

Experiencia Clínica con el tratamiento de Miglustat en pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann – Pick tipo C: una serie de casos

M. Pineda,¹ M.S. Perez-Poyato,¹ M. O'Callaghan,¹ M.A. Vilaseca,¹ M. Pocovi,² R. Domingo,³ L. Ruiz Portal,⁴ A. Verdú Pérez,⁵ T. Temudo,⁶ A. Gaspar,⁷ J.J. Garcia Peñas,⁸ S. Roldán,⁹ L. Martín Fumero,¹⁰ O. Blanco de la Barca,¹¹ M.T. García Silva,¹² J. Macías-Vidal,¹³ M.J. Coll¹³

¹Departamento de Neurología Pediátrica y Bioquímica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, y centro para la investigación biomédica en enfermedades raras (CIBER-ER), Instituto de Salud Carlos III; ² Departamento de Bioquímica y Biología Celular y Molecular, Universidad de Zaragoza; ³Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, ⁴ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ⁶Hospital Santo Antonio General, Oporto, Portugal; ⁷Hospital Santa María, Lisboa, Portugal; ⁸Hospital Niño Jesús, Madrid; ⁹Hospital Virgen de las Nieves, Granada, ¹⁰Hospital Ntra. Sra. Candelaria, Tenerife; ¹¹Hospital de Vigo, Pontevedra; ¹²Unidad Pediátrica de Enfermedades raras, Hospital 12 de Octubre, Madrid; ¹³Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic, Barcelona CIBERER.

Revista: *Molecular Genetics and Metabolism*

Resumen

La enfermedad de Niemann – Pick tipo C (NPC) es una enfermedad hereditaria neurovisceral de depósito lipídico lisosomal caracterizada por deterioro neurológico progresivo. Se han definido diferentes formas clínicas basadas en la edad de inicio de la sintomatología: perinatal, Infantil Precoz (IP), Infantil Tardía (IT), Juvenil (J) y del Adulto. Evaluamos la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con Miglustat en 16 pacientes sintomáticos con Enfermedad de Niemann – Pick tipo C, incluyendo un paciente asintomático no tratado. Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la edad de inicio de la sintomatología neurológica y se valoraron aplicando un protocolo de valoración clínica: escalas de discapacidad y función cognitiva, tomografía por emisión de positrones (PET) y marcadores bioquímicos. Las evaluaciones mediante PET y escala de discapacidad indicaron que el metabolismo cerebral y la sintomatología neurológica se estabilizaron durante el tratamiento en los pacientes con forma Juvenil de NPC. Los pacientes con la forma Infantil Precoz e Infantil Tardía, en los que la enfermedad era más grave al inicio del tratamiento, mostraron puntuaciones más altas en la escala de discapacidad y progresivo hipometabolismo cerebral durante el seguimiento. De la misma forma, las puntuaciones en la escala cognitiva permanecieron estables en los pacientes con la forma Juvenil, mostrando deterioro en las formas IP e IT. La actividad plasmática de quitotriosidasa (ChT) era más baja en las formas Juveniles que en los pacientes IP e IT y aumentó en los pacientes que abandonaron el tratamiento. Miglustat fue bien tolerado; algunos efectos adversos incluyeron diarrea que fue satisfactoriamente tratada con Loperamida y medidas dietéticas. Miglustat estabilizó la sintomatología neurológica en pacientes con la forma Juvenil de la enfermedad, aunque los beneficios terapéuticos parecen menores en los pacientes con las otras formas clínicas de la enfermedad que presentan un estadio avanzado de la misma al inicio del tratamiento.

INTRODUCCION

La enfermedad de Niemann – Pick tipo C (NPC) es una enfermedad hereditaria neurovisceral de depósito lipídico lisosomal caracterizada por deterioro neurológico progresivo. La enfermedad de Nieman – Pick está causada por mutaciones en los genes NPC1 y NPC2, que codifican proteínas implicadas en la normal regulación del tráfico lipídico intracelular (1- 4). La expresión de los genes mutantes conduce a severa alteración en el transporte lipídico intracelular y una importante acumulación de colesterol no esterificado y glucoesfingolípidos en gran cantidad de tejidos y órganos, particularmente, el cerebro (2,3,5,6).

