



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL
“LA RAZA”
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

TESIS

**“ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK AB EN UN CENTRO MEDICO
NACIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD”**

Para obtener el título de especialidad en pediatría

Presenta:

Tesista:

Dr. Aldo Ulises Díaz López

Asesor de tesis:

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Ciudad Universitaria, Ciudad de México 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

IDENTIFICACION DE AUTORES:

Asesor de Tesis:

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Medico No Familiar

Adscrito al servicio de medicina interna pediátrica Hospital General del Centro

Médico Nacional la Raza

Matricula: 8297029

Domicilio: Avenida Vallejo y Jacarandas S/N, Colonia La Raza. Delegación
Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 57245900 Ext 23489, 23490

E-mail: maaruu_29_13@yahoo.com.mx

Tesista:

Dr. Aldo Ulises Díaz López

Médico residente de tercer año especialidad Pediatría Hospital General del
Centro Médico Nacional la Raza

Matricula: 98368730

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza.
Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 057245900 Ext 23489, 23490

E-mail: aldodl9015@gmail.com

1. INDICE

Contenido

1. INDICE	3
2. RESUMEN	5
<i>Antecedentes:</i>	5
<i>Objetivos:</i>	5
<i>Material y métodos:</i>	6
<i>Recursos:</i>	6
<i>Análisis estadístico:</i>	6
<i>Resultados:</i>	6
<i>Conclusiones:</i>	6
3. MARCO TEORICO	8
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
6. HIPÓTESIS	22
7. OBJETIVOS	23
7.1 Objetivo general	23
7.2 Objetivo específicos	23
8. MATERIAL Y MÉTODOS	24
8.1 Diseño del estudio	24
8.2 Ubicación espacio temporal	24
8.3 Marco muestral	24
8.4 Tamaño de muestra	24
8.5 Criterios de selección:	24
8.6 Recursos Financieros:	25
8.7 Estrategia de trabajo	25
8.9 Difusión	25
9. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICION	26
10. RECURSOS Y FACTIBILIDAD	32
10.1 Recursos humanos:	32
10.2 Factibilidad:	32
11. DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO	33
11.1 Recolección de datos	33

11.2	Análisis estadístico.....	33
12.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	34
13.	RESULTADOS.....	35
14.	DISCUSION.....	39
15.	CONCLUSIONES.....	40
16.	BIBLIOGRAFÍA:.....	41
17.	ANEXOS.....	44
	Anexo 1. Hoja de recolección de datos protocolo Enfermedad de Niemann-Pick AB en un Centro Médico Nacional.....	44
	Anexo 2. Carta de consentimiento informado.....	45

2. RESUMEN

Título.- “Enfermedad de Niemann-Pick AB en un centro médico nacional de alta especialidad”

Autores.- Dra. María Eugenia Vega Ramírez, Dr. Aldo Ulises Díaz López.

Antecedentes:

La enfermedad de Niemann-Pick es una afección de depósito lisosomal con herencia autosómica recesiva, con acumulación de esfingomielinina y lípidos en las células del sistema monocito-macrófago y del encéfalo, debido a la deficiencia de esfingomielinasa ácida. La incidencia estimada es de 1:80 mil recién nacidos vivos en todas las etnias, a diferencia de la enfermedad de Niemann Pick tipo A, que tiene mayor predisposición en judíos askenazi, la incidencia del tipo B se estima en aproximadamente 1 por millón y la incidencia del tipo AB es desconocida. La enfermedad se caracteriza por hepatoesplenomegalia, dislipidemia y trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo. También se observa deterioro gradual de la función pulmonar, retraso en el crecimiento y alteraciones oculares. La mayoría de los casos carece de anomalías neurológicas, aunque también pueden acompañarse de estas. Para confirmar el diagnóstico se requiere la demostración de déficit de la enzima esfingomielinasa acida en leucocitos y fibroblastos, o la determinación de la alteración genética por estudio molecular. No existe un tratamiento específico en la actualidad para la enfermedad, pero se realiza un manejo médico de la sintomatología y condiciones asociadas a la enfermedad. El pronóstico de la enfermedad es malo y dependiendo del subtipo que presente el paciente la mortalidad es alta y se puede presentar en los primeros años de vida.

Objetivos:

Describir las características clínicas y bioquímicas, de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick AB, atendidos en el Centro Médico Nacional La Raza de enero 2013 a enero 2016.

Material y métodos.

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional. Se revisó los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Nieman Pick en un periodo comprendido de Enero 2013 a Enero de 2016 , se encontró tres pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann pick, atendidos en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS..

Recursos:

Recursos humanos: investigador responsable e investigadores asociados.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva se llevara a cabo con medidas de tendencia central y de dispersión, los resultados se presentaron en tablas, las variables cualitativas se presentaron mediante porcentajes y números absolutos.

Resultados:

En un periodo comprendido de 3 años de enero 2013 a enero 2016 se encontró de los 200 pacientes registrados con errores innatos del metabolismo, solo 3 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann Pick, y de ellos solo 1 con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB.

Del paciente reportado se encuentra con una edad de presentación a los 6 meses de edad, con las características clínicas de: falla en el crecimiento y desarrollo, retraso de neurodesarrollo, hipotonía, crisis convulsivas, hepatoesplenomegalia e hiperpigmentación en región macular al fondo de ojo. Dentro de las alteraciones bioquímicas presentaba leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, dislipidemia, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y la alteración genética específica, del gen SMPD-1. Características clínicas y bioquímicas compatibles reportadas en la literatura internacional.

Conclusiones:

La enfermedad de Niemann-Pick es una enfermedad de depósito lisosomal debido a la deficiencia de esfingomielinasa ácida. La incidencia estimada del

tipo A es de 1:80 mil recién nacidos vivos en todas las etnias, la incidencia del tipo B se estima en aproximadamente 1 por millón y la incidencia del tipo AB es desconocida siendo menor que en las dos anteriores. En México se desconoce la incidencia exacta y son escasos los casos de esta enfermedad reportada en cualquiera de sus variedades.

Los pacientes pediátricos que cursen con hepatoesplenomegalia, regresión neurológico, incremento de triglicéridos y colesterol, pancitopenia, falla hepática, así como neumopatía de tipo intersticial, se debe de descartar enfermedad de Niemann-pick tipo A/B. Para su diagnóstico definitivo se requiere determinación de la enzima esfingomielinasa ácida, conocida como esfingomielina fosfodiesterasa 1 o SMPD1 y la secuencia del gen afectado.

Es de suma importancia la identificación temprana de este tipo de enfermedad en cualquiera de los niveles de atención, y ante una prevención de manera terciaria es prioritaria la atención y el manejo de soporte para evitar las posibles complicaciones y disminuir la pronta progresión de la enfermedad que generalmente culmina con la vida de los pacientes de manera temprana.

