



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TITULO DEL TRABAJO**

**“ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**DRA. PAULINA ANDRADE ALDAMA**

**TUTOR:**

**DR. JORGE ZARCO ROMAN**

**ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA INP**

**MÉXICO, D.F., MAYO 2013**



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.

## INDICE

1. Definición.....	3
2. Historia.....	3
3. Epidemiología.....	3
4. Clasificación.....	4
5. Fisiopatología.....	4
6. Manifestaciones clínicas	
6.1 Enfermedad de Niemann-Pick tipo A.....	4
6.2 Enfermedad de Niemann-Pick tipo B.....	5
6.3 Enfermedad de Niemann-Pick tipo C.....	6
7. Diagnóstico.....	7
8. Tratamiento.....	8
9. Consejo genético.....	10
10. Bibliografía.....	11

# ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

## 1. INTRODUCCION

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) es una enfermedad de depósito lisosomal en la que se produce una acumulación de esfingomielina y otros lípidos de las células del sistema monocito-macrófago y cerebro. Esto debido a la deficiencia de una enzima lisosomal llamada esfingomielinasa, la cual es codificada por un gen localizado en el cromosoma 11p15.1-p 15.4. Esta enzima se encuentra deficiente en los tipos A y B de la enfermedad. (1) En La ENP tipo C existe un defecto en el transporte intracelular de colesterol y otros glicosfingolípidos debido a la mutación de los genes NCP1 y NPC2. Actualmente sólo se brinda tratamiento paliativo para los pacientes con ENP A y B. En 2009 fue aprobada la terapia de reducción de sustrato para los pacientes con ENP tipo C. (2)

## 2. HISTORIA

La enfermedad de Niemann-Pick se describió por primera vez en 1914 por el pediatra alemán Albert Niemann, en unos niños de origen judío (askenazis), grupo étnico del centro y este de Europa. (3) En 1927 el patólogo alemán Ludwig Pick lo describe ya como una entidad propia, diferenciándola histológicamente de la enfermedad de Gaucher. (4) Al pediatra Allen Crocker le debemos la clasificación en 1961 de los cuatro tipos que hoy estudiamos: A, B, C y D. (5) En 1966 el doctor Roscoe Brady descubrió la enzima lisosomal esfingomielinasa ácida, cuyo déficit produce acumulación lisosomal de esfingomielina en los tipos A y B de la enfermedad. En 1997 se reconocen las primeras mutaciones para el gen NPC1 y NPC2 en la ENP-C. (2)

## 3. EPIDEMIOLOGIA

La ENP-A se presenta en todas las razas, aunque la incidencia es más alta entre judíos askenazi, en donde la frecuencia de mutaciones del gen es estimada en 1 de cada 80 niños. La prevalencia es de 1:40 000 recién nacidos vivos. Esta es la forma más frecuente de la enfermedad, representa el 75% de todos los casos.

La ENP-B tiene una prevalencia de 1: 80 000 recién nacidos vivos. Se presenta en todas las etnias.

La ENP-C es panétnica y su incidencia es de 1: 120 000 nacidos vivos, aunque seguramente esta enfermedad no está siendo diagnosticada, debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas. (6) Siendo un padecimiento autosómico recesivo, el riesgo de padecer la enfermedad es igual para ambos sexos.

## **4. CLASIFICACION**

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 B); y los trastornos causados por mutaciones de los genes NPC1 y/o NPC2 (enfermedad de Niemann Pick tipo C). Los pacientes con ENP-D compartían un ancestro en común de Nueva Escocia. Actualmente, con el mejor entendimiento de la genética se sabe que estos presentaban una mutación específica en el gen NPC 1, por lo cual estos pacientes en realidad tenían una variante alélica del tipo C y cursaban con manifestaciones clínicas similares. (7,8)

## **5. FISIOPATOLOGIA**

Los esfingolípidos son componentes estructurales de las membranas celulares, incluidas las de las organelas que se encuentran en el tejido nervioso, formando 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.

