



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C de inicio
neonatal

Neonatal-onset of Niemann-Pick disease type C

Autor

Sara Lucea Sánchez

Director

María Pilar Samper Villagrasa

Facultad de Medicina
2021

ÍNDICE

	Páginas
Resumen.....	2
Abstract	2
Abreviaturas	3
Introducción	4
Justificación	5
Objetivos	5
Material y método	5
Resultados	7
Concepto	7
Epidemiología	7
Etiopatogenia.....	8
Clínica	12
1. Periodo perinatal.....	13
1.1 NPC prenatal	13
1.2 NPC de comienzo postnatal	14
2. Periodo de lactante a adolescente	15
3. Periodo de la adolescencia a la edad adulta	16
Diagnóstico	17
1. Evaluación clínica.....	17
2. Diagnóstico bioquímico	18
3. Diagnóstico histológico.....	18
4. Test de filipina	19
5. Estudio genético	19
6. Diagnóstico por imagen	20
7. Diagnóstico prenatal.....	20
8. Algoritmo diagnóstico.....	21
Diagnóstico diferencial.....	21
Tratamiento	24
1. Tratamiento sintomático	24
2. Terapias de sustitución de sustratos: Miglustat.....	25
3. Terapias en investigación.....	26
Evolución y pronóstico	27
Asociaciones de pacientes y familiares	28
Presentación del caso	29
Discusión	31
Conclusiones.....	35
Bibliografía	36

RESUMEN

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es un trastorno metabólico hereditario. Se trata de una enfermedad por depósito lipídico intralisosomal, causada por alteraciones en el metabolismo del colesterol no esterificado. Se hereda de forma autosómica recesiva, y alcanza una incidencia global aproximada de 1:100.000 recién nacidos vivos.

Esta patología se debe a la presencia de mutaciones en los genes NPC1 y NPC2. Las alteraciones de las proteínas tanto NPC1 como NPC2 conllevan un fallo en el transporte del colesterol no esterificado desde el lisosoma hasta el citosol. En consecuencia, el colesterol, junto con otros esfingolípidos, se acumula en las células del bazo, hígado y sistema nervioso central. Estas células experimentan un crecimiento excesivo y comienzan a funcionar de forma inadecuada.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad destacan por su enorme variabilidad, por un lado, en cuanto a los órganos que pueden verse afectados, y por otro, respecto al momento de inicio de los síntomas. La enfermedad puede debutar a cualquier edad, desde las últimas semanas de embarazo hasta la edad adulta. En la etapa neonatal, habitualmente cursa con visceromegalias e ictericia colestásica, sin compromiso neurológico. Esta presentación tiene un pronóstico muy pobre, llevando al niño al fallecimiento en los primeros meses de vida, principalmente debido a un fracaso hepático progresivo. En el diagnóstico diferencial se deben valorar otras causas de colestasis neonatal, excluyendo, ante todo, la atresia biliar.

En la actualidad, no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, de modo que las estrategias terapéuticas que se utilizan son fundamentalmente sintomáticas y de soporte, especialmente durante el periodo neonatal.

Estos datos se ilustran con un caso clínico de presentación neonatal de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Niemann-Pick tipo C, recién nacido, enfermedad por depósito lisosomal, síndrome colestásico.

ABSTRACT

Niemann-Pick disease type C is a rare hereditary lysosomal lipid storage disorder caused by disruptions in the metabolism of the unsterified-cholesterol. It is inherited in an autosomal recessive pattern, reaching a global approximated incidence of 1:100.000 live births.

This disease is due to the presence of mutations in either NPC1 or NPC2 genes. Alterations in both NPC1 and NPC2 proteins lead to a failure in the transportation of unsterified cholesterol from the late-endosome/lysosome to the cytosol. As a result, the cholesterol, together with other sphingolipids, is accumulated in the cells of the spleen, the liver and the central nervous system. Consequently, these cells undergo an excessive growth, and begin to malfunction.

The clinical manifestations of this disease stand out for their huge variability, on the one hand, as for the organs that may be affected and, on the other one, as for the date of onset. The

disease may appear at any age, from the last weeks of pregnancy to adulthood. In the neonatal period, it usually causes visceromegaly and cholestatic jaundice, but without neurologic involvement. The prognosis of this kind of presentation comes out to be extremely poor, provoking the child's decease within the first months of life, mainly due to a progressive liver failure. In the differential diagnosis, other etiologies of neonatal cholestasis must be taken into consideration, excluding, first of all, the biliar atresia. The confirmation diagnosis is obtained through genetic tests.

Nowadays, a healing treatment for this disease does not exist. Therefore, the therapies currently utilised are mostly symptomatic or supportive ones, specially during the neonatal period.

These data are illustrated with a clinical case of neonatal presentation of Niemann-Pick disease type C.

KEY WORDS: Niemann-Pick disease type C, newborn, lysosomal storage disease, cholestatic syndrome.

ABREVIATURAS

- a: años
- aa: aminoácidos
- BC: bilirrubina conjugada
- BHE: barrera hemato-encefálica
- EMA: esfingomielinasa ácida
- EMH: enfermedades metabólicas hereditarias
- ENP: enfermedad de Niemann-Pick
- HP β CD: hidroxipropil- β -ciclodextrina
- LSD: enfermedades por depósito lisosomal
- m: meses
- NPA, NPB, NPC, NPD: enfermedad de Niemann-Pick tipo A, B, C y D; respectivamente
- RM: resonancia magnética
- SNC: sistema nervioso central
- VSGP: parálisis supranuclear vertical de la mirada

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) constituyen un amplio grupo de patologías en las que existe una mutación en la codificación genética de una proteína. Su función se ve alterada, afectando, en consecuencia, al normal funcionamiento de la ruta metabólica en la que participa y provocando así enfermedad¹.

Los trastornos incluidos en este grupo son poco frecuentes de forma individual, pero la incidencia colectiva de estas enfermedades asciende aproximadamente a 1:1000 recién nacidos vivos, lo cual supone una importante causa de morbi-mortalidad entre la población infantil.

La presentación clínica de las EMH destaca por su enorme variabilidad, una presentación inespecífica y afectación multisistémica, por lo que deberemos incluirlas en el diagnóstico diferencial de numerosos cuadros clínicos².

Se han descrito más de 800 enfermedades provocadas por trastornos hereditarios del metabolismo, que se han clasificado en tres grupos principales:

- Alteraciones del metabolismo intermediario. Distinguimos el síndrome de intoxicación (si la alteración se produce en los pasos iniciales de la vía catabólica) o de déficit de energía (si el defecto se encuentra en pasos avanzados).
- Alteraciones de los neurotransmisores y síndromes relacionados.
- Trastornos de la síntesis o catabolismo de moléculas complejas, o enfermedades por depósito.

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) se incluye dentro este último grupo de trastornos: existen alteraciones en el procesamiento de los lípidos, que llevan a su acumulación intralisosomal. Esta entidad nosológica fue descrita por primera vez en 1914 por Niemann, en unos niños judíos de origen ashkenazi, grupo étnico de centro y este de Europa. En 1927 Pick realizó la descripción de las lesiones tisulares específicas, separándola de forma definitiva de la enfermedad de Gaucher³. En 1958, Crocker y Farber se percataron de la enorme variabilidad clínica y bioquímica que existía entre los pacientes, por lo que propusieron una clasificación en cuatro subgrupos⁴:

- ENP tipo A o NPA. Enfermedad con afectación neurovisceral grave y pronóstico infausto en los primeros años de vida.
- ENP tipo B o NPB. Forma clínica no neuropática, con afectación únicamente visceral.
- ENP tipo C o NPC. Se presenta con afectación neurológica y visceral, grave y progresiva.
- ENP tipo D o NPD. Se trata de una variante alélica del NPC descrita exclusivamente en pacientes de Nueva Escocia, Colorado⁵.

En 1966, se demostró que los dos últimos difieren de los tipos A y B en cuanto a su origen genético y su fisiopatología, siendo estudiadas desde entonces como entidades diferenciadas^{4,5}. En el presente trabajo, abordaremos fundamentalmente la ENP tipo C.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es una enfermedad metabólica hereditaria muy poco frecuente, que puede debutar a cualquier edad, pero que habitualmente cursa con visceromegalias y colestasis en el periodo neonatal. Estas manifestaciones clínicas tempranas pueden permitirnos realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad, influyendo notablemente en la supervivencia y calidad de vida del niño. Por ello, tener presente el grupo de trastornos metabólicos en general, y las enfermedades por depósito y la NPC en particular, a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de síndromes colestásicos neonatales, es crucial para optimizar el tratamiento, alcanzar un pronóstico lo más favorable posible y proporcionar un adecuado consejo genético a los familiares del paciente.

Con el presente trabajo se pretende recopilar la evidencia científica disponible hasta la fecha sobre esta enfermedad, para dar a conocer las situaciones en las que debemos incluirla en el diagnóstico diferencial y concienciar sobre la importancia de detectarla de forma temprana.

OBJETIVOS

1. Revisar la evidencia disponible sobre la enfermedad de Niemann-Pick C en la infancia.
2. Identificar características específicas de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C neonatal.
3. Analizar los avances sobre la enfermedad de Niemann-Pick tipo C neonatal.
4. Ilustrar la revisión bibliográfica con un caso clínico.

MATERIAL Y MÉTODO

En primer lugar, previo a iniciar la búsqueda bibliográfica, se contempló la posibilidad de someter al trabajo a una evaluación por el Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA). Finalmente, dado que se incluía dentro de los trabajos consistentes exclusivamente en “una revisión bibliográfica, usando datos obtenidos a partir de una base pública de datos anonimizados, o consistente en el análisis de un caso único sin interacción o intervención sobre el sujeto, o basado en disección sobre cadáver”, no se consideró necesaria la evaluación ética.

A continuación, como toma de contacto con el tema, se revisaron los capítulos que versaban sobre las enfermedades metabólicas hereditarias de los manuales generales de pediatría (Cruz y Nelson), que se encuentran disponibles en la biblioteca de la Facultad de Medicina. Posteriormente, se consultaron libros específicos de Neonatología, facilitados por el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Además, se visitaron las páginas web de la Federación Española de Enfermedades Raras y de la Fundación Niemann-Pick.

Una vez conocidas las características básicas de la patología, y sus diferencias con los otros tipos de enfermedad de Niemann-Pick, se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica más específica en bases de datos. Se utilizó de forma mayoritaria la plataforma Pubmed, aunque también se consultó *Web of Science*. Allí, se evaluó el impacto de las revistas de los resultados obtenidos, primando aquellas fuentes con mayor índice de impacto (factor de impacto JCR,

cuartiles, número de veces citado), si bien también se han incluido artículos procedentes de fuentes de menor impacto, por aportar datos concretos no encontrados en otras alternativas.

En cuanto a la estrategia de búsqueda empleada (Tabla I), los resultados iniciales se filtraron con criterio de idioma (inglés, francés y español) y antigüedad. En general, se han seleccionado artículos recientes, de los últimos cinco años, si bien se han incluido otros previos, por ofrecer información general (como las características clínicas), o bien muy específica. Los resultados se eligieron también en función de su disponibilidad a texto completo (*full text*).

En Pubmed se realizaron las siguientes búsquedas (algunos artículos se han obtenido como resultado en varias estrategias, pero solo se incluyen una vez en la última columna):

Búsqueda	Criterios de inclusión y resultados	Utilizados	
"Niemann Pick disease type C"[MAJR] OR "Niemann-Pick disease type C"[Ti]	<i>Full text</i> , inglés, 2017-2021, <i>Review/ Systematic review</i>	36	9
	2010-2021	63	2
("niemann pick disease, type c"[MeSH] AND ("infant, newborn"[MeSH] OR "infant, newborn, diseases"[MeSH])	<i>Full text</i> , inglés, español, 2017- 2021	17	3
"Niemann-Pick Disease, Type C/mortality"[MAJR]	<i>Full text</i> , inglés, español, 2017- 2021	1	1
"Niemann-Pick Disease, Type C/diagnosis"[MAJR]	<i>Full text</i> , inglés, español, 2017- 2021	46	1
	<i>Free full text</i> , desde 2010	59	2
"Niemann-Pick Disease, Type C/diagnosis" [MeSH] AND (prenatal[Ti] OR fetal[Ti])	<i>Full text</i> , inglés, español, 2017- 2021	3	1
("niemann-pick disease type c"[Ti] OR "niemann-pick type c"[Ti]) AND (prenatal[Ti] OR "in utero"[Ti] OR fetal[Ti]) AND diagnos*[Ti]	2015-2021	2	1
Lysosomal Storage Diseases/ physiopathology[MAJR] NOT (Fabry[Ti] OR mucopolysaccharidos*[Ti] OR Pompe[Ti] OR Gaucher[Ti])	<i>Full text</i> , inglés y español, <i>Review</i> , 2011-2021	29	1
("niemann pick disease, type c/physiopathology*" [MeSH Terms] NOT "animal*" [All Fields])	<i>Free full text</i> , inglés, 2013- 2021	25	1
("cholestatic jaundice"[Ti] OR cholestasis [Ti] OR cholestasis[MeSH]) AND (neonate [Ti] OR neonatal[Ti] OR newborn[Ti])	<i>Full text</i> , inglés, 2017-2021	96	3
(NPC1[Ti] OR "niemann-pick C1"[Ti]) AND (gene[Ti] OR genetic*[Ti] OR genotype*[Ti]) AND phenotype*[Ti])	Inglés, 2017-2021	2	2
("Stem Cell Transplantation" [Title/Abstract] OR "stem cell therapy"[Title/Abstract]) AND "Niemann-Pick"[Title/Abstract])	<i>Full text</i> , <i>Review</i> , inglés, 2016- 2021	3	1
covid-19[Ti] AND ("metabolic disease*" [Ti] OR "metabolic disorder*" [Ti] OR "metabolic patient*" [Ti])	Inglés, <i>free full text</i> , 2020- 2021	13	1

Tabla I. Estrategia de búsqueda en la plataforma Pubmed.

