

Introducción

Palabras claves: Esfingomielinasa ácida, Niemann-Pick, Células espumosas, hepatoesplenomegalia, Enfermedad pulmonar intersticial.

La enfermedad de Niemann Pick (NP) es una enfermedad de depósito lisosomal hereditaria autosómica recesiva que se caracteriza por el acúmulo de esfingomielina y lípidos a nivel del sistema reticuloendotelial o el sistema nervioso (SN) (1). El NP Tipo A y Tipo B se asocian a mutaciones del gen SMPD1 (2) y el Tipo C que se produce por mutaciones de los genes NPC1 y NPC2 que producen alteración en el procesamiento celular y el transporte de colesterol intracelular con predominio de síntomas a nivel del sistema nervioso central (3). Las manifestaciones del déficit de actividad de la esfingomielinasa ácida varían de acuerdo al tipo. En cualquiera de sus formas el comportamiento será el de una enfermedad grave, con alta mortalidad en las 2 primeras décadas de la vida y sin tratamiento curativo en la actualidad, lo que prioriza el diagnóstico temprano para realizar manejos de soporte que permitan una mejor calidad de vida de los pacientes y minimizar complicaciones.

El Niemann-Pick tipo A tiene mayor incidencia en poblaciones de judíos Askenazi, el tipo B es un trastorno que afecta distintas poblaciones a nivel mundial con una incidencia aproximada de 1 en 150.000 nacimientos (5, 6).

Reportamos 2 casos de Enfermedad de Niemann-Pick por disminución de la actividad de la esfingomielinasa ácida con diversa evolución de sus síntomas, los cuales no incluyeron manifestaciones neurológicas ni alteración en el desarrollo psicomotor. Hacemos énfasis especial en la importancia de reconocer la enfermedad como parte del abordaje diagnóstico en pacientes pediátricos con hepatoesplenomegalia y enfermedad pulmonar intersticial sin manifestaciones neurológicas.

