

Enfermedad de Niemann-Pick en una escolar

Niemann-Pick Disease in a scholar girl

José Vargas Díaz^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-9974-2220>

Nicolás Garófalo Gómez¹ <http://orcid.org/0000-0001-8426-174X>

Lucía Margarita Novoa López¹ <http://orcid.org/0000-0003-0247-5459>

Sonia María Bello Carbonell¹ <http://orcid.org/0000-0002-0240-1436>

Vivian de Greta Bermúdez Linarez¹ <http://orcid.org/0000-0001-8057-5848>

¹ Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jvargas@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es una enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, caracterizada por el depósito de lípidos a nivel lisosomal, que, a pesar de ser tratable, es mortal en todos los casos y representa una importante carga para los pacientes y sus familias.

Objetivo: Contribuir al conocimiento de esta rara enfermedad neurovisceral progresiva de curso fatal.

Presentación del caso: Se trata de una niña de 7 años de edad, que a los 2 años asistió a consulta por trastornos de la marcha, con deterioro progresivo de esta, así como del lenguaje y el comienzo de crisis epilépticas. Evolutivamente presentó cataplejías gelásticas, paresia de la mirada vertical y esplenomegalia. Estos elementos clínicos evolutivos fueron lo suficientemente distintivos para orientar la sospecha clínica y las investigaciones necesarias para llegar al diagnóstico definitivo de la enfermedad. Con la confirmación de que se trataba de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, se comenzó tratamiento con miglustad a dosis de 100 mg dos veces al día.

Conclusiones: El deterioro neurológico progresivo, la cataplejía gelástica, la paresia de la mirada vertical y la esplenomegalia, unido a los resultados del medulograma y el estudio genético permitieron el diagnóstico de esta entidad.

Palabras clave: enfermedad de Niemann-Pick Tipo C; NP-C; índice de sospecha; diagnóstico; tratamiento; miglustat.

ABSTRACT

Introduction: Niemann-Pick type C disease is a non-frequent, recessive autosomal one, which is characterized by lipids deposit in the lysosomal level. Although this disease is treatable, it is fatal in all the cases and it represents a important burden to patients and their families.

Objective: To contribute to the knowledge on this rare, progressive neurovisceral disease with fatal evolution.

Case presentation: Seven- years- old girl, whom at two years old attended to a consultation for walk disorders presenting a progressive worsening of it, as well of the speech, and also presented an onset of epileptic crisis. In the evolution she presented gelastic cataplexy, vertical look's paresia and splenomegaly. These clinical evolutive elements were sufficiently distinctive to indicate the clinical suspicion and the necessary research to reach its definitive diagnostic. With the confirmation of Niemann-Pick type C disease, miglustad was used as treatment with a dose of 100 mg twice in the day.

Conclusions: Progressive neurological worsening, gelastic cataplexy, vertical look's paresia and splenomegaly joined with the results of a medulogram and the genetic study permitted this disease to be identified.

Keywords: Niemann-Pick type C disease; NP-C; suspicion index; diagnostic; treatment; miglustat.

Recibido: 24/01/2019

Aceptado: 27/03/ 2019

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Niemann-Pick Tipo C (NP-C) es una rara enfermedad neurovisceral, producida por un severo trastorno lisosomal por acumulación de lípidos de herencia autosómica recesiva, causada entre el 95-98 % de los casos por la mutación del gen NP-C1 y el resto por la del gen NP-C2.⁽¹⁾ El gen NP-C1 determina la proteína transportadora del colesterol intralisosomal NPC1 y su mutación más frecuente es la NP-C 111061T. La acumulación del colesterol dilata y disfunciona los lisosomas de las células y conlleva a variadas presentaciones clínicas dentro de un rango de síntomas viscerales, neurológicos y

psiquiátricos.⁽²⁾ La expresión fenotípica de las variantes patogénicas de los genes del NP-C1 y del NP-C2 tiene un amplio rango, desde el comienzo fetal temprano con hydrops fetales hasta la demencia progresiva en adultos,^(2,3,4,5,6,7) y afecta un caso de cada 100 000 a 120 000 nacidos vivos.⁽⁸⁾

