

Caracterización clínica-epidemiológica de la enfermedad de Niemann-Pick

Clinical-epidemiological characterization of Niemann-Pick disease

Adonis Jesús Quintero García ¹ <https://orcid.org/0009-0009-2744-7412>

Elena Nancy Rodríguez Marrero ¹ <https://orcid.org/0009-0005-8039-9596>

¹Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

***Autor para la correspondencia. Correo electrónico:** adonisquintero53@gmail.com

Recibido: 27/08/2023.

Aprobado: 20/01/2023.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Niemann Pick es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva producida por errores innatos del metabolismo. Existen más de 50 enfermedades producidas por depósito lisosomal y se estima que en el mundo la prevalencia es de un caso por cada 5 000 a 7 700 nacidos vivos.

Objetivo: Caracterizar clínica y terapéutica la enfermedad de Niemann-Pick.

Métodos: Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos en las bases de datos electrónicas Scielo, PubMed y Google Académico. Se utilizaron 19 citas, para la realización de la revisión bibliográfica, el 80% de los últimos 5 años.

Desarrollo: El cuadro clínico con mayor frecuencia es el deterioro cognitivo con manifestaciones neurológicas como la demencia y signo inicial la hepatomegalia. Sus formas de manifestación varían en cuanto a su clasificación (A, B, C).

Conclusiones: Existen métodos específicos para el diagnóstico. Estudios moleculares permiten identificar la forma clínica correspondiente. No existe tratamiento para curar la enfermedad, solo se indica para tratar los síntomas.

Palabras clave: enfermedad de Niemann-Pick, esfingomielin, hepatomegalia, lisosomas

ABSTRACT

Introduction: Niemann Pick Disease is an autosomal recessive hereditary disease caused by inborn errors of metabolism. There are more than 50 diseases produced by lysosomal deposits and it is estimated that the prevalence worldwide is one case per 5,000 to 7,700 live births.

Objective: To clinically and therapeutically characterize Niemann-Pick disease.

Methods: An electronic search of scientific articles was carried out in the electronic databases Scielo, PubMed and Google Scholar. Nineteen citations were used for the literature review, 80% from the last 5 years.

Development: The most frequent clinical picture is cognitive impairment with neurological manifestations such as dementia and initial sign of hepatomegaly. Its forms of manifestation vary in terms of classification (A, B, C).

Conclusions: Specific methods exist for diagnosis. Molecular studies allow the identification of the corresponding clinical form. There is no treatment to cure the disease, it is only indicated to treat the symptoms.

Keywords: Niemann-Pick disease, sphingomyelin, hepatomegaly, lysosomes

Introducción

En el mundo existen millones de personas afectadas por diversas enfermedades. Generalmente un gran número de ellas se debe a determinados factores de riesgo que inciden sobre el individuo. (1) De esta forma se afectan los sistemas del cuerpo humano. Es común, al estudiar poblaciones encontrar un elevado índice de morbilidad.⁽²⁾

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) se encuentran dentro de este; asociados a ella se identifican los accidentes isquémicos, vasculares, las enfermedades genéticas, entre otras. Dentro de estos podemos encontrar las demencias.⁽³⁾

Muchos autores confirman que la Enfermedad de Alzheimer contiene el mayor número de pacientes afectados y que, los accidentes más comunes son los de origen isquémico. Sin embargo, no se puede dejar de estudiar aquellas enfermedades que a pesar de no ser tan comunes, afectan de igual forma a un pequeño número de personas. Se habla acerca de las demencias que se denominan como "raras" o "inusuales"; por citar ejemplos, están las demencias de los cuerpos de Lewy, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Niemann Pick.⁽⁴⁾

La enfermedad de Niemann Pick es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se caracteriza por tener tres formas clínicas con manifestaciones específicas, que afecta principalmente al cerebro y se produce en pacientes pediátricos.⁽⁵⁾

Se debe a errores innatos del metabolismo producido por la deficiencia de enzimas, en este caso la esfingomielinasa.⁽⁶⁾