NPC presenta una gran variabilidad clínica. La sintomatología y el índice de progresión de la enfermedad están muy influenciadas por la edad al inicio de la misma (7-8), y basándose en la edad de inicio de la sintomatología, se han descrito diferentes formas clínicas. En la forma

perinatal, los pacientes mueren por fallo hepático en los primeros meses de la vida. Según la edad de inicio de la sintomatología distinguimos: forma infantil Precoz, < 2 años; Infantil Tardía, 3-5 años; Juvenil, 5 – 16 años y del adulto, >16 años. La sintomatología clínica incluye deterioro neurológico progresivo y compromiso visceral en forma de organomegalia. La neurodegeneración se inicia con torpeza motora y ataxia progresiva seguidas de dismetría, oftalmoplegia supranuclear vertical, cataplexia, epilepsia, distonía, signos piramidales, disfagia y demencia (8,9).

El diagnóstico bioquímico se realiza mediante cultivo de fibroblastos de los pacientes demostrando la alteración del transporte intracelular de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol y realizando visualización del colesterol libre con la test de la filipina (9). Recientemente CCL18 ha sido referida como un nuevo marcador para monitorizar sintomatología neurológica en pacientes con Enfermedad de Gaucher (GD) (10). Quitotriosidasa es una quitinasa humana que muestra una actividad marcadamente elevada en una variedad de enfermedades de depósito lisosomal (11). La actividad de quitotriosidasa plasmática se considera un marcador útil en pacientes con Enfermedad de Gaucher y NPC con organomegalia. Sin embargo, la determinación plasmática de quitotriosidasa como marcador de progresión de la enfermedad puede ser problemática en algunos pacientes quienes poseen la duplicación en el gen de la quitotriosidasa; esta mutación se hereda de forma autonómica recesiva (11). Aún así, la determinación plasmática de quitotriosidasa es considerada marcador de screening de la enfermedad en pacientes pediátricos. (12).

Recientemente, no existe tratamiento curativo para NPC, pero la terapia paliativa puede aliviar algunos síntomas de la enfermedad (13). Miglustat (N- butyldeoxynojirimycin; NB-DNJ; OGT-918) es una pequeña molécula que inhibe reversiblemente a la enzima glucosilceramida sintetasa, la cual cataliza el primer paso en la vía de formación de los glucoesfingolípidos (14). La capacidad de Miglustat de atravesar la barrera hemato – encefálica indica su principal uso como tratamiento de enfermedades de depósito lisosomal con afectación de sistema nervioso central. En modelos animales NPC, Miglustat retrasó el inicio de la sintomatología neurológica y aumentó la esperanza de vida (15). Las evidencias sugieren que Miglustat podría tener un efecto beneficioso sobre las vías patogénicas celulares NPC que implican homeostasis del calcio (16). Basados en los resultados de un ensayo clínico randomizado y controlado de una cohorte de estudio observacional retrospectiva (17,18), miglustat fue aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad NPC en Enero 2009.

Nosotros reportamos una evaluación de 17 pacientes con NPC (16 sintomáticos y 1 neurológicamente asintomático) de España y Portugal quienes fueron tratados con Miglustat durante 4 años. Aplicamos un estandarizado protocolo clínico, bioquímico y de neuroimagen para

establecer los efectos del tratamiento con miglustat sobre varios marcadores de severidad de la enfermedad.

METODOS

Pacientes y dosis

Durante los últimos 4 años, hemos evaluado 17 niños de España y Portugal con diagnóstico clínico y bioquímico NPC. En todos los pacientes el diagnóstico fue confirmado por cultivo de fibroblastos mediante la esterificación del colesterol, así como con el test de la filipina. Cuatro de esos pacientes han sido descritos previamente en una cohorte de estudio retrospectiva observacional de tratamiento con miglustat en pacientes NPC (18).

Las historias clínicas de todos los pacientes fueron recogidas por un único investigador y los fenotipos clínicos NPC1 fueron clasificados de acuerdo a la edad de inicio de los síntomas neurológicos. Todos los 16 pacientes sintomáticos recibieron Miglustat a una dosis calculada según el área de superficie corporal (BSA): $(BSA \text{ paciente (m}^2) / 1.8 \times \text{dosis adulto (200 mg 3 v día)})$. El paciente neurológicamente asintomático, que fue diagnosticado a los 8 meses de vida por una esplenomegalia, no recibió miglustat y fue incluido a los 8 años como control, siguiendo todo el protocolo.

Valoración Clínica

Un protocolo de valoración clínica estandarizado ha sido aplicado a todos los pacientes, incluyendo: valoración clínica (exploración neurológica, escala de discapacidad modificada y evaluación del desarrollo cognitivo), análisis bioquímicos (actividad plasmática de quitotriosidasa y CCL18) y técnicas de imagen (ecografía abdominal y PET con 2 – fluoro-deoxy-d- glucosa). El protocolo fue aplicado a nivel basal (inicio del tratamiento), 6 meses, 12 meses y anualmente. Los exámenes neurológicos y bioquímicos fueron realizados al screening y meses 4 y 8. Las valoraciones mediante escala de discapacidad se realizaron cada 4 meses. Además, todos los efectos adversos del tratamiento se recogieron en cada visita médica.