3. MARCO TEORICO

“ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK AB EN UN CENTRO MEDICO NACIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD”

La enfermedad de Niemann Pick fue descrita por primera vez por el pediatra alemán Albert Niemann en 1914, en niños de origen judío (Askenazíes), grupo étnico que se asentó en Europa central y oriental. En 1927 el patólogo alemán Ludwig Pick describió las características histológicas de esta patología, diferenciándola histológicamente de otras enfermedades de depósito lisosomal, como la enfermedad de Gaucher. La enfermedad de Niemann-Pick es una esfingolipidosis, incluida dentro de los trastornos de depósito lisosomal, caracterizada por la acumulación de esfingomielina en los lisosomas, como consecuencia de un déficit de esfingomielinasa ácida. Su transmisión es autosómica recesiva. En 1961 el pediatra Allen Crocker clasificó esta entidad en cuatro formas clínicas (A, B, C y D) caracterizadas por una acumulación de esfingomielina y colesterol en los lisosomas de las células, particularmente en las células del sistema retículo endotelial y el cerebro. En 1966 el Doctor Roscoe Brady descubrió la enzima lisosomal esfingomielinasa ácida, cuyo déficit produce los tipos A y B, con la consecuente acumulación lisosomal de esfingomielina. En los tipos C y D existe un defecto primario en la esterificación y el transporte intracelular del colesterol, el cual se acumula en su forma libre sin esterificar (1).

Los esfingolípidos son componentes estructurales de las membranas celulares, incluidas las de las organelas, los cuales se encuentran principalmente en el tejido nervioso, haciendo parte de la mielina que rodea los axones. Una alteración en la vía metabólica de estas sustancias produce la acumulación de la sustancia precursora en los lisosomas, dando lugar a una serie de enfermedades de depósito denominadas esfingolipidosis.

En la enfermedad de Niemann Pick existe un déficit de la enzima esfingomielinasa ácida, que impide la degradación de esfingomielina, produciendo una acumulación progresiva de esfingomielina en los lisosomas, especialmente de las células del sistema reticuloendotelial y sistema nervioso. Las células afectadas, acumulan esfingomielina y colesterol en los lisosomas,

aumentan de tamaño y alcanzan a veces hasta 90mm de diámetro. Aparecen múltiples vacuolas de pequeño tamaño bastante uniformes, que proporcionan un aspecto esponjoso al citoplasma. Las vacuolas son lisosomas hinchados repletos de esfingomielina y colesterol (2).

Clasificación y características clínicas

La Enfermedad de Niemann-Pick originalmente se define en términos de su histología como una reticuloendoteliosis. En la actualidad, se subdivide en dos grandes categorías, los trastornos causados por mutaciones en el gen esfingomielina fosfodiesterasa-1 o SMPD1 (Enfermedad de Niemann-Pick tipo A y tipo B); y los trastornos causados por mutaciones de los genes NPC1 y/o NPC2 (Enfermedad de Niemann-Pick tipo C). Se han descrito otras formas de esta enfermedad como son los tipos D, E y F pero estos son consideradas variantes de los tipos A, B y/o C. El tipo D se ha considerado una variante alélica del tipo C, que cursa con manifestaciones clínicas similares (2). Este tipo de la enfermedad sólo se ha encontrado en la población francocanadiense del condado de Yarmouth, Nueva Escocia.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo A

Es la forma aguda de esta enfermedad, causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima esfingomielinasa ácida, conocido como esfingomielina fosfodiesterasa 1 o SMPD1, el cual se localiza en el cromosoma 11p15, dando como resultado la ausencia total de la actividad de esta enzima y la acumulación de esfingomielina. La incidencia de esta enfermedad es más alta entre los Judíos Ashkenazi, en donde la frecuencia de mutaciones del gen es estimada en 1 de cada 100 niños. La prevalencia global de deficiencia de la esfingomielinasa ácida se estima en 1:250.000. Esta es la forma más frecuente de la enfermedad, representa del 75 al 80% de todos los casos. Los pacientes afectados presentan intensa acumulación visceral de esfingomielina manifestada como hepatoesplenomegalia, extensa afectación neurológica caracterizada por un deterioro temprano de la función motora en los primeros meses de vida, trastorno en la succión-deglución que dificulta la alimentación y pérdida rápida y progresiva de la función neurológica global que conduce a la muerte en los primeros dos a tres años de vida. Además presentan neuropatía

periférica que cursa con hipotonía y arreflexia. El almacenamiento de esfingomielina en los macrófagos pulmonares conduce a la aparición de enfermedad pulmonar intersticial, infecciones respiratorias frecuentes, e insuficiencia respiratoria. Algunos casos presentan una mancha rojo cereza a nivel de la mácula óptica observada al realizar el fondo de ojo. El primer signo clínico sugestivo de la enfermedad fue hepatoesplenomegalia, evidenciada aproximadamente a los tres meses. Los resultados de laboratorio pueden evidenciar anormalidades en los lípidos, tales como disminución del colesterol alta densidad (HDL), hipertrigliceridemia, y aumento del colesterol de baja densidad LDL. Grandes concentraciones de células espumosas son observadas en células del bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, aparato digestivo, pulmones, vasos sanguíneos, nervios periféricos, sistema nervioso y retina. La microscopía electrónica muestra lisosomas vacuolizados que contienen cuerpos membranosos citoplasmáticos parecidos por su aspecto a las láminas concéntricas de mielina. A veces, los lisosomas adoptan una forma de empalizada de láminas paralelas, dando lugar a los denominados cuerpos cebra (3).

Enfermedad de Niemann-Pick tipo B

Esta enfermedad tiene una aparición más tardía y es menos severa que el tipo A; con alta probabilidad de supervivencia en la edad adulta. Está asociado con mutaciones del gen SMPD1, que resultan en la deficiencia esfingomielinasa ácida, estudios revelaron mayor actividad de esta enzima en pacientes con Niemann Pick tipo B, a diferencia de la actividad indetectable que mostraban los pacientes con Niemann Pick tipo A. Se caracteriza por el inicio de hepatoesplenomegalia durante la infancia o al inicio de la adolescencia. La mayoría de los pacientes afectados tienen trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo. La afectación hepática puede ser grave, con infiltración de células espumosas, esteatosis y fibrosis hepática. Otras manifestaciones sistémicas incluyen baja estatura con retraso en la maduración esquelética, enfermedad pulmonar intersticial, hiperlipidemia, y anomalías oculares (mancha macular rojo cereza. La historia natural se caracteriza por un hiperesplenismo progresivo y un deterioro gradual de la función pulmonar. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad no tienen anomalías neurológicas. Sin

embargo, al final de la primera infancia algunos pacientes pueden cursar con diversos grados de compromiso del sistema nervioso central, incluyendo signos cerebelosos, extrapiramidales, nistagmus, retraso mental, trastornos psiquiátricos y neuropatía periférica. Otros hallazgos de laboratorio pueden incluir alteración en las pruebas de función hepática, disminución de colesterol HDL, hipertrigliceridemia y aumento de colesterol LDL. El perfil lipídico aterogénico empeora con el tiempo, mientras que la disfunción hepática se mantiene estable en el tiempo (4).

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

Este trastorno se puede manifestar en cualquier etapa de la vida, siendo frecuente en lactantes, niños y adultos. Tiene una prevalencia estimada de 1:150.000 personas en Europa. Este trastorno está asociado con mutaciones en los genes NPC1 y / o NPC2.

El gen NPC1 está codificado en el cromosoma 18q11-q12, y el gen NPC2 está codificado en el cromosoma 14q24.3. Las mutaciones en el gen NPC1 son más frecuentes que las del gen NPC2, con una frecuencia del 90 por ciento contra 4 por ciento de los casos respectivamente. El gen NPC1 codifica una glicoproteína de membrana endosómica; esta proteína participa en el transporte intracelular y la regulación de la concentración y distribución del colesterol LDL. La interrupción de este transporte conduce a la acumulación de lípidos ocasionando un progresivo daño celular, el cual afecta principalmente el sistema nervioso.

