

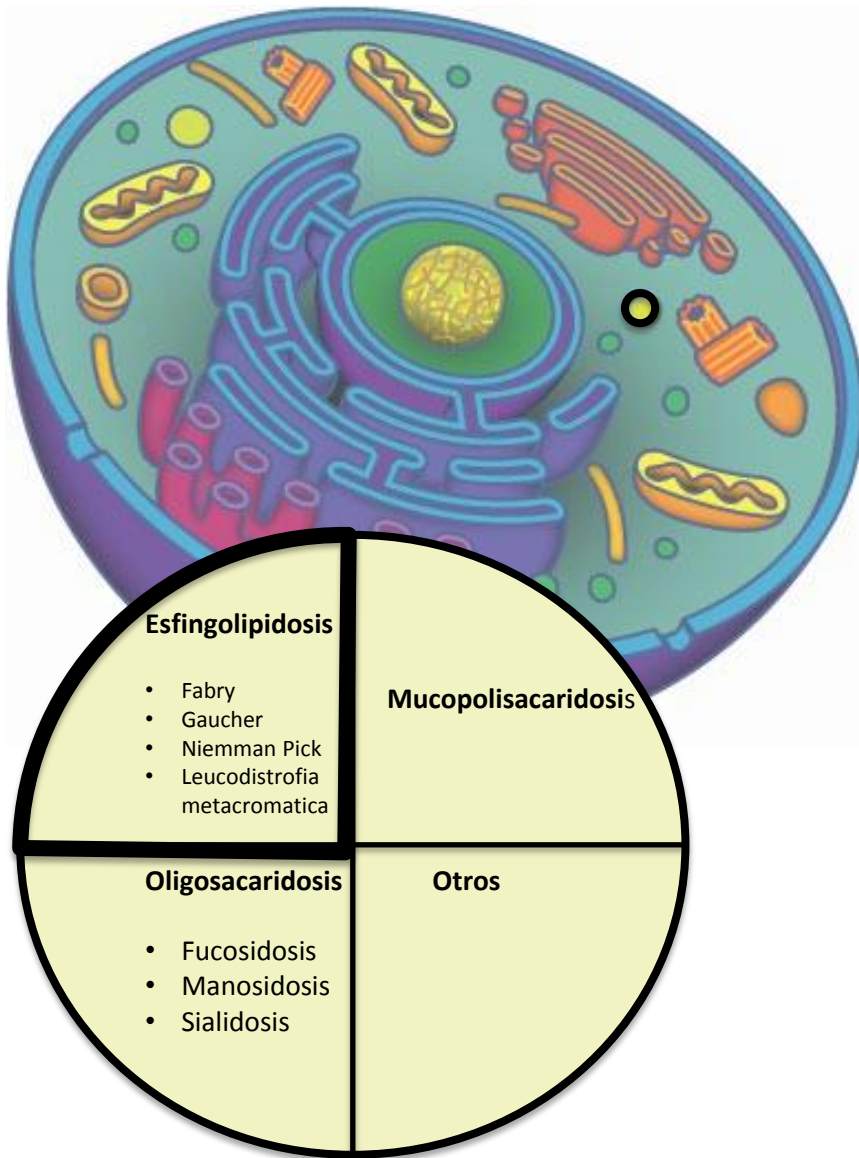
Niemann Pick tipo B

Enfermedad metabólica en adultos

Dra Leticia Ceberio

*Errores Congénitos del Metabolismo
Hospital General Universitario Vall d'Hebron*

Es una enfermedad lisosomal



Sphingolipid hydrolase/ activator	Disease	Primary accumulating lipid	Gene designation	Gene location
Acid ceramidase	Farber disease	Ceramide	ASAH1	8p22
Acid sphingomyelinase	Niemann-Pick (types A and B)	Sphingomyelin	SMPD1	11p15.4- p15.1
Beta glucocerebrosidase	Gaucher disease	Glucosylceramide	GBA1	1q21
Beta galactocerebrosidase	Krabbe disease	Galactosylceramide	GALC	14q31
Arylsulfatase A	Metachromatic leukodystrophy	Sulfatide	ARSA	22q13.31- qter
Alpha galactosidase A	Fabry disease	Globotriosylceramide	GLA	Xq22.1
Beta galactosidase	GM1 gangliosidosis	GM1 ganglioside	GLB1	3p22.31
Hexosaminidase	GM2 gangliosidosis			
Hexosaminidase A	Tay-Sachs disease	GM2 ganglioside	HEXA	15q24
Hexosaminidase B	Sandhoff disease	GM2 ganglioside	HEXB	5q13
GM2 activator	Tay-Sachs A/B variant	GM2 ganglioside	GMA2	5q31.1
Prosaposin	Variable	Variable	PSAP	10q21- q22

Niemann Pick: 2 grandes grupos

Grupo de enfermedades lisosomales autosómico recesivas que se caracterizan por el acúmulo de **esfingomielinina y colesterol**

Se dividen **en 2 subgrupos** según la alteración genética desencadenante :

Tipos A y B

↓
Mutación en esfingomielin fosfodiesterasa 1 (SMPD1)
gen (Cromosoma 11)

↓
Disfunción en *in actividad
esfingomielinasa*

↓
*Acumulación de
esfingomielinas*

↓
*Descenso de
ceramidas*

Tipo C

↓
Mutacion de Niemann-Pick genes C1
(NPC1 en cromosoma 18) o C2 (NPC2 –
en cromosoma 14)

↓
Disfuncion en proteínas NPC1 o NPC2

↓
Alteracion del transporte LDL

↓
*Acúmulo anormal de lipidos y
colesterol*

¿Cuánto nos afecta?

- **Tipos A y B:** 1 / 250, 000

Tipo A : Predominio en población Askenazi (portadores 1/100)

General <1 / 1 000 000

Tipo B : 1-9 / 1 000 000

Am. J. Hum. Genet. 71:1413-1419, 2002

The Demographics and Distribution of Type B Niemann-Pick Disease: Novel Mutations Lead to New Genotype/Phenotype Correlations

Calogera M. Simonaro, Robert J. Desnick, Margaret M. McGovern, Melissa P. Wasserstein,
and Edward H. Schuchman

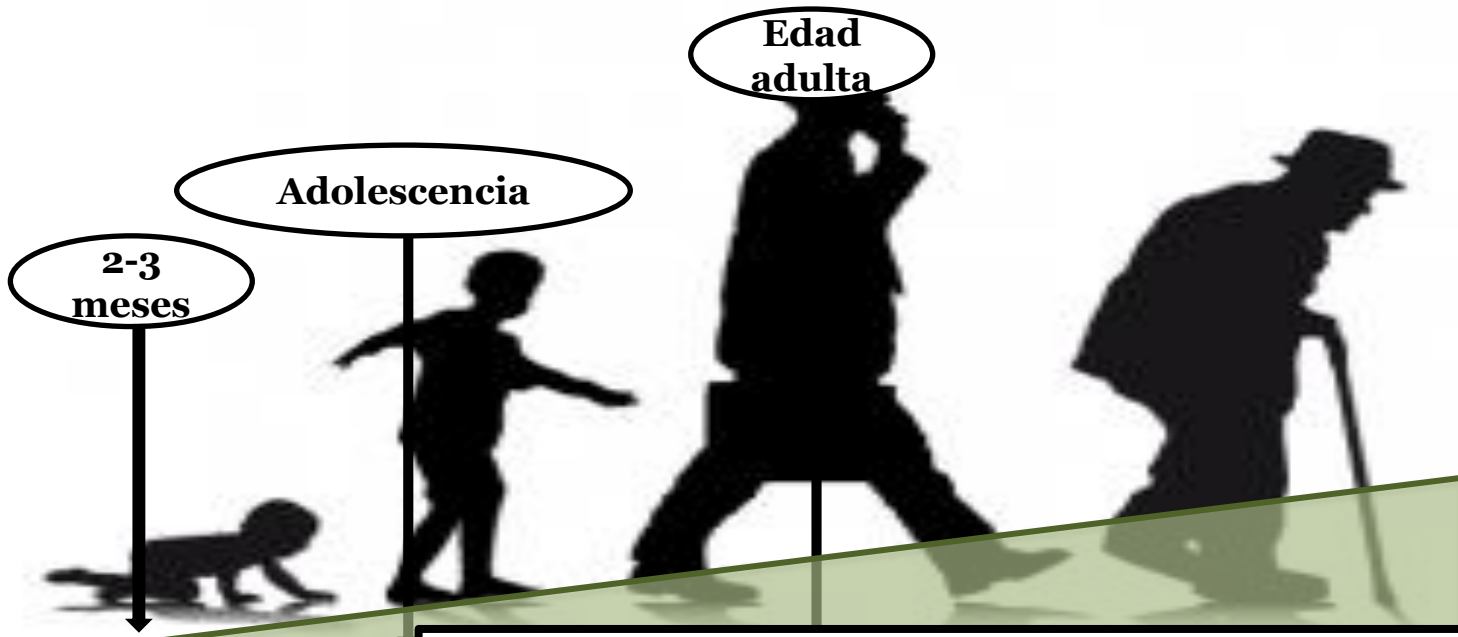
Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine, New York