Esta enfermedad se describió por primera vez en 1914 por el pediatra alemán Albert Niemann en niños de origen judío, en 1927 Ludwig Pick ya como una entidad propia diferenciada de otras enfermedades, como la enfermedad de Gaucher. En 1961, Crocker los diferenció en cuatro tipos: A, B, C y D. El investigador Brady en 1966 aisló la enzima lisosomal esfingomielinasa, cuyo déficit produce los tipos A y B. Los tipos C y D tienen como causa un defecto en el transporte intracelular del colesterol que se acumula en su forma libre sin esterificar.⁽⁷⁾

Existen más de 50 enfermedades producidas por depósito lisosomal y se estima que en el mundo la prevalencia es de un caso por cada 5 000 a 7 700 nacidos vivos.⁽⁸⁾ Niemann Pick tipo A está presente en todas las razas, la prevalencia global es de 1:250,000 recién nacidos vivos, sin embargo, la incidencia es mayor entre los judíos Ashkenazi.⁽⁹⁾

La forma clínica tipo B se estima a 1:80,000 en todas las etnias; además aparece más tardíamente y es menos grave con respecto a la tipo A. Niemann Pick C (NPC) presenta una

incidencia de 1:120000 nacidos vivos, se presenta como una afectación neurológica degenerativa con menor afectación hepática.⁽¹⁰⁾

En el mundo se estiman que viven 50 millones de personas con demencia. Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos de origen genético, son denominadas enfermedades raras, por su baja prevalencia en la población mundial. Se estima que aproximadamente 6 millones de personas padecen alguna enfermedad rara en México. (8)

En Cuba se estiman en 170 mil las personas con demencia (1,2% de la población cubana), con una proyección de incremento a 260 mil en el 2030 y 520 mil en el 2050.⁽¹¹⁾

Se considera que con el desarrollo de las nuevas tecnologías en nuestro país las enfermedades genéticas se detectan tempranamente en la vida prenatal, por ser la enfermedad de Niemann Pick inusual, se propone como objetivo caracterizar clínica y terapéutica la enfermedad.

Métodos

Se realizó una búsqueda electrónica de artículos científicos relevantes en las bases de datos de Scielo, PubMed y Google Académico mediante el uso de operadores booleanos. Se revisaron un total de 27 artículos de las cuales se excluyeron 8 referencias por no tener información relacionada con el tema. Se utilizaron 19 citas, de las cuales el 80% corresponde a los últimos 5 años para la realización de la revisión bibliográfica. Para el desarrollo del presente artículo se tuvo en cuenta los métodos científicos de recolección de la información.

Desarrollo

Los errores innatos del metabolismo son procesos complejos que involucran muchos cambios en el cuerpo.⁽⁶⁾ Las enfermedades de almacenamiento lisosomal son además trastornos hereditarios. El almacenamiento de esfingomielina, colesterol y otros lípidos propician la aparición de un amplio espectro de manifestaciones clínicas sin dejar de mencionar el marcado deterioro cognitivo.⁽⁸⁾

Los lisosomas son orgánulos celulares que tienen como función la degradación de moléculas. Si se produce un defecto genético en cualquiera de las estructuras que forman el lisosoma, ocurrirá un funcionamiento anómalo por la incapacidad de degradar las macromoléculas. Como resultado se acumularán en el lisosoma formando inclusiones intracelulares.⁽¹²⁾

Por lo tanto, la esfingomielina es una estructura importante presente en las membranas celulares que además son fosfolípidos que recubren las vainas de mielina.⁽¹²⁾ En esta enfermedad gran cantidad de lipidos de almacenan en varios órganos internos como el cerebro, hígado, bazo, entre otros; de ahí su clasificación.⁽¹³⁾

Formas clínicas

Niemann Pick tipo A (NPA) es la forma más común y puede estar presente en el 75% de los casos. Esta variedad es detectada desde los primeros años de vida. Es frecuente que los pacientes afectados cursen con hepatomegalia. La afectación del sistema nervioso se manifiesta como un deterioro temprano de la función motora en los primeros meses de vida, por regresión del neurodesarrollo.⁽⁹⁾

Algunos pueden llegar a sentarse y pocos a gatear. La degeneración de la función neurológica trae consigo la muerte en los primeros 2 a 3 años de vida. Además, los trastornos en la succión-deglución dificultan la alimentación, lo cual favorece las microaspiraciones.⁽⁹⁾

