seguimiento de la actividad de la ENP-A, a diferencia de lo que se observa en la enfermedad de Gaucher en donde este biomarcador tiene cierta utilidad.³⁶

En ninguno de nuestros pacientes fue posible realizar el estudio molecular, sin embargo, las familias recibieron asesoramiento genético. El diagnóstico prenatal de ENP-A actualmente es factible, a través de la secuenciación del gen *SMPD1* en células de biopsia de vellosidades coriales o en amniocitos, así como también es posible determinar la actividad de la esfingomielinasa en las células del líquido amniótico cultivadas a las 17^a semanas de gestación.³⁷

La ENP es una enfermedad por depósito lisosomal de baja prevalencia, siendo la tipo A la más frecuente. Con nuestros resultados, aportamos la descripción de una serie de 12 pacientes a la literatura médica. Es importante dar a conocer más casos para establecer las variantes clínicas de la enfermedad, para que con ello

más médicos logren reconocer el cuadro clínico de sospecha ante un paciente con una enfermedad neurodegenerativa y hepatoesplenomegalia, posteriormente se realicen estudios complementarios como el AMO y la revisión de fondo de ojo, tomando en cuenta que en estadíos tempranos es posible no encontrar datos sugestivos como células espumosas o la mancha rojo cereza. El diagnóstico definitivo se realiza con la determinación de la actividad de la ASM en leucocitos o fibroblastos y el estudio molecular del gen *SMPD1*. Al no tener un tratamiento específico se debe instaurar una terapia de rehabilitación y de soporte de manera temprana, donde la gastrostomía es el procedimiento que disminuye la frecuencia de neumonías por broncoaspiración. Requiere un manejo multidisciplinario atendiendo los síntomas respiratorios, crisis convulsivas, complicaciones cardiovasculares y alteraciones hematológicas. La terapia de reemplazo enzimático aún se encuentra en etapa experimental. Es necesario informar del pronóstico sin alentar el abandono al tratamiento y acompañar a los familiares con apoyo psicológico especializado. La ENP-A es una enfermedad recesiva, por lo que los padres deben recibir asesoramiento genético, pues la probabilidad de tener otro hijo afectado es de un 25%, además que en la actualidad existe la posibilidad de poder realizar diagnóstico prenatal.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) McGovern MM, Aron A. Natural history of Type A NiemannPick disease: posible endpoints for therapeutic trials. *Neurology*. 2006;66(2):228-32.
- 2) A Niemann: Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, Berlín, N F, 1914; 79:1-10.
- 3) L Pick. Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Krankheiten (die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhypoplasie der Milz). *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*, Berlin 1926;29:519-27.

- 4) C. Crocker, S. Farber. Niemann-Pick disease: A review of eighteen patients. *Medicine*, Baltimore, 1958;37:1-95.
- 5) Meikle PJ¹, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54.
- 6) Acuña M, Martínez P, Moraga C, He X, Moraga M, Hunter B, Nuernberg P, Gutiérrez RA, González M, Schuchman EH, Luis Santos J, Miquel JF, Mabe P, Zanlungo S. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. *Eur J Hum Genet*. 2015 Feb;24(2):208-13.
- 7) Simonaro CM¹, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations *Am J Hum Genet*. 2002 Dec;71(6):1413-9.
- 8) Graver D. 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.
- 9) McGovern MM¹, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1424-7.
- 10) McGovern MM. Acid Sphingomyelinase Deficiency. En: *Gene Reviews* 2006;9:28.
- 11) Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012 Jul;106(3):330-44.
- 12) Desnick JP, Kim J, He X, Wasserstein MP, Simonaro CM, Schuchman EH. Identification and characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Med*. 2010 Jul-Aug;16(7-8):316-21.