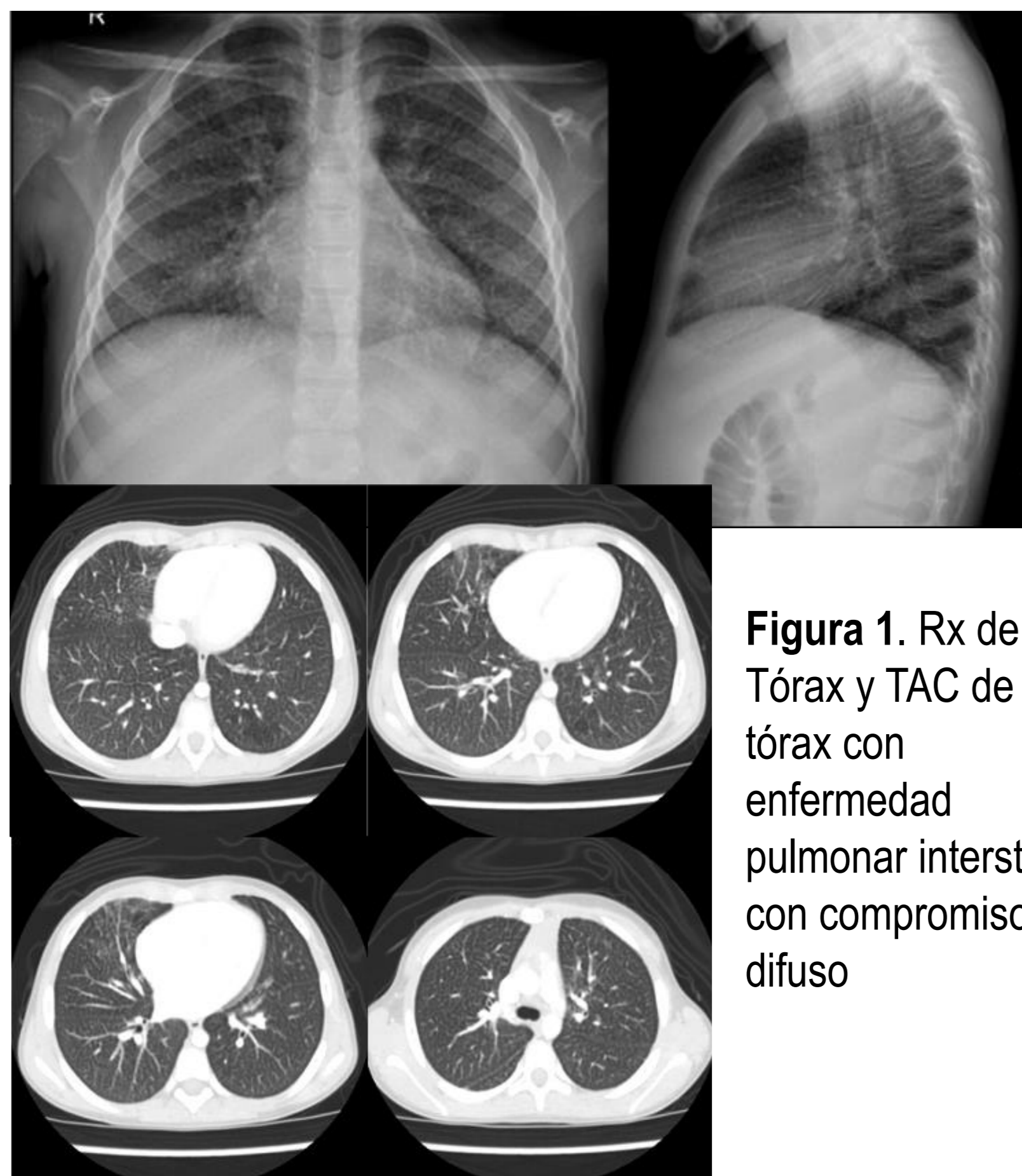


Figura 1. Rx de Tórax y TAC de tórax con enfermedad pulmonar intersticial con compromiso difuso

Descripción del caso

Caso clínico 1

Paciente femenina de 9 años de edad, ingresa remitida de una ciudad del interior del país por cuadro de 8 días de evolución de epistaxis intermitente, síntomas constitucionales, tos y expectoración asociado a pico febril por lo que realizan cuadro hemático con pancitopenia. Antecedente de cuadros leves de infecciones respiratorias de vía aérea superior recurrentes que no ameritaron hospitalizaciones. Talla baja con retraso del crecimiento óseo y hepatomegalia. Tiene antecedente de un primo en 2 grado quien presentó ictericia en los primeros días de vida y posterior fallece a los 20 días sin causa esclarecida. A su ingreso, sin dismorfismo, hígado a 5 cm del borde costal y bazo palpable. No alteraciones al examen neurológico. Paraclínicos con: Leucocitos $1.85 \times 10^3/uL$ Hemoglobina 10,5 gr/dl, Hematocrito 31,3%, Plaquetas $100.000 \times 10^3/uL$, AST 159 u/L, ALT 171 u/L, Colesterol 222 mg/dl, HDL 10.3 mg/dl, LDL 150.6 mg/dl, Triglicéridos 599 mg/dl, Extendido de sangre periférica con leucopenia leve sin blastos. IgA 1.25 g/L, IgM 2.51 g/L, IgG 11.12 g/L, citometría de flujo alterada Lin CD3+ 618 cel/uL, CD3+ CD4+ 390 cel/uL, CD3+/CD8+ 192 cel/uL, CD19+ 133 cel/uL, CD20+ 132 cel/uL. Ecografía con hepatoesplenomegalia sin lesiones focales. Se descartaron CMV, VEB, VHA, VHB, VHC. Radiografía de tórax y Tomografía de tórax (Fig.1) evidenciaron enfermedad pulmonar intersticial con compromiso difuso y fibrobroncoscopia normales con cultivos negativos. Aspirado de médula ósea donde se encuentra infiltración por células espumosas, se realizan pruebas moleculares para Niemann Pick AB, reportándose actividad enzimática de esfingomielinasa ácida lisosomal $<0,4 \text{ umol/L/h}$ (ref $>1,7$), liso-SM-509 5,8 ng/ml (ref $<0,9$) y secuenciación del gen SMPD1 demostrando dos mutaciones heterocigotas c.739G>A (p.Gly247Ser) y c.1829_1831delGCC (p.Arg610del) que confirman el diagnóstico de la enfermedad.