En la enfermedad de Niemann Pick tipo B el índice de supervivencia es mayor, Zarco et al. (14) expresan que en este caso hay mayor actividad de la esfingomielinasa con respecto a NPA. Esta entidad es detectada en edades tempranas de la adolescencia y el signo característico es la hepatomegalia. Puede manifestarse de forma grave y llegar a producir hepatitis o fibrosis hepática.⁽¹⁴⁾

Zarco et al.⁽⁹⁾, en un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de México se analizaron 12 casos de la enfermedad de Niemann-Pick A y se arribó a la conclusión que el curso de la enfermedad es similar entre los afectados, el primer signo clínico que se identifica es la hepatoesplenomegalia. Se presentan asintomáticos los primeros 4 meses de vida,

pero luego comienzan un proceso neurodegenerativo que conduce a la muerte antes de los 3 años.⁽⁹⁾

Al compararlo con el estudio de casos del centro de investigación en España, plantea que recientemente se identifican formas atípicas de la enfermedad con un comienzo tardío y de mediana gravedad con un avance lento de las manifestaciones neurológicas y visceral.⁽¹⁵⁾

Tal es el caso de una niña de 5 años de edad sin antecedentes de salud familiar que luego de un cuadro clínico complejo, se identificó infiltración pulmonar desarrollando insuficiencia respiratoria por obstrucción nasal por hipertrofia adenoidea. Se demostró que el sangrado abundante con signos de agravamiento es un indicio de NPB y puede marcar el inicio de la enfermedad.⁽¹⁵⁾

Al tener en cuenta lo anterior, Pérez ⁽⁸⁾ expresa que esta enfermedad al igual que la neurofibromatosis, la enfermedad de Gaucher, la disqueratoris congénita, la esclerosis tuberosa, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y otras entidades, pueden cursar con neumonía intersticial familiar.

Niemann Pick C (NPC) es una enfermedad que se caracteriza por un déficit en el transporte intracelular de colesterol no esterificado, que ocurre a causa de la acumulación de glucoesfingolípidos en los lisosomas.⁽¹⁶⁾ Presenta un mecanismo fisiopatológico distinto a los tipos A y B.⁽¹⁷⁾ Es causado por mutaciones patogénicas en los genes NPC1 o NPC2.⁽¹⁰⁾

Las formas clínicas más frecuentes son los síntomas neurológicos y psiquiátricos. Resulta oportuno destacar que la hipotonía y el retraso global del desarrollo, con ataxia, disartria, disfagia y, en algunos casos, epilepsia y movimientos anormales; son signos tempranos en los jóvenes.⁽¹⁸⁾

En este mismo orden y dirección, en la infancia tardía y la adolescencia se evidencian signos específicos que pueden dar lugar al diagnóstico como la parálisis supranuclear vertical de la mirada (PSVM) y la cataplexia gelástica. Sin embargo, en la vida adulta los indicios de la enfermedad son la demencia temprana y los trastornos psiquiátricos asociados con otros signos neurológicos.⁽¹⁸⁾

De acuerdo a las consideraciones anteriores, los autores de este trabajo consideran que el cuadro clínico que con mayor frecuencia se observa en la ENP es el deterioro cognitivo con manifestaciones neurológicas como la demencia y como signo inicial la hepatomegalia.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico se necesita demostrar la ausencia de esfingomielina ácida. En el caso de los tipos A y B, en el hígado, los hepatocitos y las células de Kupffer acumulan diversos metabolitos en forma diferencial, como en la enfermedad de Niemann Pick, que se acumulan en ambos tipos celulares.⁽¹⁹⁾

Según la teoría, De la Rosa⁽¹⁹⁾ en su estudio de biopsias hepáticas expresa que las células espumosas son características de la enfermedad de Niemann-Pick, se deben a macrófagos aumentados de tamaño con citoplasma distendido por vacuolas que contienen esfingomielina y colesterol, presentes en bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, pulmones y tubo digestivo.

