

## Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

Jean-Tron Guadalupe,\* Ortega-Ponce Fabiola,\* Islas-García David\*

\* Centro Neurológico del Centro Médico ABC, Ciudad de México, D.F., México.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) se presenta por defectos en los cuales se produce un acúmulo de esfingomielina, que puede deberse a dos factores: un defecto en la enzima esfingomielinasa en los tipos A y B o debido a un defecto en el transporte de colesterol intracelular en el tipo C.<sup>1</sup> La ENP fue descrita por primera vez en 1914 por Albert Niemann<sup>2</sup> y posteriormente en 1926 por Ludwig Pick.<sup>3</sup> En el año 1958 Crocker y Farber<sup>4</sup> realizan la revisión más extensa para la época de pacientes con ENP, seguido de la primera clasificación en 4 subgrupos (A, B, C y D) en 1961.<sup>5</sup>

A la fecha se han reconocido los siguientes tipos principales: A: forma neuropática aguda, B: forma visceral, C: forma neuropática crónica, D: variante de Nueva Escocia y E: forma del adulto. La ENP puede

clasificarse a su vez en dos categorías en base a su fisiopatología:

1. Deficiencia primaria de esfingomielinasa, que incluye los tipos A y B.
2. Defectos en la esterificación y transporte intracelular de lipoproteínas de baja densidad (LDL) derivadas del colesterol que da lugar a la acumulación de su forma no esterificada (tipos C y D).

Posterior al reconocimiento de la fisiopatología, han sido descritos dos genes que se encuentran implicados en la génesis de esta patología: NCP1 y NCP2, el primero localizado en el cromosoma 18q11 se relaciona con 95% de los pacientes con ENP-tipo C y, el segundo, localizado en el cromosoma 14q24.3 de presentación rara.<sup>6,9</sup>

La ENP se caracteriza clínicamente por degeneración progresiva del Sistema Nervioso Central (SNC) y acumu-

### RESUMEN

La enfermedad de Niemann-Pick es un padecimiento autosómico recesivo, caracterizado por un defecto en el metabolismo lipídico y su almacenamiento a nivel lisosomal cuya etiología es relacionada con mutaciones específicas en los genes NCP1 y NCP2, que producen acumulación de colesterol no esterificado y esfingolípidos en los lisosomas. Debido a que los estudios de laboratorio e imagen estándar suelen aparecer normales, el diagnóstico se debe sospechar por medio de las manifestaciones clínicas. Es propio de este padecimiento la heterogeneidad clínica, sin embargo, algunas manifestaciones incluyen: ataxia, disartria, disfagia y deterioro cognitivo. Hasta la fecha no se cuenta con un tratamiento específico o modificador de la enfermedad, razón por la que su manejo se limita al alivio sintomático y paliativo. En el presente artículo se expone el caso de un paciente cuya sintomatología, principalmente con curso progresivo de cataplejía y síndrome extrapiramidal concordaron con el tipo C de Niemann-Pick, corroborado con estudio de neuroimagen, electroencefalograma y aspirado de médula ósea.

**Palabras clave:** Ataxia, cataplejía, distonía, enfermedad de Niemann-Pick.

### Niemann-Pick type C disease: Case report and literature review

#### ABSTRACT

*Niemann-Pick disease is an autosomal recessive disorder characterized by a defect in lipid metabolism and lysosomal storage level, whose etiology is related to specific mutations in genes NCP1 and NCP2, producing the accumulation of unesterified cholesterol and sphingolipids in the lysosomes. Because laboratory studies and standard image often appear normal, the diagnosis should be suspected based on clinical manifestations. It is characteristic of this disease the clinical heterogeneity, although some characteristics include ataxia, dysarthria, dysphagia and cognitive impairment. To date there is no specific treatment or disease-modifying therapy, and therefore, the management is limited to symptomatic relief and palliative care. This article describes the case of a patient whose symptoms, mainly progressive cataplexy and extrapyramidal syndrome, were consistent with Niemann-Pick type C, confirmed by neuroimaging, electroencephalogram and neuropathology.*

**Key words:** Ataxia, cataplexy, dystonia, Niemann-Pick disease.

lación visceral de colesterol y esfingomielina. La infiltración de células espumosas y visceromegalia son características comunes en todas las formas, pero el involucro neurológico sólo ocurre en los tipos A y C, no en el B.<sup>10,11</sup>

A continuación se presenta el caso de un paciente en quien la clínica compatible y estudios complementarios llevan al diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