Caso clínico 2

Paciente masculino de 2 años de edad, quien ingresa remitido de una ciudad de la costa atlántica del país por cuadro de neumonía basal derecha asociada a falla hepática. Sano hasta los 6 meses cuando presenta primer cuadro de neumonía bacteriana y hallazgo de hepatoesplenomegalia, posteriormente de neumonías recurrentes manejadas con múltiples antibióticos. Tiene antecedente de primo en 1 grado en edad preescolar con hepatopatía en estudio.

A su ingreso en regulares condiciones, con signos de dificultad respiratoria, edema generalizado y lesiones equimóticas con sangrado puntiforme en cavidad oral y en sitios de venopunción. Ingres a UCI pediátrica y continua manejo antibiótico para neumonía, presenta 2 episodios de parada cardíaca requiriendo maniobras de reanimación cardiopulmonar que fueron exitosas. Posteriormente evoluciona de forma adecuada, dependiente de oxígeno a altos flujos por su enfermedad pulmonar. Laboratorio con Leucocitos $1.4 \times 10^3/uL$, Hemoglobina 6.6 gr/dl, Hematocrito 18%, Plaquetas $30.000 \times 10^3/uL$, bilirrubina total 4.29 mg/dl, bilirrubina directa 3.0 mg/dl, AST 128 u/L, ALT 62 u/L, proteínas totales séricas 3,9 g/dl, albúmina sérica 2.28 g/dl, TP 20 seg, TPT 55 seg, INR 1.5. Radiografía tórax-abdominal con opacidades alveolares difusas en ambos campos pulmonares con broncograma aéreo hacia los lóbulos inferiores y signos de derrame plural bilateral y Tomografía de tórax (Fig.2) en la que se encuentra engrosamiento del intersticio interlobulillar con opacidades difusas en vidrio esmerilado, fibrobroncoscopia con cultivos de lavado broncoalveolar negativos para bacterias y positivo para *Cándida albicans*. Ecografía abdominal con hepatoesplenomegalia sin alteraciones en ecogenicidad ni morfológicas. Se realiza biopsia hepática para definir si cumple criterios de trasplante, se evidencia infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con presencia de células cargadas de glucógeno y células espumosas. Se recibe comunicación de genetista extrahospitalaria quien refiere realizaron niveles de esfingomielinasa ácida encontrando alteración Liso SM 509 en 13.7 y mutación patogénica de SMPD1. Requirió estancia prolongada en UCI, múltiples antibióticos, soporte inotrópico y vasoactivo, diuréticos, vitamina K, albúmina, transfusiones seriadas. Posterior a esto dependiente de oxígeno por CNAF, sin alteraciones neurológicas, con evolución clínica estacionaria, se decide traslado a ciudad de origen por lo que se indica transporte en avión ambulancia pero reportan que el paciente fallece al llegar a su ciudad de origen.