RESULTADOS

CONCEPTO

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es una enfermedad metabólica hereditaria, autosómica recesiva, perteneciente al grupo de las enfermedades por depósito. Consiste en un trastorno del transporte del colesterol no esterificado, ocasionando depósitos de dicho material a nivel lisosomal en el sistema retículo-endotelial y el sistema nervioso central (SNC)².

La NPC está causada por mutaciones en los genes NPC1 (el mayoritario, alterado en el 95% de los pacientes) y NPC2, que codifican dos proteínas responsables del transporte de colesterol desde los lisosomas y endosomas tardíos hasta la membrana celular⁵. Se han descrito más de 500 variantes alélicas causantes de enfermedad⁶.

Las manifestaciones de la enfermedad destacan por su enorme heterogeneidad, ya que puede debutar en un amplio rango de edades, desde la etapa prenatal hasta la edad adulta, con distinto curso y evolución clínicos en cada una de ellas. Según la edad de inicio, se distinguen las siguientes formas clínicas: perinatal (menores de 3 meses), infantil precoz (3 meses a 2 años), infantil tardía (2 a 6 años), juvenil (6 a 15 años) y del adulto (por encima de los 16 años). Existe correlación entre la forma clínica, el genotipo y los hallazgos anatomopatológicos⁵.

En la etapa perinatal, la NPC cursa con hepato-esplenomegalia e ictericia, que puede ser grave y conducir a la muerte en los primeros meses de vida, pero que también puede cursar de forma transitoria, quedando el niño después asintomático. En este segundo supuesto, unos años más tarde, los pacientes desarrollarán un deterioro neurológico progresivo, que llevará al paciente a un fallecimiento prematuro durante la infancia.

La baja frecuencia de presentación y la gran variabilidad clínica de esta enfermedad conllevan un gran retraso en su diagnóstico y tratamiento, que ocurren de media, unos 5 o 6 años tras el inicio de la clínica neurológica, comprometiendo enormemente el pronóstico⁷. Es fundamental, por ello, el trabajo conjunto de profesionales de atención primaria y especializada para reducir la demora y conseguir la máxima supervivencia con calidad de vida.

EPIDEMIOLOGÍA

Como se ha mencionado, la ENP pertenece al grupo de las enfermedades metabólicas hereditarias, que, en conjunto, alcanza una incidencia de un caso por cada 1.000 recién nacidos vivos². Vemos que, como grupo, estas enfermedades son relativamente frecuentes, pero conforme vamos clasificando las EMH en otras categorías más específicas, las cifras descienden enormemente.

Respecto a la NPC en concreto, esta alcanza, para la forma clásica, una incidencia aproximada en Europa de 1:100.000 recién nacidos vivos, aunque se estima que es superior para las formas de inicio en la adolescencia o edad adulta, etapas en las que la incidencia podría ser de hasta 1:36.000 personas⁸. Se considera que esta patología está infradiagnosticada, debido fundamentalmente a falta de conocimiento de la misma en un amplio número de especialidades, por lo que estas cifras serían en la realidad algo superiores⁹.

La NPC es una enfermedad esporádica, panétnica, de herencia autosómica recesiva, de modo que afecta por igual a hombres y mujeres, y concentra una mayor prevalencia en las zonas más endogámicas. Algunas mutaciones también se agrupan en determinadas regiones. Es el caso de la variante alélica G3097→T (Gly992→Trp), que constituye el tipo NPD, propio del condado de Yarmouth en Nova Scotia, Colorado. En esta zona, en la que la población es altamente endogámica, la NPD alcanza el 1% de prevalencia^{5,9}.

En España, igual que en los países mediterráneos, predominan los fenotipos neonatal e infantil precoz, en contraposición con América, donde lo hace la forma del adolescente-adulto⁵.

ETIOPATOGENIA

Los lisosomas son los principales responsables de las tareas de degradación de la célula, por lo que alteraciones en las proteínas lisosomales conllevan la acumulación de moléculas no digeridas. Esto puede comprometer diversos procesos celulares adicionales, como la regulación del pH lisosomal, endocitosis, exocitosis o la homeostasis del Ca^{+2} intracelular.

Las enfermedades por depósito lisosomal (LSD) constituyen una serie de trastornos metabólicos derivados de mutaciones en proteínas determinantes para la función del lisosoma¹. Los procesos metabólicos que se ven afectados son enormemente diversos, pero más de dos tercios de las LSD asocian de forma común algún tipo de disfunción del SNC. El mecanismo por el que la disfunción lisosomal afecta al SNC no está completamente aclarado, por lo que se requiere más investigación para comprender la etiopatogenia de estas enfermedades¹⁰.

De forma fisiológica, los lisosomas procesan sustratos procedentes de mecanismos de endocitosis o autofagia, fusionándose con esas vesículas (Figura 1). Para que el proceso tenga lugar, es esencial la participación de numerosas proteínas citosólicas. Al finalizar la digestión, esas proteínas y el lisosoma quedan disponibles para actuar sobre otros endosomas y autofagosomas¹¹.

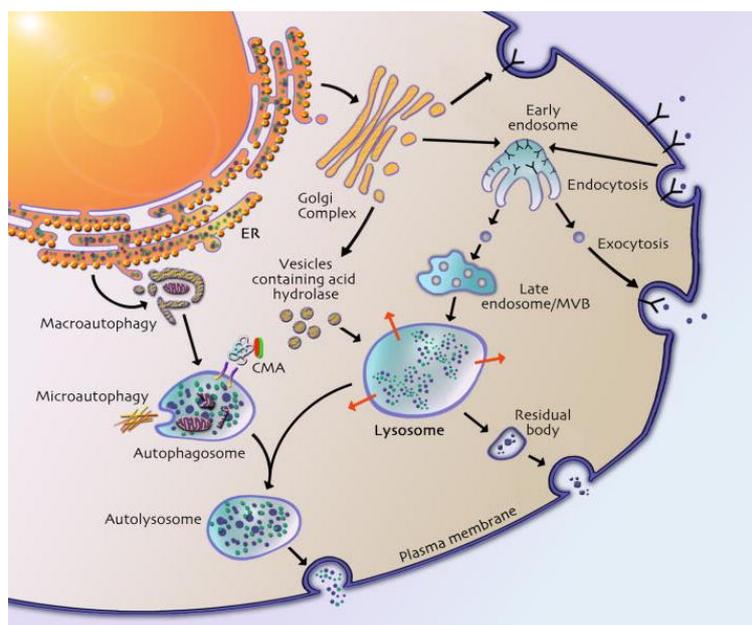


Figura 1. Degradación de sustratos procedentes de endocitosis y autofagia¹⁰.

En el caso de las LSD, sin embargo, falla una de las rutas metabólicas: no se completa la degradación de esas moléculas ni se reciclan los lisosomas ni proteínas adyuvantes para unirse a nuevas vesículas. Así, el fallo de una ruta de degradación lisosomal puede comprometer a otras y a la viabilidad de la célula, mediante activación de las vías de apoptosis.

Tradicionalmente, las LSD se han clasificado en función del sustrato que se acumula en el interior de la célula¹⁰. Las esfingolipidosis se definen como el conjunto de patologías caracterizadas por el defecto en la degradación de esfingolípidos, con su consiguiente acumulación. El almacenamiento progresivo de estas sustancias en el SNC da lugar a degeneración neurológica, mientras que la acumulación en las células viscerales ocasiona organomegalias, trastornos del esqueleto o infiltración pulmonar¹.

La enfermedad de Niemann-Pick pertenece a este grupo de patologías, las esfingolipidosis, aunque no en todos los subtipos el defecto enzimático es el mismo. El trastorno subyacente de la NPA y NPB consiste en mutaciones del gen SMPD1 (cromosoma 11), que codifica la información genética para la síntesis de la esfingomielinasa ácida (EMA)⁵. Los pacientes con NPA y NPB tienen concentraciones muy bajas de EMA funcionante (1-10%) mientras que aquellos con NPC solo presentan una disminución de su actividad enzimática, ya que el mecanismo principal de enfermedad de este subtipo, consiste en la alteración del tráfico de colesterol desde el interior del lisosoma hacia el citosol⁴.

La NPC, por otro lado, está causada por el secuestro de esfingolípidos y colesterol no esterificado en lisosomas y endosomas tardíos, debido a que las proteínas responsables de transportar el colesterol hacia el citosol presentan mutaciones en su codificación genética. Las proteínas alteradas son la NPC1 y la NPC2¹².

El gen que codifica la primera, el NPC1, se localiza en el cromosoma 18, y es el más frecuente (responsable de la enfermedad en el 95% de los casos); mientras que en aproximadamente el 4%, el defecto molecular se halla en el gen HE1/NPC2, situado en el cromosoma 14. Se han descrito también otros genes minoritarios causantes de la enfermedad^{5,13}.

Ambos genes están altamente conservados en diferentes especies, por lo que estarían implicados en las funciones de *housekeeping* celular, es decir, son esenciales para un correcto funcionamiento basal de las células¹³.

La NPC1 es una proteína grande, de 1278 aminoácidos (aa), que se localiza en la membrana de los lisosomas. Posee cuatro regiones con función especializada (Figura 2):

1. Extremo N terminal: dominio de unión al colesterol
2. El segundo giro luminal es el encargado de unirse a la NPC2 y funciona como el receptor intracelular del virus Ébola.
3. Dominio de detección de esteroides
4. Dominio rico en cisteína

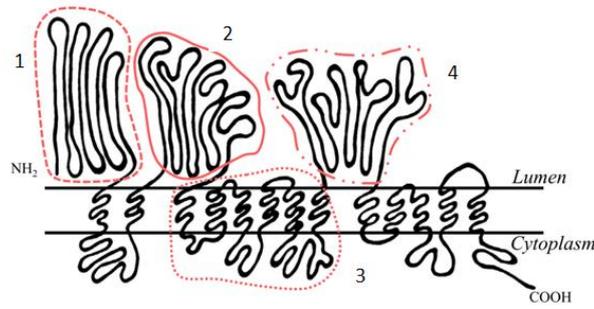


Figura 2. Estructura de la proteína NPC1¹³

La proteína NPC2, por el contrario, es pequeña (132aa) y soluble. Consta de cuatro regiones altamente conservadas (A, B, C y D), una de las cuales es la responsable de unirse al colesterol para su transporte (D). Su función consiste en transportar el colesterol desde el lumen del lisosoma hasta la proteína NPC1, que se encargaría de llevarlo al otro lado de la membrana, para que, desde allí, mediante otras proteínas, llegue a otros orgánulos celulares^{5,13}.

Así pues, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C está causada por la incapacidad para transportar al citosol el colesterol no esterificado incorporado a la célula mediante endocitosis.

En el interior del lisosoma, se libera el colesterol no esterificado que se encontraba en las moléculas LDL. En condiciones normales, el colesterol se unirá a la proteína NPC2 para ser expulsado al citoplasma por la NPC1, y después transportado a otros orgánulos. Junto con el colesterol, también se degradan y se liberan al citosol los esfingolípidos que contienen los endosomas¹². En la NPC, se altera de forma primaria el tráfico de salida del colesterol, que afecta secundariamente al de esfingolípidos. Así, se deposita colesterol y esfingomielinina en los tejidos periféricos, mientras que los glicoesfingolípidos lo hacen en el SNC¹⁴.

Cuando los lisosomas están llenos de colesterol, las proteínas que posibilitan la interacción entre vesículas permanecen unidas al endosoma tardío-lisosoma. Esto significa que no pueden reciclarse, ni quedar libres para unirse a otras vesículas. Así pues, todo el ciclo de la endocitosis se ralentiza, ante lo cual la célula responde de forma patológica, como queda reflejado en la siguiente imagen (Figura 3). Además de a la endocitosis, el bloqueo afecta a la autofagia¹².

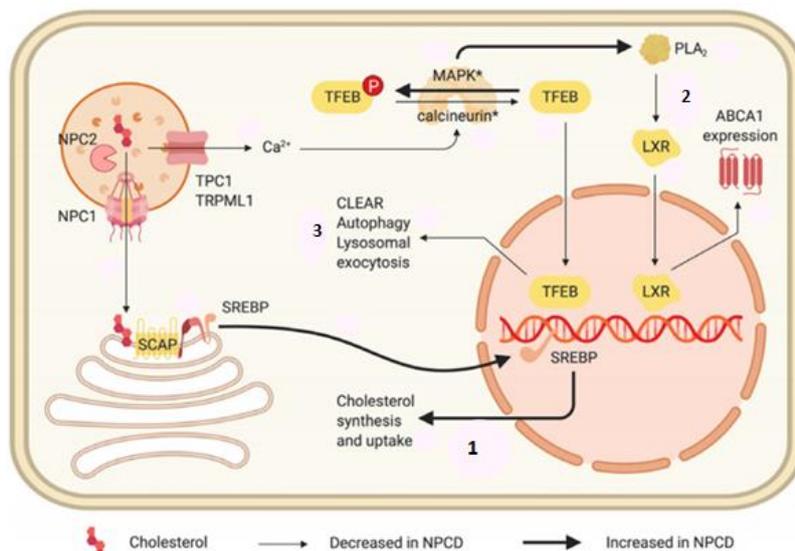


Figura 3. Fisiopatología de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C¹¹

Por un lado, la célula interpreta que los niveles de colesterol intracelulares son bajos, de modo que activa la transcripción nuclear de enzimas involucradas en la síntesis y captación de colesterol, creando un acúmulo cada vez mayor (1).