El gen NPC2 codifica una pequeña proteína lisosomal conocida como proteína de unión a colesterol. Las mutaciones en los genes NPC1 y NPC2 dan por resultado la acumulación del colesterol no esterificado y glicolípidos en el sistema lisosomal.

La presentación clínica de la enfermedad en el periodo neonatal suele manifestarse como enfermedad hepática grave, debido a la infiltración de células espumosas al hígado. Estos pacientes pueden tener antecedente de ascitis fetal, hallazgo revelado en las ecografías durante el embarazo. Además, pueden cursar con enfermedad pulmonar con posterior insuficiencia

respiratoria, secundaria a la infiltración de células espumas en los pulmones, la cual puede acompañar a la enfermedad hepática o ser la presentación inicial de la enfermedad. Otra forma de presentación temprana se manifiesta con hipotonía y retraso en el desarrollo con poca o ninguna afectación pulmonar y hepática. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes las manifestaciones clínicas de la enfermedad inician en la infancia media y tardía, una vez han logrado un desarrollo normal. Estos pacientes suelen cursar con deterioro cognitivo lento, problemas de la marcha que progresan a ataxia y oftalmología supranuclear con parálisis de la mirada vertical. Además pueden presentar distonía progresiva, disartria y disfagia y aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollan convulsiones. La muerte suele ser secundaria a neumonía aspirativa y ocurre entre la segunda y tercera década de la vida. Algunos casos presentan signos y síntomas sutiles en la infancia, tales como esplenomegalia, hepatomegalia, dificultad del aprendizaje, sordera, o alteración de la mirada vertical, los cuales preceden al deterioro neurológico evidenciado en la edad adulta. En adultos esta enfermedad cursa con ataxia, oftalmoplejía supranuclear con parálisis de la mirada vertical, deterioro cognitivo, y otros síntomas similares a la presentación temprana de la enfermedad, salvo que la progresión es mucho más lenta. Otros adultos presentan deterioro cognitivo y alteraciones psiquiátricas (5).

La resonancia magnética cerebral puede evidenciar atrofia cerebral y cerebelosa y adelgazamiento del cuerpo caloso. La espectroscopía por resonancia magnética, examen que permite el estudio del metabolismo cerebral in vivo, puede mostrar cambios tempranos no evidenciados por otros estudios de neuroimagen, sin embargo los datos a favor de esta son limitados. Este estudio muestra una disminución de la relación N-acetil aspartato / creatina en la corteza frontal y parietal, el centro semioval y el núcleo caudado y un incremento de la relación colina / creatinina en la corteza frontal y centro semioval.

Se ha descrito un cuarto tipo de esta enfermedad, conocido como Niemann-Pick tipo D, la cual es una variante alélica del tipo C, resultado de una mutación puntual en el gen NPC1. Esta enfermedad se describió en los descendientes de una pareja francocanadiense que nacieron a finales de 1600 en Nueva

Escocia y solo se ha encontrado en la población del condado de Yarmouth, Nueva Escocia. (6)

Diagnóstico de la ENP:

Las siguientes características clínicas son sugestivas de *ENP-A* (2):

1. Hepatoesplenomegalia
2. Enfermedad pulmonar intersticial
3. Mancha macular rojo cereza en fondo de ojo.
4. Retraso en el desarrollo

Las siguientes características clínicas hacen parte de la clínica de la *ENP-B* (2):

1. Hepatosplenomegalia con trombocitopenia
2. Enfermedad pulmonar intersticial
3. Anormalidades en los lípidos, en particular, disminución de la concentración sérica de colesterol HDL, aumento del colesterol LDL, e hipertrigliceridemia

El diagnóstico de la *ENP-C* es sugerido por las siguientes características clínicas:

- Los recién nacidos pueden presentar ascitis, pruebas de función hepática alteradas, ictericia prolongada, e infiltrados pulmonares. Los lactantes pueden presentar hipotonía persistente
- En la primera infancia es común la hepatoesplenomegalia. A finales de la infancia pueden ser preponderantes manifestaciones clínicas como la parálisis de la mirada vertical secundaria a oftalmoplejía supranuclear, la ataxia cerebelosa, distonía y convulsiones
- La cataplejía y convulsiones gelásticas (convulsiones con risa) con polisomnograma anormal puede ser una característica destacada en hasta 20% de los niños
- En adultos, la demencia, depresión, enfermedad bipolar o esquizofrenia puede ser el único síntoma

El diagnóstico de ENP es confirmado por medio de pruebas bioquímicas como el cultivo celular de fibroblastos. Entre los hallazgos anormales de esta prueba se incluyen la acumulación intracelular de colesterol-LDL y glicolípidos no esterificados en el sistema lisosomal. La capacidad de los fibroblastos para esterificar el colesterol es muy baja y los estudios de esterificación formal revelan retraso de la esterificación de las lipoproteínas de baja densidad. La tinción de Filipino muestra un intenso patrón de fluorescencia concentrado alrededor del núcleo, el cual no es más que la acumulación de colesterol no esterificado. En la actualidad las biopsias de piel rara vez se requieren para el diagnóstico de la ENP desde el desarrollo de pruebas diagnósticas como el cultivo celular de fibroblastos. Sin embargo, es prudente tomar una biopsia de piel para estudiarla por microscopia electrónica con el objetivo de confirmar el diagnóstico en casos en los que los cultivos de fibroblastos no sean concluyentes. Mediante microscopia electrónica de biopsias de piel, recto, hígado o cerebro pueden evidenciarse las características citoplasmáticas de estos órganos. El estudio de medula ósea puede identificar células espumosas o histiocitos azul marino (7).

Hoy por hoy existen pruebas genéticas que están comercialmente disponibles como método diagnóstico de ENP. Estas permiten identificar alteraciones genéticas específicas. Se ha encontrado que el defecto del gen NPC1 se encuentra en aproximadamente el 90 por ciento de los casos ENP, mientras que el defecto del gen NPC2 se encuentra en menos del 5 por ciento de los casos (8).

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento específico que modifique la progresión neurológica de esta enfermedad, o aumente la sobrevida de los pacientes. El manejo de esta enfermedad es individualizado y se limita a paliar los síntomas por medio de medidas de soporte. Es importante que estos pacientes cuenten con un grupo multidisciplinario de manejo a la cabeza de un pediatra, un neuropediatra, un neumólogo pediatra, genetista, fisioterapeuta entre otros. Existen varios tratamientos que están en estudio, los cuales podrían ofrecer alguna esperanza a futuro en el manejo de estos pacientes.

Manejo de soporte: Es el único tratamiento que actualmente se le puede ofrecer a estos pacientes. Los lactantes con ENP pueden beneficiarse temporalmente con fisioterapia y terapia ocupacional. Se recomienda adicionalmente un soporte nutricional periódico. Los sedantes pueden ser útiles para el manejo de la irritabilidad y las dificultades para dormir.

Para el seguimiento de los pacientes con ENP se recomienda una evaluación periódica (cada seis a 12 meses) de crecimiento y desarrollo que incluya control de talla y peso de acuerdo con las tablas para la edad, evaluación nutricional, y control de signos de alarma como sangrado, dificultad para respirar, dolor abdominal, y alteraciones neurológicas.