La enfermedad de Niemann-Pick A-B es ocasionada por una mutación del gen SMPD1, lo cual lleva a un déficit de la enzima esfingomielinasa ácida, que es una enzima lisosomal codificada por un gen localizado en el cromosoma 11p15.1-p15.4, dando lugar a la acumulación de esfingomielina, un fosfolípidoceramida, y otros lípidos en las células del sistema monocito-macrófago, especialmente de las células del sistema reticuloendotelial y sistema nervioso. Las células afectadas acumulan esfingomielina y colesterol en los lisosomas, apareciendo múltiples vacuolas de pequeño tamaño bastante uniformes, que proporcionan un aspecto espumoso al citoplasma. Las vacuolas son lisosomas hinchados repletos de esfingomielina y colesterol. (9)

La ENP-C es debida a un defecto en el transporte intracelular de colesterol y otros glicoesfingolípidos. Está asociada con mutaciones en los genes NPC1 y/o NPC2. El gen NPC1 está codificado en el cromosoma 18 q11-q12, y el gen NPC2 está codificado en el cromosoma 14q 24.3. Las mutaciones en el gen NPC1 se presentan en el 95% de los casos y las del gen NPC2 en el resto. 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 gen NPC2 codifica una pequeña proteína lisosomal conocida como proteína de unión a colesterol. (10) Los principales gangliosidos acumulados que afectan al sistema nervioso central son GM2 y GM3.

## **6. MANIFESTACIONES CLINICAS**

### **6.1 Enfermedad de Niemann-Pick tipo A**

Es la forma más frecuente de esta enfermedad, representa el 75% de los casos. Los pacientes afectados presentan hepatoesplenomegalia severa que se detecta durante los

primeros 4 meses de vida, algunos tienen el antecedente de ictericia prolongada. La afectación neurológica se caracteriza por un deterioro temprano de la función motora en los primeros meses de vida, los pacientes presentan regresión del neurodesarrollo. La mayoría llega a sentarse y pocos a gatear, no llegan a caminar. La pérdida rápida y progresiva de la función neurológica global conduce a la muerte en los primeros dos a tres años de vida. Los trastornos en la succión y deglución dificultan la alimentación, lo cual favorece las microaspiraciones, además de observarse detención de peso y talla, presentan neuropatía periférica, hipotonía y arreflexia. (1,11)

El almacenamiento de esfingomielina en los macrófagos pulmonares conduce 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. Presentan una mancha roja cereza a nivel de la mácula óptica observada al realizar el fondo de ojo en el 50% de los casos al diagnóstico y en casi todos los individuos a los 12 meses de edad o durante la progresión de la enfermedad. (12) En un estudio de historia natural de la enfermedad de Niemann-Pick tipo A, que incluyó 10 lactantes con esta patología, se encontró que la media de edad al diagnóstico fue de seis meses. (1) La mancha macular roja cereza fue evidente en todos los lactantes a los 12 meses de edad. El desarrollo psicomotor de estos pacientes no progresó más allá de sentarse; ninguno gateó ni caminó. La muerte fue producida por insuficiencia respiratoria en nueve pacientes y por hemorragia en uno, y ocurrió en una media de edad de 27 meses (rango de 19 a 35 meses). Los resultados de laboratorio pueden evidenciar anomalías en los lípidos. 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.

## **6.2 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. Estudios que compararon la actividad de la esfingomielinasa, 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. (13) La ENP-B se caracteriza por el inicio de hepatoesplenomegalia durante la infancia o adolescencia. Algunos tienen antecedente de hepatitis neonatal. La afectación hepática puede ser grave, progresar a hepatopatía crónica y fibrosis hepática. (14) La mayoría de los pacientes afectados tienen trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo, el cual suele ser progresivo estando en riesgo de ruptura esplénica, por lo que deben evitar los deportes de contacto. Se observa también un deterioro gradual de la función pulmonar que resulta en dependencia de oxígeno secundaria a enfermedad pulmonar intersticial. Otras manifestaciones sistémicas incluyen baja estatura con retraso en la maduración esquelética y anomalías

oculares (mancha rojo cereza) en el 20% de los pacientes. (15) 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. En una serie de 64 pacientes con Niemann-Pick tipo B, se observaron anomalías neurológicas en un 30% de los casos, de los cuales 22% fueron menores y no progresivas, mientras que un 8% cursaron con deterioro global y progresivo. (16) En este último grupo, la aparición de las alteraciones neurológicas ocurrió entre los 2 y 7 años de edad.

Estos pacientes suelen tener alteraciones en las pruebas de función hepática, anomalías en los lípidos, en particular disminución de colesterol HDL, hipertrigliceridemia y aumento de colesterol LDL. El perfil lipídico aterogénico empeora con el tiempo. (9,17)

### **6.3 Enfermedad de Niemann-Pick tipo C**

La ENP-C se caracteriza por una alteración en el transporte intracelular de colesterol y otros glicoesfingolípidos con una incidencia estimada de 1/120 000 nacidos vivos. Se clasifica en varias formas clínicas, dependiendo de la edad en que inician las manifestaciones neurológicas.