En la última década varios estudios de cohortes han aportado conocimientos sobre la sintomatología y la historia natural de esta enfermedad.⁽⁸⁾ La enfermedad de NP-C puede presentarse a cualquier edad, aquellos que comienzan sus síntomas entre 2 meses y 2 años tienen síntomas principalmente viscerales que incluye esplenomegalia, hepatomegalia inexplicable, íctero neonatal prolongado e hiperbilirrubinemia directa, los cuales preceden al inicio de los signos neurológicos. La edad de comienzo de las primeras manifestaciones neurológicas y su progresión usualmente define la severidad de la enfermedad. Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas varían con la edad de comienzo de los síntomas.⁽⁹⁾ En la lactancia los síntomas incluyen:

- Retardo de la adquisición de las habilidades motoras.
- Retardo del lenguaje.
- Regresión de habilidades del neurodesarrollo previamente adquiridas.
- Hipotonía central.
- Ataxia.
- Cataplejía gelástica.

En el inicio juvenil incluyen:

- Problemas escolares.
- Deterioro intelectual.
- Parálisis supranuclear de la mirada conjugada vertical.
- Dismetría.
- Ataxia cerebelosa.
- Disartria o disfagia progresivas.
- Crisis epilépticas.

En los adolescentes y adultos aparecen:

- Trastornos psiquiátricos y demencia progresiva.

Lo heterogéneo y con frecuencia no específico de las manifestaciones clínicas del NP-C explica el frecuente retraso durante años de su diagnóstico.⁽¹⁰⁾

Recientemente se ha elaborado un instrumento clínico, el Índice de Sospecha (IS) del NP-C, que basado en síntomas y signos del paciente, tiene una alta sensibilidad en la sospecha clínica de esta enfermedad.^(11,12,13)

Diagnóstico

El diagnóstico del NP-C dado la rareza y heterogeneidad clínica puede retrasarse durante años. En los últimos años se han ido perfeccionando los métodos clínicos, histológicos, de estudios por microscopía electrónica, bioquímicos y de genética molecular para su diagnóstico.⁽⁸⁾ Ejemplo de ellos son la tinción de filipin en cultivos de fibroblastos así como marcadores lisosomales del tipo LAMP1 (proteína 1 de membrana asociada al lisosoma) que participa en el transporte del colesterol desde los lisosomas a otros compartimentos celulares⁽¹⁾ y los estudios genéticos que) pueden precisar el tipo de mutación presente.⁽²⁾ A pesar de ser esta una enfermedad neurodegenerativa fatal, en los últimos años han surgido un grupo de estrategias, con el objetivo de modificar el curso de la misma, como es el caso del miglustac que hace más lenta su progresión aunque tiene efectos secundarios que en ocasiones obliga a suspender su uso.^(1,14,15,16,17,18,19)

El objetivo de este trabajo es contribuir al conocimiento de esta rara enfermedad neurovisceral progresiva de curso fatal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, blanca, de 7 años de edad, procedente de la provincia de Guantánamo, hija de padres jóvenes, no consanguíneos, madre hipertensa, padre sano. La paciente ingresa por primera vez a la edad de dos años por retardo en la adquisición de habilidades del neurodesarrollo, fundamentalmente motoras y de lenguaje, así como crisis epilépticas. Evolutivamente presenta dificultades progresivas para la marcha, con trastornos del equilibrio, pérdida de la habilidad para agacharse hasta perder la marcha, con regresión del lenguaje adquirido, así como crisis epilépticas de varios tipos. Durante un ingreso por cuadro febril se detecta esplenomegalia, que fue a mayor evolutivamente. Posteriormente comienza a presentar caídas bruscas al piso cuando reía (cataplejía gelástica) y dificultad para tragar, sobre todo los sólidos.

Examen físico a la edad de 7 años y otros exámenes

Se tomaron los siguientes datos de la paciente a los 7 años e edad: peso: 20 kg. Talla: 120 cm. Peso/edad: 90 percentil. Talla/edad: >97 percentil. Peso/talla: entre el 10 y 25 percentil. Macrocefalia. Circunferencia de la cintura (CC) 53 cm, mayor del 97 percentil. Facies inexpresiva. Boca entreabierta. Mala oclusión dentaria. Abdomen globuloso. Se palpa esplenomegalia de aproximadamente 4 cm, superficie lisa, no dolorosa. Hígado rebasa 1 cm el reborde costal. Paciente consciente, pero no se comunica con el examinador. Disminución del trofismo y del tono muscular. Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos. Parálisis de la mirada vertical.

Electroencefalograma

Actividad epileptiforme focal intercrítica localizada en regiones centrotemporales de hemisferio cerebral izquierdo.