Al mismo tiempo, se recomienda durante el seguimiento de estos pacientes la realización de las siguientes pruebas:

- Cuadro hemático con recuento plaquetario
- Enzimas hepáticas
- Perfil lipídico en ayunas
- Pruebas de función pulmonar
- Radiografía de tórax
- Evaluación del esqueleto óseo mediante Absorciometría Dual de Rayos X (DXA)

Pacientes con ENP, que tienen síntomas de enfermedad pulmonar pueden beneficiarse de oxígeno suplementario. En aquellos que cursan con sangrados secundarios a trombocitopenia grave puede estar indicada la terapia transfusional. En adultos con hiperlipidemia está indicado el tratamiento hipolipemiente para corregir las concentraciones elevadas de colesterol total. Se recomienda evitar los deportes de contacto en pacientes con esplenomegalia debido al riesgo de ruptura traumática de bazo (9).

En los pacientes con ENP, la terapia física puede ser beneficiosa para la rehabilitación de la función motora. La evaluación de la deglución debe ser realizada periódicamente, y se recomienda la colocación de sonda de gastrostomía para prevenir la aspiración cuando se compruebe alteración del

mecanismo de deglución y/o cuando el soporte nutricional del paciente sea insuficiente en pacientes con disfagia progresiva, para prevenir la desnutrición.

Adicionalmente se sugiere tratamiento para las convulsiones, la distonía y la cataplejía aun cuando este sea parcialmente eficaz. El uso de aceleradores del tránsito gastrointestinal puede ser útil para prevenir el estreñimiento grave en pacientes con trastornos de la motilidad intestinal.

La evidencia de un reporte de caso sugiere que el lavado broncoalveolar puede mejorar la función pulmonar en niños con infiltrados pulmonares e infecciones pulmonares recurrentes. Algunos expertos sugieren el uso de terapia física y respiratoria, terapia broncodilatadora y tratamiento antibiótico en caso de infecciones intercurrentes para prevenir complicaciones pulmonares (10).

Enfoques experimentales: Hoy por hoy hay una constante búsqueda de nuevos enfoques de tratamiento. Existen varios tratamientos que están en fase de evaluación preclínica las cuales podrían ofrecer alguna esperanza a futuro.

Los siguientes informes muestran la gama de terapias experimentales para la ENP que se encuentran actualmente en estudio:

- **Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH):** no modificó el déficit de esfingomielinasa ácida en modelos de ratón, aunque se observó aumento células de Purkinje en el cerebelo y disminución de esfingomielina almacenada en las neuronas la médula espinal (11).
- **Trasplante de células madre in útero:** ha demostrado que sólo tiene un beneficio transitorio. El trasplante alogénico de médula ósea en general no ha modificado el curso neurológico de estos pacientes. Sin embargo, existen algunos reportes de caso que informan el éxito de esta terapia en niños con NPD. Por otra parte esta terapia no es inocua, se han informado complicaciones como rechazo al trasplante, enfermedades crónicas de la piel y disfunción tubular renal.
- **Transferencia génica de esfingomielinasa ácida humana:** mediada por retrovirus a fibroblastos de pacientes afectados evidencia que aumenta hasta

16 veces la actividad de la esfingomielinasa ácida. Faltan estudios para evaluar la efectividad y reacciones adversas de esta terapia.

- **Trasplante intracerebral de células madre neuronales:** en modelos de ratón con ENP-A ha mostrado un incremento de la actividad de la esfingomielinasa ácida de hasta cinco veces y demostrando regresión de la patología de depósito lisosomal .

- **Tamoxifeno en combinación con Vitamina E** no tuvo efecto significativo en el modelo de ratón con ENP (12).

- **Zavesca (Miglustat)**, un inhibidor de la biosíntesis glicoesfingolípidos, el cual mostró una disminución en el almacenamiento lipídico, mejoría de la absorción a nivel endosómico y normalización del transporte lipídico en los linfocitos B. La eficacia de Zavesca se investigó en un primer ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado al que contó con 29 pacientes de 12 años en adelante con enfermedad de Niemann-Pick. El estudio comparó los efectos de la adición de Zavesca en dosis de 200 mg tres veces al día (n = 20), con los efectos del tratamiento habitual sin este medicamento(n =9). El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación de la velocidad a la que los pacientes hacían movimientos oculares sacádicos horizontales después de un año de tratamiento. El medicamento mostró muy pocos beneficios: la diferencia en la variación de la velocidad de los movimientos oculares entre los pacientes tratados con Zavesca y los que recibieron la asistencia habitual fue mínima, y se plantearon dudas sobre si la exploración de los movimientos oculares era la mejor manera de medir la eficacia del medicamento (13).

Por otra parte Zavesca se asoció a efectos secundarios gastrointestinales, así como a casos de pérdida de peso y trombocitopenia. Por consiguiente, en ese momento, los beneficios de Zavesca en el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Niemann-Pick no superan a los riesgos .

- Otro enfoque se basa en la observación de neuroesteroides fabricados en el sistema nervioso central, los cuales intervienen en el crecimiento y la diferenciación neuronal, y en la regulación de ciertas funciones cerebrales. Trastornos del transporte del colesterol pueden bloquear la

neuroesteroidogénesis, contribuyendo así a la formación del fenotipo. El tratamiento con la hormona alopregnanolona en ratones con ENP retraso el desarrollo de los síntomas neurológicos, aumento la población de células de Purkinje, disminuyó el almacenamiento de gangliósido cortical y duplicó la expectativa de vida.

La activación glial puede ser importante en la patogénesis de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Niemann-Pick. En apoyo de esta hipótesis, el trasplante intracerebral de células madre mesenquimales de la médula ósea a ratones con ENP-C disminuye la inflamación neuroglial reduciendo la patología cerebelosa.

- El compuesto NP-27 parece prometedor en experimentos con cultivos de células, NP-27 corrigió el fenotipo ENP al ser evaluado con cuatro medidas diferentes de homeostasis de colesterol (14).

Consejería genética

ENP-A, ENP-B, y ENP-C son trastornos autosómicos recesivos. Los hermanos de un paciente con NP tienen un 25 por ciento de posibilidades de verse afectados con la enfermedad, un 50 por ciento de probabilidad de ser portadores y un 25 por ciento de posibilidades de no ser afectados ni ser portadores de la enfermedad. Se recomienda la evaluación prenatal en embarazos con un 25 por ciento de riesgo de tener la ENP-A o ENP-B mediante la medición de la actividad de la esfingomielinasa en fibroblastos del líquido amniótico, o mediante la utilización de pruebas de genética molecular si a algún miembro de la pareja se le han identificado alelos SMPD1 así no tengan algún tipo de enfermedad. Además, el tamizaje de mutaciones específicas es viable para personas de descendencia judía Askenazí, o descendientes del Norte de África. Por otra parte, también está indicada la prueba prenatal en embarazos con un 25 por ciento de riesgo de NPD-C, mediante la toma de muestras de vellosidades coriónicas entre la semana 10 y 12 o por medio de la obtención de células fetales por amniocentesis entre la semana 15 y 18. Las pruebas bioquímicas sólo se pueden hacer cuando la persona a estudio tiene el fenotipo bioquímico típico. Las pruebas de genética molecular se pueden llevar a cabo cuando se han identificado mutaciones en

alguno de los dos genes asociados a la ENP (NPC1 o NPC2) en la persona a estudio, o cuando los estudios familiares han demostrado información relacionada con algún tipo de mutación. La prueba genética de detección de mutaciones permite un temprano y rápido (48 horas) diagnóstico prenatal. La detección de portadores puede ser llevada a cabo mediante pruebas moleculares si el gen NPC1 o NPC2 ha sido identificado (15).