En la presentación perinatal se presenta una colestasis neonatal prolongada, con hepatomegalia y/o esplenomegalia, algunos casos suelen tener ascitis fetal demostrada por ultrasonido durante el embarazo. La mayoría presenta un deterioro fulminante antes de cumplir los 6 meses. (18,19)

La forma infantil temprana (antes de los 2 años) se presenta con hipotonía, deterioro del desarrollo motor a partir de los 8-9 meses, así como hepatoesplenomegalia. Las convulsiones son poco frecuentes. La supervivencia raramente supera los 5 años de edad.

Las formas infantiles tardías (2-6 años) suelen presentarse con torpeza motora, problemas de la marcha que progresan a ataxia. Cursan con deterioro cognitivo lento, parálisis supranuclear de la mirada vertical y esplenomegalia aislada

La forma juvenil (6-15 años) se caracteriza por los datos clínicos anteriores más problemas conductuales, deterioro intelectual, ataxia, disartria, distonía, disfagia, demencia, parálisis supranuclear de la mirada vertical y cataplexia. Aproximadamente una tercera parte desarrollan convulsiones. Suelen fallecer entre la segunda y tercera década de la vida. (2,20)

La forma del adultos (> 16 años) cursa con ataxia, oftalmoplejía supranuclear con parálisis de la mirada vertical, deterioro cognitivo y otros síntomas similares a la presentación juvenil de la enfermedad, salvo que la progresión es mucho más lenta. Otros

adultos presentan síntomas psiquiátricos conformando cuadros que pueden confundirse con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastornos obsesivos, depresión o enfermedad bipolar por lo que es preciso pensar en esta enfermedad sobre todo si se presentan asociados síntomas como demencia, blefaroespasma y parálisis de la mirada vertical. (21)

## 7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es sugestivo por las manifestaciones clínicas que se han descrito para cada uno de los tipos de la enfermedad

Además, podemos encontrar a las células de Niemann-Pick que son de gran tamaño, con un núcleo excéntrico finamente vacuolado y de aspecto espumoso. En la tinción de Giemsa, algunos de los macrófagos pueden contener gránulos en el citoplasma de color azul-verdoso, que les confieren la denominación de histiocitos azul marino. Dichas células se observan principalmente en el hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, cerebro y ocasionalmente en la piel. Su presencia es indicativa de la enfermedad de Niemann-Pick pero no diagnóstica. (2,22)

Para confirmar el diagnóstico de los tipos A-B se requiere la demostración del déficit de la enzima esfingomielinasa ácida. Esto se confirma cuando la actividad residual de esta enzima en leucocitos de sangre periférica o fibroblastos cultivados de piel es menor del 100% de los controles. (23)

Las pruebas de genética molecular también pueden confirmar el diagnóstico. Tres mutaciones del gen ENP-A entre los judíos Asquenazí y una mutación del gen SMPD1 representan aproximadamente el 90% de los casos. El análisis de la secuencia del gen SMPD1 está indicado, si el análisis de la mutación específica no identifica mutaciones de algunos de los genes, en pacientes con deficiencia de la esfingomielinasa ácida confirmada. La tasa de detección de mutaciones por medio del análisis de secuencia genético es de aproximadamente 99% de los casos. (24)

Para el diagnóstico de la ENP-C se requiere de una biopsia de piel para cultivar fibroblastos y después teñirlos con un compuesto llamado Filipina que emite fluorescencia cuando es impresionada con luz ultravioleta. La filipina tiene la capacidad de unirse al colesterol libre y por lo tanto mediante la utilización de un microscopio óptico puede observarse el acumulo de este metabolito. A éstos que presentan Filipina claramente positiva se les conoce como pacientes con “fenotípico bioquímico clásico “. Esta técnica de la filipina es muy sensible para el diagnóstico sin embargo, algunos pacientes presentan un “fenotipo bioquímico variante” que lo dificulta. En estos casos es necesario determinar las mutaciones del gen NCP-1 (que comprende el 95% de los casos) pero su secuenciación es compleja dado que tiene un tamaño de 47 kb y está formado por 25 exones y NCP-2 (que representa 4% de los mismos). (25)