- 13) Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Oct;30(5):654-63.
- 14) Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, Tincheva R, Khuyomdziev D, Bertranpetit J, Chandler D, Angelicheva D, Kremensky I, Seeman P, Tournev I, Kalaydjieva L. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. *Brain.* 2007 Apr;130(4):1050-61.
- 15) Irun P, Mallén M, Dominguez C, Rodriguez-Sureda V, Alvarez-Sala LA, Arslan N, Bermejo N, Guerrero C, Perez de Soto I, Villalón L, Giraldo P, Pocovi M. Identification of seven novel SMPD1 mutations causing Niemann-Pick disease types A and B. *Clin Genet.* 2013 Oct;84(4):356-61.
- 16) Bayever E1, August CS, Kamani N, Ferreira P, Wenger D, Krivit W. Allogeneic bone marrow transplantation for Niemann-Pick disease (type IA). *Bone Marrow Transplant.* 1992;10(1):85-6.
- 17) Daloz P, Delvin EE, Glorieux FH, Corman JL, Bettez P, Toussi T. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: liver orthotopic. *Am J Med Genet.* 1977;1(2):229-39.
- 18) Vanier MT, Rousson R, Garcia I, Bailloud G, Juge MC, Revol A, Louisot P. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. III. In vitro and in vivo assays of sphingomyelin degradation in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells for the diagnosis of the various forms of the disease. *Clin Genet.* 1985 Jan;27(1):20-32.
- 19) Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, McGovern MM. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 2004 Dec;114(6):672-7.
- 20) Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet of Rare Disease.* 2010;5:1-18.

- 21) Marie T Vanier. Niemann-Pick disease. *HandbClin Neurol*. 2013;113:1717-21.
- 22) Mohammed MS, Nova Scotia Niemann Pick Disease (Type D) Clinical Study of 20 cases. *J Child Neurol*. 1998;13:75-78.
- 23) Macauley SL, Sidman RL, Schuchman EH, Taksir T, Stewart GR. Neuropathology of the acid sphingomyelinase knockout mouse model of Niemann-Pick A disease including structure-function studies associated with cerebellar Purkinje cell degeneration. *Exp Neurol*. 2008 Dec;214(2):181-92.
- 24) Aureli M, Prioni S, Mauri L, Loberto N, Casellato R, Ciampa MG, Chigorno V, Prinetti A, Sonnino S. Photoactivable sphingosine as a tool to study membrane microenvironments in cultured cells. *J Lipid Res*. 2010 Apr;51(4):798-808.
- 25) Dodge JC, Clarke J, Treleaven CM, Taksir TV, Griffiths DA, Yang W, Fidler JA, Passini MA, Karey KP, Schuchman EH, Cheng SH, Shihabuddin LS. Intracerebroventricular infusion of acid sphingomyelinase corrects CNS manifestations in a mouse model of Niemann-Pick A disease. *Exp Neurol*. 2009 Feb;215(2):349-57.
- 26) Shihabuddin LS, Numan S, Huff MR, Dodge JC, Clarke J, Macauley SL, Yang W, Taksir TV, Parsons G, Passini MA, Gage FH, Stewart GR. Intracerebral transplantation of adult mouse neural progenitor cells into the Niemann-Pick-A mouse leads to a marked decrease in lysosomal storage pathology. *J Neurosci*. 2004 Nov 24;24(47):10642-51.
- 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 metabolic defect in cultured Niemann-Pick disease cells. *Proc Natl AcadSci USA*. 1992 Apr 15;89(8):3227-31.
- 28) Dodge JC, Clarke J, Song A, Bu J, Yang W, Taksir TV, Griffiths D, Zhao MA, Schuchman EH, Cheng SH, O'Riordan CR, Shihabuddin LS, Passini MA, Stewart GR. Gene transfer of human acid sphingomyelinase corrects neuropathology and motor deficits in a mouse model of Niemann-Pick type A disease. *Proc Natl AcadSci USA*. 2005 Dec 6;102(49):17822-7.