4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick AB es una rara enfermedad con una incidencia extremadamente baja, caracterizada por una variedad de síntomas inespecíficos. La edad de inicio es generalmente a partir de los 6 meses con una evolución progresiva que puede ser fatal. En México y específicamente en el centro médico Nacional La Raza, se desconoce la incidencia de esta enfermedad al tratarse de una enfermedad rara y de depósito o almacenamiento lisosomal. El gasto que genera a las instituciones se desconoce exactamente pero llega a ser elevado al tratarse de pacientes que cuentan con una variedad de síntomas heterogéneos que para llegar al diagnóstico es necesario realizar un estudio molecular y determinar la alteración genética que involucra la enfermedad en el paciente. Se debe estudiar y hacer del conocimiento de esta enfermedad para mejorar la calidad de vida del paciente (16). Al realizar ese estudio podremos comparar y conocer las características clínicas y bioquímicas que presentan los pacientes mexicanos enfermos y compararlas con las reportadas en la literatura internacional.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Niemann-Pick es una enfermedad de depósito lisosomal extremadamente rara de la cual se desconoce su incidencia a nivel nacional y se cuentan con pocos casos para determinar si en los pacientes mexicanos se presentan en la misma frecuencia las características clínicas y bioquímicas de las reportadas en la literatura internacional.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB en un centro médico nacional de alta especialidad?

6. HIPÓTESIS

Este trabajo por tratarse de un protocolo de tipo descriptivo, transversal y observacional no amerita hipótesis, sin embargo se puede realizar la siguiente hipótesis de trabajo.

Hipótesis de trabajo: Los pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo AB del Centro Médico Nacional La Raza presentan las mismas características clínicas y bioquímicas que las reportadas en la literatura internacional.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

- Describir las características clínicas y bioquímicas, de pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB, atendidos en el CMN La Raza.

7.2 Objetivo específicos

- Describir la edad de presentación de la enfermedad de Niemann-Pick tipo AB
- Identificar las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB
- Describir los hallazgos bioquímicos en pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB
- Comparar los resultados con la literatura internacional.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño del estudio

- Tipo de estudio: Descriptivo
- Por la medición: Transversal
- Por la actividad a realizar: Observacional

8.2 Ubicación espacio temporal

Estudio unicéntrico que se realizó en el servicio de medicina interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS de enero de 2013 a enero 2016.

8.3 Marco muestral

Población: Pacientes derechohabientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann pick tipo A-B atendidos en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS de enero de 2013 a enero 2016.

8.4 Tamaño de muestra

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos, por convenir así al estudio. De los pacientes con diagnóstico de enfermedades lisosomales, se reportaron 3 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick en este periodo de tiempo, y de ellos solo uno con variedad AB.

8.5 Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Edad 0 a 16 años
- Género masculino y femenino
- Diagnóstico confirmado de enfermedad de Niemann pick tipo A-B

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otras enfermedades de depósito lisosomal
- Pacientes mayores de 16 años

Criterios de eliminación:

- Pacientes, padres o tutores que soliciten salir del estudio
- Expedientes incompletos.
- Pacientes con sospecha de enfermedad sin confirmación por medio de estudio enzimático o molecular.

8.6 Recursos Financieros:

La presente investigación se realizará con los propios recursos económicos del servicio, no requiere de financiamiento ni apoyo de otras instituciones.

8.7 Estrategia de trabajo

1. Se obtuvo de las libretas de registro del servicio de medicina interna pediátrica el listado de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión
2. Se realizó la búsqueda del expediente.
3. Se llenó la hoja de captura de datos (Anexo 1)
4. Se analizaron los datos
5. Se hicieron las conclusiones pertinentes de la investigación.
6. Se presentará como tesis para obtener el diploma de especialidad de pediatría.
7. Se presentará en congresos, de acuerdo a la especialidad.
8. Se publicará en una revista indexada.

8.9 Difusión

Esta investigación servirá para fines de titulación, a manera de tesis de posgrado de la especialidad de Pediatría Médica. Publicación de un artículo médico en revista de mediano o alto impacto internacional.

9. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICION

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE ANALISIS
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (19).	Edad en años desde el nacimiento registrada en el expediente	Cuantitativa discontinua	Años, meses
Género	Grupo al que pertenecen una persona, un animal o una cosa según sus cualidades o características. (20)	el señalado en número de seguridad social como F o M; sino obtenido de historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Enfermedad de Niemann Pick tipo AB	Trastorno genético con deficiencia enzimática en el metabolismo de los lípidos. (21)	Registro en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Examen físico	Conjunto de maniobras que realiza un médico para obtener información sobre el estado de salud de una	Descripción en notas de evolución o historia clínica en el expediente de: dismorfia facial, facies, mancha cereza en macula	Cualitativa Nominal discreta	Presente o ausente

	persona. (22)	al fondo de ojo, hepato- esplenomegalia, neuropatía central o periférica		
Peso	Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo. (23)	Registrado en las notas médicas o historia clínica del expediente clínico	Cuantitativo discontinuo	Kilogramos y gramos
Talla	Altura, medida de una persona desde los pies a la cabeza. (24)	Registrado en las notas médicas o historia clínica del expediente clínico	Cuantitativo discontinuo	Metros y centímetros
Hepatoespl enomegalia	Crecimiento de los órganos abdominales hígado y bazo más allá de lo normal reportado en la exploración física o mediante estudios de imagen. (25)	Reportado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente o ausente

Desarrollo neurológico	Adquisición de habilidades psicomotoras de acuerdo al paso del tiempo, ya establecidas de acuerdo a la edad. (26)	Registradas en el expediente clínico	Cuantitativa discontinua	Años, meses
Crisis convulsivas	Disfunción neurológica que afecta al cerebro y sus funciones de forma súbita. (27)	Registradas en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Presentes o ausentes
Enfermedad pulmonar intersticial	Grupo heterogénea de enfermedades pulmonares con daño inflamatorio de las vías aéreas inferiores. (28)	Enfermedad pulmonar causada por depósito de lípido generando daño celular intersticial, reportado como infecciones recurrentes de vías aéreas inferiores.	Cualitativa nominal dicotómica.	Presente o ausente

Anemia	Hb o Hto menor de dos desviaciones estándar por debajo de la media correspondiente para la edad, sexo y estado fisiológico. (29)	Registrado en los resultados de biometría hemática del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente o ausente
Leucopenia	Disminución en la cantidad de glóbulos blancos en sangre de acuerdo a la edad. (30)	Registrado en los resultados de biometría hemática del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente o ausente
Trombocitopenia	Disminución en el recuento plaquetario correspondiente a la edad. (31)	Reportado en citometria hemática dentro del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente o ausente
Pancitopenia	Afección en las tres líneas celulares principales de la biometría hemática, hemoglobina, leucocitos y plaquetas. (32)	Reportado en citometria hemática dentro del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica.	Presente o ausente.