AJHG The American Journal
of Human Genetics

Predisposición en población
del **Tunez, Algeria,
Marruecos.**

No predisposición por
población Askenazi

Defecto esfingomielinasa (Tipos A y B)



Tipo A o **neuropática**

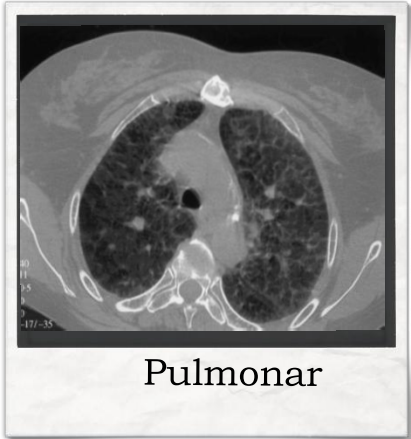
- PRESENTACION CLASICA
- Comienzo a los pocos meses
- Forma neuropatica
- Mortalidad temprana

Tipo B o **no neuropática**

- PRESENTACION VISCERAL
- Comienzo mas tardío
- Forma menos severa
- No neuropatica
- Mortalidad puede llegar a edad adulta

Formas **intermedias**

Niemann Pick B Manifestaciones



Pulmonar

A Prospective, Cross-Sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick B Disease

Margaret M. McGovern, MD, PhD¹, Melissa P. Wasserstein, MD¹, Roberto Giugliani, MD, PhD², Bruno Bembi, MD³, Marie Vanier, MD⁴, Eugen Mengel, MD⁵, Scott E. Brodie⁶, David Mendelson, MD⁶, Gwen Skloot⁷, Robert J. Desnick¹, Noriko Kuriyama, MA⁷, and Gerald F. Cox, MD, PhD^{7,8}

The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study

Melissa P. Wasserstein, Robert J. Desnick, Edward H. Schuchman, Sabera Hossain, Sylvan Wallenstein, Carin Lamm and Margaret M. McGovern
Pediatrics 2004;114:e672; originally published online November 15, 2004;
DOI: 10.1542/peds.2004-0887

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Seguimiento 59 pacientes
pacientes 2-3 años

Estudio de 19 pacientes
durante 10 años
Diferencias <18 y >18

Afectación pulmonar



RESPIRATORY MEDICINE (2000) 94, 1241-1251
doi:10.1053/rmed.2000.0942, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®

Case Report

Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: Case report and literature review

O. A. MINAI*, E. J. SULLIVAN



20 pacientes tipo B en distintas publicaciones con afectación pulmonar

Imagen (Rx y TAC)

Patrón intersticial de predominio en bases, con engrosamiento de los septos, ground glass, a veces nódulos milimétricos calcificados

PFR: patrón restrictivo con alteración de la difusión (DLCO)

DD: Edema agudo, hemorragias pulmonares, linfangitis, proteinosis pulmonar, amiloidosis, neumonía intersticial inespecífica

Empeoramiento progresivo con la edad

PEDIATRICS

A PEDIATRIC JOURNAL OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
PEDIATRICS (2000) 105, 1241-1251
doi:10.1093/ped/105.5.1241, available online at <http://www.pediatrics.org>

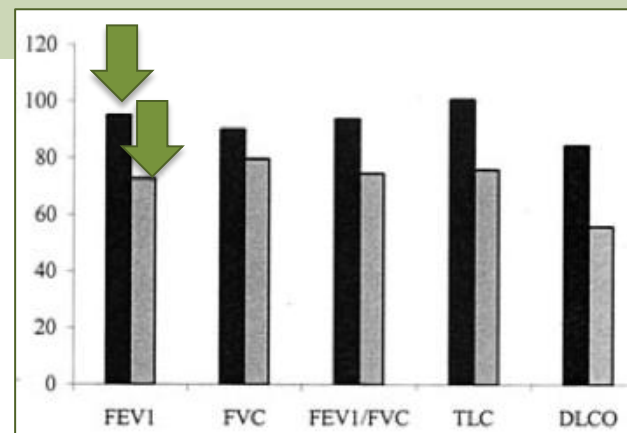
The online version of this article, along with related information and services, is available at <http://www.pediatrics.org>

RESPIRATORY MEDICINE (2000) 94, 1241-1251
doi:10.1053/rmed.2000.0942, available online at <http://www.idealibrary.com>

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS
PEDIATRICS (2000) 105, 1241-1251
doi:10.1093/ped/105.5.1241, available online at <http://www.pediatrics.org>

Pulmonary Function Testing in NPD Type B.

Test	N	Mean (SD)	Range	% Abnormal*
% Predicted FVC	55	82 (16)	48 - 118	47
% Predicted FEV ₁	55	80 (18)	27 - 117	49
FEV ₁ :FVC ratio	55	.85 (.12)	.32 - 1.00	22
% Predicted DL _{CO}	45	62 (25)	12 - 121	76
6MWT, meters	56	485 (96)	256 - 721	5
% Predicted Maximum Workload	35	83 (26)	27 - 138	46
% Predicted Maximum O ₂ Uptake	32	85 (25)	40 - 148	38



Niemann Pick B Manifestaciones



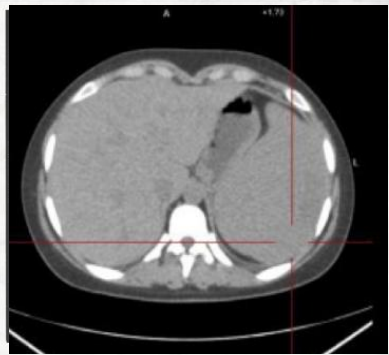
Pulmonar

A Prospective, Cross-Sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick B Disease

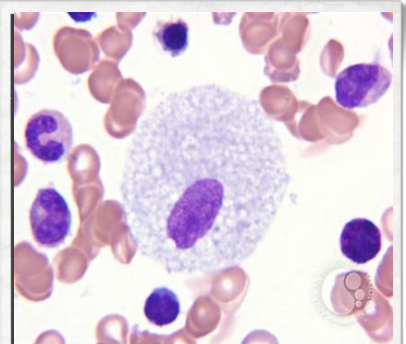
Margaret M. McGovern, MD, PhD¹, Melissa P. Wasserstein, MD¹, Roberto Giugliani, MD, PhD², Bruno Bembi, MD³, Marie Vanier, MD⁴, Eugen Mengel, MD⁵, Scott E. Brodie⁶, David Mendelson, MD⁶, Gwen Skloot⁷, Robert J. Desnick¹, Noriko Kuriyama, MA⁷, and Gerald F. Cox, MD, PhD^{7,8}

The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study

Melissa P. Wasserstein, Robert J. Desnick, Edward H. Schuchman, Sabera Hossain, Sylvan Wallenstein, Carin Lamm and Margaret M. McGovern
Pediatrics 2004;114:e672; originally published online November 15, 2004;
DOI: 10.1542/peds.2004-0887