- 29) Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Oct;30(5):654-63.
- 30) Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clément A, Fauroux B. Lung Disease in niemann-Pick Disease. *PediatrPulmonol.* 2007 Dec;42(12):1207-14.
- 31) Hollak CE1, de Sonnaville ES, Cassiman D, Linthorst GE, Groener JE, Morava E, Wevers RA, Mannens M, Aerts JM, Meersseman W, Akkerman E, Niezen-Koning KE, Mulder MF, Visser G, Wijburg FA, Lefeber D, Poorthuis BJ. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: Disease spectrum and natural course in attenuated patients *Mol Genet Metab.* 2012 Nov;107(3):526-33.
- 32) McGovern M, Tilla P, Deckelbaum R, Simpson W. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick Disease. *J Pediatr.* 2004;145:77-81.
- 33) Salinas Velasco. Revisión de tema y presentación de caso Enfermedad de Niemann-Pick: A propósito de un caso, *Revista chilena de Pediatría,* 2009;6(2):718-918.
- 34) Vanier MT, Rousson R, Garcia I, Bailloud G, Juge MC, Revol A, LouisotP. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. III. In vitro and in vivo assays of sphingomyelin degradation in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells for the diagnosis of the various forms of the disease. *Clin Genet.* 1985 Jan;27(1):20-32.
- 35) Harzer K, Rolfs A, Bauer P, Zschesche M, Mengel E, Backes J, Kustermann-Kuhn B, Bruchelt G, van Diggelen OP, Mayrhofer H, Krägeloh-Mann I. Niemann-Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. *Neuropediatrics.* 2003 Dec;34(6):301-6.
- 36) Ries M, Schaefer E, Lührs T, Mani L, Kuhn J, Vanier MT, Krummenauer F, Gal A, Beck M, Mengel E. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Oct;29(5):647-52.

37) Higami S, Omura K, Nishizawa K, Yamashita T, Tada K. Prenatal diagnosis and fetal pathology of Niemann-Pick disease. *Tohoku J ExpMed.* 1978 May;125(1):11-7.

ANEXOS

Cuadro 1. Curso de la enfermedad del grupo de pacientes con Enfermedad de Niemann Pick tipo A		
	Edad en meses	
	Promedio	Rango
Primer síntoma	5.9	2 – 16
Diagnóstico	15.6	3 – 33
Signos neurológicos	5.5	3 – 7
Síntomas gastrointestinales	10.2	2 – 24
Problemas a la alimentación y deglución	8.2	6 – 19
Falla del medro	6.7	3 – 12
Síntomas respiratorios	11.1	3 – 19
Irritabilidad	13	6 – 19
Muerte	24	20 – 28

Cuadro 2. Obtención y pérdida (en meses) de los hitos del desarrollo en el grupo de pacientes con Enfermedad de Niemann Pick tipo A		
	Obtención	Pérdida
Fija la mirada	3	11
Sigue con la mirada	4	17.5
Sonrisa refleja	2.4	15.1
Sostén cefálico	3.7	12.4
Sedestación sin apoyo	8	18
Balbuceo	8.6	17.8
Transferencia de objetos	10	20.6

Cuadro 3. Valores promedio de laboratorio al inicio y final de la evaluación		
	Al inicio de la evaluación (rango)	Al final de la evaluación (rango)
Hb, g/dl	11.5 (8.8-14.4)	10.3 (7.6-13.5)
Leucocitos /mm ³	9566 (5300-17700)	6412 (1400-16 900)
Plaquetas, x10 ³ /mcl	164 (48-319)	122 (44-288)
BD, mg/dl	0.6 (0.04-2.4)	0.39 (0.04-1.17)
BT, mg/dl	1.2 (0.33-4.1)	0.97 (0.24-2.05)
CT, mg/dl	171.5 (113-281)	158.8 (67-293)
TG	317.6 (101-611)	278 (89-598)
AST	156.3 (10-399)	108.6 (53-563)
ALT	270.7 (9-1267)	179.2 (17-185)