Por otro lado, existe un descenso de la concentración intralisosomal de calcio, lo cual repercute a varios niveles:

1. El pH intralisosomal aumenta, provocando un peor funcionamiento de otras enzimas intralisosomales, comprometiendo otros sustratos. Es lo que ocurre con la EMA, que presenta una menor actividad, causando acumulación de esfingolípidos en el lisosoma.
2. Como existe menos calcio dentro del lisosoma, también se excreta menos al citoplasma, lo cual altera la función de otras proteínas citosólicas:
 - a. La MAP-quinasa se activa en exceso, sobreestimando a la fosfolipasa A₂. En el hígado, esto provoca una menor expresión de la molécula ABCA1 (2). Analíticamente, se ve reflejado en un descenso de las partículas HDL. Asimismo, condiciona un exceso de proteína tau hiperfosforilada intracelular, igual que en la enfermedad de Alzheimer.
 - b. En contraposición, la calcineurina experimenta un descenso de actividad ante la disminución del calcio citoplasmático. Por ello, en la NPC, existe una menor concentración de TFEB y, por tanto, una menor estimulación de las rutas de autofagia, exocitosis y transcripción de los genes que regulan la expresión de los lisosomas (red CLEAR) (3)^{10,11}.

El correcto funcionamiento de las rutas que se alteran en este último punto podría ayudar a reducir los depósitos intracelulares de colesterol en la NPC (y de los sustratos correspondientes en las demás LSD), contrarrestando así sus consecuencias.

- Una correcta actividad de exocitosis eliminaría parte de los depósitos de las sustancias no digeridas, por lo que estimularla podría constituir una posible estrategia terapéutica. No obstante, no se ha confirmado que sea eficaz eliminando los depósitos neuronales.
- Ante las situaciones de estrés lisosomal, se estimula la red CLEAR, que se encarga de aumentar la biogénesis de lisosomas, para solventar la situación. Si en el NPC se consigue una mayor actividad de la red CLEAR, podría acelerarse el aclaramiento de los depósitos de colesterol y esfingolípidos^{10,15}.

Por último, el mal funcionamiento de las proteínas NPC1 o NPC2 puede afectar de forma secundaria a la supervivencia celular. En la NPC, además de colesterol, se acumulan esfingolípidos en el interior de los lisosomas, que podrían modificar la permeabilidad de la membrana lisosomal, permitiendo que algunas proteasas salgan al exterior y dañen las mitocondrias. Se genera así una situación de estrés oxidativo, que hace que la célula ponga en marcha mecanismos intrínsecos de apoptosis, y termine muriendo prematuramente¹¹.

El peor funcionamiento de la célula se ha relacionado también con la alteración de la composición de la membrana: al acumularse colesterol en el interior del lisosoma, este no llega a la membrana, de modo que no se pueden conformar zonas ricas en colesterol que cumplen importantes funciones. Estas áreas se denominan balsas lipídicas, y participan en la

homeostasis de la célula, controlando el tráfico de proteínas, la endocitosis y exocitosis. Sin embargo, la traducción clínica de estas alteraciones no se conoce con exactitud¹⁶.

Por otra parte, también cabe destacar que estas alteraciones no se dan con la misma intensidad en todos los pacientes con NPC. Existen 27 mutaciones causantes de enfermedad en el gen NPC2, y más de 500 en el NPC1. Cada variante alélica supone distintos grados de pérdida de función de la proteína, en función de cuánto se altere la estructura.

Así, las mutaciones más graves conllevan una detención de la fabricación de la proteína en el retículo endoplásmico, de modo que la cantidad de NPC1 que alcanza el lisosoma es escasa, y coinciden con un mayor cúmulo de colesterol intralisosomal. Aquellas que, por el contrario, son parecidas a la proteína original, son capaces de completar su plegado en el retículo y llegar a su destino, en cuyo caso se han descrito depósitos de colesterol menos acusados, traduciéndose en un funcionamiento más fisiológico de la célula por mayor tiempo^{14,16}.

Se ha planteado si cada mutación podría guardar relación con la gravedad del fenotipo clínico, pero, si bien es cierto que hay indicios de que existe algún grado de concordancia, es necesaria más investigación para que los resultados sean estadísticamente significativos.

Por el momento, se han distinguido dos grados de gravedad de las mutaciones:

1. Las proteínas más similares a las *wild-type*, debidas a mutaciones missense, se asocian con fenotipos bioquímicos de intensidad moderada, junto con un comienzo de los síntomas neurológicos en la edad adulta.
2. Por el contrario, las mutaciones que hacen que las proteínas sean incapaces que sintetizarse adecuadamente, ya sea parcial o totalmente, se han descrito en fenotipos clínicos y bioquímicos más severos. Aquí se incluirían las mutaciones tipo nonsense, cambio del marco de lectura y deleciones grandes¹⁴.

Es probable que en individuos heterocigotos exista una jerarquía entre los dos alelos, de forma que las mutaciones que guarden mayor similitud con el genotipo salvaje serán las que determinen el fenotipo final.

CLÍNICA

La presentación clínica del NPC destaca por su enorme variabilidad entre pacientes, ya que puede debutar a cualquier edad, y las manifestaciones clínicas varían con la misma. Se han descrito presentaciones diferentes incluso entre hermanos que compartían un genotipo y fenotipo bioquímico similares¹⁷.

La forma de presentación clásica y más frecuente cursa con un recién nacido normal o con clínica leve, principalmente hepato-esplenomegalia e ictericia. De forma aislada, estas manifestaciones suelen pasarse por alto, ya que son inespecíficas. Evolucionan de forma benigna y transitoria, quedando el niño asintomático o con mínima visceromegalia durante años. Tras un tiempo de latencia variable en el que se van acumulando depósitos lipídicos en el SNC, los pacientes debutan con clínica neurológica^{5,17}.

El inicio de dicha sintomatología neurológica es lo que determina el curso de la enfermedad, existiendo una relación inversamente proporcional entre la edad de inicio y la velocidad de progresión, de tal manera que un debut precoz asociará una evolución más acelerada^{17,18}.

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C se ha clasificado en cinco formas clínicas diferentes, en función de la edad de inicio de los síntomas neurológicos.

- **Forma infantil precoz**, en menores de 2 años.
- **Forma infantil tardía**, en niños de 2 a 6 años.
- **Forma juvenil**, de inicio entre los 6 y los 15 años de edad
- **Forma adulta**, cuando comienza a partir de los 16 años.
- Existe, además, una forma **perinatal**, de evolución rápida, que suele cursar sin síntomas neurológicos, aunque sí haya depósitos de colesterol en el SNC^{18,19}.

Los pacientes cuya clínica comienza de forma muy temprana son diagnosticados a partir de manifestaciones sistémicas aisladas¹⁷. Lo más habitual, sin embargo, es que se llegue al diagnóstico a partir de síntomas neurológicos característicos o combinaciones de síntomas durante la infancia, que hacen sospechar al facultativo que existe una enfermedad de base responsable del cuadro en su conjunto. La clínica visceral neonatal (hepato-esplenomegalia e ictericia) aparece más frecuentemente en las formas de inicio neurológico en la infancia, y su prevalencia va decreciendo conforme aumenta la edad de comienzo de la clínica neurológica²⁰.

1. PERIODO PERINATAL

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C puede causar hepato-esplenomegalia, ascitis e ictericia colestásica en el periodo perinatal, pero su intensidad y su evolución varían. Estas alteraciones pueden ser moderadas y transitorias, tras lo cual el niño queda asintomático hasta edades más avanzadas en las que debutará la clínica neurológica; o pueden ser graves y más persistentes, con una evolución tórpida. Esta última forma de presentación constituye el subtipo específico de Niemann-Pick C perinatal. En ella se incluyen los cuadros clínicos que debutan desde antes del nacimiento hasta los tres primeros meses de vida¹⁹.

1.1 NPC PRENATAL

Los casos más precoces debutan en la etapa fetal: se diagnostican a partir de ecografías de control y morfológicas durante el tercer trimestre de embarazo (aunque los hallazgos más tempranos se han descrito en fetos de tan solo 18 semanas)²¹.

La hepatomegalia y especialmente la esplenomegalia constituyen las manifestaciones más constantes durante el periodo intraútero, seguidas de ascitis. Se ha descrito, además, la presencia de oligoamnios o crecimiento intrauterino restringido simétrico^{17,21}.

Ante fetos con diferentes combinaciones de estos síntomas, deberemos realizar un amplio diagnóstico diferencial, incluyendo cromosomopatías, malformaciones cardíacas, infecciones, hemoglobinopatías, y enfermedades metabólicas hereditarias, entre ellas, las de depósito lisosomal, en las que la ascitis supone una manifestación muy frecuente. En contraposición con otras enfermedades de depósito lisosomal, la NPC rara vez progresa a hidrops fetal⁷.

Los análisis de laboratorio realizados en el momento del nacimiento mostrarán trombocitopenia (con cifras de plaquetas entre 50 y 80 x10⁹/L) y, con menor frecuencia, anemia congénita. Estos hallazgos se explican por el exceso de función esplénica junto con la reducción de hematopoyesis, ya que el hígado, el bazo y la médula ósea son algunos de los principales órganos diana del NPC. Clínicamente, la trombocitopenia se refleja en la presencia de rash petequial en el recién nacido^{7,20}.

Otros parámetros analíticos que pueden verse alterados son también indicativos de la afectación hepática, como descenso de colesterol LDL y HDL, elevación de triglicéridos, aumento de la AST (frecuente, pero altamente inespecífico) e hiperbilirrubinemia directa.

En algunas ocasiones también aparecen alteraciones en la placenta tanto macro como microscópicas; entre las que se encuentran la placentomegalia, trombosis intervillósica, presencia de células espumosas en el estroma de las vellosidades o cambios hidrópicos. Estos últimos son especialmente sugestivos de trastornos de depósito lisosomal¹⁷.

Esta forma clínica tiene un pronóstico especialmente pobre y constituye el grupo de afectación más severa. Por ejemplo, se han descrito casos de deceso fetal en las últimas semanas de embarazo, es común que estos niños sean recién nacidos pretérmino y en algunos casos, no superan el mes de vida debido a una progresión acelerada del fallo hepático. Las complicaciones pulmonares y la insuficiencia hepática constituyen las principales causas de muerte en este grupo de pacientes¹⁷.

1.2 NPC DE COMIENZO POSTNATAL

Los niños con un comienzo postnatal, por el contrario, suelen ser normales en el momento del nacimiento, y desarrollan un cuadro de colestasis y afectación hepática en los primeros días o semanas de vida, que se prolonga varios meses. La afectación pulmonar se asocia de forma más característica, intensa y grave a mutaciones en el gen NPC2, aunque recientemente también se ha descrito en el NPC1. Se manifiesta en forma de infecciones de repetición, disnea, insuficiencia respiratoria derivada de trastornos de la difusión, etc. Lleva a un fallecimiento precoz^{5,19}.

En este periodo, el único hallazgo neurológico que podríamos encontrar es hipotonía, aunque no siempre.

Existe ictericia neonatal de características patológicas: puede comenzar antes de las 24h de vida, durar más de 15 días en niños a término o 3 semanas en pretérmino, o asociar coluria o acolia²². La ictericia propia de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C se debe a un aumento de la bilirrubina conjugada o directa (más del 20% de la total), de tal manera que deberemos incluir esta patología en el diagnóstico diferencial de cuadros de colestasis neonatal de etiología incierta y de hepatitis idiopáticas neonatales. Clínicamente, junto con el tinte icterico, aparecen coluria y heces acólicas. Otras alteraciones analíticas acompañantes serían la elevación de la AST y trombopenia moderada.

La colestasis neonatal se da en 1:2500 recién nacidos vivos, por lo que deberemos apoyarnos en la clínica acompañante para llegar a un diagnóstico adecuado. Para el NPC, nos encaminaría

la asociación de colestasis con hepato-esplenomegalia severa sin hipertensión portal²³, aunque siempre habría que descartar primero entidades más frecuentes.

La tasa de mortalidad en este periodo es muy elevada, con una media de supervivencia de entorno a 8 meses¹⁷. El compromiso hepático constituye la principal causa de mortalidad, siendo responsable del 50% de las mismas. Aquellos niños que superen el año de vida sí desarrollarán clínica neurológica más florida, como pérdida de hitos del desarrollo, deterioro rápido, retraso mental, espasticidad, crisis epilépticas...

2. PERIODO DE LACTANTE A ADOLESCENTE

La presentación típica o clásica del NPC se da en esta edad. La clínica sistémica predomina hasta los 6 años, mientras que la neurológica lo hace de este momento en adelante. La esplenomegalia es el signo visceral más constante, pero su ausencia no descarta la enfermedad^{7,18}. La hepatomegalia aparece menos frecuentemente, y cuando lo hace, suele ir asociada a esplenomegalia.

Conforme estos niños crecen, aparecen síntomas neurológicos progresivos (Figura 4). Debutan con torpeza motora y dificultades para la deambulaci3n, que evolucionan hacia ataxia franca con el tiempo. Muchos niños presentan tambi3n distonía, que comienza afectando a una mano y la cara, para despu3s extenderse a la extremidad contralateral y posteriormente la musculatura axial. Como consecuencia de la distonía facial, aparece disartria²⁰.