## REPORTE DE CASO

Niño de cinco años de edad, caucásico, atendido en el Children's Medical Center, Dallas, Tx, para evaluación multidisciplinaria de síndrome extrapiramidal, con una evolución progresiva de 2-3 años. Producto de embarazo controlado de madre con hábito tabáquico activo durante gestación. Nacido a término. Obtenido por medio de parto eutócico. Ictericia neonatal, tratada con fototerapia sin complicaciones posteriores. Antecedente familiar de pariente en segundo grado fallecido alrededor de los 20 años por causa desconocida. Se niega consanguinidad. Sin más datos relevantes para el padecimiento. Desarrollo neurológico aparentemente normal hasta antes de los dos años. Sonrisa social a los dos meses, sedestación a los siete meses, bipedestación a los 13 meses. Antecedente personal patológico de otitis media recurrente. Comienza a la edad de dos años con hipotonía en ambos brazos, unos meses después a la edad de tres años se le agrega marcha en puntas (debido a una imposibilidad de efectuar una flexión dorsal del pie). A la edad de cuatro años dan inicio episodios de cataplejía, pérdida del tono muscular, desregulación entre los límites de sueño y vigilia manifestados por ataques de caída o falla del sostén cefálico, sin pérdida de la conciencia, estos episodios tienen una duración de 10 a 15 segundos y son desencadenados en un inicio por situaciones emocionales y posteriormente sin causa aparente. A los cinco años pierde significativamente la coordinación motora y desarrolla una marcha con plano de sustentación amplio, disartria, temblores cinéticos, astenia y adinamia, somnolencia diurna excesiva, disfagia, constipación, regresión de la interacción social e incremento de los ataques de cataplejía. Exploración física: peso de 20.8 kg y perímetro cefálico de 52.5 cm. Al examen neurológico: lenguaje disártrico, articula palabras simples, parálisis de la mirada vertical, distonía, dismetría bilateral y marcha atáxica. Resto de exploración física sin alteraciones. Se le realizan exámenes complementarios: RMN normal. LCR: glucosa 53 mg/dL, proteínas 27, células 1, ácido láctico 1-2, piruvato 0.052. Pruebas de función hepática:

ALT 30, AST 103, aldolasa 8.5, alfa fosfoquinasa 172, CPK 46. Aspirado de médula ósea con presencia de células espumosas (Figura 1). Electroencefalografía: durante el EEG en vigilia el paciente presenta adecuado gradiente antero-posterior y un ritmo de fondo de 7 Hz, a los seis segundos este ritmo de fondo es interrumpido abruptamente por actividad teta-delta difusa y pérdida del gradiente anteroposterior, que asemeja trazo en fase III de sueño o sueño de ondas lentas (Figura 2). Al terminar el evento de hipotonía el trazo recupera el ritmo de fondo y en gradiente anteroposterior característicos del trazo en vigilia (Figura 3). Lo anterior quiere decir que son eventos de cataplejía, no de naturaleza epiléptica (Figura 4). Posterior al análisis de la sintomatología neurológica, asociado a la exploración y estudios complementarios se integra el diagnóstico de Niemann-Pick tipo C. Se inició tratamiento con

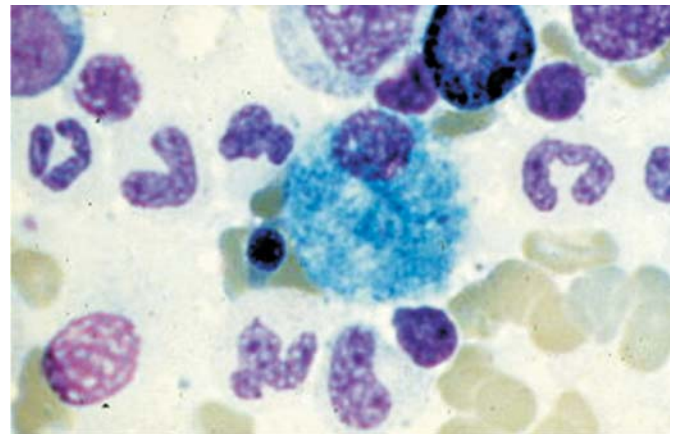


Figura 1. Células espumosas en aspirado de médula ósea.