La escala de discapacidad valora 4 áreas funcionales (deambulaci3n, manipulaci3n, lenguaje y degluci3n) relacionadas con la severidad de la enfermedad, fue calculada como se ha publicado previamente (8). Modificamos nuestra escala de discapacidad con los siguientes puntuaciones: Deambulaci3n: 1 (debilidad, torpeza) a 5 (silla de ruedas); manipulaci3n: 1(leve temblor) a 5 (dismetria severa / distonía); lenguaje: 1 (retraso lenguaje) a 5 (ausencia de comunicaci3n); degluci3n: 1 (masticaci3n anormal) a 4 (alimentaci3n por sonda nasogástrica o bot3n gástrico); epilepsia: 1 (crisis ocasionales) a 3 (crisis resistentes a fármacos antiepilépticos); movimientos oculares: 1 (persecuci3n ocular lenta) a 3 (oftalmoplegia completa). (Tabla 1).

El test de screening de neurodesarrollo de Denver (DDST) y la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC – R) fueron usadas para valorar el desarrollo y la capacidad cognitiva. PET cerebral fue usado para valorar el metabolismo cerebral en áreas cerebrales afectadas incluyendo las regiones frontal, temporo – parietal, tálamos, ganglios basales y cerebelo. Dicha valoración incluye puntuación desde 1 (leve) a 5 (severo).

El consentimiento informado para la participación en este estudio se obtuvo de todos los padres o sus representantes legales.

Los estudios de quitotriosidasa y CCL18 fueron realizados por el Dr Pocovi en la Universidad de Zaragoza según técnicas habituales utilizadas en su laboratorio.

RESULTADOS

Pacientes

Un total de 17 pacientes NPC (9 varones y 8 mujeres) fueron incluidos. Ningún paciente tenía historia familiar NPC, pero todos tenían un diagnóstico confirmado. De los 17 pacientes, 16 tenían mutaciones en el gen NPC1. La tabla 2 resume las características de los pacientes. De acuerdo a la edad de inicio de los síntomas neurológicos identificamos 5 pacientes con forma IP, 4 pacientes con IT y 7 con la forma Juvenil. La duración del tratamiento con Miglustat varió entre los 6 meses y los 4 años; el tratamiento se inició en cada paciente a diferentes edades dependiendo de la forma clínica.

Las discontinuidad del tratamiento debidos al fallecimiento fueron reportadas en los siguientes pacientes: paciente nº2 (a los 6 meses de tratamiento), paciente 5 (a los 14 meses de tratamiento debido a infección respiratoria y tratamiento inmunosupresor debido a un transplante hepático anterior) y el paciente 6 (a los 2 años y 7 meses de tratamiento debido a la progresión de la enfermedad). La discontinuidad de tratamiento por decisión familiar fue reportada en 2 pacientes: paciente nº 7 después de 2 años de tratamiento y en el nº 10 después de 3 años de tratamiento.

Esplenomegalia

La esplenomegalia mostró un amplio grado de variabilidad en pacientes con la forma infantil precoz y en el paciente neurológicamente asintomático. El volumen medio del bazo varió desde 140 a 200 mm (tamaño normal bazo 100mm). Los pacientes con forma IT y Juveniles mostraron un tamaño relativamente estable del bazo a lo largo del tratamiento.

Escala de Discapacidad

En la forma Infantil Precoz (Fig 1 a), los pacientes 1 y 4, quienes iniciaron el tratamiento a una edad más precoz, mostraron puntuaciones más bajas a nivel basal en la escala de discapacidad que los pacientes 2,3 y 5. El paciente 4 mostró las puntuaciones más bajas en la escala de discapacidad, posiblemente debido al diagnóstico precoz de la enfermedad que debutó con esplenomegalia. La escala de discapacidad del paciente 1 aumentó en los 2 años de tratamiento, pero después permaneció estable. El paciente 5 mostró la más alta puntuación en la escala de discapacidad al inicio del tratamiento, y falleció a los 14 meses de edad.

En la forma Infantil Tardía (Fig 1 b), el paciente 7 quien inició el tratamiento a los 2 años y 6 meses de edad, mostró bajas puntuaciones al inicio en la escala discapacidad y lenta progresión de la enfermedad durante los 2 años de seguimiento. El paciente 6, que comenzó el tratamiento más tarde que otros pacientes (a los 6 años y 7 meses de edad), falleció a los 2 años y 7 meses del tratamiento.