La clínica motora se acompaña de deterioro cognitivo progresivo, que constituye uno de los mayores indicadores de NPC. En la forma precoz, se manifiesta como hipotonía y retraso en la adquisici3n de los hitos del desarrollo psicomotriz. En la forma tardía, al principio imita problemas del aprendizaje, pérdida de concentraci3n o TDAH^{5,7}.

El hallazgo más específico de la enfermedad es la parálisis superior de la mirada. Al principio, se manifiesta como movimientos cefálicos o guiños al mirar hacia arriba, por un retraso en la supraversi3n de la mirada. Tras 2 a 4 años, evoluciona hacia una parálisis de la mirada vertical (VSGP), y posteriormente tambi3n la horizontal.

La oftalmoplejía supranuclear no es sino un sntoma de la afectaci3n del tronco del enc3falo, responsable tambi3n de algunas de las principales complicaciones de la enfermedad, como la disfonía y la disfagia. Esta última progresa conforme lo hace la disartria, hasta imposibilitar la alimentaci3n por vía oral. Estos pacientes deben recurrir a nutrirse por sonda nasogástrica o mediante un bot3n gástrico en etapas avanzadas de la enfermedad. La disfagia provoca neumonías de repetic3n por broncoaspiraci3n, que constituyen la principal causa de fallecimiento en este colectivo^{7,20}.



Figura 4. Evoluci3n de los sntomas neurol3gicos en la edad infantil.

Aproximadamente un tercio de los pacientes padecen crisis epilépticas focales o generalizadas, y el 20% padece cataplejía gelástica¹⁹.

Para dotar de mayor seguridad la sospecha clínica de NPC, se ha elaborado un índice de sospecha clínica para pacientes mayores de 4 años, y otro para menores de esa edad. En él se incluyen los siguientes ítems: antecedentes familiares, esplenomegalia, ictericia prolongada, hiperbilirrubinemia directa, hepatomegalia, edema o ascitis fetal, infiltrados pulmonares, VSGP y cataplejía gelástica. Los predictores más fuertes son los síntomas viscerales y la historia familiar¹⁷.

3. PERIODO DE LA ADOLESCENCIA A LA EDAD ADULTA

La clínica neurológica que provoca la ENP tipo C en este tipo de pacientes tiene un comienzo más insidioso, con unas alteraciones iniciales más sutiles e inespecíficas, por lo que a menudo reciben un diagnóstico tardío y, a veces, también erróneo. En esta etapa, la enfermedad viene determinada por manifestaciones psiquiátricas y deterioro cognitivo, si bien este es de curso mucho más lento que en otras edades¹⁹. La combinación de síntomas neuropsiquiátricos con esplenomegalia es altamente sugestiva de NPC⁷.

Dentro de las primeras, encontramos psicosis similar a esquizofrenia²⁰, depresión, trastorno bipolar y trastorno obsesivo-compulsivo. En ocasiones, estos síndromes pueden enmascarar otras manifestaciones sistémicas más características del NPC, conllevando un retraso en el diagnóstico.

El deterioro cognitivo es común al resto de grupos de edad: comienzan con déficits en funciones ejecutivas (desinhibición, poca capacidad de crítica), continúan con pérdida de memoria, desorientación... hasta provocar una demencia de tipo frontal a edades tempranas^{7,19}. Suelen fallecer entre 10 y 20 años después del inicio.

En la tabla II quedan resumidas las manifestaciones más características de cada etapa.

ETAPA	CLÍNICA SISTÉMICA	CLÍNICA NEUROLÓGICA
Perinatal (<3 meses (m))	Hepato-esplenomegalia, ascitis, ictericia, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria	A veces hipotonía
Infantil precoz (2m-3 años (a))	Visceromegalia	Hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor
Infantil tardío (3-6 a)	Visceromegalia (frecuente)	Motora, VSGP, disfagia, crisis epilépticas, cataplejía
Juvenil (6-16 a)	Visceromegalia (a veces)	Fracaso escolar, conducta, motora, VSGP
Adulto (>16 a)	Esplenomegalia (a veces)	Motora, psiquiátrica, deterioro cognitivo, demencia

Tabla II. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C según la edad²⁰.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con NPC sufren un importante retraso en el diagnóstico de su enfermedad. Se estima que desde que se presentan los síntomas neurológicos hasta que se obtiene un diagnóstico definitivo transcurren de media unos 5 años, lo cual supone una pérdida de oportunidad de iniciar tempranamente el tratamiento y reducir la velocidad de progresión de la enfermedad desde el principio⁷.

1. EVALUACIÓN CLÍNICA

Como hemos visto, muchas de las manifestaciones típicas del NPC pueden pasar desapercibidas o ser inespecíficas cuando se presentan de forma aislada. Por ello, se recomienda que los pacientes con signos y síntomas sugestivos de NPC sean enviados a centros especializados en EMH, para acelerar el proceso diagnóstico²⁴.

Existen asociaciones de síntomas (edad-dependientes) que deben hacernos sospechar que nos encontramos ante una NPC⁷:

- En la etapa perinatal, esplenomegalia junto con hepatomegalia o ascitis, ictericia prolongada, hipotonía.
- Durante la infancia, esplenomegalia y VSGP (la combinación más específica), esplenomegalia y ataxia o disimetría; o ataxia con distonía, disartria o disfagia y deterioro cognitivo
- En la edad adulta, visceromegalias asociadas a deterioro cognitivo prematuro o trastornos psiquiátricos son altamente sugestivos de NPC.

Ante la sospecha, podemos calcular el SI o *Suspicion Index* del NPC, y si el resultado es elevado, comenzar el algoritmo diagnóstico pidiendo marcadores bioquímicos de la enfermedad. Es frecuente, sin embargo, que la clínica sea leve o menos característica, de modo que inicialmente los pacientes reciben un diagnóstico diferente, más prevalente en la práctica clínica.

Con la intención de que la NPC no se pase por alto, se han descrito una serie de nichos clínicos o grupos de pacientes con características propias del NPC, en los que la prevalencia de NPC es mucho mayor que en la población general (1% frente a 1:100.000). Los grupos aceptados como de alto riesgo son los siguientes⁹:

- Trastornos motores precoces, como ataxia y distonía
- Hepato-esplenomegalia o colestasis temprana
- Anomalías fetales o hallazgos prenatales sospechosos
- Pacientes con antecedentes familiares
- Pacientes cuyos padres tiene relación de consanguinidad o endogamia

En esos grupos de alta probabilidad de padecer NPC, se recomienda descartar la enfermedad lo antes posible mediante paneles genéticos. Si existen dos mutaciones patogénicas, se confirma el diagnóstico, mientras que si solamente uno de los alelos es patogénico, debemos completar el estudio con biomarcadores y pruebas genéticas más exhaustivas²⁴.

2. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

La utilización de biomarcadores como cribado de NPC en lugar de otras técnicas tiene varias ventajas, como mayor rapidez, menor coste y mayor sencillez en la técnica de análisis. Además, es un test mínimamente invasivo, con menor impacto sobre el paciente²⁴.

En la actualidad, disponemos de varios marcadores de sensibilidad y especificidad ya demostrada, y otros que todavía están en estudio.

1. Oxisteroles plasmáticos. Son productos de degradación del colesterol. En pacientes con NPC se encuentran elevados el colestano-3 β ,5 α ,6 β -triol (C-triol, de elección por su mayor sensibilidad y especificidad) y el 7-cetocolesterol. No son patognomónicos de la NPC, sino que se pueden encontrar también incrementados en la NPA, NPB y en el déficit de lipasa ácida.
En casos de colestasis neonatal pueden dar resultados falsos, por lo que en esta forma de presentación se prefieren los ácidos biliares plasmáticos.
2. Liso esfingolípidos. Destacan por su mayor estabilidad en cuanto a conservación, y por la posibilidad de ser estudiados a partir de muestras de orina o de gotas de sangre seca, menos invasivas. Además, permiten realizar el diagnóstico diferencial entre el NPC y los tipos A y B, o la enfermedad de Gaucher.
3. Ácidos biliares. Los metabolitos utilizados son el 3 β ,5 α ,6 β -trihidroxi-colanoil y la forma conjugada con glicina. El primero se ha encontrado alterado en todas las muestras de gota de sangre seca de pacientes con colestasis neonatal¹⁴, por lo que podrían convertirse en la técnica de elección en estos casos. Como ventajas respecto al C-triol, estos son más específicos de NPC y permiten distinguir entre portadores de la mutación y pacientes afectos. Su uso todavía no se ha generalizado²⁵.

El uso de biomarcadores de forma aislada proporciona una alta sospecha de NPC, pero no confirma el diagnóstico, sino que el estudio debe completarse con test genéticos^{24,26}.

3. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

En niños que presentan hepato-esplenomegalia, ictericia y/o anomalías en el hemograma, en ocasiones, se realizan biopsias de hígado y médula ósea en un intento de orientar el diagnóstico. Esta estrategia tiene una sensibilidad aproximada del 57%, por lo que no se recomienda su uso para screening¹⁷.

En la tinción de médula ósea encontraremos células espumosas de Niemann-Pick: células precursoras hematopoyéticas con depósitos lipídicos, de tamaño entre 25-75 μ m (menores que las células de Gaucher), y poseen un citoplasma lleno de partículas lipídicas que confieren a la célula un aspecto en panal de abeja. Se tiñen con Sudan negro B y Oil red O, siendo la reacción Schultz positiva (la oxidación del colesterol da un color verde-azulado), mientras que en la enfermedad de Gaucher es negativa. De esta coloración reciben su nombre los histiocitos azul mar, otra célula característica de la médula ósea. Al inicio, hígado y bazo ya presentarán alteraciones, mientras que en la médula ósea los depósitos pueden ser escasos⁵.

4. TEST DE FILIPINA

El depósito intracelular de colesterol y esfingolípidos se observa en el microscopio óptico mediante el test de filipina, que se practica sobre cultivos de fibroblastos obtenidos a partir de una biopsia cutánea. Vemos un agrupamiento de vesículas (lisosomas) perinucleares⁵. En función de la cantidad de vesículas distinguimos dos fenotipos bioquímicos: clásico, si son abundantes; o fenotipo variante si son escasas²⁰.

El fenotipo clásico es el predominante, presente en el 85% de los pacientes (Figura 5). En ocasiones, puede resultar difícil distinguir el fenotipo variante de los sujetos sanos. Suele corresponderse con las formas de inicio juvenil o en la edad adulta⁵.

El test de filipina ha supuesto durante largo tiempo el patrón oro en el diagnóstico de la NPC, así como la primera prueba a realizar ante su sospecha. En la actualidad, los biomarcadores han desplazado su uso en cuanto al cribado. Su utilidad queda relegada a valorar la repercusión funcional de las nuevas variantes genéticas del NPC1 y el NPC2, y confirmar el diagnóstico en pacientes cuyo estudio genético no ha identificado dos alelos patogénicos^{24,26}.

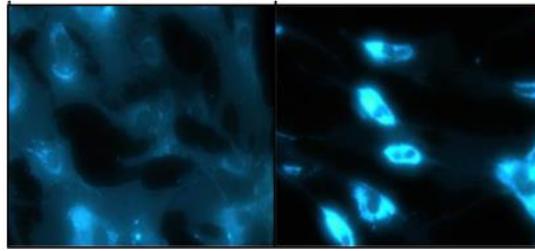


Figura 5. Test de filipina: resultado normal (izquierda) y de paciente con NPC (derecha)¹⁶.

5. ESTUDIO GENÉTICO

En todos los casos es crucial confirmar los resultados positivos de los test de screening con un estudio genético (Figura 6). Se han descrito más de 700 variantes alélicas para el gen NPC1, de las cuales en torno a 500 son causantes de enfermedad²⁶. Para el NPC2, se han identificado solo 27.

Un 5% de las mutaciones pueden no ser identificadas por análisis de secuenciación rutinarios (exones y límites), por lo que, en ocasiones, debe ampliarse el estudio con otras técnicas capaces de detectar deleciones, duplicaciones y mutaciones en intrones.

Solamente algunas mutaciones se repiten interindividualmente con cierta frecuencia, además de que habitualmente las variantes alélicas se distribuyen por áreas geográficas concretas. En cuanto al gen NPC1, las más comunes son la p._I1061T (c.3182T<C, en el exón 21) y la p._P1007A. La primera supone el 20% de los casos en Europa Occidental y, en homocigosis, origina cuadros de inicio juvenil; mientras que la segunda se corresponde con alteraciones menos severas (fenotipo bioquímico variante y comienzo juvenil o en el adulto). Las mutaciones más severas, como deleciones extensas, mutaciones *nonsense* o de desplazamiento del marco de lectura originan cuadros más severos, donde la clínica neurológica comienza en los primeros años de la infancia.

Respecto al gen NPC2, la mayoría son mutaciones graves, causantes de fenotipos severos. Entre las mutaciones de cambio de sentido, destacan las p.V39 M y p.P120S, que resultan en formas de inicio en adultos²⁴.

6. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Las técnicas más útiles son la RM (resonancia magnética) y el PET, aunque sus hallazgos son inespecíficos. Cabe destacar que la ausencia de anomalías en la RM y el PET no descarta el diagnóstico de NPC, especialmente debido a que muchas alteraciones aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad²⁴.

La RM suele mostrar atrofia del vermis cerebeloso, que se correlaciona con la intensidad de la ataxia y la función oculo-motora. En algunos pacientes también existe atrofia de la corteza cerebral, sobre todo en los lóbulos frontal y temporal cuando la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado. Otro cambio relacionado con la progresión de la enfermedad es la pérdida de volumen del hipocampo, los ganglios basales y el tálamo²⁶.