La resonancia magnética cerebral no ha mostrado gran utilidad en el diagnóstico de ENP-C, ya que puede ser normal. Aunque en algunos casos se ha reportado atrofia de la corteza cerebral, del cerebelo y adelgazamiento del cuerpo calloso. (25,26)

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 estos son limitados. Este estudio muestra una disminución de la relación Nacetil 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. (27)

## 8. TRATAMIENTO

En los pacientes con ENP- A no existe un tratamiento específico que modifique la progresión neurológica de esta enfermedad, o aumente su sobrevida. Es importante que estos pacientes sean atendidos por un grupo multidisciplinario. El manejo de esta enfermedad es sintomático, pueden beneficiarse temporalmente con fisioterapia y terapia de rehabilitación. Se recomienda un soporte nutricional periódico a través de sonda tras pilórica o a través de una sonda de gastrostomía cuando el paciente tiene dificultades para deglutir sus alimentos. Los sedantes pueden ser útiles para el manejo de la irritabilidad y las dificultades para dormir. Manejo anticonvulsivo requerido por la mayoría de los pacientes. Existen varios tratamientos que están en estudio, los cuales podrían ofrecer alguna esperanza a futuro.

En los pacientes con ENP-B se recomienda una evaluación periódica, que incluya su crecimiento y desarrollo, estado nutricional, 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: (28,29)

- Biometría hemática con recuento plaquetario
- Enzimas hepáticas
- Perfil lipídico en ayunas
- Pruebas de función pulmonar
- Radiografía de tórax

En los pacientes con ENP-C con disfagia progresiva se recomienda la colocación de sonda de gastrostomía para prevenir la aspiración cuando se tienen alteraciones del mecanismo de deglución y / o cuando el soporte nutricional es insuficiente, para prevenir la desnutrición. Se sugiere tratamiento para las convulsiones, la distonía y la cataplejía aun cuando éste sea parcialmente eficaz. El uso de aceleradores del tránsito gastrointestinal puede ser útil para prevenir el estreñimiento en pacientes con trastornos de la motilidad intestinal. La rehabilitación mejora la función motora. La terapia respiratoria con broncodilatadores y antibióticos en caso de infecciones recurrentes para prevenir complicaciones pulmonares.

En enero del 2009 se aprobó por la EMEA el tratamiento con Miglustat (Zavesca) un inhibidor de la biosíntesis de glicosfingolípidos, ha demostrado ser efectiva para las manifestaciones neurológicas de los pacientes adultos y pediátricos con ENP-C

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico internacional (realizado en 25 centros especializados de Australia, Bélgica, Brasil, Francia, Alemania, Italia, España, Suiza

Taiwán, Holanda, Gran Bretaña y Estados Unidos) donde se aplicó una escala específica para evaluar el grado de discapacidad asociado con la enfermedad al momento del diagnóstico, al inicio de tratamiento con Miglustat y en la última visita. Esta escala evaluó deambulación, manipulación, lenguaje y deglución asignando un puntaje a cada ítem de acuerdo al grado de compromiso.

Se incluyeron 66 pacientes (31 hombres y 35 mujeres) que estuvieron en observación un periodo promedio de 3.1 años entre el diagnóstico de ENP-C y el inicio del tratamiento. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 9.7 años. De acuerdo a la edad de comienzo los pacientes fueron divididos en 3 grupos: menores de 6 años, entre 6-11 años y > 12 años. Iniciando su tratamiento en promedio a los 12.8 años. La duración promedio del tratamiento con Miglustat fue de 1.5 años. La dosis se ajustó acuerdo a la edad y a la superficie corporal de los pacientes. La mayoría de los pacientes mostro mejoría o se mantuvo estable durante el tratamiento.

El análisis de la deambulación antes y después del tratamiento con Miglustat mostro mejoría ya que el porcentaje de pacientes con marcha normal al momento del inicio del tratamiento aumento luego de la terapéutica.

La evaluación sobre el efecto de la manipulación mostro que disminuyó el porcentaje de pacientes con dismetría mínima, lo que refleja el efecto enlentecedor de Miglustat en la progresión de la enfermedad.

También se observó eficacia en el enlentecimiento de la progresión de la dificultad para deglutir, siendo esta reducción más evidente en el grupo de pacientes con disfagia cotidiana.

En la progresión del deterioro del lenguaje, el efecto terapéutico con Miglustat no fue tan beneficioso.