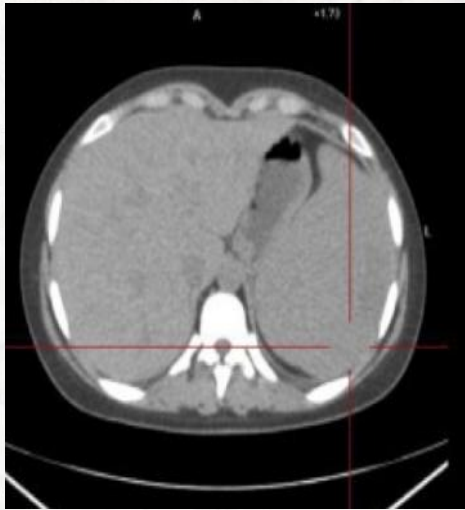


Hepatoesplenomegalia



Hematológico

Hepatoesplenomegalia



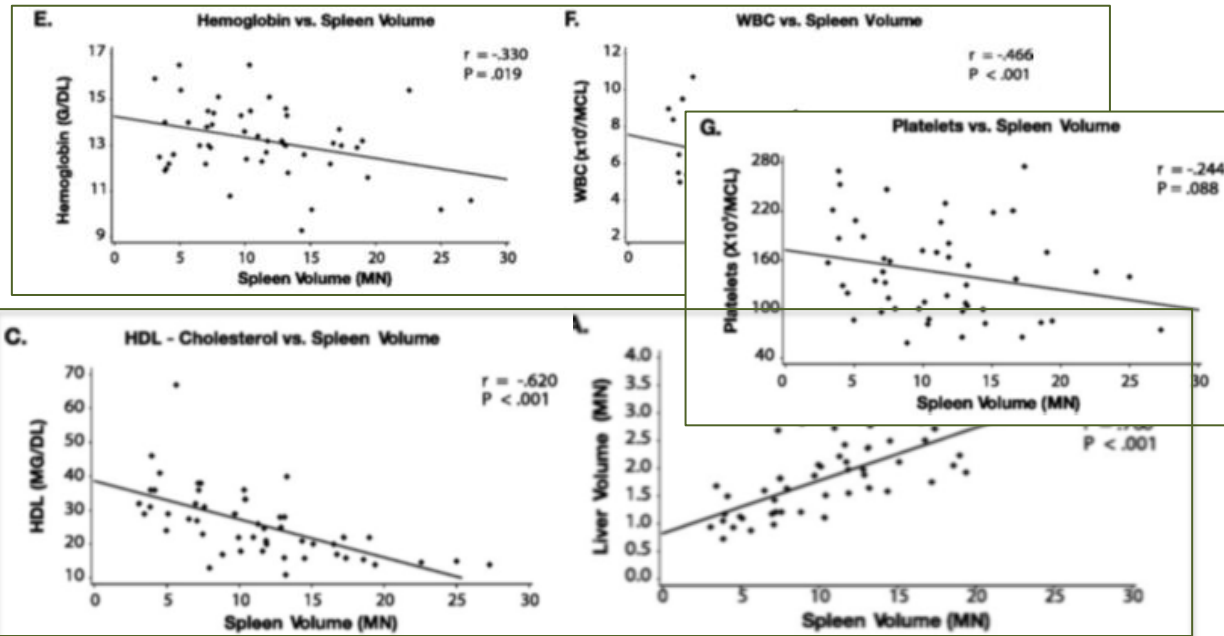
Hepatoesplenomegalia

Esplenomegalia (78%)

Manifestación **clínica de inicio** más frecuente
Evoluciona con la edad y **relacionada** íntimamente:

- Hepatomegalia
- Anemia y leucopenia. **No** tanto trombopenia (si sangrado)
- Crecimiento y osteoporosis
- Perfil lipídico

En **menor medida** con alteraciones pulmonares



Hepatoesplenomegalia



Hepatoesplenomegalia

Hepatomegalia : (73%)

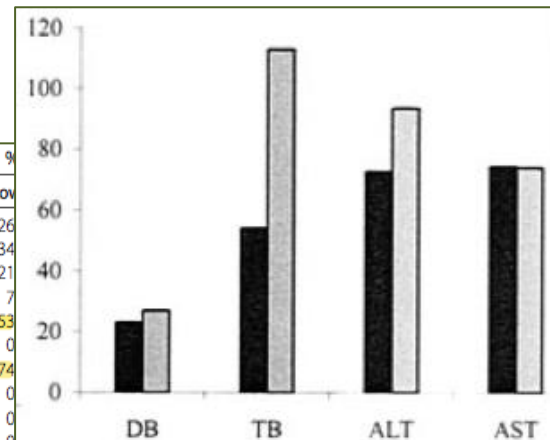
Elevaciones leves de transaminasas frecuentes (40-50%)

Raro el desarrollo a cirrosis o fallo hepático.

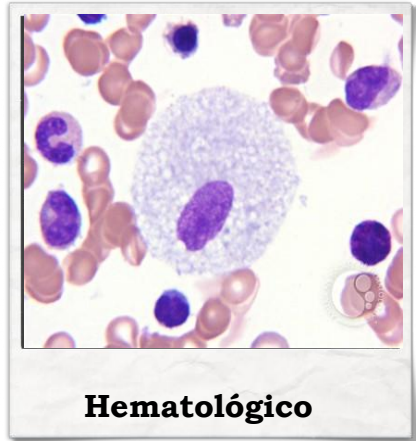
Estudios por biopsia ven distintos grados de fibrosis

Progresion hacia el empeoramiento de la GPT y la bilirrubina

Laboratory Study	n	Mean (SD)	Range	%	Low
Hemoglobin, g/L	58	13.3 (1.5)	9.3–16.5	26	
Hematocrit, %	58	39.1 (4.5)	27.8–48.3	34	
White blood cells, $\times 10^9/L$	58	6.4 (2.7)	2.1–16.2	21	
Neutrophils, %	58	55 (11)	36–82	7	
Platelets, $\times 10^9/L$	58	158 (82)	59–459	53	
Cholesterol/HDL ratio ^a	58	10.3 (5.6)	2.6–34.5	0	
HDL, mg/dL	58	26 (10)	11–67	74	
Total cholesterol level	58	230 (72)	120–517	0	
Triglycerides, mg/dL	58	202 (99)	43–495	0	
LDL, mg/dL	57	162 (56)	71–283	0	
VLDL, mg/dL	34	38 (21)	4–99	15	
ALT, U/L	58	69 (60)	9–250	0	51
AST, U/L	57	63 (50)	15–223	0	51
Alkaline phosphatase, U/L	57	228 (166)	51–833	0	42
Total bilirubin, mg/dL	58	3.2 (7.3)	0.2–40.9	0	33
Chitotriosidase, nmol/h per mL	56	549 (832)	20–5792	0	95
Plasma sphingomyelin, nmol/mL	41	221 (33)	148–278	46	0
Peripheral blood mononuclear cell sphingomyelin, nmol/mg protein	41	77 (68)	15–322	22	63
GF-1, ng/mL	52	198 (164)	2–742	35	13
GF-1 BP, ng/mL	46	2100 (1820)	3–6801	9	35
Thyrotropin, mU/L	58	2.6 (1.3)	0.0–5.9	3	10



Afectación hematológica



- Trombocitopenia (53%)
- Anemia (26%)
- Leucopenia (21%)

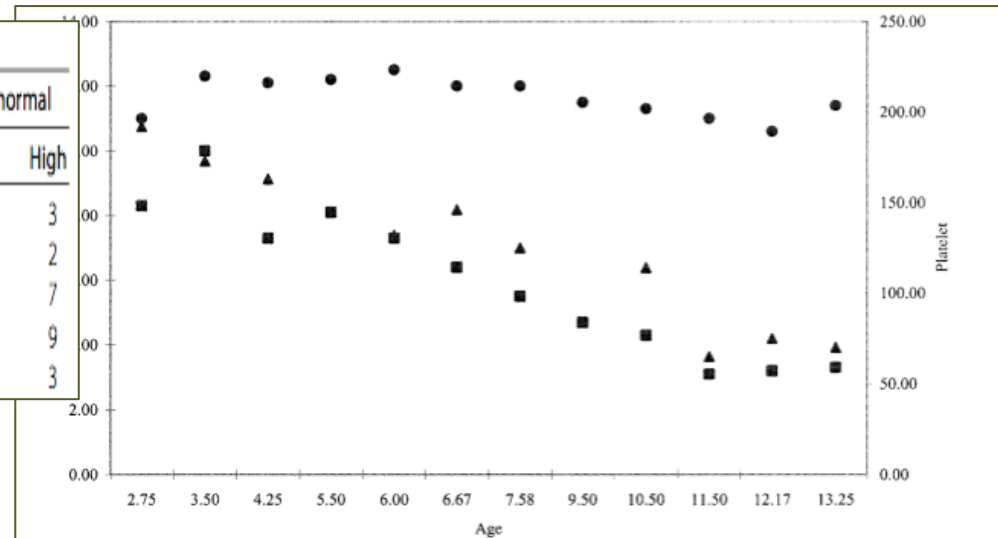
Todas ellas en grado leve moderado

Evolución ;