En los pacientes Juveniles (Fig 1 c), se observó un descenso inicial en la escala de discapacidad en los pacientes 10 y 11. La puntuación en el paciente 10 comenzó a aumentar en el paciente 10 a las 32 semanas, lo que coincidió con el inicio de la epilepsia y continuó durante los meses 33 y 36; el paciente discontinuó el tratamiento discontinuó el tratamiento después de los 3 años de tratamiento y las puntuaciones en la escala de discapacidad fueron más altas hasta los 44 meses. Por el contrario, mientras el paciente 11 inició el tratamiento con la puntuación más alta en la escala de discapacidad, dicha puntuación se estabilizó a lo largo de los 3 años de tratamiento.

Estudios con PET

En la forma Infantil Precoz, el PET en el paciente 1 mostró un metabolismo normal en cerebelo, tálamo y ganglios basales a lo largo de los 2 años de tratamiento con algunos cambios en el metabolismo cerebral a nivel frontal y temporo – parietal (Fig 2 a). En el paciente 2 a nivel basal se observó afectación generalizada a nivel basal, pero no se pudo realizar otro control porque el paciente falleció 6 meses más tarde. El paciente 4 mostró una leve afectación del metabolismo cerebral talámico a nivel basal que progresó a moderado al año de seguimiento junto a leve hipometabolismo cerebeloso. El paciente 5 mostró hipometabolismo frontal a nivel basal que se estabilizó al año de seguimiento.

En la forma Infantil Tardía, el PET mostró un gran hipometabolismo en las regiones frontales y temporo – parietales así como en la región talámica y de ganglios basales durante 1 año de tratamiento en el paciente 6, pero el metabolismo cerebeloso permaneció estable (Fig 2 b), que no cambió en los 2 años de seguimiento. El paciente 8 mostró un progresivo hipometabolismo en

tálamo durante el primer y segundo año de tratamiento, y afectación cerebelosa. El paciente 9, que tuvo la más alta puntuación en la escala de discapacidad a nivel basal y a lo largo del tratamiento en este grupo de pacientes, mostró mejoría del metabolismo frontal y temporo – parietal en el 1 año de seguimiento.

En los pacientes Juveniles, el PET cerebral mosró estabilización a lo largo de los 3 años de tratamiento en el paciente 10 (Fig. 2 c). El paciente 11, que tenía las más altas puntuaciones de este subgrupo en la escala de discapacidad, mostró hipometabolismo generalizado en todas las regiones cerebrales y cerebelo a nivel basal, que permaneció estable durante los 3 años de tratamiento. El paciente 14 no mostró cambios en el PET durante los 2 años de seguimiento, que se correlaciona con las puntuaciones de este paciente en la escala de discapacidad. El metabolismo cerebral a nivel talámico, cerebeloso y ganglios basales estuvo afectado en el paciente 13 a nivel basal y durante los 2 años de seguimiento. Había un leve hipometabolismo temporo – parietal a los 2 años, mientras no se apreció a nivel basal ni al año de seguimiento.

En el paciente asintomático el metabolismo talámico y cerebeloso se mantuvo estable durante los 4 años de seguimiento.

Desarrollo y función cognitiva

En la forma Infantil Precoz, el paciente 1 experimentó un empeoramiento cognitivo durante el seguimiento, que se relaciona con los resultados de la escala de discapacidad; su puntuación fue de 71 a nivel basal, disminuyendo 20 puntos durante los 2 años de seguimiento. El paciente 4 mostró una función cognitiva estable a los 2 años de tratamiento con leve retraso. No disponemos de datos del seguimiento de los pacientes 2 y 5 porque fallecieron. No fue posible evaluar función cognitiva en el paciente 3 debido a las progresivas manifestaciones neurológicas de la enfermedad. La valoración de la función cognitiva no estuvo disponible de los pacientes 9, 15 y 16.

En la forma Infantil Tardía, los pacientes 6,7 y 8 experimentaron una progresiva disminución en la función cognitiva durante los 2 años de tratamiento. No fue posible evaluar la función cognitiva más allá de los 2 años debido a la afectación cognitiva (IQ:<20) y a la evolución de las condiciones físicas de la enfermedad.

En la forma Juvenil, el paciente 13 mostró un empeoramiento de la función cognitiva entre el estadio basal (IQ:78) y un año de seguimiento (IQ: 55), permaneciendo estable durante los años 2 y 3. La función cognitiva descendió durante el primer año de tratamiento en el paciente 11 (IQ 35 a nivel basal y 20 al año de seguimiento), que se refleja con un aumento en las puntuaciones de la escala de discapacidad. Los pacientes 10, 12 y 14 mostraron función cognitiva estable (IQ: 40 -50)

durante el primer año de tratamiento. Los IQ del paciente 10 variaron de 50 a los 2 años de tratamiento a 40 a los 3 años. El paciente 14 tuvo un IQ < 40 a los 2 años de tratamiento.