Colesterol	Sustancia cerosa, de tipo grasosa que se encuentra naturalmente en todas las partes del cuerpo. (33)	Registrado en los reportes de perfil de lípidos en el expediente clínico	Cualitativa ordinal	Normal, bajo, elevado
Triglicéridos	Tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos. (34)	Registrado en los reportes de perfil de lípidos en el expediente clínico	Cualitativa ordinal	Normal, bajo, elevado.
Pruebas de funcionamiento hepático	Grupo de pruebas que se utilizan para evaluar la funcionalidad hepática, si existe lesión, inflamación o infección. (35)	Registrado en los reportes de pruebas de funcionamiento hepático en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica.	Normal, anormal.
Estudio enzimático.	Prueba bioquímica utilizada para determinar si existe la función adecuada en cierto grupo de complejos enzimáticos. (36)	Registrado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica.	Normal, anormal.

Estudio molecular.	Conjunto de pruebas encargas de determinar alteraciones en la secuencia del ADN, ARN o la síntesis de proteínas. (37)	Registrado en el expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Normal, anormal.
---------------------------	---	-------------------------------------	--------------------------------	------------------

10. RECURSOS Y FACTIBILIDAD

10.1 Recursos humanos:

Asesor de Tesis: Dra. María Eugenia Vega Ramírez: Médico sub-especialista en Medicina Interna Pediátrica adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica, médico encargado de la unidad de enfermedades lisosomales del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

Tesista: Dr. Aldo Ulises Díaz López. Médico residente de la especialidad de Pediatría del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, seguimiento de los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick, bajo tutela del asesor de tesis.

10.2 Factibilidad:

El protocolo es factible ya que los investigadores están disponibles, los recursos financieros también y se tiene acceso a la información del universo de trabajo.

11. DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO

Una vez aprobado por el comité local de investigación y ética en investigación de salud se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes del servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, obteniéndose la relación de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick tipo AB en el periodo comprendido de enero 2013 a enero 2016, de los expedientes completos y con diagnóstico confirmado se obtuvo la información necesaria para llenar la hoja de recolección de datos.

11.1 Recolección de datos

Se realizó en documentos elaborados ex profeso (anexo 1)

11.2 Análisis estadístico

La estadística descriptiva se llevara a cabo con medidas de tendencia central y de dispersión, los resultados se presentaran en tablas. Las variables cualitativas se representaran con números enteros y porcentajes.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el presente protocolo de investigación, no se realizarán intervenciones en el paciente.

El presente protocolo se someterá a su aprobación y análisis por el comité local de Investigación en salud, de esta sede hospitalaria.

Todos los procedimientos se realizarán en apego a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos, así como los estatutos internos del comité de ética del Hospital. Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª asamblea medica mundial, Tokio, Japón, en octubre de 1975, 35ª asamblea medica mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, 41ª asamblea medica mundial en Hong Kong, septiembre de 1989, 48ª asamblea general Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª asamblea general de Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004 y la 59ª asamblea general, Seúl, Corea en octubre de 2008, así como con la Ley General de Salud de la República Mexicana.

Esta investigación no trasgrede el principio de respeto a las personas, de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica, ya que se apegará a la ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud (título quinto) y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

13. RESULTADOS

En el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional del que se obtuvieron los siguientes resultados.

En un periodo comprendido de 3 años de enero 2013 a enero 2016 se encontró de los 200 pacientes registrados con errores innatos del metabolismo, solo 3 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann Pick, y de ellos solo 1 con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB. Se consideró la inclusión de los otros dos pacientes al estudio sin embargo contaban con expedientes incompletos y no era posible recabar toda la información necesaria, así mismo no contaban con los datos de confirmación de la enfermedad por alteración genética específica.

En consideración hacia los objetivos planteados de esta investigación se encuentra que las características clínicas y bioquímicas de pacientes con enfermedad de Niemann Pick tipo AB son similares en su mayoría a las reportadas por la literatura internacional.

Del paciente reportado se encuentra con una edad de presentación a los 6 meses de edad, con las características clínicas de: falla en el crecimiento y desarrollo, retraso de neurodesarrollo, hipotonía, crisis convulsivas, hepatoesplenomegalia e hiperpigmentación en región macular al fondo de ojo (tabla 1). Dentro de las alteraciones bioquímicas presentaba leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, dislipidemia, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y la alteración genética específica, del gen SMPD-1 (tabla 2). Características clínicas y bioquímicas reportadas en la literatura internacional.

La edad de presentación en nuestro paciente corresponde a la reportada en la literatura, con inicio dentro de los primeros meses de vida con una mala evolución y deterioro progresivo de los sistemas nervioso, hepático, hematopoyético y respiratorio, conllevado finalmente al deceso temprano, con mala calidad de vida a pesar de los tratamientos instaurados.

El retraso en el neurodesarrollo era evidente al presentar hipotonía persistente, sin alcanzar los hitos del desarrollo, sin posibilidad de sostener la cabeza a los 2 años de edad, además con déficit neurológico a nivel auditivo, y visual bilateral, síndrome piramidal y síndrome de moto neurona inferior, acompañado de crisis convulsivas.

La hepatoesplenomegalia característica de las enfermedades de depósito lisosomal fue uno de los datos pivote para iniciar el estudio de este paciente, ameritando hospitalización para su estudio a corroborar sospecha de enfermedad metabólica, el paciente presentaba hepatomegalia de 8.5x7.5x7 cm por debajo de reborde costal, y una esplenomegalia que alcanzaba la cresta iliaca ipsilateral.

Dentro del estudio de este paciente y su relación con una enfermedad de depósito lisosomal, se realizó valoración por oftalmología, encontrando datos de una hiperpigmentación en región macular, relacionada en la literatura a enfermedad de Niemann-Pick.

La presencia de manifestaciones pulmonares se refiere de manera más frecuente en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo B, presentándose de manera tardía y con una progresión de la enfermedad más lenta, pero en nuestro paciente al presentarse como un subtipo AB manifestó datos de enfermedad pulmonar intersticial y un tórax restrictivo secundario a la hepatoesplenomegalia tan importante que presentaba.

Tabla 1. Características clínicas presentes en los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB en el centro médico nacional La Raza comparativo con la literatura internacional.

Características clínicas ENP	Paciente	Literatura internacional
Hepatoesplenomegalia	Presente	Presente
Hipotonía	Presente	Presente
Retraso neurodesarrollo	Presente	Presente
Crisis convulsivas	Presente	Presente
Hiperpigmentación macular	Ausente	Presente
Enfermedad pulmonar intersticial	Presente	Presente

Fuente: ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK AB EN UN CENTRO MÉDICO NACIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD. Dra. Vega Ramírez María Eugenia, Dr. Díaz López Aldo Ulises.

Dentro de las características bioquímicas llama la atención la presencia de pancitopenia, con afección de las tres líneas celulares, en los registros del sistema de laboratorio no se corrobora datos de leucopenia sin embargo con rangos persistentes en el límite inferior normal, asociado al momento con procesos infecciosos; anemia normocítica normocrómica que a pesar de múltiples transfusiones de concentrados eritrocitarios persistía con datos de anemia, en la mayoría de los registros de biometría hemática; la plaquetopenia evidente sin referir presencia de datos de sangrado o síndrome purpúrico. Se realizó aspirado de medula ósea al paciente sin embargo únicamente reportada como hipocelular, sin otras alteraciones aparentes.

