



Artículo disponible en:
www.sietediasmedicos.com

Evaluación y acreditación en:
www.aulamayo.com

Cada tema está acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **0,2 créditos**



TEMA 3 ENFERMEDADES RARAS

Enfermedad de Niemann-Pick C

J. Pérez López

Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Objetivos de aprendizaje

- ▶ **¿Qué es la enfermedad de Niemann-Pick C?**
- ▶ **¿Cuáles son sus síntomas?**
- ▶ **¿Cómo se diagnostica?**
- ▶ **¿Existe actualmente algún tratamiento para esta enfermedad?**

ENFERMEDADES RARAS

Xavier Herranz Pérez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

Hiperamoniemia

Enfermedad de Fabry

Enfermedad de Niemann-Pick C

Esclerosis tuberosa

Introducción y definición de la enfermedad

El término «enfermedad de Niemann-Pick» designa un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas que se heredan de manera autosómica recesiva y que producen una acumulación de material lipídico en los lisosomas celulares.

En 1961 se realizó una primera clasificación de esta enfermedad en cuatro subgrupos (de la A a la D), dependiendo de sus características clínicas y bioquímicas, pero en la actualidad se distinguen únicamente tres grupos (de la A a la C), ya que la enfermedad de Niemann-Pick D se considera una variante alélica de la enfermedad de Niemann-Pick C que únicamente se da en pacientes de Nueva Escocia (Estados Unidos).

Las enfermedades de Niemann-Pick A y B se producen por un déficit en la actividad de la esfingomielinasa ácida lisosomal secundario a mutaciones en el gen *SMPDI*, situado en el cromosoma 11, con la consiguiente acumulación de esfingomielina en los lisosomas celulares.

Los pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick A presentan muy poca

o ninguna actividad enzimática, desarrollan afectación neurovisceral grave y tienen manifestaciones clínicas tempranas. Así, por ejemplo, el recién nacido suele presentar una ictericia prolongada y durante los meses posteriores al nacimiento desarrolla una gran hepatoesplenomegalia y una marcada hipotonía muscular. El examen del fondo de ojo puede mostrar una mancha rojo-negro cereza. Hacia el año de edad las dificultades en la alimentación y el desarrollo son evidentes, y son frecuentes las infecciones respiratorias por episodios de broncoaspiración. El empeoramiento neurológico conduce a la desconexión con el medio y al fallecimiento, que se produce hacia el segundo o tercer año de vida.

En la enfermedad de Niemann-Pick B la actividad de la esfingomielinasa ácida lisosomal es suficiente como para que no se desarrolle clínica neurológica. Aunque la edad de inicio de las manifestaciones clínicas es variable, la mayoría de los pacientes se diagnostican en la edad pediátrica por una hepatoesplenomegalia marcada. Con el tiempo suele aparecer un perfil lipídico alterado, transaminasas elevadas e infiltrados pulmonares por afectación intersticial difusa. Algunos pacientes con esplenomegalia detectada en la edad adulta

presentan histiocitos azul mar en la médula ósea. La esperanza de vida de estos pacientes dependerá en gran medida del grado de afectación pulmonar, que puede derivar en infecciones recurrentes y en una disnea progresiva.

La enfermedad de Niemann-Pick C (NPC) se produce por una alteración en el transporte lipídico celular debido a un defecto en el transporte del colesterol exógeno. Como consecuencia de ello, se acumula colesterol no esterificado en los lisosomas celulares de diversos tejidos y también se almacenan algunos esfingolípidos en el hígado y el cerebro. Por tanto, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C es clínica, bioquímica y genéticamente diferente a los tipos A y B, en los que existe un déficit enzimático concreto.