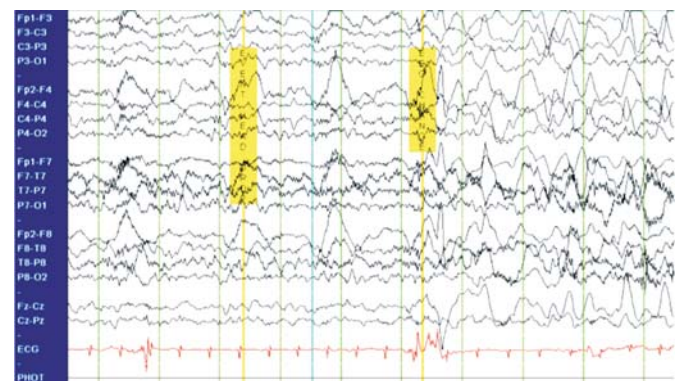


Figura 2. EEG durante evento de cataplejía. Se observa adecuado ritmo de fondo, interrumpido abruptamente por actividad teta-delta difusa y pérdida de gradiente anteroposterior.

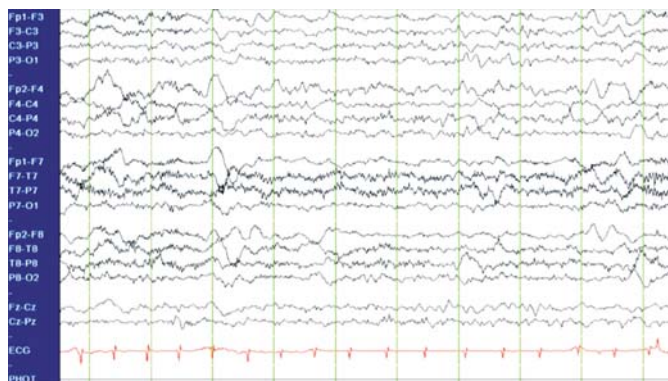


Figura 3. EEG al término del evento hipotónico, el trazo recupera el ritmo de fondo y el gradiente anteroposterior característicos del trazo en vigilia.

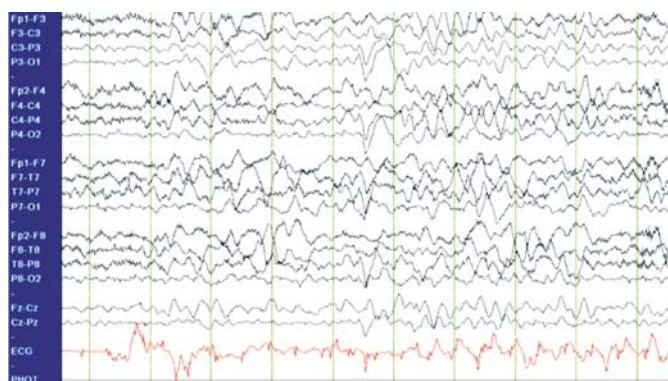


Figura 4. EEG interictal. Trazo en el que se observan brotes de ondas delta difusas sin actividad epileptiforme.

modafinil para la cataplejía, así como plan de terapia de rehabilitación.

## DISCUSIÓN

La ENP tipo C es una enfermedad autosómica recesiva,<sup>12</sup> caracterizada por secuestro lisosomal de lipoproteínas de baja densidad (LDL), esfingosina y glucoesfingolípidos en el aparato de golgi, acompañado por tráfico intracelular lipídico defectuoso.<sup>13,14</sup> Presenta un amplio espectro de manifestaciones con involucro visceral y neurológico progresivo.<sup>15</sup> La esterificación tardía de colesterol exógeno y acumulación de colesterol no esterificado en lisosomas son la base del diagnóstico bioquímico.<sup>16</sup> Esta alteración en la homeostasis del colesterol afecta particularmente las células del cerebro, hígado y bazo, el espectro clínico es polimórfico, con edad de presentación variable. Las manifestaciones iniciales pueden ser hepáticas,

neurológicas o psiquiátricas.<sup>17-19</sup> La presentación clínica clásica incluye: ataxia, disartria, disfagia, demencia progresiva y alteraciones visuales.<sup>20</sup> Con frecuencia se asocia a falla hepática en edades tempranas,<sup>21</sup> como en el presente caso, que al nacimiento manifestó ictericia que se trata con fototerapia, la literatura consultada menciona que en un tercio de los casos se observa ictericia neonatal que se autolimita la mayoría de las ocasiones, sin embargo, de 10 a 15% progresan a falla hepática fulminante, lo cual no sucede en el paciente presentado, se ha reportado también hepatoesplenomegalia sin ictericia y en la biopsia hepática fibrosis que puede progresar a cirrosis.<sup>22, 23</sup>