La presencia de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático reflejadas en un incremento de más de 3 veces el valor de las enzimas hepáticas, asociadas a la hepatomegalia y esperadas en los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick nos ayudan a la sospecha diagnóstica, durante su evolución y ante retraso en el diagnóstico de certeza se sospechó con deficiencia de lipasa ácida descartada en el tamiz metabólico ampliado, así mismo se valoraría la toma de una biopsia hepática a descartar deficiencia de alfa-1-antitripsina sin embargo esta ya no se realizó.

Se reporta en los casos de pacientes con enfermedad de Niemann Pick presencia de dislipidemia, encontrando en este paciente una elevación de triglicéridos y colesterol, especialmente de los triglicéridos, a pesar de las características de desnutrición severa que presentaba el paciente, asociado a la deficiencia directa de la esfingomielinasa ácida, y a la alteración en el metabolismo de los lípidos.

La determinación de la alteración genética o molecular es el Gold estándar para realizar el diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick, en este paciente se realizó toma de muestra sanguínea enviándose a Alemania donde se realiza secuencia del gen NPC1 y NPC2 para descartar Niemann Pick tipo C donde no se encuentra mutación para esta enfermedad, se llevó a cabo determinación de quitotriocidasa y oxisterol con elevación importante. Se realizó secuencia del gen SMPD-1 encontrando una mutación homocigota

que es conocida para Niemann-Pick tipo A/B, confirmando el diagnóstico de sospecha.

Tabla 2. Características bioquímicas presentes en los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB en el centro médico nacional La Raza comparativo con la literatura internacional.

Características bioquímicas ENP	Paciente	Literatura internacional
Leucopenia	Ausente	Presente
Anemia	Presente	Presente
Plaquetopenia	Presente	Presente
Dislipidemia	Presente	Presente
Alteración pruebas funcionamiento hepático	Presente	Presente
Alteración molecular (gen SMPD-1)	Presente	Presente

Fuente: *ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK AB EN UN CENTRO MÉDICO NACIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD. Dra. Vega Ramírez María Eugenia, Dr. Díaz López Aldo Ulises.*

Tabla 3. Laboratorios comparativos presente en los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB en el centro médico nacional La Raza.

Laboratorio / fecha	Leucocitos	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	Hb	Plaquetas (mil)	AST	ALT	Coles terol	Triglicérid os
10.03.14	5860	28	59	11.3	52	216	102		
18.03.14	5900	31	58	6.7	66	544	435		
24.03.14	6290	50	39	14.5	44	482	391	186	376
21.08.14	5120	32	42	8.7	22	253	196	104	305
22.09.14	7140	30	58	11.2	51	202	132	178	421
12.01.15	8100	40	51	10.3	27	176	118	149	169
14.01.15	8970	43	47	9.0	13	164	146		
16.01.15	8810	47	42	8.4	68	87	66		

Fuente: *ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK AB EN UN CENTRO MÉDICO NACIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD. Dra. Vega Ramírez María Eugenia, Dr. Díaz López Aldo Ulises.*

14. DISCUSION

Dentro de los reportes obtenidos de 3 pacientes con enfermedad de Niemann Pick en el servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, se obtiene la información de un paciente con enfermedad de Niemann-Pick tipo AB. El cual inicia con datos sugestivos de la enfermedad posteriores al nacimiento, sin percatarse de los mismos hasta los 6 meses de edad, caracterizado por presentar hepatoesplenomegalia, y posteriormente complementando su estudio a descartar datos de una enfermedad de depósito lisosomal. Inicialmente en esta paciente ya se había descartado por aspirado de medula ósea la enfermedad de Niemann-Pick, pero ante el cuadro clínico característico y comparativo con la literatura internacional, los datos bioquímicos compatibles con alteraciones en el perfil hemático, hepático y perfil de lípidos, la evolución de la paciente orientaba a una enfermedad de depósito lisosomal como Niemann-Pick tipo A, motivo por el cual se realizó estudio enzimático para determinar este trastorno, sin embargo se reporta como negativo, es completamente infrecuente el subtipo A/B reportado en la literatura internacional con una incidencia casi nula, de hasta 1 por cada millón, se evidencio en el reporte genético enviado a Alemania la mutación del gen SMPD-1, corroborando la enfermedad de Niemann-Pick tipo AB. Durante el abordaje diagnóstico de este paciente se descartaron otras enfermedades lisosomales y/o asociadas a alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y lípidos, descartando las mismas, hasta obtener el diagnóstico definitivo por determinación de la alteración genética.

15. CONCLUSIONES.

La enfermedad de Niemann-Pick es una enfermedad de depósito lisosomal caracterizada por su herencia autosómica recesiva, con acumulación de esfingomielinina y lípidos en las células del sistema monocito-macrófago, debido a la deficiencia de esfingomielinasa ácida.

La incidencia estimada del tipo A es de 1:80 mil recién nacidos vivos en todas las etnias, la incidencia del tipo B se estima en aproximadamente 1 por millón y la incidencia del tipo AB es desconocida siendo menor que en las dos anteriores. En México se desconoce la incidencia exacta y son escasos los casos de esta enfermedad reportada en cualquiera de sus variedades.

Los pacientes pediátricos que cursen con hepatoesplenomegalia, regresión neurológico, incremento de triglicéridos y colesterol, pancitopenia, falla hepática, así como neumopatía de tipo intersticial, se debe de descartar enfermedad de Niemann-pick tipo A/B. Para su diagnóstico definitivo se requiere determinación de la enzima esfingomielinasa ácida, conocida como esfingomielinina fosfodiesterasa 1 o SMPD1 y la secuencia del gen afectado.

Es de suma importancia la identificación temprana de este tipo de enfermedad en cualquiera de los niveles de atención, y ante una prevención de manera terciaria es prioritaria la atención y el manejo de soporte para evitar las posibles complicaciones y disminuir la pronta progresión de la enfermedad que generalmente culmina con la vida de los pacientes de manera temprana.

16. BIBLIOGRAFÍA:

1. Zarco J., Garcia A., Andrade P. et al. "Enfermedad de Niemann-Pick tipo b. Estudio de tres casos y revisión de la literatura" *Acta Pediátr Mex* 2014; 35: 30-37
2. Salinas E. "Revision de tema y presentación de caso Enfermedad de Niemann-Pick: A propósito de un caso" *Rev. Ped. Elec* 2009, Vol 6, N° 2, ISSN 0718-0918
3. Schuchman EH, Desnick RJ. "Types A and B Niemann-Pick disease: deficiencies of acid sphingomyelinase activity". In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th Ed. New York: *McGraw Hill*; 2001. p. 3589-10.
4. Debnath B., Mazumder S., Mahbub M. et al "Twin infants with type A Niemann-pick disease: case report" *DS (Child) H J* 2012; 28 (1) : 49-52
5. Kolodny E.H. "Niemann-Pick disease". *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 48-52.
6. Cho YU, Chae JD, Lee WM. "A Case of a Korean Affected by Type B Niemann-Pick Disease: Secondary Sea-blue Histiocytosis and Molecular Characterization". *Korean J Lab Med* 2009; 29(2): 97-103
7. Schuchman, E. "The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase deficient Niemann-Pick disease". *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007, 30, 654–663.
8. Desnick, J.P.; Kim, J.; Wasserstein, M.P.; Simonaro, C.M.; Schuchman, E.H. "Identification and characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann-Pick disease". *Mol. Med.* 2010, 16, 316–321.
9. McGovern, M.; Wasserstein, M.; Giugliani, R.; Bembi, B.; Vanier, M.; Mengel, E. "A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick type B disease". *Pediatrics* 2009, 122, 341–349.
10. Schuchman, E. "The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease". *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2008, 47, S48–S57.
11. Kirkegaard, T.; Roth, A.G.; Petersen, N.H.T.; Mahalka, A.K.; Olsen, O.D.; Moilanen, I.; Zylitz, A.; Knudsen, J.; Sandhoff, K.; Arenz, C. "Hsp70 stabilizes lysosomes and reverts Niemann-Pick disease-associated lysosomal pathology". *Nature* 2010, 463, 549–553.