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo molecular que está alterado en el metabolismo celular del colesterol, se sabe que en la NPC existen dos grupos diferentes de pacientes. Aproximadamente el 95% de los pacientes conforman el grupo NPC1, con mutaciones en el gen *NPC1*, localizado en el cromosoma 18. El resto de los pacientes constituyen el grupo NPC2 y presentan mutaciones en el gen *NPC2*, localizado en el cromosoma 14. El gen *NPC1* está formado por 25 exones y codifica la proteína NPC1, de 1.278 aminoácidos. Esta proteína está localizada en la membrana de los lisosomas y podría tener un papel fundamental en el tráfico vesicular del colesterol. El gen *NPC2* contiene cinco exones y codifica una glucoproteína soluble de 132 aminoácidos localizada en el interior del lisosoma. Por el momento se desconoce qué papel desempeña esta proteína en el metabolismo celular del colesterol y cuál es su interacción con otras estructuras lisosomales.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Niemann-Pick C

Dependiendo de la edad de inicio de las manifestaciones clínicas, se diferencian cuatro formas de presentación: la forma infantil precoz (antes de los 2 años de vida), la infantil tardía (de

los 3 a los 5 años), la juvenil (de los 5 a los 16 años) y la del adulto (a partir de los 16 años).

Las manifestaciones viscerales cursan con hepatoesplenomegalia, siendo el tamaño del bazo mucho mayor que el del hígado. Pese a ello, en muchas ocasiones la esplenomegalia puede pasar desapercibida, con lo que el diagnóstico puede demorarse en años.

La afectación neurológica se inicia con torpeza, temblor y alteración de la capacidad cognitiva y de la concentración. Con posterioridad, debido a la afectación cerebelosa, los pacientes desarrollan una ataxia motora y una dismetría marcadas. La evolución de la enfermedad, por afectación esta vez del tronco, conduce a la aparición de una oftalmoplejía de la mirada, inicialmente vertical y luego completa, y hacia la instauración de una disfagia completa. Algunos pacientes pueden presentar también distonía, espasticidad, crisis comiciales y cataplejía gelástica en algún momento de la enfermedad. La cataplejía gelástica consiste en una caída brusca de la cabeza o del cuerpo al suelo desencadenada por la risa o por la alegría intensa. La evolución de la enfermedad lleva a la demencia y a la incapacidad para la deambulación y la deglución. Algunos pacientes también desarrollan alteraciones psiquiátricas, con trastornos de la conducta, trastorno bipolar o esquizofrenia.

Diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick C

No existe actualmente ningún procedimiento de cribado poblacional de la enfermedad.

La tríada clínica de esplenomegalia, ataxia y oftalmoplejía vertical sugiere fuertemente su diagnóstico. Sin embargo, debido a la gran variabilidad en la presentación de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico puede demorarse muchos años.

Los hallazgos radiológicos son poco específicos. Puede detectarse una esplenomegalia mediante ultrasonografía o

tomografía computarizada. La resonancia magnética cerebral puede mostrar la existencia de atrofia cerebelosa progresiva en estadios avanzados de la enfermedad. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxi-D-glucosa puede indicar afectación del córtex cerebral, de los ganglios de la base y del cerebelo.

Aunque no es posible establecer el diagnóstico de la NPC mediante el estudio histopatológico, el estudio ultraestructural celular de algunos tejidos mediante microscopía electrónica puede ayudar en el diagnóstico de pacientes en los que exista una fuerte sospecha clínica de NPC. De la misma manera, la acumulación lipídica en células del sistema macrófago-monocítico permite detectar la presencia de histiocitos azul mar y células espumosas en el material extraído tras una punción de la médula ósea de algunos pacientes.

El diagnóstico de la NPC requiere estudios bioquímicos específicos y/o genéticos para su confirmación (figura 1). La prueba bioquímica más utilizada en el diagnóstico de la NPC es el test de la filipina. Tras realizar una biopsia de piel y un cultivo de fibroblastos procedentes de la misma, la prueba de la filipina confirma la alteración en el transporte intracelular de colesterol al demostrar mediante microscopía óptica con luz ultravioleta su acumulación intralisosomal. La filipina es un antibiótico sintético que tiene la capacidad de unirse específicamente al grupo hidroxilo del colesterol libre formando un complejo fluorescente. De esta manera, cuando se la ilumina con luz ultravioleta emite fluorescencia, permitiendo observar en los fibroblastos una acumulación de vesículas perinucleares fluorescentes que indican la localización y el aumento cualitativo de colesterol intralisosomal. El 80-85% de los pacientes con NPC presentan este patrón celular; son los llamados pacientes con «fenotipo bioquímico clásico». El 15-20% restante conforman el grupo con «fenotipo bioquímico variante», en el que los fibroblastos cultivados y con tinción con fi-

FORMACIÓN CONTINUADA

Enfermedades raras

lipina muestran un aumento irregular de vesículas fluorescentes, escaso y a veces prácticamente nulo.