Las manifestaciones neurológicas se caracterizan por retraso en el desarrollo, hipotonía central, pérdida de las habilidades motoras adquiridas, regresión cognitiva, espasticidad, involucro piramidal y ataxia.<sup>24</sup> La epilepsia es poco común. Los problemas de la marcha, cataplejía, retraso del lenguaje que presenta el paciente estudiado, son manifestaciones ampliamente descritas en esta enfermedad. La desregulación sueño-vigilia que es manifestada por el paciente estudiado como cataplejía con o sin narcolepsia típicamente inducida por la risa se observa en un tercio de los pacientes.<sup>25</sup> El desvío de la mirada condicionado por parálisis supranuclear con pérdida de los movimientos sacádicos voluntarios, defectos de los movimientos supranucleares verticales y horizontales también han sido reportados.<sup>26,27</sup> La característica típica de parálisis de la mirada vertical con relativa conservación de los movimientos horizontales se debe a pérdida neuronal severa en el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial y menor degeneración en la formación reticular paramedial pontina.<sup>28</sup> Este patrón caracterizado por manifestaciones sistémicas tales como falla hepática temprana e involucro neurológico posterior se asocian a que los cambios en glicolípidos en el cerebro ocurren semanas previas al nacimiento, en contraste con los cambios tempranos prenatales observados en órganos no neuronales.<sup>29</sup> Dentro de los estudios complementarios se recomienda videofluoroscopia de rutina para evaluar el progreso de la disfagia, que se asocia a pronóstico neurológico.<sup>30</sup> La ENP tipo C se debe sospechar en pacientes con ascitis fetal o enfermedad hepática neonatal, asociada o no a crisis convulsivas e involucro pulmonar, hepatoesplenomegalia, hipotonía progresiva, parálisis de la mirada vertical seguida de ataxia progresiva, disartria, distonía, crisis convulsivas, cataplejía en algunos casos y sintomatología de corte psiquiátrico de inicio en la adolescencia o edad adulta. El diagnóstico molecular se puede realizar por medio de la demostración de

actividad de esfingomielinasa por medio de amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas en pacientes con riesgo de descendencia afectada,<sup>31-34</sup> biopsia de piel y conjuntiva<sup>35,36</sup> y análisis genético.<sup>37</sup> La progresión es continua, el pronóstico es variable y depende en gran medida del inicio del compromiso neurológico. La escala de discapacidad es una herramienta útil para evaluar el progreso de la enfermedad.<sup>38</sup> El tratamiento es sintomático e individualizado, ya que no existe un tratamiento específico que modifique el curso de la enfermedad. Se ha reportado el uso de clomipramina, protiptilina y modafinil para la cataplejía,<sup>39-41</sup> medidas generales como fisioterapia para la espasticidad y se encuentra a su vez en estudio el uso de miglustat para el control de la disfgia.<sup>42</sup>

## CONCLUSIONES

La ENP tipo C es un desorden neurovisceral mortal, con edad de presentación variable, siendo de suma importancia la detección oportuna por medio de la investigación clínica y exploración física completa con énfasis en la exploración neurológica, con el fin de modular las manifestaciones, ya que no se cuenta con tratamiento específico. Se busca retardar la evolución por medio del tratamiento sintomático, fisioterapia y consejería. El pronóstico resulta menos devastador entre más temprana sea la intervención.