Setenta y cinco por ciento de los pacientes se mostraron estables o con mejoría cuando se analizaron 3 o 4 ítems de la escala de discapacidad, pero este porcentaje aumento al 90% cuando se analizaron los datos procedentes del subgrupo de pacientes mayores de 12 años. El análisis de la progresión de la enfermedad desde los periodos previos al tratamiento hasta después de la implementación del mismo mostro una progresión continua y en aumento durante el curso natural de la enfermedad, que fue claramente enlentecido luego de la implementación de Miglustat. (25,30)

Actualmente hay una constante búsqueda de nuevos tratamientos. Existen varios que están en fase de evaluación preclínica, las cuales podrían ofrecer alguna esperanza a futuro.

El trasplante alogénico de medula ósea en general no ha modificado el curso neurológico de estos pacientes. Sin embargo, existen algunos reportes de casos que informan el éxito de esta terapia en niños con ENP-B. Por otra parte esta terapia no es inocua, se ha informado complicaciones como rechazo al trasplante, enfermedades crónicas de la piel y disfunción tubular renal. (31)

Se ha intentado la transferencia génica de esfingomielinasa ácida humana mediada por retrovirus a fibroblastos de pacientes afectados, lo cual mostro evidencia de que aumenta hasta 16 veces la actividad de la esfingomielinasa ácida. Sin embargo, faltan más estudios para evaluar la afectividad y reacciones adversas de esta terapia. (32)

El 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 demostrada regresión de la patología de depósito lisosomal. (33)

Se ha demostrado que dietas bajas en colesterol e hipocolesterolemiantes en pacientes con ENP tipo C o B no muestran disminución en los niveles de colesterol sérico ni modifican la progresión de la enfermedad a largo plazo. (34)

Un estudio evaluó el valor del lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad de Niemann Pick A, B y C. Todos los pacientes signos de enfermedad pulmonar intersticial en la radiografía de tórax y TAC pulmonar. En 7/11 pacientes se reveló una marcada acumulación de macrófagos espumosos (células de Niemann Pick). Por lo que se sugiere, aunque el estudio no es concluyente que el lavado broncoalveolar puede ser de utilidad en esta enfermedad. (35)

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH) es factible y potencialmente benéfico cuando se realiza previo a la aparición de afección hepática y pulmonar severas. (31)

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 ENP-C. El tratamiento con la **hormona alopregnanolona** en ratones con ENP-C 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. (36)

## 9. CONSEJO GENÉTICO

ENP-A, ENP-B y ENP-C son trastornos autosómicos recesivos. Los hermanos de un paciente con ENP tienen un 25% de posibilidad de verse afectados con la enfermedad, un 50 por ciento de probabilidad de ser portadores y un 25% de posibilidades de no ser afectados ni ser portadores de esta enfermedad. Se recomienda la evaluación prenatal en embarazos con un 25% de riesgo de tener la ENP-A o ENP-B mediante la medición de la actividad de la esfingomielinasa en fibroblastos de líquido amniótico, o mediante la utilización de pruebas de genética molecular. Además, el tamizaje de mutaciones específicas es viable para personas de descendencia judías Askenazí. Por otra parte, también está indicada la prueba prenatal en embarazos con un 25% de riesgo de ENP-C, mediante la toma de muestra de vellosidades coriónicas entre la semana 10 o 12 o por medio de la obtención de células fetales por amniocentesis entre la semana 15 y 18. Las pruebas bioquímicas de Filipina sólo se pueden hacer cuando la persona a estudiar tiene el fenotipo bioquímico típico. (37)