Descenso progresivo de los leucocitos y de las plaquetas
Hemoglobina mantenida en general

Complicaciones más frecuentes: Sangrado o infecciones

Laboratory Study	n	Mean (SD)	Range	% Abnormal	
				Low	High
Hemoglobin, g/L	58	13.3 (1.5)	9.3–16.5	26	3
Hematocrit, %	58	39.1 (4.5)	27.8–48.3	34	2
White blood cells, $\times 10^9/L$	58	6.4 (2.7)	2.1–16.2	21	7
Neutrophils, %	58	55 (11)	36–82	7	9
Platelets, $\times 10^9/L$	58	158 (82)	59–459	53	3



Niemann Pick B

Manifestaciones



Pulmonar

A Prospective, Cross-Sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick B Disease

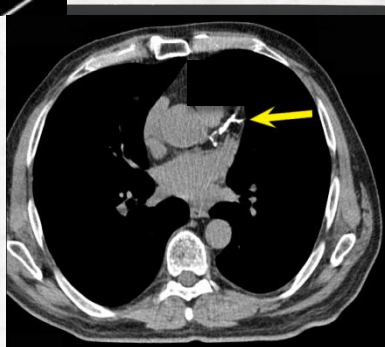
Margaret M. McGovern, MD, PhD¹, Melissa P. Wasserstein, MD¹, Roberto Giugliani, MD, PhD², Bruno Bembi, MD³, Marie Vanier, MD⁴, Eugen Mengel, MD⁵, Scott E. Brodie⁶, David Mendelson, MD⁶, Gwen Skloot⁷, Robert J. Desnick¹, Noriko Kuriyama, MA⁷, and Gerald F. Cox, MD, PhD^{7,8}

The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study

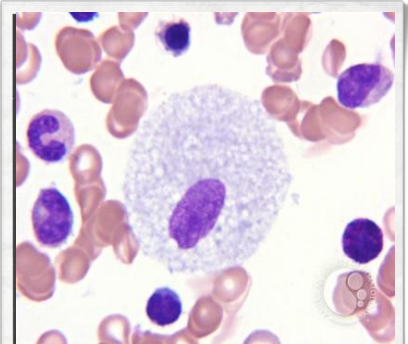
Melissa P. Wasserstein, Robert J. Desnick, Edward H. Schuchman, Sabera Hossain, Sylvan Wallenstein, Carin Lamm and Margaret M. McGovern
Pediatrics 2004;114:e672; originally published online November 15, 2004;
DOI: 10.1542/peds.2004-0887



Hepatoesplenomega



Hiperlipemia y
enfermedad coronaria



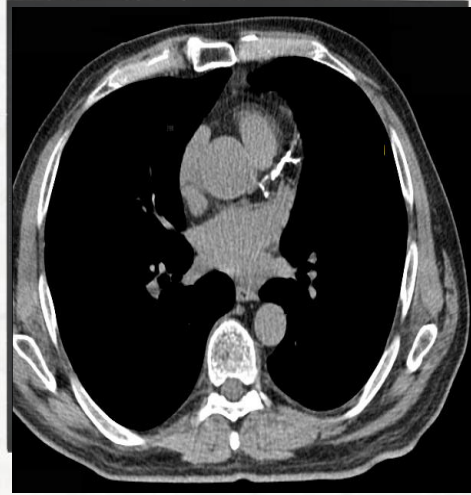
Hematológico

Afectación lípidos

The JOURNAL
of PEDIATRICS

LIPID ABNORMALITIES IN CHILDREN WITH TYPES A AND B NIEMANN PICK DISEASE

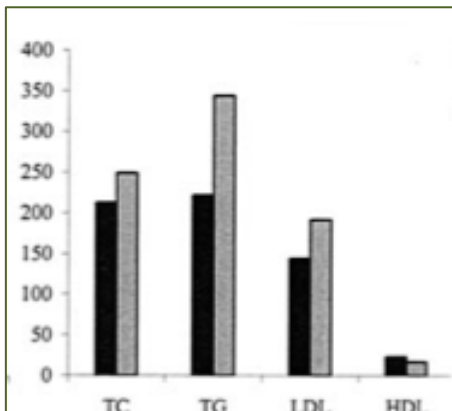
MARGARET M. MCGOVERN, MD, PhD, TILLA POHL-WORGALL, MD, PhD, RICHARD J. DECKELBAUM, MD, PhD, WILLIAM SIMPSON, MD,
DAVID MENDELSON, MD, ROBERT J. DESNICK, PhD, MD, EDWARD H. SCHUCHMAN, PhD, AND MELISSA P. WASSERSTEIN, MD



10 tipo A y 30 tipo B (mayores de 6 a)
+ Niveles HDL, LDL y TG
+ Curva de glucosa
+ Tipo B adultos estudio de coronaria
TAC

- TG elevados 63%
- LDL elevado 61%
- HDL disminuida en el 100%
- Calcificaciones en las arterias coronarias en los tipo B en 10/18 tipo B
- **Empeoran con la edad**

NO RELACIÓN CON GENOTIPO



SHORT REPORT

Acid sphingomyelinase deficiency: Cardiac dysfunction and characteristic findings of the coronary arteries

H. Ishii · T. Takahashi · M. Toyono · M. Tamura ·
K. Harada · M. Yoshida · Y. Nishikawa · K. Enomoto ·
G. Takada

Niemann Pick B

Manifestaciones



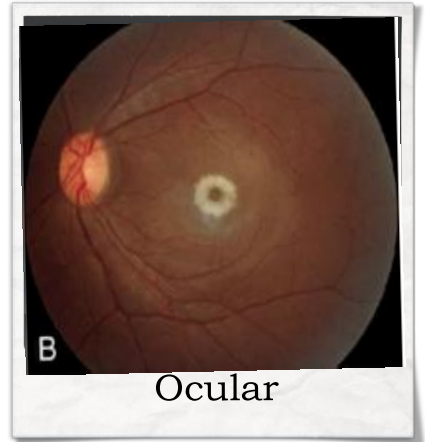
Pulmonar

A Prospective, Cross-Sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick B Disease

Margaret M. McGovern, MD, PhD¹, Melissa P. Wasserstein, MD¹, Roberto Giugliani, MD, PhD², Bruno Bembi, MD³, Marie Vanier, MD⁴, Eugen Mengel, MD⁵, Scott E. Brodie⁶, David Mendelson, MD⁶, Gwen Skloot⁷, Robert J. Desnick¹, Noriko Kuriyama, MA⁷, and Gerald F. Cox, MD, PhD^{7,8}

The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study

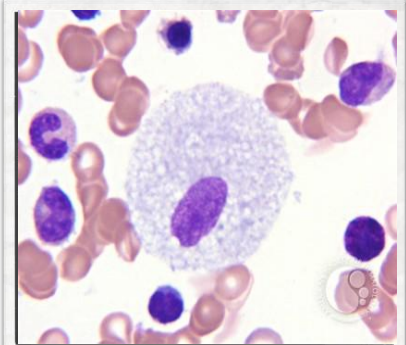
Melissa P. Wasserstein, Robert J. Desnick, Edward H. Schuchman, Sabera Hossain, Sylvan Wallenstein, Carin Lamm and Margaret M. McGovern
Pediatrics 2004;114:e672; originally published online November 15, 2004;
 DOI: 10.1542/peds.2004-0887