## REFERENCIAS

- Edwin H Kolodny. Niemann-Pick disease. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 48-52.
- Niemann, A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrbuch für Kinderheilkunde. Neue Folge* 1914; 79: 1-10.
- Pick L. Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Krankheiten (die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhypoplasie der Milz). *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* 1926; 29: 519-627.
- Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of 18 patients. *Medicine* 1958; 37: 1-98.
- Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem* 1961; 7: 69.
- Steinberg SJ, Mondal D, Fensom AH. Co-cultivation of Niemann-Pick disease type C fibroblasts belonging to complementation groups a and b stimulates LDL-derived cholesterol esterification. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 9769-74.
- Sévin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 2007; 130: 120-33.
- Sun X, Marks DL, Park WD, Wheatley CL, Puri V, O'Brien JF, et al. Niemann-Pick C variant detection by altered sphingolipid trafficking and correlation with mutations within a specific domain of NPC1. *Am J Hum Genet* 2001; 6: 1361-72.
- Gondre-Lewis MC, McGlynn R, Walkley SU. Cholesterol accumulation in NPC1-deficient neurons is ganglioside dependent. *Curr Biol* 2003; 13: 1324-9.
- Fink JK, Filling-Katz MR, Sokol J, Cogan DG, Pikus A, Sonies B, et al. Clinical spectrum of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 1989; 39: 1040-9.
- Liscum L. Niemann-Pick type C mutations cause lipid traffic jam. *Traffic* 2000; 3: 218-25.
- Spence MW, Callahan JW. Sphingomyelin-cholesterol lipidoses: the Niemann-Pick group of diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 6th. Ed. McGraw-Hill; 1989, p. 1655-76.
- Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J of Med Gen Part A* 2009; 149A: 446-50.
- Vanier MT. Lipid Changes in Niemann-Pick Disease Type C Brain: Personal Experience and Review of the Literature. *Neurochemical Research* 1999; 24(4): 481-9.
- Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, Carstea ED, Neufeld EB, Blanchette-Mackie EJ, Pentchev PG, Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Vale D (ed.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th. Ed. McGraw Hill; 2001, p. 3611-34.
- Roff CF, Goldin E, Comly ME, Blanchette-Mackie J, Cooney A, Brady RO, Pentchev PG. Niemann-Pick type-C disease: Deficient intracellular transport of exogenously derived cholesterol. *Am J Med Gen* 1992; 42: 593-8.
- Sandu S, Jackowski-D, et al. Niemann-Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2009; 9: 583-5.
- Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, Harris S, Heptinstall L, Church H, Cooper A, et al. Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 491-500.
- Walterfang M, Kornberg A, Adams S, Fietz M, Velakoulis D. Post-ictal psychosis in adolescent Niemann-Pick disease type C. *J Inher Metab Dis* 2010. [Epub ahead of print].
- Greer WL, Donson MJ, Girouard GS, Byers DM, Riddell DC, Neumann PE. Mutations in NPC1 highlight a conserved NPC1-specific cysteine-rich domain. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1252-60.
- Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M, Meiner V, Bargal R, Sury V, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A* 2009; 149: 446-50.
- Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, et al. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr* 1993; 123: 242-7.
- El-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 195-202.
- Oyama K, Takahashi T, Shoji Y, et al. Niemann-Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 263-7.
- Smit LS, Lammers GJ, Catsman-Berreoets CE. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 82-4.
- Taylor D, Hoyt C. *Pediatric ophthalmology and strabismus*. 3rd. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- Garbutt S, Harris C. Abnormal vertical optokinetic nystagmus in infants and children. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 451-5.
- Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Büttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039: 436-45.
- Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res* 1999; 24: 481-9.
- Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet* 2011; 155: 540-7.
- Gal AE, Brady RO, Hibbert SR, Pentchev PG. A practical chromogenic procedure for the detection of homozygotes and heterozygous carriers of Niemann-Pick disease. *N Engl J Med* 1975; 293: 632-6.
- Wenger DA, Wharton C, Sattler M, Clark C, Scriver CR. Niemann-pick disease: Prenatal diagnoses and studies of sphingomyelinase activities. *Am J Med Genet* 1978; 2: 345-56.
- Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, Mandon G, Boué J, Choiset A, et al. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick type C disease: current strategy from an experience of 37 pregnancies at risk. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 111-22.
- Harzer K, Schlote W, Peiffer J, Benz HU, Anzil AP. Neurovisceral lipidosis compatible with Niemann-Pick disease type C: morphological and biochemical studies of a late infantile case and enzyme and lipid assays in a prenatal case of the same family. *Acta Neuropathol* 1978; 43: 97-104.
- Boustany RN, Kaye E, Alroy J. Ultrastructural findings in skin from patients with Niemann-Pick disease, type C. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 177-83.

36. Arsénio-Nunes ML, Goutières F. Morphological diagnosis of Niemann-Pick disease type C by skin and conjunctival biopsies. *Acta Neuropathol Suppl* 1981; 7: 204-7.
37. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn* 2002; 22: 630-2.
38. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M, Hwu WL, Korenke GC, Bembi B, Luzy C, et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98: 250-4.
39. Shapiro WR. Treatment of Cataplexy with Clomipramine. *Archives of Neurology* 1975; 32: 653-6.
40. Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1980; 43: 171-4.
41. Houghton WC, Scammell TE, Thorpy M. Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Medicine Reviews* 2004; 8: 355-66.
42. Fecarotta S, Amirano M, Romano A, Della Casa R, Bruschini D, Astarita L, et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 540-7.



**Correspondencia:** Dra. Guadalupe Jean-Tron.  
Centro Neurológico Centro Médico ABC, Av. Carlos Graef 154, Sta Fe,  
Cuajimalpa, Ciudad de México.  
Correo electrónico: jeanlupita@yahoo.com

*Artículo recibido: Enero 11, 2012.*

*Artículo aceptado: Mayo 7, 2012.*