Hoy en día hay descritas más de 270 mutaciones en el gen *NPC1*. Estas mutaciones están repartidas por todo el gen y afectan a los distintos domi-

nios de la proteína NPC1. Se conocen pocos pacientes con mutaciones en el gen *NPC2* (11 familias).

El índice de sospecha de la NPC es una herramienta útil en el diagnóstico de la enfermedad (tabla 1). Consiste en asignar un valor numérico a cada

uno de los síntomas comunes en esta patología, de manera que sumando la puntuación de los diferentes síntomas que presenta un paciente concreto los médicos pueden calcular una puntuación predictiva que indique si el paciente debería ser evaluado con pruebas específicas para su diagnóstico. Tras descartar otras enfermedades más comunes, una puntuación inferior a 40 significa una baja probabilidad de NPC, una puntuación entre 41 y 69 sugiere el seguimiento del paciente y una puntuación superior a 70 indica que el paciente debería ser remitido a un centro con experiencia en la enfermedad a fin de realizar pruebas específicas para el diagnóstico.

Tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick C

Hoy en día no existe curación para la NPC. En la actualidad el tratamiento de elección es el miglustat, un inhibidor de la síntesis de glicosíngolípidos mediante su acción en la glucosilceramida sintetasa. Es un fármaco de administración oral e inicialmente fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher leve o modera-

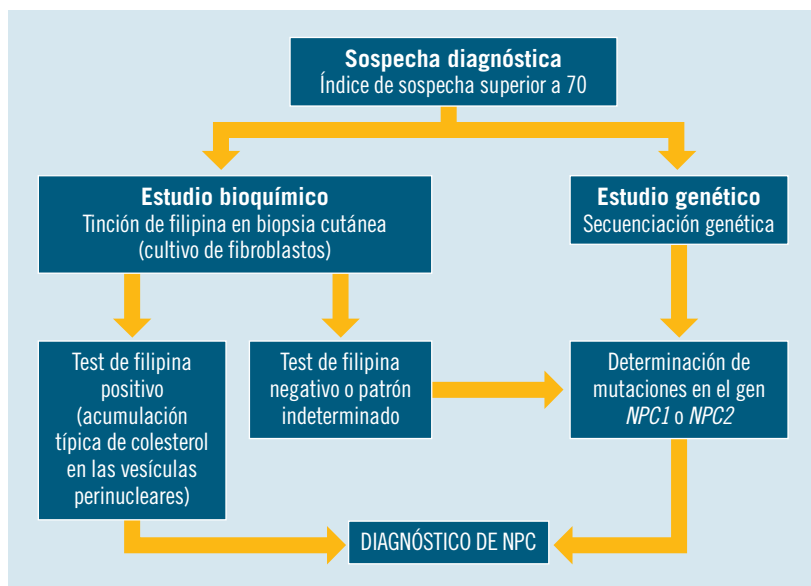


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick C (NPC)

Tabla 1. Índice de sospecha de enfermedad de Niemann-Pick C (NPC). Su cálculo se basa en los síntomas que presenta el paciente, el tipo de combinación de estos síntomas y la existencia de antecedentes familiares de la enfermedad

	Visceral	Neurológica	Psiquiátrica
<i>Muy relevante</i> 40 puntos/ítem		<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis supranuclear de la mirada vertical • Cataplejía gelástica 	
<i>Relevante</i> 20 puntos/ítem	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis neonatal o ictericia neonatal prolongada idiopática • Esplenomegalia aislada no filiada con o sin hepatomegalia 		<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro cognitivo presenil o demencia
<i>Moderado</i> 10 puntos/ítem		<ul style="list-style-type: none"> • Ataxia, torpeza o caídas frecuentes • Disartria y/o disfagia • Distonía 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas psicóticos
<i>Débil</i> 5 puntos/ítem		<ul style="list-style-type: none"> • Espasticidad progresiva/adquirida 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de resistencia al tratamiento psiquiátrico • Otros trastornos psiquiátricos
<i>Complementario</i> 1 punto/ítem	<ul style="list-style-type: none"> • Hidropesía fetal • Hermanos con ascitis fetal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotonía • Retraso en el desarrollo • Convulsiones • Mioclonía 	<ul style="list-style-type: none"> • Comportamiento disruptivo o agresivo en la adolescencia y la infancia

Sumar 40 puntos a la combinación visceral-psiquiátrica y visceral-neurológica. Sumar 20 puntos a la combinación neurológica-psiquiátrica. Sumar 40 puntos si hay padres o hermanos con NPC. Sumar 10 puntos si hay primos con NPC.

da. Esta terapia de reducción de sustrato es beneficiosa en los pacientes con NPC, que además de colesterol acumulan también ceramida, glucosilceramida y otros lípidos.