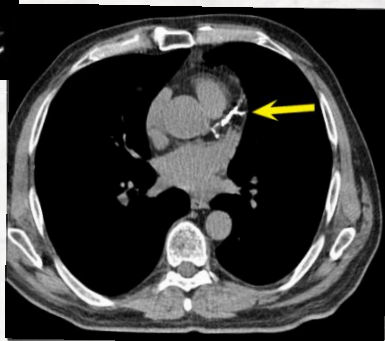
Ocular



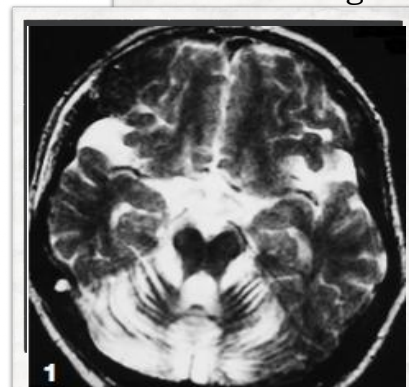
Hepatoesplenomegalia



Hematológico



Hiperlipemia y enfermedad coronaria



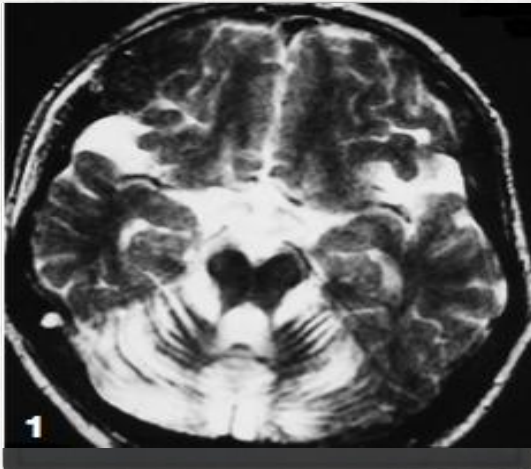
Neurológico

Afectación neurológica

The JOURNAL
of PEDIATRICS

ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY: PREVALENCE AND CHARACTERIZATION OF AN INTERMEDIATE PHENOTYPE OF NIEMANN-PICK DISEASE

MELISSA P. WASSERSTEIN, MD, ALAN ARON, MD, SCOTT E. BRODIE, MD, PhD, CALOGERA SIMONARO, PhD,
ROBERT J. DESNICK, MD, PhD, AND MARGARET M. MCGOVERN, MD, PhD



Neurológico

64 pacientes con Niemann Pick tipo B
30% alteración neurológica
+22% leve no progresiva
+8% alteración importante

A pesar de tratarse de las formas formas no neuropáticas 1/3 de los pacientes presentan algún tipo de alteración:

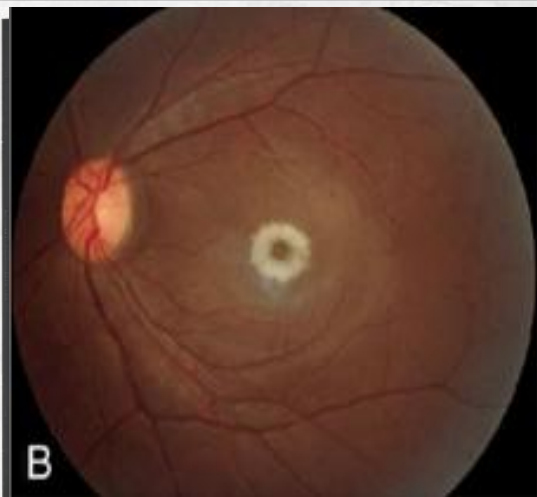
- + Hipotonía
- + Hiporreflexia
- + Mínimo deterioro cognitivo

Sólo 3-5 % de los casos deterioro progresivo e importante

- + Neuropatía periférica

Relacion con mutación **Q292K**

Afectación ocular



Ocular Manifestations of Niemann–Pick Disease Type B

Margaret M. McGovern, MD, PhD,¹ Melissa P. Wasserstein, MD,¹ Alan Aron, MD,²
Robert J. Desnick, PhD, MD,¹ Edward H. Schuchman, PhD,³ Scott E. Brodie, MD, PhD⁴

45 pacientes
15 pacientes con afectación ocular
-Manchas rojo cereza 12 pacientes
-Halo macular 3 pacientes

Presente **en 1/3** de pacientes con Niemann Pick tipo B.

No relación con

- desarrollo de neuropatía
- con genotipo

Clínica ; la gran mayoría no presentan alteración de la visión

DD : Tay Sachs, Sandhoff, GM2 ,
Gangliosidosis, Galactosialidosis, NP tipo A ...

Niemann Pick B

Manifestaciones



Pulmonar

A Prospective, Cross-Sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick B Disease

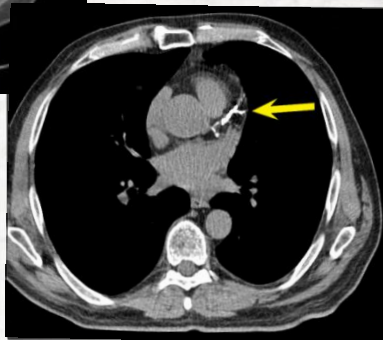
Margaret M. McGovern, MD, PhD¹, Melissa P. Wasserstein, MD¹, Roberto Giugliani, MD, PhD², Bruno Bembi, MD³, Marie Vanier, MD⁴, Eugen Mengel, MD⁵, Scott E. Brodie⁶, David Mendelson, MD⁶, Gwen Skloot⁷, Robert J. Desnick¹, Noriko Kuriyama, MA⁷, and Gerald F. Cox, MD, PhD^{7,8}

The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study

Melissa P. Wasserstein, Robert J. Desnick, Edward H. Schuchman, Sabera Hossain, Sylvan Wallenstein, Carin Lamm and Margaret M. McGovern
Pediatrics 2004;114:e672; originally published online November 15, 2004;
 DOI: 10.1542/peds.2004-0887



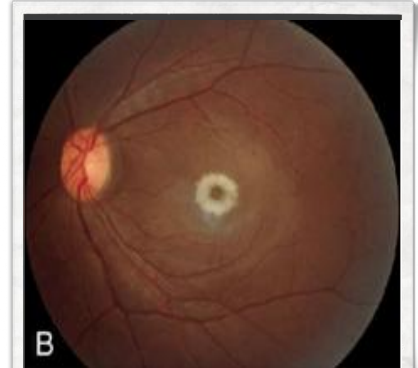
Hepatoesplenomeg



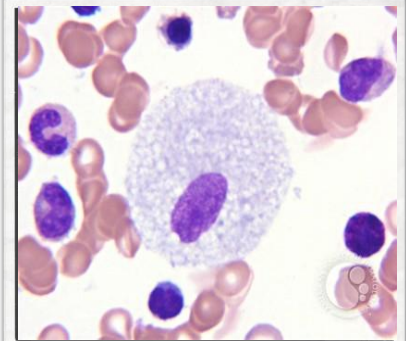
Hiperlipemia y
enfermedad coronaria



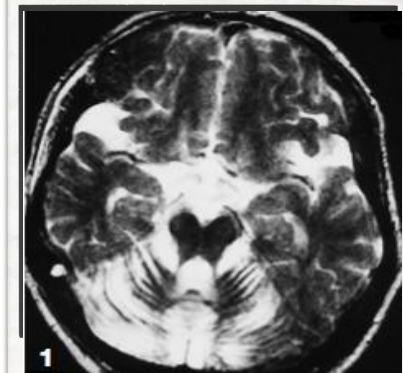
Ósea



Ocular

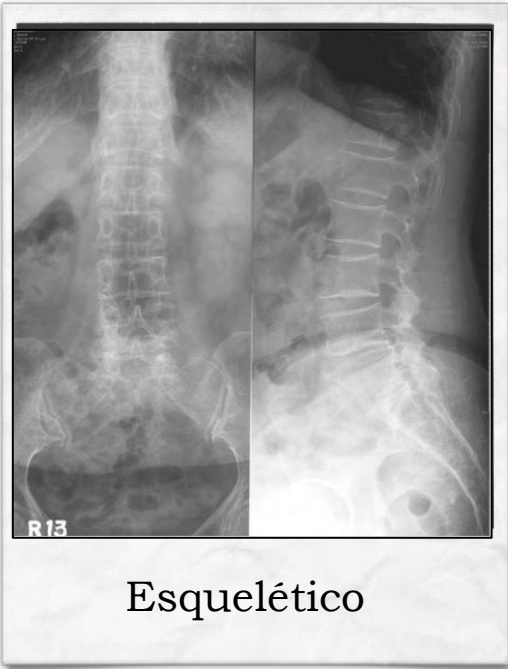


Hematológico



Neurológico

Afectación esquelética y del crecimiento



Esquelético

Table 2 Adult DEXA T score distribution according to the WHO classification

	Spine n	Hip n	Femur n
Normal T score > -1 SD	2	7	4
Osteopenia -2.5 < T score < -1 SD	12	14	15
Osteoporosis T score < -2.5 SD	10	5	7
Severe osteoporosis T score < -2.5 with fracture	2	0	0
Total number of subjects	26	26	26