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Mc Govern MM, Aron A. Natural history of Type A Niemann Pick disease: posible endpoints for therapeutic trials. *Neurology*. 2006; 66(2):228-32
2. Vanier MT." Niemann-Pick disease type C". *Orphanet of Rare Disease*, 2010; 5:1-18
3. A Niemann, Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, Berlín, N F, 1914; 79:1-10.
4. 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 Kingderheilkunde*, Berlin 1926;29:519-27
5. C. Crocker, S. Farber. "Niemann-Pick disease: A review of eighteen patients". *Medicine*, Baltimore, 1958, 37:1-95
6. Wraith JE." Natural history of Niemann Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort Study". *Mol Genet Metabol* 2009;98:250-4
7. Simonaro CM, Park JH. "Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease". *Am J Hum Genet*. 2006; 78:865-70
8. Mohammed MS.," Nova Scotia Niemann Pick Disease (Type D) Clinical Study of 20 cases". *J Child Neurol* 1998; 13:75-78
9. Mc Govern 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
10. Imrie JS, Dasgupta." The natural history of Niemann Pick disease type C in the UK". *J inherit Metab dis* 2007: 30:51-59.
11. Dodge J; Zhao M." Gene Transfer of human acid sphingomyelinase corrects neuropathology and motor deficits in a mouse model of Niemann Pick type A disease". *PNAS* 2005; 102:17822-27
12. Mc Gover MM, Wassertein MP." Ocular manifestations of Niemann Pick disease type B". *Ophthalmology*. 2004; 111:1424-27
13. Graber D. "Acurate 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
14. Takahashi T, Akiyama K." Heterogeneity of liver disorder in type B Niemann Pick disease". *Hum Pathol* 1997; 28:385
15. Wassertein MP." Growth restriction in children with type B Niemann Pick disease". *J Pediatr* 2003; 142:424.
16. Wassertein MP." Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann Pick disease". *J Pediatr* 2006; 149:554-9
17. Wassertein MP, Desnick RJ. "The natural history of type B Niemann Pick disease: results from a 10 year longitudinal Study". *Pediatrics* 2004; 114:672-7

18. Fraile Q, Hernández M. "Enfermedad de Niemann Pick tipo C: desde una colestasis neonatal hacia un deterioro neurológico". Variabilidad fenotípica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:257-63
19. Maconochie IK. "Fetal ascites: an unusual presentation of Niemann Pick disease type C". *Arch Dis Child* 1989; 64:1391-3
20. Oyama K, Takahashi T, Shoji Y. "Niemann Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid". *Tohoku J Exp Med*. 2006; 209:263-7
21. Sevin M, Lesca G, Baumann N." The adult form of Niemann-Pick disease type C". *Brain* 2007; 130:120-133
22. Rodríguez AF, Gray RG. "The usefulness of bone marrow aspiration in the diagnosis of Niemann-Pick disease type C in infantile liver disease". *Arch Dis Child* 2006;91:841-844
23. Van Diggelen OP. "A new fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Niemann Pick A-B with specificity of natural sphingomyelinase substrate". *J Inherit Metab Dis* 2005;28:733
24. McGovern MM. "Acid sphingomyelinase deficiency", en : *Gene Reviews* 2006; 9:28
25. Wraith JE. "Recommendations on the diagnosis and management of Niemann Pick disease Type C". *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009; 98:152-165.
26. Palmeri S. "Hypoplasia of the corpus callosum in Niemann Pick type C disease", *Neuroradiology* 1994;36:20
27. Galanaud A. "24 month-treatment with Miglustat of three patients with Niemann Pick disease type C: follow up using Brain spectroscopy", *Mol Genet Metab* 2008;10:1002
28. Mc Govern MM. A prospective,Cross-sectional Survey Study of the Natural History of Niemann Pick disease type B. *Pediatrics* 2008; 122: 341-49
29. Wasserstein MP. "The Natural History of Type B Niemann Pick Disease: Results From a 10-Years Longitudinal Study", *Pediatrics* 2004; 114: 672-77
30. Pineda M. "Miglustat in patients with Niemann Pick disease Type C: A multicenter observational retrospective cohort Study", *Mol Genet Metabol* 2009;98:243-49
31. Shah AJ, Parkman KN." Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Niemann Pick Disease Type B", *Pediatrics* 2005; 116: 1022-1025.
32. Suchi M, Dinur T. "Retroviral- mediated transfer of the human acid sphingomyelinase cDNA: correction of the metabolic defect in cultured Niemann-Pick disease cells", *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:3227-31
33. Shihabuddin. "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; 24:10642
34. Choi JH, Shin YL. "Treatment of hiperlipidemia associated with Niemann Pick disease type B by fenofibrat",. *Eur J Pediatr*. 2006; 165:138-139.
35. Guillemot N, Troadec C. "Lung disease in Niemann Pick disease", *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:1207
36. Mellon S.H., Gong W. ,"Endogenous and Synthetic neurosteroids in treatment of Niemann-Pick type C. Disease", *Brain Res Rev*, 2008; 57:410-20.
37. Vanier MT. "Prenatal diagnosis of Niemann Pick disease types A, B y C", *Prenat Diagn* 2002, 22:630

