

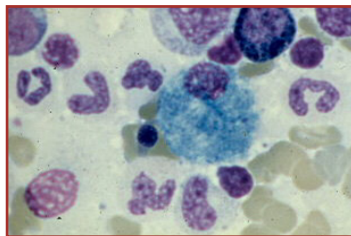
disartria (trastorno en la articulación de las palabras). Posteriormente aparece la oftalmoplejia supranuclear (dificultad en los movimientos oculares verticales) y disfagia (dificultad para la deglución). Durante el curso de la enfermedad pueden aparecer crisis epilépticas y cataplejía (pérdida súbita del tono muscular que puede provocar caídas).

A pesar de que en general, todos los pacientes NPC comparten la misma clínica, se distinguen varias formas atendiendo a la edad en que se inician los síntomas neurológicos: **a) Forma grave del lactante:** antes de los 2 años; **b) Forma infantil:** de los 3 a los 5 años; **c) Forma juvenil:** de los 5 a los 16 años y **d) Forma del adulto:** a partir de los 16 años.

### ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ENFERMEDAD DE NPC?

Clínicamente se debe sospechar ante la presencia de síntomas como la esplenomegalia, la ataxia y la oftalmoplejia vertical. Aunque no existen marcadores bioquímicos específicos para el diagnóstico definitivo de la enfermedad, disponemos de la determinación de marcadores de actividad de los macrófagos (células sanguíneas) como la quitotriosidasa y CCL18 en suero que se encuentran aumentados en algunos pacientes con NPC.

El diagnóstico citológico nos orientará hacia la existencia de enfermedad de NPC por la presencia de células



espumosas de depósito e histiocitos azules en médula ósea de los pacientes.

Para la confirmación diagnóstica ante un paciente con sospecha de enfermedad de NPC,

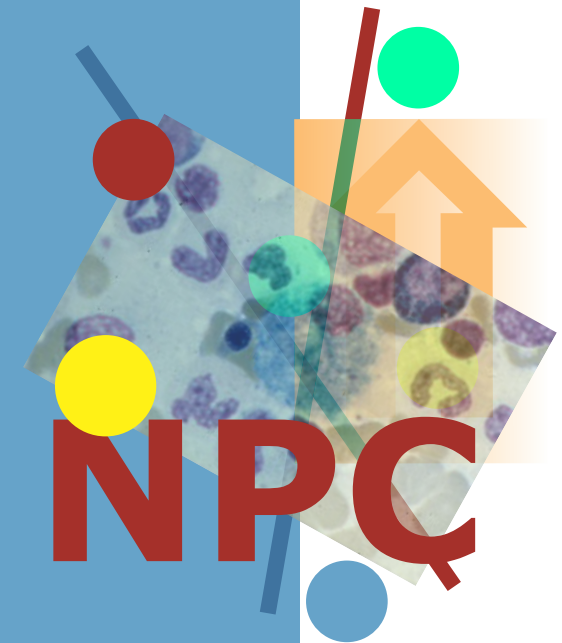
además del estudio mutacional de los genes **NPC1** y **NPC2**, debemos demostrar la acumulación de colesterol libre lisosomal en el cultivo de fibroblastos (procedentes de biopsia de piel), mediante una técnica citoquímica llamada test de filipina. La filipina es un antibiótico sintético que tiene la capacidad de unirse al colesterol libre formando un complejo que al iluminarse con luz ultravioleta emite fluorescencia.

### ¿TIENE TRATAMIENTO LA ENFERMEDAD DE NPC?

Los pacientes con enfermedad de NPC, además de un tratamiento sintomático, pueden beneficiarse de terapia con inhibidores de sustratos (Miglustat). Este fármaco que se administra por vía oral, posee la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica, permitiendo ralentizar la progresión de esta devastadora enfermedad.

La enfermedad de NPC conlleva graves consecuencias para quien la padece. El diagnóstico precoz, tratamiento sintomático y con inhibidor de sustrato pueden ayudar a estos pacientes hasta que exista un tratamiento curativo.