Resonancia magnética de cráneo

No se observan alteraciones craneoencefálicas.

Medulograma

Celularidad de la médula ósea aumentada +++. Sistema megacariopoyético hiperplásico con algunas células dismórficas. Sistema eritropoyético íntegro. Sistema granulopoyético íntegro. Se observaron abundantes células de gran tamaño con uno o dos nucléolos situados excéntricamente con un citoplasma abundante de aspecto espumoso (Fig.). Las conclusiones del medulograma expresan que la paciente tiene: médula hiper celular con integridad de los tres sistemas, células compatibles con Niemann Pick.

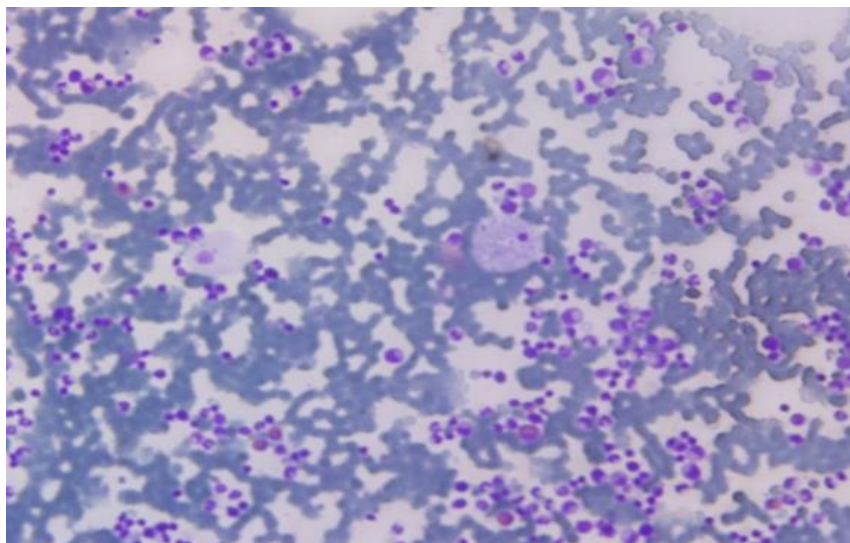


Fig. - Aspirado de médula ósea con células de aspecto espumoso compatible con enfermedad de Niemann-Pick.

Análisis molecular

En el gen NPC 1 se identificaron dos mutaciones en heterocigosidad (genotipo (pR1059X) + (PG904E), la primera descrita previamente como asociadas a enfermedad de Nieman Pick tipo C y la segunda identificada como variante patológica. Muestra compatible con enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Centro de referencia: Instituto de Investigación Sanitaria Aragonés. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. España.

Tratamiento

Evolutivamente la paciente recibió diversos fármacos para su epilepsia, inicialmente con carbamazepina, luego valproato en monoterapia y combinado con clobazán y finalmente la combinación de valproato y lamotrigina. La confirmación del diagnóstico de NP-C llevó a iniciar tratamiento con miglustad a dosis de 100 mg dos veces al día, ya que dosis mayores le produjeron diarreas sin resultados favorables.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es una enfermedad neurodegenerativa y neurovisceral lisosomal de curso fatal. Se debe a una deficiencia lisosomal del transporte del colesterol no esterificado. El colesterol libre se acumula en los lisosomas y causa su disfunción. Las mutaciones del gen del NP-C1 son responsables del 95 % de los casos y las mutaciones del NP-C2 del resto de los pacientes.^(5,6) La presentación clínica frecuentemente no específica y heterogénea del NP-C conlleva a que el diagnóstico pueda retrasarse por varios años.^(4,8) Se ha publicado⁽⁸⁾ que el tiempo entre el comienzo de las manifestaciones neurológicas y el diagnóstico ha llegado a ser de 5,25 años, en esta forma infantil tardía del NP-C. La paciente que se presenta debutó con síntomas y signos neurológicos de curso progresivo e inespecífico durante varios años. Evolutivamente al constatarse la esplenomegalia, los eventos de cataplejías gelásticas y la parálisis de la mirada vertical, la sospecha clínica de que se trataba de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C resultó alta. La cataplejía gelástica y la parálisis supranuclear conjugada de la mirada vertical son dos signos cardinales del NP-C.