12. Ziegler, R.J.; Brown, C.; Barbon, C.M.; D'Angona, A.M.; Schuchman, E.H.; Andrews, L.; Thurberg, B.L.; McPherson, J.M.; Karey, K.P.; Cheng, S.H. "Pulmonary delivery of recombinant acid sphingomyelinase improves clearance of lysosomal sphingomyelin from the lungs of a murine model of Niemann-Pick disease". *Mol. Genet. Metab.* 2009, 97, 35–42.
13. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. "Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study". *Lancet Neurol.* 6 (2007) 765–772
14. Guillemot, N, Troadec, C, de Villemeur, TB, et al. "Lung disease in niemann-pick disease". *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:1207.
15. Zarco Roman j. "Enfermedad de Niemann Pick. En: errores innatos del metabolismo en el niño". México: McGraw Hill, 2013, 127-136
16. Simpson W, Wasserstein m, McGovrn M "imaging manifestations of Niemann-Pick Disease type B". *AJR* 2010, 194: 12-19
17. J-T Guadalupe, O-P Fabiola, I-G David. "Enfermedad de Niemann-Pick tipo C". *Rev. Mex. Neurociencia* Sep-Oct 13 (5): 281-5
18. Real academia de ciencias exactas, físicas y naturales. Vocabulario científico y técnico; editorial Espasa Calpe Pag: 16556 ISBN 8423994074, guaflex
19. "edad", Gran Diccionario de la Lengua Española © 2016 Larousse Editorial, S.L
20. "género", Gran Diccionario de la Lengua Española © 2016 Larousse Editorial, S.L
21. Vanier MT, Millat G: "Niemann-Pick disease type C". *Clin Genet.* 2003, 64: 269-281. 10.1034/j.1399-0004.2003.00147.x.
22. Real academia de ciencias exactas, físicas y naturales. Vocabulario científico y técnico; editorial Espasa Calpe Pag: 16556 ISBN 8423994074, guaflex
23. "peso", Gran Diccionario de la Lengua Española © 2016 Larousse Editorial, S.L
24. "talla", Gran Diccionario de la Lengua Española © 2016 Larousse Editorial, S.L
25. GMB "Hepatomegalia" *Pediatr Integral* 2015; XIX (3): 180-197

26. DGA, IPV "Desarrollo neurológico normal del niño" *Pediatr Integral* 2015; XIX (9): 640.e1–640.e7
27. AYI "Crisis convulsivas, concepto, clasificación y etiología" *emergencias* 2005;17:S68-S73
28. AXJ et al. "Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas" *Arch Bronconeumol* 2003;39(12):580-600
29. GC et al. "Anemias" *sociedad argentina de hematología, guía* 2012; 3-4
30. "leucopenia" *manualmerck*; MMCap135.htm
31. GCM "evaluación del paciente con trombocitopenia" *Medicina & Laboratorio*, Volumen 13, números 9-10, 2007
32. JS, CT et al. "abordaje del paciente con pancitopenia" *Universidad Nacional del Rosario* 2010, clínica UNR, 2-17
33. "Colesterol", *Gran Diccionario de la Lengua Española* © 2016 Larousse Editorial, S.L
34. "Triglicéridos" *Gran Diccionario de la Lengua Española* © 2016 Larousse Editorial, S.L
35. EFD et al. "aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico" *Medicina & laboratorio*, Volumen 14, Números 12-13, 2008
36. Schneiderman J, Thormann K, Charow J, Kletzel M. "Correction of Enzyme Levels with Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation in Niemann-Pick Type B". *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 987-989.
37. Dehghan M., Kamalidehghan B., Keshavarzi F., et al. "Four Novel p.N385K, p.V36A, c.1033-1034insT and c.1417-1418delCT Mutations in the Sphingomyelin Phosphodiesterase 1 (SMPD1) Gene in Patients with Types A and B Niemann-Pick Disease (NDP)" *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 6668-6676

17. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos protocolo Enfermedad de Niemann-Pick AB en un Centro Médico Nacional.

Nombre: LVKK

Edad: 2 años 3 meses Género: Masculino Femenino:

Originario: Toluca, Estado de México

Residente: Toluca, Estado de México

Consanguinidad: Si No

Gesta: 1

Peso: 6.950 Kg.

Talla: 0.59 m.

Pc: - cm.

Hepatoesplenomegalia: Presente: Ausente

Desarrollo neurológico: sostén cefálico , sedestación , camino ,
monosílabas , bisílabas .

Crisis convulsivas: Presente Ausente .

Anemia: Presente Ausente

Leucopenia: Presente Ausente

Plaquetopenia: Presente Ausente

Pancitopenia: Presente Ausente

Colesterol: Normal Bajo Elevado

Triglicéridos: Normal Bajo Elevado

Pruebas de funcionamiento hepático: Normal Anormal:

Estudio enzimático: Normal Anormal (no realizado)

Estudio molecular: Normal Anormal gen SMPD1

Anexo 2. Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"Enfermedad de Niemann-Pick AB en un Centro Médico de Alta Especialidad"						
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno						
Lugar y fecha:	Ciudad de México, 2017						
Número de registro:	Pendiente						
Justificación y objetivo del estudio:	Este estudio se realiza para conocer las características de la enfermedad de Niemann Pick AB, comparar nuestra población con la reportada en la literatura internacional y así identificar tempranamente un diagnóstico y prevenir las secuelas esperadas de la enfermedad.						
Procedimientos:	A usted no se le realizara ninguna actividad, solo se revisara el expediente clínico de su paciente, no se tomaran muestras, ni se revelaran datos de carácter personal.						
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna para usted o su paciente.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ningún beneficio directo a usted, conocer mejor las características que presenta la población mexicana con este enfermedad.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La información que se recabe será usada por el Dr. que le está pidiendo el consentimiento únicamente con fines de investigación, se brindara la misma atención e información en las consultas médicas.						
Participación o retiro:	A voluntad del paciente. Si usted o su paciente deciden retirarse no hay ningún problema, ni en su atención médica por esta enfermedad ni para sus familiares.						
Privacidad y confidencialidad:	No se revelara su nombre ni datos confidenciales en este estudio, se mantendrá la privacidad y derecho de reserva por datos personales.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Ninguno						
Beneficios al término del estudio:	Se conocera mejor la enfermedad.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dra. María Eugenia Vega Ramírez tel. 57245900 Ext 23489, 23490 E-mail: maaruu_29_13@yahoo.com.mx						
Colaboradores:	Dr. Aldo Ulises Díaz López tel. 57245900 Ext 23489, 23490 E-mail: aldodl9015@gmail.com						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2450-009-013