El hígado aumenta su tamaño por la esfingomielina y colesterol que se acumulan dentro de los lisosomas de las células de Kupffer y de hepatocitos. En la NPA, el órgano más afectado es el cerebro.⁽¹⁹⁾

Resulta oportuno señalar que las manchas rojo cereza suceden por acumulación de lípidos en células ganglionares de la retina, las cuales se tornan pálidas y hacen que los vasos sanguíneos resalten en el centro de la fovea; lo cual se representa en el 50% de los casos de la variante A.⁽¹⁹⁾ Pardo Hechevarría y Pardo Román et al.^(10,11,12,13,14,15) abordan sobre el diagnóstico bioquímico en NPB y NPC por las mutaciones genéticas procedentes de los genes que codifican el metabolismo de la esfingomielina ácida y el colesterol respectivamente. Se utilizó el ensayo fluorimétrico y se empleó como sustrato el 6-hexadecanoilamino-4- metilumbeliferil fosforilcolina. Además de la determinación de otros biomarcadores: actividad de la quitotriosidasa (QT) mediante ensayo fluorimétrico empleando 4-metilumbeliferil -D-N,N,N-triacetilquitotriosido como sustrato.

A través del estudio de la fisiopatogenia de la enfermedad, actualmente se utilizan determinados métodos bioquímicos para su identificación como son: secuenciación Sanger, ácidos biliares (colenoicos), secuenciación del ARN mensajero (RNAseq) basado en NGS, amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples, lisoesfingolípidos: lisoesfingomielina (Lyso-SM) y lisoesfingomielina-509 (Lyso-SM-509).⁽¹⁸⁾

En otros casos, se estudiaron varios pacientes con sospecha de NPC donde se estableció el diagnóstico a partir de cultivos de fibroblastos procedentes de biopsias de piel. No obstante, hubo dificultad para la adhesión y proliferación; ya que los fibroblastos cultivados de pacientes afectados presentaron cambios morfológicos inducidos por lisis celular como consecuencia del depósito de colesterol.⁽¹⁰⁾

Tratamiento

Actualmente no se cuenta con tratamiento curativo o de mantenimiento para esta enfermedad; se están realizando varias investigaciones sobre su curación. Resulta oportuno conocer que el tratamiento es solo sintomático y con asesoría genética a las familias.⁽⁶⁾

En algunos casos se puede realizar, según investigadores, trasplante de células hematopoyéticas que resultan beneficiosas siempre y cuando se establezca un diagnóstico temprano y no exista afectación pulmonar ni hepática.⁽¹⁴⁾

No se debe realizar tratamiento a aquellos pacientes con deterioro neurológico avanzado y con evolución desfavorable. Para ello se aplican test de evaluación neurocognitivo mediante escalas donde se evalúan el neurodesarrollo, memoria, evaluación auditiva, entre otros.⁽¹⁸⁾

El fármaco miglustat resultó eficaz para mejorar los movimientos oculares de NPC, también se encuentra el arimoclomol y 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina (HPbCD).⁽¹⁸⁾

Conclusiones

La enfermedad de Niemann-Pick es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se incluye dentro de las demencias raras. Su cuadro clínico se caracteriza por una demencia rápidamente progresiva y hepatomegalia; sus formas de manifestación varían en cuanto a su

clasificación (A, B, C). El diagnóstico se establece al determinar la ausencia de la enzima esfingomielinasa además de otras pruebas moleculares, genéticas y biopsias de acuerdo al tipo. No existe tratamiento para esta condición, aún se realizan investigaciones para determinar una cura. Solo se realiza tratamiento sintomático cuando no presenta un agravamiento de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Campuzano Cortina S, Gómez Ruiz I, Suárez Escudero JC. Deterioro cognitivo de origen vascular y demencia vascular esporádica: revisión narrativa de tema basada en la evidencia. Acta Neurol Colomb. 2022[citado 20/08/2023];38(3):172-182. Disponible en: <https://www.actaneurologica.com/index.php/anc/article/download/1123/549>
2. Morales Ruiz M, Hernández Abad LG, González Marrero I. Uso de antihipertensivos en la prevención del deterioro cognitivo y demencias. Revisión. Majorensis. [Internet]. 2021 [citado 20/08/23]; 17: 22-27. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Luis-Garcia-Hernandez-Abad/publication/351359249_Uso_de_antihipertensivos_en_la_preencion_del_deterioro_cognitivo_y_demencias_Revision/links/609417ada6fdccaebd11cd24/Uso-de-antihipertensivos-en-la-preencion-del-deterioro-cognitivo-y-demencias-Revision.pdf
3. Custodio N, Montesinos R, Cruzado L, Alva Díaz C, Failoc Rojas VE, Celis V, et al .Estudio comparativo de la capacidad denominativa y la memoria episódica de los pacientes con demencia degenerativa. Rev Colomb Psiquiatr. 2022 [citado 20/08/2023];51(1):8-16. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-articulo-estudio-comparativo-capacidad-denominativa-memoria-S0034745020300834>