Diversos ensayos clínicos realizados en pacientes en tratamiento con miglustat con una duración de entre 1 y 5 años han demostrado un enlentecimiento y, en algunos casos, una estabilización de la enfermedad con la administración de este fármaco, con buena tolerancia y sin efectos secundarios graves. Algunos pacientes pueden presentar diarrea durante el inicio del tratamiento, pero es fácilmente controlable mediante una dieta sin lactosa y con loperamida. También se han realizado ensayos terapéuticos con dietas sin colesterol, sin que se hayan logrado beneficios. Actualmente se están investigando otras posibles estrategias terapéuticas, como la terapia génica.

Al igual que otras enfermedades progresivas y degenerativas, la NPC precisa un tratamiento de soporte. Debido a los problemas alimentarios que pueden aparecer por afectación bulbar, es fundamental garantizar una ingesta calórica correcta y un aporte vitamínico adecuado. En estadios avanzados de la enfermedad, se recomienda la colocación de una sonda nasogástrica o la instauración de una gastrostomía para evitar el riesgo de aspiraciones alimentarias y bronconeumonía.

Las infecciones bronquiales son muy frecuentes, debido a la dificultad para toser y eliminar las secreciones y a las broncoaspiraciones. Por este motivo es importante instaurar fisioterapia respi-

ratoria, así como administrar fluidificantes y mucolíticos. La fiebre y las infecciones de origen respiratorio y urinario requieren una intervención terapéutica precoz, para evitar el deterioro clínico del paciente.

Los pacientes con crisis epilépticas o con cataplejía gelástica pueden beneficiarse del tratamiento con antiepilépticos como el valproato, la carbamazepina o los gabaérgicos. Los relajantes musculares y la toxina botulínica se pueden administrar para contrarrestar la distonía y la espasticidad. La gabapentina y la carbamazepina pueden ser útiles para el dolor postural y los calambres. La fisioterapia es esencial para que los pacientes se adapten a la ataxia y evitar deformidades.

Algunos pacientes pueden necesitar tratamiento psiquiátrico farmacológico en algún momento de la enfermedad. Es aconsejable ofrecer también tratamiento psicológico para los pacientes y familiares que lo precisen.

Al igual que en otras enfermedades con base genética, en la NPC es necesario ofrecer un consejo genético ade-

cuado a los pacientes y sus familiares. El diagnóstico prenatal de la enfermedad es difícil, ya que la aplicabilidad del test de la filipina en los fibroblastos provenientes de las vellosidades coriónicas o de los amniocitos fetales es discutible. De ahí que el diagnóstico prenatal mediante el conocimiento del genotipo del paciente sea sumamente relevante. ■

Bibliografía

- Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inher Metab*. 2007; 30(1): 51-59.
- Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, Harris S, Heptinstall L, Church H, et al. Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inher Metab Dis*. 2002; 25(6): 491-500.
- Iturriaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Cool MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci*. 2006; 249(1): 1-6.
- Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomized controlled study. *Lancet*. 2007; 6(9): 765-772.
- Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet*. 2003; 64(4): 269-281.
- Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. 2012; 78(20): 1.560-1.567.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Se ha de incluir la enfermedad de Niemann-Pick C en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente con esplenomegalia, ataxia y oftalmoplejía de la mirada vertical.
- El índice de sospecha de la enfermedad de Niemann-Pick C puede ayudar a los clínicos poco familiarizados con esta enfermedad en su diagnóstico.
- Todo paciente con una alta sospecha de enfermedad de Niemann-Pick C debe ser remitido a un centro con experiencia en esta enfermedad para realizar las pruebas específicas de confirmación diagnóstica.