La sustancia blanca puede mostrar un aumento de señal difuso, que podría corresponder a cierto grado de desmielinización. También se puede observar una atrofia del cuerpo calloso.

En el PET, por otro lado, suele haber un descenso en la actividad metabólica del tálamo y el cerebelo, pero no se correlaciona con la intensidad de la clínica⁵.

7. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Lo más habitual es que la NPC se diagnostique durante la infancia o, como mucho, en el recién nacido. Cuando se realiza un diagnóstico prenatal, este se lleva a cabo a raíz de algún caso de NPC en la familia, situación en la que ya se conocen las mutaciones responsables. Sin embargo, si no existen antecedentes familiares de NPC, el diagnóstico es más complejo. Como se ha expuesto en el apartado de *Clínica*, los hallazgos ecográficos que deben ponernos sobre la pista del NPC son la esplenomegalia acompañada de hepatomegalia y ascitis, sin hidrops fetal.

En ambos supuestos, se realiza análisis directo de los genes NPC1 y NPC2, aunque el rendimiento diagnóstico es mayor en el primer caso, ya que la búsqueda es más concreta. Otra opción es practicar el test de filipina en cultivos de amniocitos o en células de las vellosidades coriónicas, para demostrar su afectación²⁷.

8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

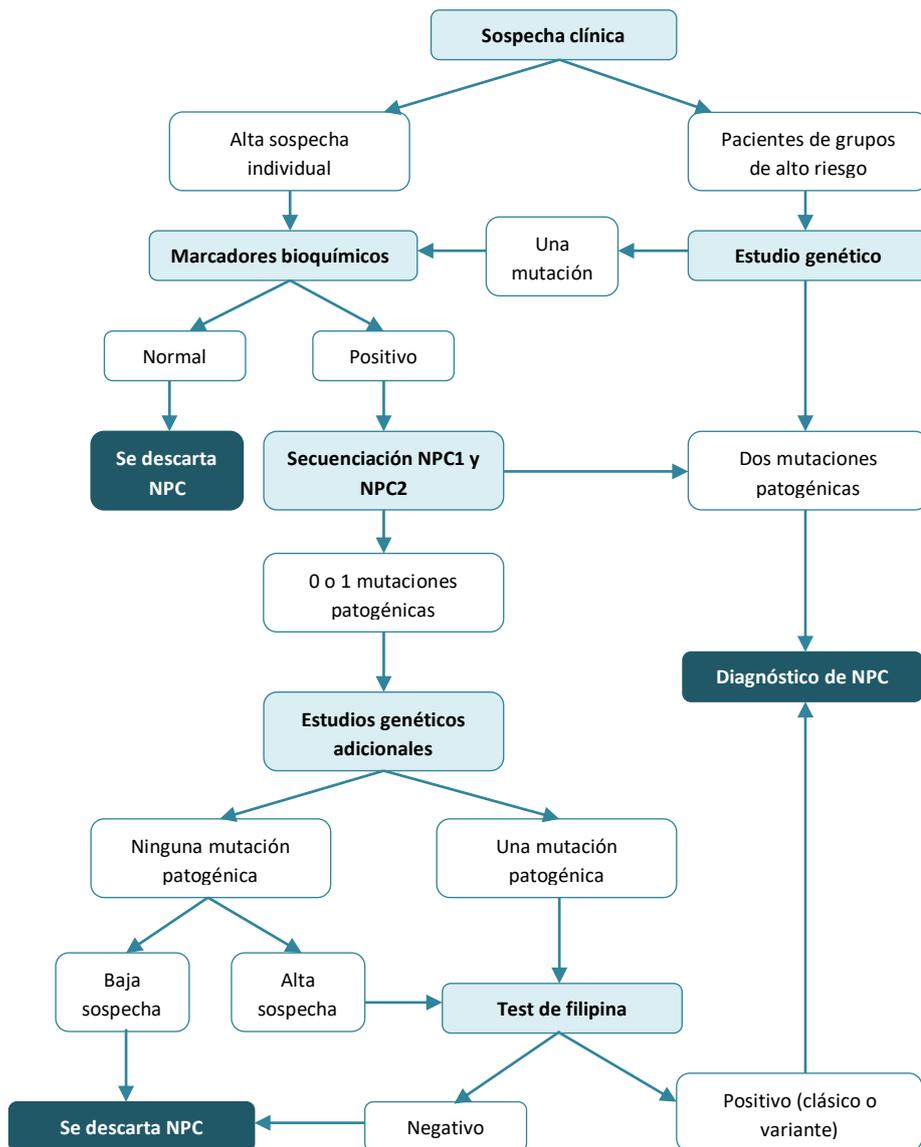


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C^{24,26}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el periodo neonatal, la presencia de ictericia es un hallazgo muy común, que puede presentarse hasta en el 50-90% de los recién nacidos. Lo más frecuente es que se trate de una ictericia fisiológica o transitoria, que no supone un riesgo para el niño ni requiere mayor investigación. Los signos que sugieren que una ictericia es patológica son los siguientes:

- Inicio en las primeras 24 horas de vida.
- Duración superior a 15 o 21 días en niños a término y pretérmino, respectivamente.
- Emisión de heces acólicas u orina colúrica, que indicaría hiperbilirrubinemia directa²².

En cualquiera de estos casos, es necesario investigar la causa de la ictericia. En la NPC, existe hiperbilirrubinemia por aumento de la parte conjugada (BC), de modo que en el diagnóstico

diferencial excluiríamos desde el principio aquellas patologías en las que la fracción elevada sea la de la bilirrubina indirecta.

Ante la sospecha clínica de hiperbilirrubinemia directa, deberemos confirmar analíticamente esa suposición. Existirá colestasis neonatal cuando la concentración de BC sea superior a 1mg/dl si la total es menor de 5mg/dl, o cuando la directa suponga más del 20% del total, en un recién nacido o un lactante menor de 4 meses de edad, junto con la elevación de otros ácidos biliares séricos^{28,29}.

La ictericia colestásica se presenta en 1:2500 recién nacidos vivos y puede ser provocada por numerosas patologías. El estudio diagnóstico deberá ir encaminado a descartar primero aquellas enfermedades que sean más importantes, tanto en frecuencia como en impacto pronóstico^{22,28}.

Así pues, ante un recién nacido con colestasis, lo prioritario es descartar que el paciente padezca atresia biliar, ya que es la causa más frecuente de colestasis neonatal, evoluciona precozmente hacia cirrosis hepática y se requiere un trasplante hepático para curar al niño, de lo contrario, fallecerá en los primeros meses. Constituye también la primera causa de trasplante hepático en la infancia²⁹.

En el primer contacto con el paciente, comenzaremos realizando una anamnesis y exploración completa, para detectar otros signos que puedan orientarnos a una etiología u otra. Por ejemplo, una adecuada historia clínica nos permitirá identificar si existe algún factor de riesgo de padecer colestasis transitoria, que revierte cuando cesa el estímulo, por ejemplo:

- Recién nacidos con nutrición parenteral total durante más de dos semanas. En este caso, conviene interrumpir la alimentación parenteral para confirmar si mejora el cuadro³⁰.
- Niños prematuros o pequeños para la edad gestacional
- Cuadros sépticos
- Recién nacidos sometidos a una intervención quirúrgica²⁹

En la exploración, estudiaremos si existe hepatomegalia y esplenomegalia, y el grado de tono muscular. Algunos hallazgos son altamente sugestivos de patologías concretas, por ejemplo, la presencia de dismorfismo facial y soplo sistólico nos haría sospechar un síndrome de Alagille; los síntomas neurológicos serían sugestivos de sepsis, hemorragia intraventricular o trastornos metabólicos; y en las infecciones congénitas hallaríamos también fiebre, petequias o coriorretinitis. Se puede realizar una radiografía simple de tórax y ecografías cardíaca y cerebral para comprobar su normalidad³¹.

Tras esa primera evaluación, se llevará a cabo una analítica sanguínea completa, en la que se incluyan parámetros hepáticos y de coagulación: estarán alterados en aquellas enfermedades con lesión y pérdida de función hepática, lo cual puede orientarnos hacia patologías intrahepáticas, como trastornos metabólicos. Pueden servir también como marcadores de la evolución del paciente.

Además, solicitaremos reactantes de fase aguda, y serología de rubeola, citomegalovirus o herpes-virus para estudiar la etiología infecciosa. Añadiremos la determinación de los valores

séricos α -1-antitripsina, ya que su déficit constituye la segunda causa global más frecuente de ictericia colestásica, y la primera dentro de las EMH²⁸. Para descartar otros trastornos del metabolismo de las proteínas y los hidratos de carbono, podemos solicitar la determinación de aminoácidos, glucosa y cuerpos reductores en orina y suero³⁰.

Una vez descartada la etiología infecciosa, y con la normalidad del resto de pruebas, el siguiente paso será realizar una ecografía de abdomen, para explorar el hígado, bazo y la vía biliar. Gracias a ella, podemos ver si existen visceromegalias y anomalías en la vía extrahepática, que se solucionarían con cirugía, como quistes en el colédoco o compresión del mismo por otras estructuras. Mediante la eco-Doppler visualizaríamos si hay trastornos en el diámetro y el flujo de la vena porta y la arteria hepática.

La disminución del calibre de los conductos biliares y la presencia de cambios en la vesícula biliar (atrofia, ausencia) constituirían hallazgos sugestivos de atresia biliar^{22,28}. Una exploración normal o incompleta no descarta definitivamente esta entidad, por lo que completaremos el estudio con una gammagrafía hepática utilizando el HIDA-Tc⁹⁹ (ácido iminodiacético hepatobiliar marcado con tecnecio) como contraste. Este compuesto es captado por el hígado y nos proporcionará una imagen del árbol biliar intra y extrahepático. Su sensibilidad para diagnosticar atresia biliar es del 100%, pero su especificidad solo se sitúa en un 63%. A continuación, podemos realizar una biopsia hepática o una resonancia magnética.

La RM nos demostrará el calibre de los conductos biliares en caso de que no se hayan visto correctamente en la ecografía, de modo que su normalidad nos llevaría a pensar que nos encontramos ante una patología intrahepática como causa de la colestasis.

La biopsia nos permitirá, en el caso de la atresia biliar, confirmar el diagnóstico y estudiar el grado de cirrosis. Para otras enfermedades también puede aportarnos un diagnóstico de certeza, como en el caso de la hemocromatosis o algunas infecciones³¹.

Una vez descartadas patologías extrahepáticas que podrían solucionarse con cirugía y, en concreto, la atresia biliar, nos lanzaríamos a investigar enfermedades menos frecuentes, como las EMH que no hayamos descartado con las pruebas complementarias realizadas hasta ahora^{22,28}. En este momento, recurriríamos a test de secuenciación génica. Esta técnica debe utilizarse con cuidado, ya que algunos resultados podrían llevar a confusión (presencia de varias mutaciones en heterocigosis) y para interpretarlos correctamente es necesario conocer bien las características del paciente. Por ello, no se plantea su uso como estrategia de primera línea en pacientes con colestasis²⁹. Si los resultados no son concluyentes, también se podría determinar la actividad de algunas enzimas según los trastornos metabólicos entre los que dudemos, y así confirmar o excluir su normalidad.

Respecto a la NPC, se trata de una etiología intrahepática de colestasis, de modo que la analítica mostrará positividad para los marcadores de daño hepático. A pesar de que en la gammagrafía con HIDA-Tc⁹⁹ observaríamos un patrón similar al de atresia biliar, la normalidad de los conductos extrahepáticos quedaría patente en la ecografía y la RM, permitiéndonos descartar las causas extrahepáticas de colestasis. La biopsia hepática podría ser muy sugestiva de NPC, con células espumosas, pero deberemos confirmarlo utilizando paneles genéticos. En

ellos se demostrará la presencia de mutaciones en los genes NPC1 o NPC2, obteniendo así el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

La NPC es una enfermedad progresiva y de afectación multisistémica, que requiere, por tanto, un abordaje multidisciplinar, en el que varios especialistas realicen un estrecho seguimiento y colaboren para dar una atención integral. Se recomienda derivar a los pacientes a centros especializados en la NPC o en enfermedades metabólicas hereditarias, que se coordinen también con otros profesionales comunitarios. Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la NPC, pero sí contamos con estrategias para frenar temporalmente la progresión de la enfermedad, así como numerosos tratamientos sintomáticos que persiguen mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares³².

1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En el momento en el que se realiza el diagnóstico, es recomendable evaluar el grado de afectación del paciente a todos los niveles, para poder implantar un tratamiento sintomático adecuado. Evaluaremos los siguientes ítems:

- **Desarrollo físico:** estudiaremos peso, talla y percentil, para percatarnos de detenciones en el crecimiento y suplementar la alimentación cuando sea necesario. En el periodo neonatal utilizaremos preparaciones de leche de fórmula específicas para los déficits¹⁹.
- **Examen neurológico:** durante los primeros meses de vida, fundamentalmente evaluaremos si existe hipotonía, pero conforme el niño vaya creciendo, exploraremos otras manifestaciones:
 - Crisis epilépticas: constituyen una de las principales causas de pérdida de calidad de vida. Para controlarlas, habitualmente pautaremos valproato. Se recomienda evitar el uso de benzodicepinas.
 - Espasticidad: se recurrirá a terapias físicas, con fisioterapeutas y rehabilitadores para minimizar los síntomas.
 - VSGP: no existe un tratamiento específico, sino que tiende a mejorar y dejar de progresar al administrar Miglustat, el único medicamento aceptado para frenar la evolución de deterioro neurológico global de la NPC.
 - Pérdida de audición: utilizaremos amplificadores conforme progrese el déficit.
- **Evaluación del desarrollo psicomotor,** incluyendo habilidades motoras, cognitivas, del lenguaje, etc. Hasta los 3 años, se derivará a los niños a servicios de atención temprana, donde se trabaja la adquisición del lenguaje, habilidades físicas (como la deambulación) y ocupacionales, terapia para mejorar la deglución... Para trabajar actividades motoras básicas también es recomendable contar con fisioterapeutas y rehabilitadores¹⁹.
- **Nutrición:** es común que los pacientes padezcan disfagia en estadios avanzados de la enfermedad. Para minimizar los episodios de broncoaspiración, se recomienda utilizar espesantes en las comidas, ingerir bolos de pequeño tamaño, etc. Cuando esto no baste, se realizará una gastrostomía para garantizar una nutrición suficiente y segura⁵.