J Inherit Metab Dis (2013) 36:123–127
DOI 10.1007/s10545-012-9503-0

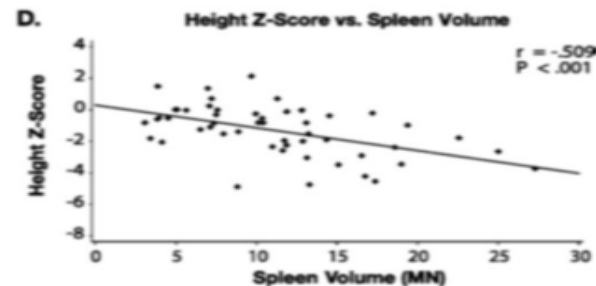
ORIGINAL ARTICLE

Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B

Melissa Wasserstein · James Godbold ·
Margaret M. McGovern

20 pediátricos, 26 adultos
+ Curvas de crecimiento
+ DEXA
+ Radiografías
- TAC o RMN abdomen (bazo)

- T score en rango de osteopenia y osteoporosis (femur, lumbar y cadera) frecuente.
- Alteraciones en el crecimiento .
- *Relación con grado de esplenomegalia*



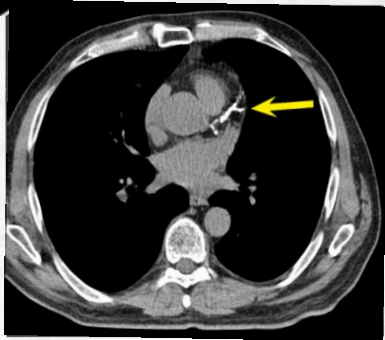
Sospechamos Niemann Pick B



Pulmonar

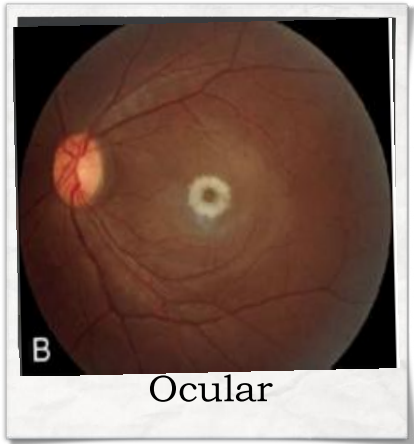


Hepatoesplenomega

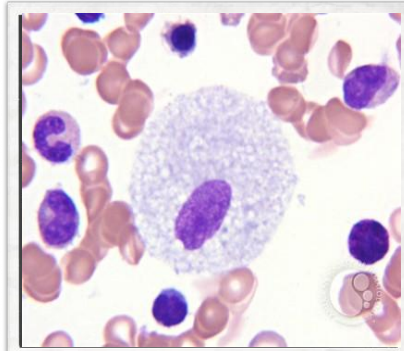


Hiperlipemia y enfermedad coronaria

TABLE 1 Presenting and Historical Signs and Symptoms	
Parameter	n (%)
At presentation	
Splenomegaly	46 (78)
Hepatomegaly	43 (73)
Respiratory disease	12 (20)
Excessive bleeding/bruising	6 (10)
Thrombocytopenia	5 (8)
By history	
Bleeding	29 (49)
Shortness of breath	25 (42)
Pulmonary infections	25 (42)
Joint/limb pain	23 (39)
Bruising	16 (27)
Headaches	14 (24)
Abdominal pain	12 (20)
Diarrhea	12 (20)
Fractures	11 (19)



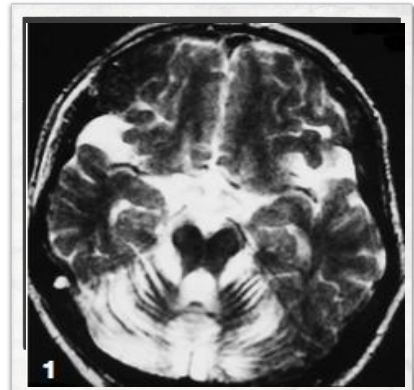
Ocular



Hematológico



Ósea



Neurologico

Sospechamos de una Niemann Pick B

¿cuál es el siguiente paso?

1. **Diagnóstico enzimático** : medición de la ***actividad esfingomielinasa*** en linfocitos de sangre periférica o cultivo de fibroblastos.

2. **Diagnóstico genético. *Gen afecto SMPD1***

3. **Medula ósea**

4. **Diagnóstico de extensión**

Sospechamos de una Niemann Pick B

¿cuál es el siguiente paso?

1. Diagnóstico enzimático : medición de la *actividad esfingomielinasa* en linfocitos de sangre periférica o cultivo de fibroblastos.

- **MENOR AL 10% DE LA ACTIVIDAD**

Diferencias en la actividad en los tipo A y B .En el subtipo A la actividad es menor al 5%

- **DISTINTOS TIPOS DE SUBSTRATOS**

Artificiales y naturales. Los artificiales dan en ocasiones falsos negativos

- **NO** esta claro que la actividad enzimática se relacione **con SEVERIDAD**

**Niemann-Pick Disease Type A and B are Clinically
but also Enzymatically Heterogeneous:
Pitfall in the Laboratory Diagnosis of
Sphingomyelinase Deficiency Associated with
the Mutation Q292 K**

J. Inherit. Metab. Dis. 28 (2005) 733–741
DOI: 10.1007/s10545-005-0105-y

© SSIEM and Springer

**A new fluorimetric enzyme assay for the
diagnosis of Niemann–Pick A/B, with
specificity of natural sphingomyelinase
substrate**

O. P. VAN DIGGELEN^{1,*}, YA. V. VOZNYI², J. L. M. KEULEMANS¹,
K. SCHOONDERWOERD¹, J. LEDVINOVA³, E. MENGEL⁴, M. ZSCHIESCHE⁵,
R. SANTER⁶ and K. HARZER⁷

Sospechamos de una Niemann Pick B

¿cuál es el siguiente paso?

2. Diagnóstico genético. *Gen afecto SMPD1*

- **Mas de 100 mutaciones** han sido descritas por el momento (Mutation Database: <http://www.hgmd.org/>)
- La mutación que más frecuentemente se ha visto asociada al NP tipo B ha sido: **p.Arg610del** que se encuentra con mayor frecuencia en el Norte de Africa pero menos frecuente en Europa.
- En España hay varios estudios de mutaciones. La **p.Arg610del** supone el 36% .En Canarias llegan hasta el 100%.

Identification and characterization of *SMPD1* mutations causing Niemann-Pick types A and B in Spanish Patients

Laura Rodríguez-Pascau^{1,2,3,*}, Laura Gort^{4,2,*}, Edward H. Schuchman⁵, Lluïsa Vilageliu^{1,2,3}, Daniel Grinberg^{1,2,3,*}, and Amparo Chabás^{4,2}

¹Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

²CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain

³Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), Barcelona, Spain

⁴Institut de Bioquímica Clínica, Hospital Clínic, Corporació Sanitària Clínic, Barcelona, Spain

⁵Department of Genetics & Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, 10029, USA

Sospechamos de una Niemann Pick B

¿cuál es el siguiente paso?

2. Diagnóstico genético. *Gen afecto SMPD1* ¿Relación genotipo/ fenotipo ?

¿Son diferentes las mutaciones entre tipo A Y B?