El deterioro neurológico progresivo y la esplenomegalia orientaron a una enfermedad neurovisceral lisosomal. El medulograma con presencia de células espumosas así como el estudio genético resultaron compatibles con esta enfermedad, a pesar de no disponerse de las técnicas de tinción de flipin o de los hallazgos de anomalías de la esterificación del colesterol.⁽⁸⁾ La paciente se puso bajo régimen terapéutico con miglustat, que es un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintetasa, responsable para el primer paso de la síntesis de la glucosilceramida y de otros glicolípidos. El miglustad ha sido usado para prevenir la acumulación de glucosilceramida en pacientes con formas moderadas a severas de Gaucher

tipo 1 y del Nieman Pick tipo C. En esta paciente no se observaron resultados alentadores con este fármaco, quizá debido a lo ya avanzado de la enfermedad.^(14,15,16,17,18,19)

Se concluye que el deterioro neurológico progresivo, la cataplejía gelástica, paresia de la mirada vertical y la esplenomegalia, unido a los resultados del medulograma y el estudio genético permitieron el diagnóstico de esta entidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes MP, Smith DA, Morris L, Fletcher C, Colaco A, Huebecker M, et al. AAV9 intracerebroventricular gene therapy improves lifespan, locomotor function and pathology in a mouse model of Niemann-Pick type C1 disease. *Hum Mol Genet.* 2018; 27(17):3079-98.
2. Pugach EK, Feltes M, Kaufman RJ, Ory DS, Bang AG. High-content screen for modifiers of Niemann-Pick type C disease in patient cells. *Hum Mol Genet.* 2018 15;27(12):2101-12.
3. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:16.
4. Vanier MT. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann-Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wiener Klin Wochenschr.* 1997;109:68-73.
5. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet.* 2003;64:269-81.
6. Liu EA, Lieberman AP. The intersection of lysosomal and endoplasmic reticulum calcium with autophagy defects in lysosomal diseases. *Neurosc Lett.* 2019;697:10-6.
7. Johnen A, Pawlowski M, Duning T. Distinguishing neurocognitive deficits in adult patients with NP-C from early onset Alzheimer's dementia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):91.
8. Imrie J, Heptinstall L, Knight S, Strong K. Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurol.* 2015;15:257.
9. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:12.
10. Geberthiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):50.

11. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, et al. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *J Inher Metab Dis*. 2014;37:93-101.
12. 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;78:1560-7.
13. Pineda M, Mengel E, Jahnová H, Héron B, Imrie J, Lourenço CHM, et al. A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). *BMC Pediatr*. 2016;16:107.
14. Singhal A, Szente L, Hildreth JEK, Song B. Hydroxypropyl-beta and -gamma cyclodextrins rescue cholesterol accumulation in Niemann-Pick C1 mutant cell via lysosome-associated membrane protein 1. *Cell Death Dis*. 2018;9(10):1019.
15. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, Shafeghati Y, Rezayi A, Salehpour S, et al. Effects of miglustat on stabilization of neurological disorder in Niemann-Pick disease type C: Iranian pediatric case series. *J Child Neurol*. 2013;28:1599-606.
16. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012;106:330-44.
17. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009;98:152-65.
18. Picher-Martel V, Dupre N. Current and Promising Therapies in Autosomal Recessive Ataxias. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(3):161-71.
19. Pugach EK, Feltes M, Kaufman RJ, Ory DS, Bang AG. High-content screen for modifiers of Niemann-Pick type C disease in patient cells. *Hum Mol Genet*. 2018;27(12):2101-12.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Declaración de responsabilidad autoral

José Vargas Díaz: concibió el esbozo del trabajo, el análisis e interpretación de los datos y manejo del paciente, selección de las referencias y redacción de la versión final del trabajo que se publicaría.

Nicolás Garófalo Gómez: contribución sustancial en el contenido del trabajo, el diagnóstico y manejo del paciente, en la búsqueda de información, revisión crítica de la última versión del trabajo y su aprobación.

Lucía Margarita Novoa López: contribución sustancial en el contenido del trabajo, el diagnóstico y manejo del paciente, en la búsqueda de información, revisión crítica de la última versión del trabajo y su aprobación.

Sonia María Bello Carbonell: contribución sustancial en el contenido del trabajo, el diagnóstico y manejo del paciente, en la búsqueda de información, revisión crítica de la última versión del trabajo y su aprobación.

Vivian de Greta Bermúdez: contribución sustancial en el contenido del trabajo, el diagnóstico y manejo del paciente, en la búsqueda de información, revisión crítica de la última versión del trabajo y su aprobación.