Es necesario reevaluar periódicamente todos estos puntos, para poder ajustar el tratamiento precozmente y optimizar el cuidado. Durante la infancia, la escala de Denver y la de Bayley pueden ser útiles para realizar la evaluación. En general, se realizará un control cada 6 meses, aunque en adultos es posible espaciar las revisiones hasta un año.

2. TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN DE SUSTRATOS: MIGLUSTAT

En la NPC, existe un acumulo de colesterol, que se deposita principalmente en hígado, bazo y médula ósea. Inicialmente, se creyó que la vía para mejorar la supervivencia de la NPC pasaba por mermar el almacenamiento tisular de colesterol mediante fármacos que redujesen su concentración, unidos a dietas bajas en colesterol. Se estudió el impacto de estas dietas más fármacos como la colestiramina, lovastatina y ácido nicotínico, con resultados insatisfactorios, ya que no había mejoría neurológica ni se ralentizaba la progresión de la enfermedad. Ahora conocemos que las moléculas que se depositan preferentemente en el tejido neuronal son esfingolípidos, de modo que fármacos que actúan sobre ellos serían más efectivos a la hora de decelerar la progresión neurológica, en detrimento de los que actúan sobre el colesterol¹³.

El Miglustat es un iminoazúcar (N-butildesoxinojirimicina), que actúa realizando una inhibición reversible de la glucosilceramida-sintasa, primer paso enzimático en la síntesis de glucolípidos, reduciendo su almacenamiento intracelular. Este fármaco, en realidad, se desarrolló como tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I. En la NPC, el miglustat actuaría específicamente reduciendo la acumulación lipídica cerebral^{3, 13}.

El miglustat es eficaz a la hora de estabilizar el deterioro neurológico gracias a su capacidad para atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE). Sin embargo, los depósitos hepáticos y esplénicos apenas disminuyen. La forma más evidente de constatar esta mejoría clínica es apreciar la ausencia de progresión de la VSGP. También notamos estabilidad en las habilidades motoras y cognitivas. La espectroscopia por RM muestra niveles bajos de marcadores de neurodegeneración, aunque esta estrategia solo se realiza en investigación³².

Este fármaco no debe pautarse a todo paciente con diagnóstico de NPC. En primer lugar, debe instaurarse cuando comienzan los primeros síntomas neurológicos, pero no antes. Si la enfermedad se diagnostica cuando solo existe afectación visceral, será necesario realizar un seguimiento periódico para determinar cuándo iniciar la administración de miglustat. Por otro lado, cuando la enfermedad se encuentra en estadios muy avanzados, el inicio de miglustat tampoco está aceptado, ya que no es posible revertir la situación y la esperanza de vida es ya muy reducida. Algunas situaciones que desaconsejan el uso de miglustat son las siguientes^{19,26}:

- Incapacidad para deambular sin silla de ruedas
- Falta absoluta de comunicación verbal
- Severas dificultades en la deglución, que conllevan la realización de gastrostomía percutánea para asegurar la nutrición.
- Si el paciente padece otra enfermedad grave e incurable, y la esperanza de vida estimada es inferior a un año.
- En adultos, demencia avanzada que requiere cuidados continuados

En la mayoría de los casos, sin embargo, se diagnostica la enfermedad a partir de la clínica neurológica florida (ataxia, VSGP...), de forma que es frecuente que el tratamiento se instaure tardíamente, se pierda un tiempo muy valioso y los beneficios sean menores. Se ha descrito que la media de incremento en supervivencia es de diez años cuando el inicio del tratamiento se inicia tempranamente, pero de solo 5 años en los casos de comienzo tardío.

El Miglustat se administra por vía oral, de forma que produce efectos secundarios principalmente digestivos, como diarrea y flatulencia, que se corregirían modificando la dieta (eliminando lactosa de la misma, por ejemplo), y, farmacológicamente, con loperamida^{13,19}.

3. TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

Uno de los problemas a la hora de desarrollar terapias farmacológicas para la NPC, es la dualidad de afectación de órganos sistémicos y del SNC, de forma que es necesario conseguir un compuesto que sea capaz de atravesar la BHE y que actúe también sobre hígado y bazo. En la actualidad, se están llevando a cabo numerosos estudios sobre varios compuestos que, en animales, han demostrado reducir la progresión de la enfermedad¹³.

1. **Quelantes lipídicos: HPβCD** (hidroxipropil-β-ciclodextrina). Se utiliza habitualmente en la práctica clínica como excipiente. Se une al colesterol del lisosoma, de forma que cuando el HPβCD es transportado al citosol, lleva consigo moléculas de colesterol, reduciendo así los depósitos, mejorando la clínica y la supervivencia. Este compuesto, sin embargo, no es capaz de atravesar la BHE al administrarlo de forma sistémica, por lo que sería necesario introducirlo directamente mediante un reservorio Ommaya o por inyección intratecal lumbar. Estas vías asocian un alto riesgo de infección, de modo que todavía se están estudiando alternativas de administración.
2. **Estimulación de las chaperonas:** el Ariclomol induce la actividad de proteínas de choque térmico, como la HSP70, que promueven un adecuado plegamiento y actividad de otras proteínas, entre ellas, la EMA reduciendo la acumulación de esfingolípidos y colesterol.
3. **Terapias de enfermedades relacionadas:** la NPC y la enfermedad de Alzheimer comparten características histológicas y fisiopatológicas. Esto ha llevado a explorar fármacos que se utilizan en otras enfermedades neurodegenerativas, como la briostatina-1 o el carbonato de litio. Por otro lado, el ácido ursodesoxicólico se utiliza en trastornos colestásicos, y en el NPC podría servir tanto para tratar la colestasis como para mejorar la función hepática en general.
4. **Terapias de sustitución:**
 - a. **Trasplante hepático:** en la NPC, a diferencia de otras enfermedades metabólicas con fallo hepático agudo, el trasplante no mejora la clínica neurológica, ni modifica sustancialmente el curso de la enfermedad, ya que, tras una pequeña estabilización, vuelven a producirse depósitos hepáticos. Quizá en combinación con otros fármacos, como miglustat, sea más eficaz^{13,33}.
 - b. **Trasplante de progenitores hematopoyéticos:** eficaz en pacientes con alteraciones en el gen NPC2.
 - c. **Trasplante de células madre:** de acuerdo con estudios en animales, las células madre podrían regenerar la pérdida neuronal cerebelosa en algunas

enfermedades neurodegenerativas, como la NPC, en la que se aprecia una mejoría en las habilidades motoras³⁴.

- d. Terapia génica: aumentar la expresión de las proteínas NPC1 y NPC2 parece la llave para curar esta enfermedad, pero es necesaria más investigación para lograr fármacos que lo estimulen.

Estas opciones de tratamiento quedan resumidas en el siguiente esquema (Figura 7)

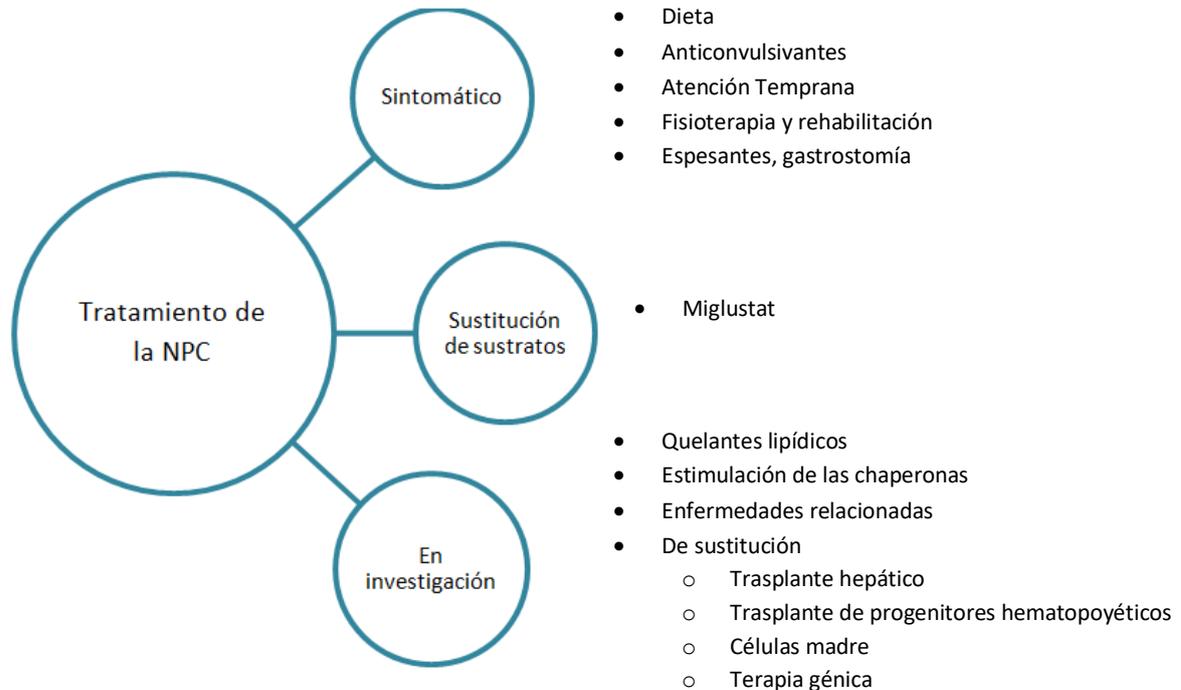


Figura 7. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La esperanza de vida de estos pacientes está reducida, si bien es menor conforme más temprana es la edad de inicio de la clínica neurológica. De este modo, la edad media global de fallecimiento es de 13 años, aunque los datos seguirían una distribución bimodal, con algunas defunciones muy precoces, y el resto en la edad adulta⁸. La historia natural de la forma perinatal consiste en un desarrollo psicomotor lento y retrasado respecto a la normalidad, con parámetros antropométricos en el límite inferior de la normalidad (p3-5). A partir de los 6-8m padecen fallo de medro. Existe también una progresión de la enfermedad hepática y, en ocasiones, la pulmonar, con infecciones de repetición. Todas estas circunstancias llevan al paciente al fallecimiento durante el primer año de vida, en torno a los 8 meses de media, y fundamentalmente debido a fallo hepático, seguido de infecciones respiratorias¹⁷.

ASOCIACIONES DE PACIENTES Y FAMILIARES

La NPC es una enfermedad multisistémica que repercute enormemente a nivel de la calidad de vida, tanto del paciente como de sus familiares. Existen numerosas asociaciones que desempeñan labores de acompañamiento, suministro de información, recaudación de fondos para investigación...

A nivel nacional, los pacientes cuentan con la Fundación Niemann-Pick, que sirve de referencia para la NPA, NPB y NPC. Esta entidad reúne numerosos artículos destinados a las familias para ayudarles a comprender mejor la enfermedad, y organiza actividades e iniciativas para crear una comunidad y red de apoyo.

Dicha organización también realiza un importante papel de divulgación para dar visibilidad a la enfermedad, tanto en la población general, como en el ámbito sanitario. Una fecha reseñable es el 17 de febrero, día internacional de la enfermedad de Niemann-Pick, en el que se realizan numerosos actos para concienciar sobre esta enfermedad. La Fundación realiza esta tarea junto a la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), entidad que agrupa todas las organizaciones específicas de cada enfermedad rara. Asimismo, la Fundación pertenece al grupo INPDA (*International Niemann-Pick Disease Alliance*), asociación que trabaja para coordinar los esfuerzos de investigación sobre la ENP en todo el mundo^{3,35}.

Este último año, desde el comienzo de la pandemia por COVID-19, su papel se ha reafirmado como imprescindible en el acompañamiento de pacientes y familiares. Durante este año, los pacientes afectados de alguna enfermedad crónica grave, como pueden ser algunas EMH, han visto interrumpido su tratamiento, ha disminuido el número de visitas, y estas han pasado a ser telemáticas. Estas asociaciones de pacientes han proporcionado información, apoyo psicológico, y han trabajado para garantizar el seguimiento clínico y el suministro de medicación a los domicilios³⁶.

PRESENTACIÓN DEL CASO

MOTIVO DE INGRESO. A los 18 días de vida, la paciente es llevada a urgencias del hospital Ernest Lluch de Calatayud porque la madre había observado deposiciones hipocólicas y coluria, siguiendo alimentación con lactancia materna. Allí, se objetiva bilirrubina total de 17.8mg/dl, de la cual 13.8mg/dl corresponden a BC. Es trasladada al HCU para estudio de síndrome colestático.