- NPD tipo A. 3 mutaciones más frecuentes (90%)
(*p.Arg498Leu*, *p.Leu304Pro*, *p.Phe333SerfsTer52*)
- NPD tipo B. *p.Arg610 del* mutación más frecuente

¿Dentro del tipo B hay mutaciones que predisponen a formas mas severas?

Identification of seven novel *SMPD1* mutations causing Niemann–Pick disease types A and B

Irún P, Mallén M, Dominguez C, Rodriguez-Sureda V, Alvarez-Sala LA, Arslan N, Bermejo N, Guerrero C, Perez de Soto I, Villalón L, Giraldo P, Pocovi M. Identification of seven novel *SMPD1* mutations causing Niemann–Pick disease types A and B. Clin Genet 2013; 84: 356–361. © John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd, 2012

Niemann–Pick disease (NPD) types A and B are autosomal recessively

P Irún^{a,b,c}, M Mallén^a, C Dominguez^{c,d}, V Rodriguez-Sureda^{c,d}, LA Alvarez-Sala^{a,f}, N Arslan^a, N Bermejo^b, C Guerrero^l, I Perez de Soto^l, L Villalón^k, P Giraldo^{b,e,l} and M Pocovi^{a,b,c}

PEDIATRICS

A Pediatrics Correspondence by the Board of the National Medical Society of Pediatrics, Inc. (NMP), 1000 North Dearborn Street, Suite 1000, Chicago, IL 60610, USA. E-mail: correspondence@nmp.org. Received 10/10/2012; accepted 11/10/2012. Published online 12/10/2012. DOI: 10.1111/j.1365-3058.2012.03200.x

© 2012 The Authors. Journal of Internal Medicine © 2012 Blackwell Publishing Ltd

TABLE 2. Classification of Genotypes Based on Severity as Determined by Cumulative Phenotypic

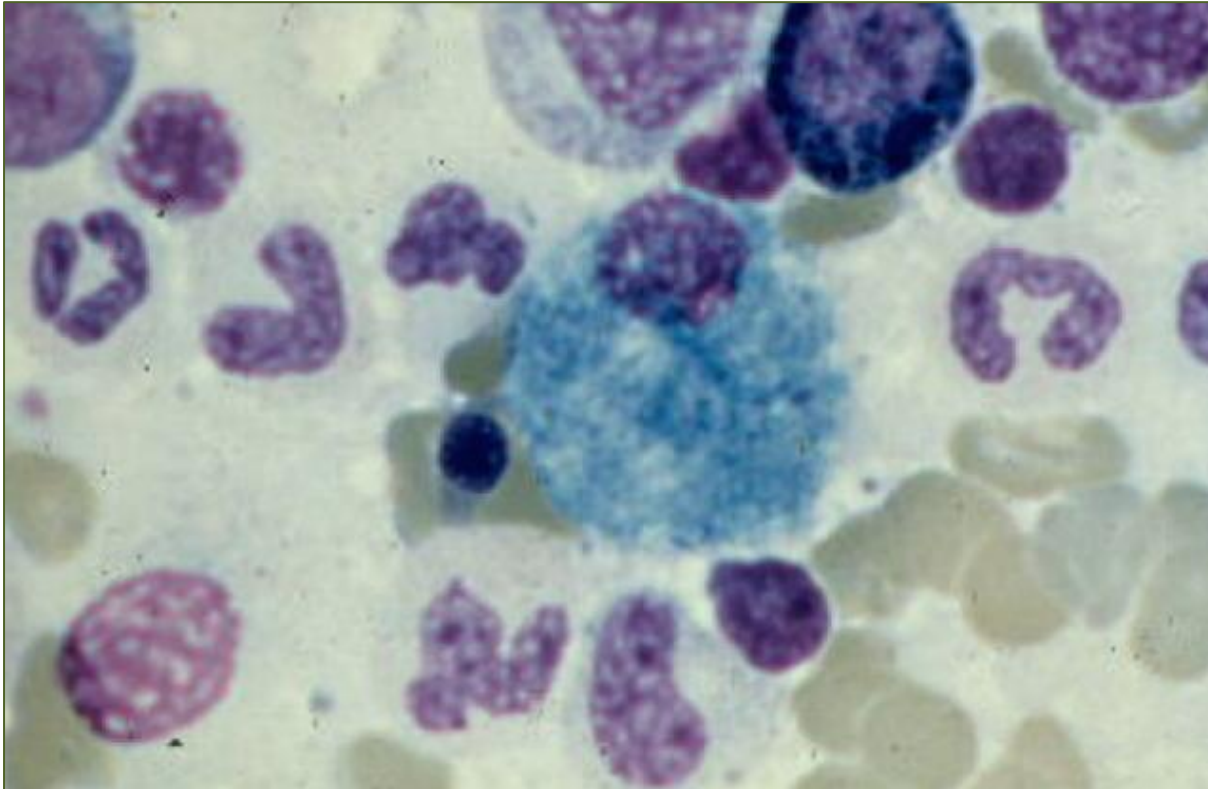
Phenotypic Severity	Mutation 1	Mutation 2	No. of Patients
Mild	ΔR608	ΔR608	3
	P323A	P323A	1
	P330R	P330R	2
	G245S	R474W	1
Moderate	A196P	R376H	1
	ΔR608	H567L	2
	ΔR608	P475L	2
	ΔR608	R496L*	1
	R474W	FsL260	1
	R474W	S397F	1
	L432P	L432P	1
	R376L	FsL380	1
	P184L	FsL37	1
	P323A	R441X	1
Severe	ΔR608	R441X	1
	ΔR608	R600H	2
	ΔR608	H425K	1
	R496C	W391G	1
	A196P	C157R	1
	A196P	C431R	1
	Q292K	Q292K	1
	R600H	R600H	1
	R228C	R228C	1

* A common NPD-A mutation.

Sospechamos de una Niemann Pick B

¿cuál es el siguiente paso?

3. Medula ósea



- Localización de celulas espumosas
- Aparecen en otras enfermedades
- No siempre hay que realizarla pero muchas veces ayuda a sospechar

Sospechamos de una Niemann Pick

¿cuál es el siguiente paso?

3. Estudio de extensión y seguimiento



Analítica

- Hemograma completo
- Perfil lipidico
- Perfil Hepático



RX/TAC

Patron reticular

Ecografía

Megalias

RMN

Alteracion neurolo

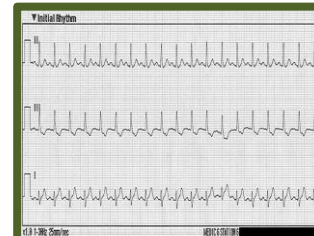
DEXA?

Osteoporosis /
osteopenia



PFR (DLCO)

Restriccion



EKG

Ecocardio?



Fondo de ojo

Tiene un Niemann Pick B ¿qué hacemos?

1. Tratamiento sintomático

- Hiperlipemia; estatinas, fenofibrato, control de factores de RCV
- Hiperesplenismo ; esplenectomía total o parcial ?.Relación con empeoramiento pulmonar
- Alteración pulmonar ;valoración anual. ¿Oxígeno?
- Alteraciones neurológicas

Hypotonia/tremor: agentes anticolinergicos

Cataplexy: clomipramine, protriptyline, modafinil

Physiotherapy for management of ataxia

Tiene un Niemann Pick B ¿qué hacemos?

1. Tratamiento sintomático

2. Transplante de Médula

Niemann–Pick disease: Sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant

S. VICTOR¹, J. B. S. COULTER^{1*}, G. T. N. BESLEY², I. ELLIS¹, R. J. DESNICK³, E. H. SCHUCHMAN³ and A. VELLODI⁴

¹Royal Liverpool Children's NHS Trust, Liverpool; ²Willink Biochemical Genetics Unit, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK; ³Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York, USA; ⁴Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, UK

- Disminución del volumen hepático y esplénico
- Mejoría en los parámetros respiratorios
- Aumento de actividad enzimática
- No efecto sobre clínica neurológica
- **Valorar riesgo/ beneficio**

Tiene un Niemann Pick B ¿qué hacemos?