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y gabinete en pacientes con ENP-A	
Hallazgos más frecuentes en ENP-A	
Hepatomegalia-esplenomegalia	100%
Detención de hitos del desarrollo	100%
Células espumosas en AMO	100%
enzima esfingomielinasa ácida en leucocitos periféricos deficiente	100%
Falla de medro	100%
Crisis convulsivas	100%
AST y ALT incrementados	100%
Afectación pulmonar	91.60%
Dificultad para la deglución	83.3%
Alteraciones hematológicas (anemia y/o plaquetopenia)	80.00%
Hipotonía generalizada	75%
Mancha rojo cereza	75%
Irritabilidad	66.6%
Espasticidad progresiva	58.3%
Diarrea/estreñimiento	54.5%
Neumonías de repetición	50%
Alteraciones óseas	50%
Alteraciones cardiacas	33.3%
Tórax restrictivo por visceromegalias	33.3%
Consanguinidad	33.3%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	25%
Ictericia neonatal prolongada	16.6%
Nistagmo horizontal	8.3%

FIGURAS



Figura 1. Hepatoesplenomegalia masiva en un paciente con ENP-A.



Figura 2 . Radiografía de tórax en un paciente con enfermedad de Niemann Pick tipo A, obsérvese el patrón micronodular difuso.

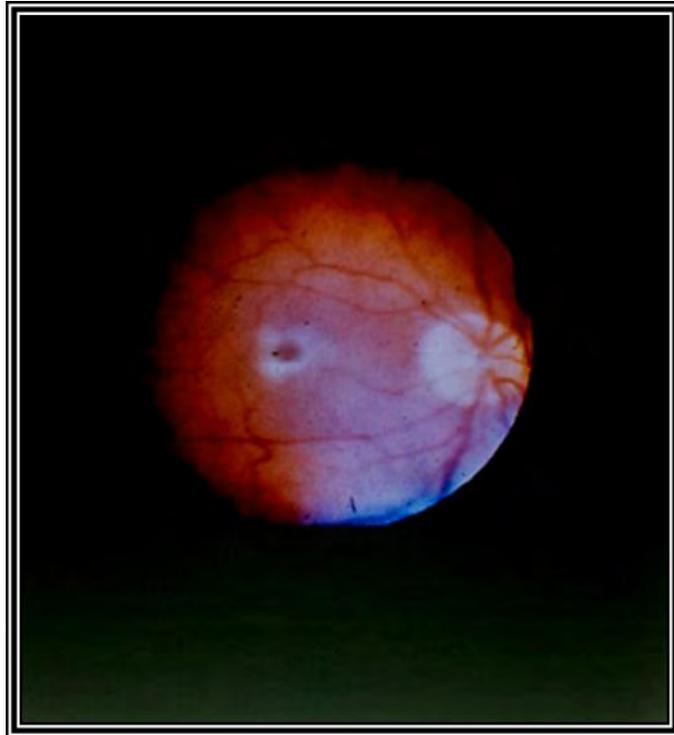


Figura 3. Fondo de ojo, mancha rojo cereza

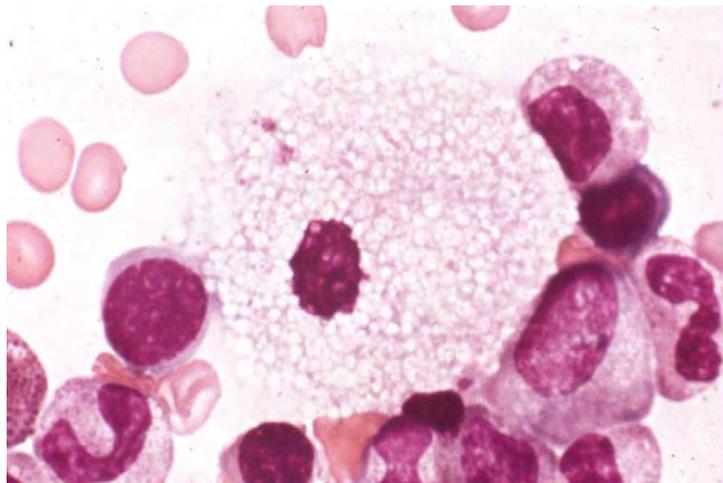


Figura 4. Células espumosas en aspirado de médula ósea en un paciente con enfermedad de Niemann Pick. Prolemas