ANTECEDENTES FAMILIARES. Sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES. Embarazo controlado en el hospital de Calatayud, sin incidencias. Parto eutócico a término a las 40 semanas de gestación, con antropometría adecuada para la edad gestacional: peso 2.940g (p10-p25), longitud 48cm, perímetro cefálico 33cm. Test de Apgar 9/10, con resultado negativo en los cribados metabólico, auditivo y de cardiopatías.

EXPLORACIÓN AL INGRESO. Antropometría en los p5-10 de peso (3.060g), longitud (49cm) y perímetro cefálico (33.5cm). Constantes vitales: frecuencia cardiaca de 124lpm, 32 respiraciones por minuto, temperatura de 37.6°C y tensión arterial sistólica y diastólica de 75/40mmHg, respectivamente. En la exploración física, destacaba ictericia verdínica de piel y mucosas, abdomen distendido aparentemente no doloroso, con hepatomegalia de 2cm y esplenomegalia. Llamaba la atención la hipotonía axial y escasa actividad espontánea, aunque reactiva a estímulos. El resto de la exploración era normal: normocéfala, con fontanela anterior normotensa, ojos, nariz y boca de aspecto normal; auscultación cardio-pulmonar normal, con pulsos femorales presentes y simétricos y genitales femeninos sin alteraciones.

Para investigar las causas del síndrome colestático, se realizaron los siguientes análisis:

- Bioquímica:
 - Glucemia, proteínas, urea, creatinina e iones (sodio, potasio, cloruro) normales
 - Bilirrubina total: 19.55mg/dl, bilirrubina directa 14.35mg/dl.
 - Aspartato-aminotransferasa: 327U/l, Alanina-aminotransferasa: 91U/l, fosfatasa alcalina: 599U/l, GGT: 77U/l, CPK: 51, LDH: 408U/l
 - Colesterol total: 217mg/dl, c-HDL: 17mg/dl, triglicéridos: 331mg/dl, Apo A1: 49, Apo-B: 246.5, lipoproteína A: 0'5mg/dl.
 - Metabolismo del hierro. Sideremia: 177µg/dl, ferritina: 2.490ng/ml, transferrina: 138mg/dl, Índice de saturación de la transferrina: 28.26%
 - Amonio, ceruloplasmina, cobre y magnesio normales
 - Aminoácidos en sangre normales
 - α1-antitripsina: 137, α-fetoproteína: 15.110, colinesterasa: 5.126
 - Azúcares reductores en orina: pH 6, Fehling negativo, Fehling tras hidrólisis negativo
- Hemograma. hemoglobina: 14.2g/dl, hematocrito: 45%, leucocitos: 14.800/mm³, con fórmula: N 31.5%, L 63.8%, M 3%, Eos 0.2%. Plaquetas 107.000/mm³
Al microscopio óptico se observaron vacuolas en neutrófilos, así como pequeñas y tenues en linfocitos maduros, así como alguna inclusión azurófila en el citoplasma.
- Coagulación. TP: 18.6s, APT: 56%, INR: 1.49, TTPa: 62.3s, ratio APTT: 2.16, fibrinógeno: 208mg/dl.

- Serología para infecciones (toxoplasma, rubeola, lúes, hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, parvovirus B19): negativo
- Hemocultivo, coprocultivo y estudio de virus en heces negativos
- Estudio de inmunidad: normal.

Asimismo, se completó el estudio con diversas pruebas de imagen:

- Ecografía abdominal: hígado de contornos lisos, tamaño y ecoestructura normal homogénea, sin lesiones hepáticas focales. Vesícula biliar no distendida, sin litiasis en su interior ni signos inflamatorios en la pared. La parte visible de la vía biliar era normal. Sin colecciones de líquido perirrenales ni intrabdominales. Esplenomegalia de 7cm. Riñones, páncreas y vejiga sin hallazgos significativos.
- Gammagrafía hepática: mostró una correcta captación hepática del trazador, pero no se observó paso a intestino a lo largo de la exploración.
- RM de abdomen: se observó hepatomegalia homogénea y esplenomegalia. Los conductos hepáticos derecho e izquierdo, hepático común y colédoco presentaban calibre normal. La vesícula biliar era de tamaño normal.

A continuación, se solicitó la determinación de algunos marcadores y enzimas de diversas enfermedades de depósito.

- Los valores de β -glucosidasa, α -iduronidasa, α -glucosidasa, α y β -manosidasa y EMA lisosomal se encontraban dentro de la normalidad.
- Entre los biomarcadores solicitados, destacaba la elevación de β -galactosidasa en gota de sangre seca, la actividad de quitotriosidasa y la concentración de 7-cetocolesterol libre en plasma.
- La actividad de la glucocerebrosidasa ácida en leucocitos se hallaba descendida respecto a la población de referencia. La lipasa ácida lisosomal superaba los niveles de actividad normal para la población de referencia.

A raíz de estos hallazgos, se decidió realizar el estudio genético de los genes CHIT1 (objetivándose heterocigosidad, con la variante polimórfica c.1049-1072dup24 en el alelo mutado), y los genes NPC1 y NPC2. En el primero se detectó en homocigosidad una variante asociada a patogenicidad para la Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP_00262: p. Gln775Pro), junto con otras variantes no asociadas a patogenicidad también en forma homocigota, no pudiendo descartarse la presencia de una gran deleción en uno de los alelos del probando. En el gen NPC2, por otro lado, no se identificaron variantes respecto al genotipo salvaje. En consecuencia, se confirma el diagnóstico de Enfermedad de Niemann-Pick tipo C.

EVOLUCIÓN Y ALTA. Durante el ingreso, inicialmente se administró tratamiento antibiótico empírico junto con dos dosis de Filgastrim® (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos), y se realizaron controles seriados de hemograma, en los cuales se observó normalización de la serie blanca a las 48h. En ese momento, también se apreciaba mejoría en el estado general y el grado de actividad espontánea de la paciente.

Por otro lado, precisó oxígeno en gafas nasales para mantener una adecuada saturación hasta los 25 días de vida. Para mantener un perfil glucémico estable, fue necesaria una dieta

hipercalórica rica en triglicéridos de cadena media (Infantrini Peptisorb®) junto con tomas de lactancia materna directamente del pecho.

Se administró fenobarbital y ácido ursodesoxicólico a 30mg/kg/día, objetivándose un descenso progresivo de la bilirrubina. También se inició vitamina D3 1200UI.

Debido a la estabilidad clínica, la paciente fue dada de alta a los 46 días de vida, con un peso de 3.540g (inferior al p3). Se pautó alimentación con fórmula especial (Infantrini Peptisorb® 80-90cc cada 3h), y se mantuvo el tratamiento iniciado hospitalariamente. Para el seguimiento, además de con el centro de salud correspondiente, se contactó con el centro de referencia de enfermedades metabólicas del Hospital Sant Joan de Deu.

DISCUSIÓN

La NPC es una enfermedad de baja frecuencia, que se hereda de forma autosómica recesiva. Su incidencia crece en poblaciones de costumbres más endogámicas, y es habitual que se asocie a parejas en las que exista relación de consanguinidad. De hecho, estas dos características constituyen un marcador de riesgo añadido de padecer la enfermedad cuando el paciente padece clínica compatible⁹. No obstante, como es nuestro caso, en muchas ocasiones, la enfermedad aparece en niños sin historia familiar ni relación de parentesco entre sus progenitores, por lo que la ausencia de dicha relación no nos hace descartar la enfermedad.

La característica más llamativa del gen NPC1 es la enorme variabilidad que presenta: se han descrito más de 700 variantes, entre las cuales, más de 500 son causantes de enfermedad. Los genotipos más extendidos en el Oeste de Europa son las variantes alélicas p.I1061T y p.P1007A⁶. La variante de nuestra paciente (NP_00262: p. Gln775Pro) no coincide con las mutaciones más frecuentes, pero sí se ha descrito como causante de enfermedad en homocigosis, como ella lo presentaba¹⁹.

De acuerdo con la literatura revisada, existen indicios que apuntan que las variantes alélicas que originan proteínas más anómalas y con pérdida más acusada de la función, se correlacionan con fenotipos más graves, especialmente cuando estas se encuentran en homocigosis. Las variantes que producen una clínica más agresiva son fundamentalmente grandes deleciones del gen NPC1, y en menor medida, NPC2¹⁴. En nuestro caso, no se pudo descartar la presencia de una gran deleción en uno de los alelos del gen NPC1, que podría ser responsable del gran impacto clínico sobre esta paciente.

La forma clínica neonatal cursa con hepato-esplenomegalia, ictericia y signos de colestasis como síntomas guía más característicos. Estos síntomas fueron también el motivo de consulta por el que acudió la familia al hospital, y por los que se comenzó el estudio diagnóstico: nuestra paciente fue llevada a urgencias porque la madre constató oscurecimiento de la orina y palidez de las heces, junto con la persistencia de la coloración verdínica en piel y mucosas más allá de los 15 días de vida.

Todos estos datos sugerían que se trataba de una ictericia patológica y de mecanismo colestásico. Ante esta sintomatología, lo primero es confirmar el diagnóstico sindrómico de

sospecha, y cuantificar el grado de alteración mediante una analítica sanguínea básica. Existe colestasis neonatal cuando la concentración de BC es superior a 1mg/dl si la total es menor de 5mg/dl, o cuando la directa supone más del 20% del total, en un recién nacido o un lactante menor de 4 meses de edad, junto con la elevación de otros ácidos biliares séricos^{28,29}.

Nuestra paciente presentaba cifras de bilirrubina total de 17.8mg/dl, de la cual 13.8mg/dl correspondían a la fracción directa, confirmando la etiología colestática de la ictericia.

Como profesionales sanitarios, debemos conocer que la presencia de un síndrome colestásico en el recién nacido puede esconder enfermedades graves, de mal pronóstico si no se les pone tratamiento de forma precoz. Se recomienda derivar a los neonatos a los hospitales de referencia, para poder realizar un estudio en profundidad y poner el tratamiento oportuno³².

Ante un recién nacido con ictericia colestática, el primer paso es realizar una anamnesis y exploración completa, para detectar otros signos que puedan orientarnos a una etiología concreta. Entre los antecedentes de nuestra paciente, no se encontró ningún dato que pudiera orientar el diagnóstico, ya que los controles gestacionales no habían mostrado anomalías y el parto había sido eutócico, con antropometría y cribados normales. No había sido sometida a intervenciones quirúrgicas ni había seguido nutrición parenteral prolongada, por lo que algunas de las causas más benignas y reversibles quedaban descartadas.

En la exploración, destacaba hepato-esplenomegalia, ictericia, hipotonía y escasa actividad espontánea, junto con datos de escasa ganancia ponderal desde el nacimiento. El resto de la exploración era normal. Si bien es cierto que estos datos eran inespecíficos, sí que permitían orientar la sospecha etiológica:

- Por ejemplo, la ausencia de rasgos dismórficos y soplo sistólico en la auscultación reducía la probabilidad de que la patología causante fuese un síndrome de Allagille, si bien se realizó una ecografía cardiaca para confirmar los hallazgos de la exploración.
- La repercusión neurológica y la presencia de esplenomegalia asociada sugerían una etiología sistémica del cuadro, en detrimento de causas locales como quistes o estenosis del colédoco, o atresia de vías biliares. No obstante, debido a la posibilidad de resolución quirúrgica de estas entidades y, principalmente, al gran impacto pronóstico de la atresia, las guías recomiendan descartar estos cuadros cuando nos encontremos ante un síndrome colestásico neonatal.
- Por otro lado, la presencia de síntomas neurológicos apoyaba que estuviésemos ante un caso de sepsis o trastornos metabólicos. En contra de la primera hipótesis, existía solamente una ligera febrícula y no se apreciaban petequias en la exploración. Una gran cantidad de trastornos metabólicos cursa con visceromegalias, así que ese dato apoyaría dicho diagnóstico.

Una vez completada la exploración, el siguiente paso, de acuerdo con la evidencia científica, debería ser confirmar nuestras sospechas mediante las pruebas complementarias necesarias: “es esencial realizar una analítica sanguínea en la que se incluyan parámetros hepáticos y de coagulación, reactantes de fase aguda, y serología de las infecciones más frecuentes en el periodo neonatal, así como determinar marcadores sensibles de trastornos metabólicos”²⁸.

En nuestro caso, la analítica que se solicitó incluía todos estos valores, junto con el metabolismo del hierro, estudio de inmunidad, hemo y coprocultivos... De los resultados de la analítica, se podían extraer las siguientes conclusiones:

- En primer lugar, quedaba patente la presencia de lesión y alteración de la función hepática, por elevación de las transaminasas y afectación de los parámetros de coagulación.
- El hemograma y la fórmula leucocitaria eran normales. Los cultivos y las serologías solicitadas tuvieron un resultado negativo. Estos datos permitían descartar con mayor seguridad que la etiología responsable fuese una infección.
- Los indicadores generales de enfermedad metabólica resultaron normales:
 - Se descartó el déficit de α 1-antitripsina
 - Sin indicios de alteración del metabolismo de hidratos de carbono ni ciclo de la urea, tampoco de oligoelementos como hierro y cobre.
 - Sin embargo, sí que existían cifras de hipertrigliceridemia y descenso del colesterol HDL, pero en este momento su significado era desconocido.

Una vez descartada la etiología infecciosa, y con la normalidad del resto de pruebas, el siguiente paso que se recomienda realizar en la literatura es una ecografía de abdomen, para explorar el hígado, bazo y la vía biliar²⁸.