1. Tratamiento sintomático

2. Transplante de Médula

3. Terapia Génica

AAV8-Mediated Hepatic Expression of Acid Sphingomyelinase Corrects the Metabolic Defect in the Visceral Organs of a Mouse Model of Niemann–Pick Disease

Christine M. Barbon¹ Robin J. Ziegler¹ Chester Li¹ Donna Armentano¹ Maribeth Cherry¹
Robert J. Desnick² Edward H. Schuchman² Seng H. Cheng^{1,*}

- Estudios realizados **modelos animales**
- Efectos similares al trasplante de médula
- Posibilidad de combinar con trasplante

Tiene un Niemann Pick B ¿qué hacemos?

1. Tratamiento sintomático

2. Transplante de Médula

3. Terapia Génica

4. Terapia enzimática

- Estudios en **animales** :
- Estudios en **humanos** :
 - + Estudio de seguridad (fase 1b)

Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into Niemann-Pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology

SILVIA R. P. MIRANDA,* XINGXUAN HE,* CALOGERA M. SIMONARO,* SHIMON GATT,[‡] ARIE DAGAN,[‡] ROBERT J. DESNICK,^{*,†} AND EDWARD H. SCHUCHMAN^{*,†,‡}

^{*}Department of Human Genetics and [†]Institute for Gene Therapy and Molecular Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029, USA; and [‡]Department of Biochemistry, Hebrew University-Hadassah School of Medicine, Jerusalem, Israel 92710

112

An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability and safety of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in patients with ASM deficiency (ASMD)

Simon Jones^a, Melissa Wasserstein^b, Handrean Soran^c, Catherine Breen^d, Beth Thurberg^e, Kerry Culm-Merdek^f, Natalie Lippa^d, Brenda Pimlott^f, Andrew Cunningham^g, ^aManchester Centre for Genomic Medicine St Mary's Hospital, CMFT, University of Manchester, Manchester, UK; ^bMount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA; ^cGenzyme, a Sanofi company, Cambridge, MA, USA; ^dThe National Institute for Health Research/Wellcome Trust Clinical Research, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, UK

¿Cómo lo controlamos?

1. Marcadores

Tamaño del bazo

Relacionado con ;

- + Perfil lipídico
- + Leucopenia y anemia
- + Riesgo de sangrado
- + Alteraciones óseas y del crecimiento

Quitotriosidasa/CCL18

J. Inherit. Metab. Dis. 28 (2005) 13–20
© SSIEM and Springer. Printed in the Netherlands

Plasma chitotriosidase and CCL18: Early biochemical surrogate markers in type B Niemann–Pick disease

J. BRINKMAN¹, F. A. WIJBURG¹, C. E. HOLLAK², J. E. GROENER³, M. VERHOEK³, S. SCHEIJ³, J. ATEN⁴, R. G. BOOT³ and J. M. AERTS^{3*}

¹Department of Paediatrics, ²Department of Internal Medicine, ³Department of Biochemistry, ⁴Department of Pathology, Emma Children's Hospital AMC, Amsterdam, The Netherlands

Otros

Nuestra experiencia

Paciente	Años Demora	Síntoma inicial	A residua l	Mutación	Diagnostico	Esplenectomía	Hepatomeg	Esplenome g	Pulmón	PFR	Hb	Plaq	Br (mg/dL)	GOT	GPT	LDL	Neoplasi	Hallazgos aspirado medular
Mujer 58a	2 AÑOS	Trombopenia	3%	G245S y R608del	Medula osea	No	No	Sí	Sí	Restictivo	13,6	85	0,8	22	27	333	No	Infiltración por histiocitos azul marino
Hombre 39a	7 años	Eplenomegalia gigante	10%	G245S y G490S	Esplenecto	Sí	No	No	No	?	15,2	289,5	0,52	22	21	129,8	No	Nr
Hombre 45a	1 año	Esplenomegalia leve	9%	G245S y G490S	Enzimatico Hermano	No	No	Sí	No	?	15,1	141,2	1,01	21	18	167,4	Sí	Nr
Mujer 56a	17 AÑOS	Trombopenia y esplenomegalia	15%	homocigoto para R608del	Medula osea	No	No	Sí	Sí	?	12,9	76	0,7	20	28	112	NO	5% DE HISTIOCITOS ESPUMO

- Número de pacientes : 4
- Edad media de presentación : 49,75 años
- Tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico : 6,5 años
- Síntoma de debut: esplenomegalia +- trombopenia
- Metodo diagnostico : 2 por medula osea , 1 biopsia de bazo y 1 estudio enzimatico
- Mutaciones de las consideradas leves
- 1 mutación de novo en pacientes emparentados
- 50% con afectación pulmonar / 1 solo estudio de PFR con patron restrictivo
- 2 con trombopenia ninguno anemia ni leucopenia
- Todos alteraciones de los lipidos
- Ninguno con alteraciones en enzimas hepáticos

Resumen

- 1. Enfermedad lisosomal perteneciente a las esfingolipidosis (junto con Gaucher, Fabry ...)**
- 2. Dos grandes grupos: Defectos de esfingomielinasa (A y B) y tipo C**
- 3. A y B : distintos extremos de una misma enfermedad**
- 4. Tipo B : manifestación heterogénea , “no neuropática” con presentación muchas en el adulto**
 - + Más frecuente : Hepatoesplenomegalia y trombopenia**
 - + Otros ; Pulmonar , ósea, ocular o neurologica leves**
- 5. Diagnóstico por combinación de actividad enzimática, estudio molecular con estudio de gen *SMPD1* y estudio de extensión**
- 6. Relación genotipo/ fenotipo. Necesidad de revisión de algunas mutaciones “clásicas”**
- 7. No existe tratamiento curativo actualmente pero en investigación terapia enzimática y génica**
- 8. Importante pensar en ella en el adulto donde las formas suelen ser subclínicas y existen grandes retrasos en el diagnóstico**

Agradecimientos

- Dr Jordi Pérez
- Dra Mireia del Toro
- Dra Nuria Bermejo
- Dra Lucia Villalon

Bibliografia

1. Kolodny EH. *Niemann-Pick disease.*; 2000:48-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10608504.
2. Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 2002;71(6):1413-9. doi:10.1086/345074.
3. Smith WE, Kahler SG, Frush DP, Milov DE, Gottfried MR, Chen YT. Hepatic storage of glycogen in Niemann-Pick disease type B. *J Pediatr.* 2001;138(6):946-8. doi:10.1067/mpd.2001.113103.
4. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clément A, Fauroux B. Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(12):1207-1214. doi:10.1002/ppul.20725.
5. McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr.* 2004;145(1):77-81.
6. Van Diggelen OP, Voznyi Y V, Keulemans JLM, et al. A new fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Niemann-Pick A/B, with specificity of natural sphingomyelinase substrate. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):733-41. doi:10.1007/s10545-005-0105-y.
7. Harzer K, Rolfs a, Bauer P, et al. Niemann-Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. *Neuropediatrics.* 2003;34(6):301-6. doi:10.1055/s-2003-44668.
8. Choi J-H, Shin Y-L, Kim G-H, Hong S-J, Yoo H-W. Treatment of hyperlipidemia associated with Niemann-Pick disease type B by fenofibrate. *Eur J Pediatr.* 2006;165(2):138-9. doi:10.1007/s00431-005-0009-8.
9. Nicholson AG, Wells AU, Hooper J, Hansell DM, Kelleher A, Morgan C. Case Report Successful Treatment of Endogenous Lipoid Pneumonia due to Niemann – Pick Type B Disease with Whole-Lung Lavage. (Table 1). doi:10.1164/rccm2103113.
10. Victor S, Coulter JBS, Besley GTN, et al. Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(8):775-85. doi:10.1023/B:BOLI.0000009950.81514.c8.
11. Miranda SR, He X, Simonaro CM, et al. Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into niemann-pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology. *FASEB J.* 2000;14(13):1988-95. doi:10.1096/fj.00-0014com.
12. Barbon CM, Ziegler RJ, Li C, et al. AAV8-mediated hepatic expression of acid sphingomyelinase corrects the metabolic defect in the visceral organs of a mouse model of Niemann-Pick disease. *Mol Ther.* 2005;12(3):431-40. doi:10.1016/j.ymthe.2005.03.011.