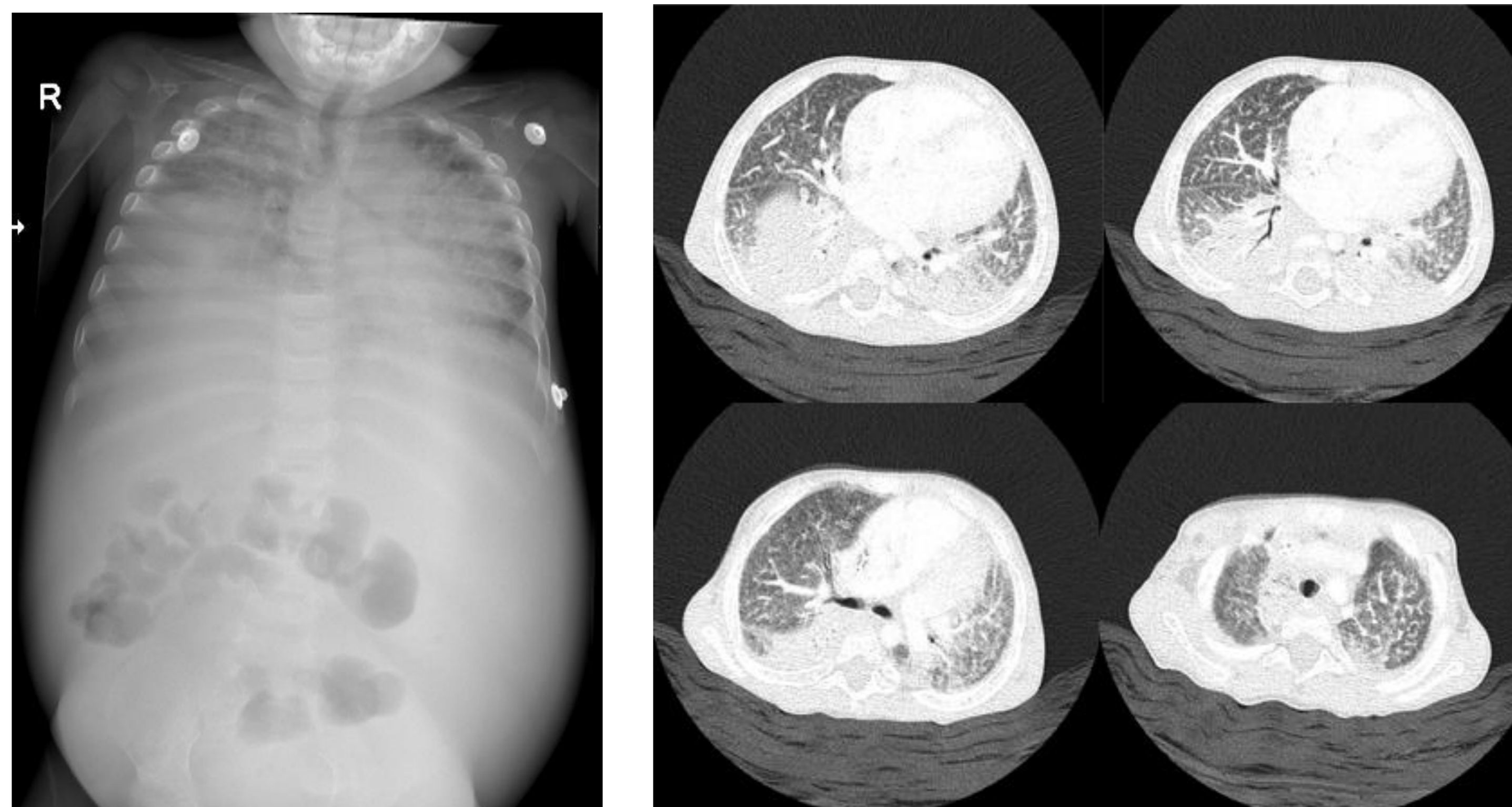


Figura 2. Radiografía tórax-abdominal con opacidades alveolares difusas en ambos campos pulmonares con broncograma aéreo hacia los lóbulos inferiores y signos de derrame plural bilateral y Tomografía de tórax (Fig.2) en la que se encuentra engrosamiento del intersticio interlobulillar con opacidades difusas en vidrio esmerilado.

Discusión

La enfermedad de Niemann Pick pertenece al grupo de las enfermedades de depósito lisosomal que se caracterizan por una incapacidad para degradar macromoléculas como glicolípidos, glicoproteínas y mucopolisacáridos o para liberar los productos catabolizados en el citosol (1, 6). Es una condición rara, hereditaria, de patrón autosómico recesivo con una incidencia estimada descrita entre 0.5 a 1 por 100.000 nacimientos(1).

Los familiares de pacientes con esta patología debería ser estudiados para descartar signos y síntomas que puedan sugerir la presencia de esta enfermedad (6). Es una condición heterogénea que se ha clasificado en tres subtipos de acuerdo con su alteración genética. El tipo A y B se producen por una disminución en la actividad de la enzima esfingomielinasa ácida secundaria a la mutación del gen SMPD1, generando una acumulación de esfingomielina en tejidos del sistema reticuloendotelial (2, 6). El tipo C se produce por una mutación en los genes NPC1 y NPC2 que ocasiona alteración del procesamiento intracelular y transporte del colesterol con acumulación de glicoesfingolípidos y mayor afectación del sistema nervioso central (3,6). Los síntomas se producen por la acumulación de macrófagos cargados de lípidos (células de Niemann Pick) en los distintos órganos como el hígado, bazo, médula ósea, pulmones y sistema nervioso central (4, 6).