Tras la analítica, el estudio diagnóstico que se realizó a continuación también fue una ecografía abdominal. Permitió descartar patología vesicular y alteraciones estructurales hepáticas, pero no de la vía biliar en su totalidad, por imposibilidad de visualización. Dado que es mandatorio descartar la presencia de atresia de vías biliares como responsable del cuadro, en nuestro hospital se solicitaron estudios adicionales. El de mayor rendimiento diagnóstico es la gammagrafía hepática con HIDA. En ella, no se observó paso del trazador a intestino, de modo que la exploración se concluyó con una alta sospecha de estar ante un caso de atresia biliar.

Sin embargo, como he comentado, la presencia de clínica neurológica, junto con la disfunción hepática en las pruebas de laboratorio, hacía sospechar que hubiese un cuadro sistémico responsable, antes que uno local. Para corroborar el resultado de la gammagrafía, se solicitó una RM, en la que se apreciaba calibre normal de la vía biliar, descartando así la atresia biliar y otras alteraciones anatómicas de la vía como causas de la ictericia³¹.

En este punto del proceso diagnóstico, habiendo desechado las hipótesis más comunes, y basándonos en la clínica de la paciente, el siguiente paso consiste en solicitar marcadores más específicos de trastornos metabólicos, especialmente, del metabolismo de los lípidos y enfermedades por depósito lipídico (se acumulan fundamentalmente en hígado y bazo, provocando organomegalias).

Se demostró la elevación de β -galactosidasa en gota de sangre seca, la actividad de quitotriosidasa y la concentración de 7-cetocolesterol libre en plasma. De acuerdo con la bibliografía consultada, ambos "proporcionan una alta sospecha de NPC, pero no confirman el diagnóstico, sino que el estudio debe completarse". Siguiendo el algoritmo de diagnóstico específico de la NPC, ante sospecha clínica y biomarcadores positivos, estaría indicado realizar

una secuenciación genética (Véase Figura 5)^{24,26}. En nuestro caso, se secuenció a continuación el gen NPC1 y NPC2, obteniendo el diagnóstico de confirmación.

En la actualidad, vemos que otros métodos diagnósticos tradicionales, como pueden ser la biopsia hepática o de médula ósea, y el test de filipina, han sido desbancados por marcadores bioquímicos, más objetivos y menos invasivos. Asimismo, las técnicas de imagen (RM, PET) apenas son utilizadas en esta etapa, y su papel quedarían relegadas a descartar lesiones en etapas más avanzadas del desarrollo, donde la sintomatología neurológica es más florida²⁴.

En cuanto al tratamiento, el Miglustat, fármaco aprobado para frenar el progreso de la enfermedad, solo tiene efecto cuando existe sintomatología neurológica, y no debe pautarse antes de su inicio¹⁹. Por tanto, no se podía recurrir a él para mejorar la situación de la paciente. Las opciones de tratamiento con que se contaba eran sintomáticas y de soporte. Así pues, se modificó la dieta y se pautó tratamiento para disminuir los niveles de bilirrubina, apreciándose mejoría y estabilidad clínica.

Lo esperable en casos de clínica neonatal más moderada es que esta sea transitoria y el niño quede posteriormente asintomático durante unos años, hasta que aparece la clínica neurológica típica en etapas posteriores del desarrollo. En nuestro caso, de presentación agresiva, el fallecimiento se produce en torno a los 8 meses de media, fundamentalmente debido a fallo hepático, seguido de infecciones respiratorias¹⁷.

La NPC es una enfermedad muy infrecuente y de elevada variabilidad clínica y genética, lo cual entraña factores negativos añadidos sobre la grave situación de padecer una enfermedad rara y de mal pronóstico. Los pacientes y sus familiares se sienten solos, perdidos y desesperanzados, al ser conscientes de la ausencia de tratamientos eficaces y la escasez de proyectos de investigación. En el caso de la NPC, los resultados de las investigaciones tampoco son extrapolables a todos los enfermos, debido a la elevada variabilidad, lo que complica todavía más hallar tratamientos efectivos. En ocasiones, los conocimientos de los profesionales sanitarios sobre estas enfermedades son también escasos, por lo que no son capaces de aportar una información ni un abordaje adecuado. Las asociaciones de pacientes son esenciales para cubrir estas dificultades añadidas: constituyen el punto de referencia de información para pacientes y profesionales, ayudan a comprender la enfermedad y aceptar el pronóstico, y ofrecen una atención más individualizada. Su papel es fundamental para conseguir la mayor calidad asistencial posible sobre los pacientes y que las familias sean capaces de enfrentarse diariamente a las complicaciones derivadas de su enfermedad.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad de Niemann-Pick tipo C tiene una incidencia de 1:100.000 recién nacidos vivos, aunque se estima que está infradiagnosticada.
2. Alteraciones en las proteínas NPC1 y NPC2 provocan el secuestro del colesterol intracelularmente y un mal funcionamiento de las rutas de endocitosis, exocitosis y autofagia.
3. La combinación de ictericia colestásica junto con hepato-esplenomegalia e hipotonía en las primeras semanas constituye un signo de alta sospecha de NPC, por lo que debería incluirse esta entidad en el estudio etiológico del cuadro colestásico.
4. No está indicado realizar test genéticos como primer paso diagnóstico, sino solo ante una elevada sospecha clínica y/o cribado bioquímico positivo. Las mutaciones más graves se han asociado a un peor funcionamiento celular y formas clínicas más agresivas, como la perinatal. En el periodo neonatal el marcador bioquímico de elección son los ácidos biliares plasmáticos.
5. El gran reto es lograr un compuesto que, administrado por vía sistémica, actúe a nivel de hígado y bazo, pero también alcance el SNC, para frenar la progresión de la enfermedad.
6. La forma de presentación perinatal es la de peor pronóstico, fundamentalmente debido a compromiso hepático y pulmonar, llevando al fallecimiento en pocos meses.
7. Las asociaciones de pacientes afectados de una enfermedad rara constituyen un pilar fundamental en el acompañamiento a familiares y pacientes y juegan un papel esencial de impulso de la divulgación e investigación de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schelochkov O, Venditti C. Introducción a los errores congénitos del metabolismo. En: Kliegman R, St. Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R, Wilson K, editores. Nelson Tratado de Pediatría. 21.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 688-95.
2. Couce Pico M, Peña Quintana L. Alteraciones del metabolismo de los lípidos. En: Moro M, Malaga S, Madero L, editores. Cruz Tratado de pediatría. 11.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 1152-60.
3. Federación Española de Enfermedades Raras [Internet]. Madrid: Federación Española de Enfermedades Raras; [feb 2004; citado 3 de marzo de 2021]Niemann-Pick, Enfermedad de. Disponible en: https://enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=929
4. Vanier MT. Niemann-pick disease type C. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2010 [citado 6 mar 2021];5(16). Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/5/1/16%0AREVIEW>
5. Pineda Marfá M, Coll Rosell M. Enfermedad de Niemann-Pick tipos A, B y C. En: Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p. 675-84.
6. López de Frutos L, Cebolla JJ, Aldámiz-Echevarría L, de la Vega Á, Stanescu S, Lahoz C, et al. New variants in Spanish Niemann–Pick type c disease patients. Mol Biol Rep [Internet]. 2020 [citado 6 mar 2021];47(3):2085-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05308-7>
7. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: An expert-based clinical description. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2013 [citado 6 mar 2021];8(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-166>
8. Bianconi S, Hammond D, Farhat N, Do A, Jenkins K, Cougnoux A, et al. Evaluation of Age of Death in Niemann-Pick Disease, type C: Utility of Disease Support Group Websites to Understand Natural History. Mol Genet Metab [Internet]. 2019 [citado 8 mar 2021];126(4):466-9. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ymgme.2019.02.004>
9. Hendriksz CJ, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Corvol J, Koning TJ De, et al. The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease. Curr Med Res Opin [Internet]. 2017 [citado 8 mar 2021];33(5):877-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1294054>
10. Schultz ML, Tecedor L, Chang M, Davidson BL. Clarifying lysosomal storage diseases. Trends Neurosci [Internet]. 2011 [citado 10 mar 2021];34(8):401-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.006>
11. Wheeler S, Sillence DJ. Niemann–Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. J Neurochem [Internet]. 2019 [citado 10 mar 2021];153(6):674-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jnc.14895>
12. Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. Adv Biol Regul [Internet]. 2018 [citado 10 mar 2021];70:82-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2018.08.001>
13. Hammond N, Munkacsı AB, Sturley SL. The complexity of a monogenic neurodegenerative disease: More than two decades of therapeutic driven research into Niemann-Pick type C disease. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids [Internet]. 2019 [citado 10 mar 2021];1864(8):1109-23. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.04.002>

14. Shamma H, Kuech EM, Rizk S, Das AM, Naim HY. Different Niemann-Pick C1 Genotypes Generate Protein Phenotypes that Vary in their Intracellular Processing, Trafficking and Localization. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado 10 mar 2021];9(1):5292. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-41707-y>
15. Yañez MJ, Marín T, Balboa E, Klein AD, Alvarez AR, Zanlungo S. Finding pathogenic commonalities between Niemann-Pick type C and other lysosomal storage disorders: Opportunities for shared therapeutic interventions. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2020 [citado 11 mar 2021];1866(10):165875. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165875>
16. Brogden G, Shamma H, Walters F, Maalouf K, Das AM, Naim HY, et al. Different trafficking phenotypes of Niemann-Pick C1 gene mutations correlate with various alterations in lipid storage, membrane composition and miglustat amenability. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado 11 mar 2021];21(6):2101. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21062101>
17. Gumus E, Haliloglu G, Karhan AN, Demir H, Gurakan F, Topcu M, et al. Niemann-Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 12 mar 2021];176(12):1669-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3020-y>
18. Fraile PQ, Hernández EM, Martínez De Aragón A, Maclas-Vidal J, Coll MJ, Espert AN, et al. Enfermedad de Niemann-Pick tipo C: desde una colestasis neonatal hacia un deterioro neurológico. Variabilidad fenotípica. *An Pediatr* [Internet]. 2010 [citado 12 mar 2021];73(5):257-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.07.008>
19. Patterson M. Niemann-pick disease type C. 2000 [actualizado 10 Dic 2020; citado 15 mar 2021]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>
20. 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* [Internet]. 2013 [citado 15 mar 2021];8(12). Disponible en: <http://www.orphandis.com/content/8/1/12>
21. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M, Meiner V, Bargal R, et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2009 [citado 16 mar 2021];149(3):446-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32642>
22. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017 [citado 20 mar 2021];64(3):621-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.006>
23. Degtyareva A V., Mikhailova S V., Zakharova EY, Tumanova EL, Puchkova AA. Visceral symptoms as a key diagnostic sign for the early infantile form of Niemann-Pick disease type C in a Russian patient: A case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2016 [citado 20 mar 2021];10(1):1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-016-0925-4>
24. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract* [Internet]. 2017 [citado 20 mar 2021];7(6):499-511. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800709/>
25. Jiang X, Sidhu R, Orsini JJ, Farhat NY, Porter FD, Berry-Kravis E, et al. Diagnosis of Niemann-Pick C1 by Measurement of Bile Acid Biomarkers in Archived Newborn Dried

- Blood Spots. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2019 [citado 20 mar 2021];126(2):183-7. DOI:10.1016/j.ymgme.2018.08.007
26. Geberhiwot 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* [Internet]. 2018 [citado 21 mar 2021];13(50):1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>
 27. Colin E, Barth M, BouSSION F, Latour P, Piguët-Lacroix G, Guichet A, et al. In utero diagnosis of Niemann-Pick type C in the absence of family history. *JIMD Rep* [Internet]. 2016 [citado 21 mar 2021];28:105-10. DOI: 10.1007/8904_2015_516
 28. Hiperbilirrubinemia. En: Gomella T, Cunningham M, Eyal F, Zenk K, editores. *Neonatología*. 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 427-43.
 29. Santos Silva E, Almeida A, Frutuoso S, Martins E, Valente MJ, Santos-Silva A, et al. Neonatal Cholestasis Over Time: Changes in Epidemiology and Outcome in a Cohort of 154 Patients From a Portuguese Tertiary Center. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 21 mar 2021];8(351). DOI: 10.3389/fped.2020.00351
 30. Martin C, Cloherty J. Hiperbilirrubinemia neonatal. En: Cloherty J, Eichenwald E, Stark A, editores. *Manual de Neonatología*. 6.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España SA; 2009. p. 175-201.
 31. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clin Med Insights Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 21 mar 2021];12:1-6. DOI: 10.1177/1179556518805412
 32. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: A review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018 [citado 5 may 2021];13(1):1-21. DOI: 10.1186/s13023-018-0844-0
 33. Yamada N, Inui A, Sanada Y, Ihara Y, Urahashi T, Fukuda A, et al. Pediatric liver transplantation for neonatal-onset Niemann-Pick disease type C: Japanese multicenter experience. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2019 [citado 6 may 2021];23(5):1-7. DOI: 10.1111/ptr.13462
 34. Cendelin J. Transplantation and Stem Cell Therapy for Cerebellar Degenerations. *Cerebellum* [Internet]. 2016 [citado 6 may 2021];15(1):48-50. DOI: 10.1007/s12311-015-0697-1.
 35. Fundación Niemann-Pick [Internet]. Lleida: Fundación Niemann-Pick de España; 2001 [citado 6 may 2021]. Disponible en: <https://www.fnp.es/>
 36. Lampe C, Dionisi-Vici C, Bellettato CM, Paneghetti L, van Lingen C, Bond S, et al. The impact of COVID-19 on rare metabolic patients and healthcare providers: results from two MetabERN surveys. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 [citado 7 may 2021];15(1):341. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01619-x>