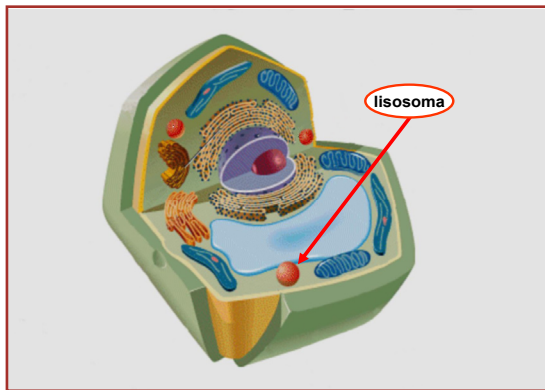
## ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK C



**¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK C (NPC)?**

Es una enfermedad hereditaria poco frecuente, que afecta al transporte lisosomal del colesterol libre (no esterificado). Esto causa la acumulación del colesterol y otros lípidos (grasas) complejos en el lisosoma celular de diferentes órganos (bazo, hígado, médula ósea y cerebro).

**¿QUÉ ES EL LISOSOMA?**



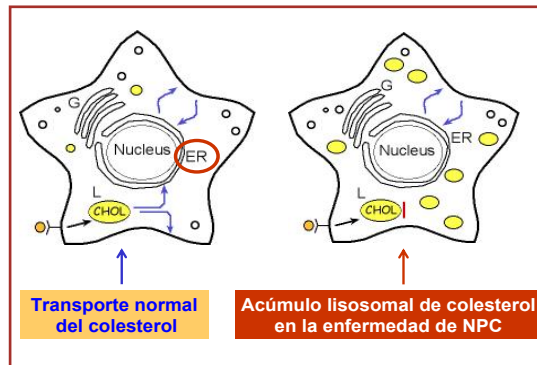
El lisosoma es una organela celular que contiene enzimas capaces de digerir (lisar, hidrolizar o romper) grandes moléculas.

**¿QUÉ ES EL COLESTEROL?**

El colesterol es un lípido complejo, constituyente de las membranas celulares y precursor de hormonas esteroides y ácidos biliares. Procede en parte de la dieta y en parte de la síntesis endógena, estando dicha síntesis muy regulada debido a sus importantes funciones. El colesterol esterificado (unido a un ácido graso esencial) es transportado al lisosoma celular por las lipoproteínas (LDL), se hidroliza liberándose del LDL y, una vez libre (no esterificado) sale del lisosoma y

puede utilizarse en la biosíntesis de membranas o esterificarse nuevamente para almacenarse dentro de la célula.

**¿QUÉ OCURRE EN LA ENFERMEDAD DE NPC?**



Las células de los pacientes con NPC sintetizan colesterol normalmente en el retículo endoplásmico (ER) y lo internalizan en el lisosoma, pero el transporte del colesterol libre desde el lisosoma a la membrana plasmática y el RE está interferido. Así, el colesterol y otros lípidos se acumulan en el lisosoma y se forman depósitos.

**¿QUÉ ES UN ERROR DEL METABOLISMO?**

Cuando existe una alteración (error) en el metabolismo (conjunto de reacciones enzimáticas o de transporte que permiten la vida), algún proceso metabólico no se produce con la debida eficacia y esto puede causar la acumulación de algún compuesto que no se ha transportado debidamente, como el colesterol libre en la enfermedad de NPC.

**¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE NPC?**

Está causada por mutaciones (cambios estables y hereditarios) en los genes *NPC1* (95% de los pacientes) y *NPC2* (5% de los pacientes), que codifican para proteínas implicadas en el transporte lisosomal de lípidos, especialmente el colesterol libre. Se hereda de forma autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores de mutaciones en uno de estos genes, aunque no sufren los efectos de la deficiencia. Si ambos padres transmiten una mutación al hijo, éste sufrirá una enfermedad de NPC.

**¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE UNA ENFERMEDAD DE NPC?**

Los pacientes con enfermedad de NPC presentan una afectación neurológica y visceral de curso progresivo. En estos pacientes se detecta hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado), esplenomegalia (aumento del tamaño del bazo) y una afectación neurológica que se inicia con ataxia (marcha inestable, torpeza) a los que se siguen dismetría (alteración en la habilidad de calcular la distancia en relación a los movimientos de las manos) y