4. Serdomas.es. Demencias inusuales. Madrid, España: Serdomas.es;28/03/2017[citado 22/02/2023]. Disponible en: <https://www.serdomas.es/demencias-inusuales/>

5. Giner Ayala A, Angaroni C, Oropeza G, Dodelson de Kremer R, Martinez LD. Investigación clínica, bioquímica y molecular para la identificación y caracterización de pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.2019[citado 23/08/2023]; 76(Supl). Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/26165>

6. Duarte Ortíz AM, Oliva EM, Retana Albanés RA. Caracterización clínica y de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick. Rev Acad Cunz.2019 [citado 20/02/2023];2(1):11-20. Disponible en: <https://www.revistacunzac.com/index.php/revista/article/view/7>.

7. Navarrete Morales DR, Vargas Quevedo E, Santillán Hernández Y. Caracterización clínica y genética de pacientes pediátricos con enfermedades lisosomales: experiencia en un hospital de tercer nivel en México. Rev Esp Méd Quir.2020 [citado 23/10/2023];25:7-14. Disponible en: https://www.remq-issste.com/files/remq_20_25_1_007-014.pdf

8. Duarte Ortíz AM, Oliva EM, Retana Albanés RA. Caracterización clínica y de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick. Rev Acad Cunz.2019[citado 20/08/2023];2(1):11-20. Disponible en: <https://www.revistacunzac.com/index.php/revista/article/view/7>

9. Pardo Echeverría LC, Arrieta Violet LA, Seabra Souza FT. Diagnóstico bioquímico positivo en pacientes con sospecha clínica de Niemann Pick C. Ciencia Desarrollo.2016 [citado 23/08/23]; 7(2): 31-41. Disponible en:

https://revistas.uptc.edu.co/index.php/ciencia_en_desarrollo/article/download/4118/4599/13250

10. Llibre Rodriguez JJ. Prevención del deterioro cognitivo y las demencias: un enfoque del curso de vida. Rev Inf Cient.2022[citado 02/05/23];101(2 Supl).Disponible en:

<http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3901>

11. Villamandos García D, Santos Lozano A. Enfermedad de Niemann-Pick: un enfoque global.2014[citado 06/01/2023];8(2). Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2014000200003&lng=es

12. Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. Enfermedad de Niemann-Pick. Estados Unidos:NIH;2022.Disponible en:

<https://espanol.ninds.nih.gov/es/trastornos/enfermedad-de-niemann-pick>

13. del Villar Guerra P, Reig C, Irún P, Moreno B, Giraldo P, Cebolla JJ. Nueva mutación asociada con la enfermedad de Niemann-Pick en dos niños españoles: descripción del genotipo, actividad de la esfingomielinasa ácida, fenotipo y revisión. An Pediatr.2020[citado 15/10/23]; 94(5): 327-330. Disponible en:

<https://www.analesdepediatria.org/es-nueva-mutacion-asociada-con-enfermedad-articulo-S1695403320302319?referer=buscador>

14. Ensuncho AE, Robles JR,Chávez JL. Inhibición de la proteína Niemann Pick C1 implicada en la transmisión del virus del Ébola: un estudio de acoplamiento molecular. Inf Tecnol.2020 [citado 04/07/2023];31(4):179-188.Disponible en:

<https://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642020000400179>

15. Accinelli Tanaka R. Enfermedad de Niemann-Pick. Acta Méd Peruana.2014[citado 10/03/2023];31(4):248-248. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172014000400009&lng=es

16.de la Rosa Márquez ES, Ovalle Quiñonez JM. Enfermedad de Niemann-Pick en biopsias hepáticas. Rev Méd (Col Méd Cir Guatem).2020 [citado 20/08/2023];159(2):108-109. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/244>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Financiación

No se recibió financiación para la realización del presente artículo.

Contribución de autoría

AJQG: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción borrador original, supervisión, validación.

ENRM: conceptualización, investigación, metodología, redacción del proyecto, curación de datos, redacción borrador original.