Niemann Pick tipo A y B

El Niemann Pick tipo A predomina en poblaciones de judíos Askenazi, se caracteriza por producir compromiso psicomotor severo y neurodegeneración progresiva. (5, 6). En la etapa neonatal se encuentran muy pocos síntomas y son inespecíficos. La falla de crecimiento y hepatoesplenomegalia son las primeras manifestaciones, en algunos casos se pueden encontrar dismorfismos leves e hiperpigmentación de la piel. (2,7). El examen neurológico es normal hasta los 5-10 meses y con posterior hipotonía, pérdida de habilidades motoras adquiridas, disminución de la movilidad y retraso del desarrollo psicomotor. (2,7). Las manchas rojo cereza de la mácula son características y se presentan tardíamente. Puede haber compromiso pulmonar, aunque menos frecuente que en el tipo B (2,7).

El Niemann Pick tipo B afecta a distintas poblaciones a nivel mundial y tiene una presentación clínica variable que se caracteriza por hepatoesplenomegalia, retraso en el crecimiento, trombocitopenia, compromiso pulmonar intersticial, dislipidemia, generalmente sin compromiso del sistema nervioso. El diagnóstico se hace durante la infancia tardía y la mayoría de los pacientes sobreviven hasta ser adultos. (4, 6)

El diagnóstico específico se puede hacer demostrando la disminución en la actividad de la esfingomielinasa ácida en leucocitos o cultivo de piel. El tipo A y B se puede diferenciar por la presencia y la ausencia de compromiso neurológico (1,6).

Hasta el momento se conocen mas de 100 mutaciones del gen SMPD1, definir el genotipo puede ayudar para realizar consejería genética, además de poder predecir el fenotipo (7). Se puede hacer diagnóstico prenatal midiendo la actividad de la esfingomielinasa ácida o estudiando el ADN de vellosidades coriónicas (7). El manejo se basa en el control de síntomas y el seguimiento de los pacientes. Hasta el momento no existe un tratamiento específico para la deficiencia de esfingomielinasa ácida, sin embargo la sustitución enzimática y terapia génica podrían ser útiles para pacientes con Niemann Pick tipo B (6,7).

Bibliografía

- Schuchman, E. Wasserstein, M. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 29(2): 237-247.
- Brady, R. Kanfer J, Mock M, Fredrickson D. The metabolism of sphingomyelin, II: evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci* 1966; 55: 366-370
- Patterson, M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2012; 106: 330-344
- Calogera, R. et al. The Demographics and Distribution of Type B Niemann-Pick Disease: Novel Mutations Lead to New Genotype/Phenotype Correlations. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 1413-1419
- Stern, G. Niemann-Pick's and Gaucher's diseases. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2014; 20S1: 143-146
- von Ranke, F. et al. "Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review." *Lung.* 2016; 1-8.
- Vanier, Marie T. "Niemann-Pick disease type C." *Orphanet journal of rare diseases.* 2010, vol. 5, no 1, p. 1.
- Villarrubia, Jesús, et al. "Type B Niemann-Pick disease." *British journal of haematology.* 2016; 172.6: 840-840.
- Nicholson, Andrew G., et al. "Successful treatment of endogenous lipid pneumonia due to Niemann-Pick type B disease with whole-lung lavage." *American journal of respiratory and critical care medicine* 165.1 2002: 128-131.
- Guillemot N, et al Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatric Pulmonology.* 2007. 42:1207-1214
- Wasserstein MP, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 2004;114(6):e672.
- Shah, Ami J., et al. "Successful hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick disease type B." *Pediatrics* 116.4 (2005): 1022-1025.
- Schneiderman, Jennifer, et al. "Correction of enzyme levels with allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation in Niemann-Pick type B." *Pediatric blood & cancer* 49.7 (2007): 987-989.