La función cognitiva ha permanecido estable en el paciente asintomático en los 4 años de seguimiento. IQ variaron entre 70 y 80 durante el período de observación.

Actividad plasmática quitotriosidasa y CCL18

Las determinaciones para la duplicación del gen de la quitotriosidasa se realizaron en 16 /17 pacientes. La pseudodeficiencia del gen de la quitotriosidasa fue confirmada en 7 pacientes: 1,8,11,12,13,14 y 17. La actividad plasmática de quitotriosidasa fue menor en el grupo de pacientes juveniles que en los grupos de pacientes IP e IT (Fig. 3) y aumentó en pacientes que suspendieron el tratamiento (pacientes 3 y 10 que abandonaron el tratamiento por decisión familiar). El paciente asintomático mostró el valor más bajo de actividad de quitotriosidasa durante los 4 años de seguimiento (rango: 60 – 47 nmol/ml h).

De forma parecida a la actividad plasmática de quitotriosidasa, los valores de CCL18 fueron más altos en los pacientes con la forma Infantil precoz e Infantil Tardía que en los Juveniles y en el paciente asintomático (Fig 4).

Tolerabilidad y seguridad

Miglustat fue bien tolerado, no se registraron efectos adversos graves. El más frecuente fue la diarrea que fue tratada satisfactoriamente con medidas dietéticas como dieta blanda, solución de rehidratación y Loperamida. Ningún paciente mostró pérdida de peso durante el período de observación.

DISCUSION

Existen pocas publicaciones relacionadas con el uso de Miglustat para tratar pacientes pediátricos con NPC. Nuestra serie de casos valoró el efecto del Miglustat sobre la progresión de la enfermedad en pacientes pediátricos con diferentes formas clínicas de la enfermedad. Nuestros pacientes fueron clasificados en varios grupos dependiendo de la edad de inicio de los síntomas neurológicos. La esplenomegalia no pareció ser un buen marcador de respuesta al tratamiento, ya que no se objetivó efecto del miglustat en el tamaño del bazo; la esplenomegalia podría ser mejor considerada un marcador para el diagnóstico. La escala de discapacidad específica de esta enfermedad fue una herramienta útil ya que proporcionó información adecuada sobre el estado clínico del paciente de acuerdo a nuestro protocolo. Nosotros modificamos nuestra previa escala de discapacidad añadiendo epilepsia, la cual es un síntoma severo que empeora la enfermedad, y los movimientos oculares, como marcador diagnóstico de la enfermedad. PET es caro y probablemente no se use de forma rutinaria para monitorización, pero ha sido un marcador

objetivo y cuantitativo de eficacia al tratamiento en estadíos precoces de la enfermedad. Otros datos de PET en pacientes no tratados deberían estar disponibles. La actividad plasmática de quitotriosidasa y CCL18 pueden servir como marcadores bioquímicos de respuesta terapéutica en NPC, teniendo en cuenta los estudios de pseudodeficiencia. Sin embargo, la quitotriosidasa y el CCL18 no necesariamente reflejan la evolución de la enfermedad neurológica.

Nuestros hallazgos describen cambios en la progresión de los síntomas neurológicos, metabolismo cerebral, función cognitiva y marcadores plasmáticos de la enfermedad que se añaden a datos previos ya publicados sobre la eficacia del miglustat en ensayos clínicos y casos clínicos. Un ensayo clínico randomizado, controlado, de 12 meses de duración, incluyó 29 pacientes juveniles y pacientes adultos y , en otro estudio se incluyeron 12 pacientes entre 4 – 12 años (17). La velocidad de los movimientos horizontales sacádicos de la mirada (HSEM- alfa) mejoró con miglustat en pacientes adultos y juveniles; similares mejorías se vieron en niños en el otro estudio (17). Las mejoría en la capacidad de deglución, estabilidad auditiva y un menor deterioro en la deambulación se vieron en pacientes mayores de 12 años tratados con Miglustat. Otros datos indican la estabilización de signos clínicos de la progresión neurológica de la enfermedad en NPC en un estudio de cohortes retrospectivo de 66 pacientes con una edad media de 9,7 años (18). Una serie de casos publican la eficacia a los 24 meses del tratamiento con miglustat en 3 pacientes adultos NPC, basados en valoraciones clínicas y RNM cerebral con espectroscopia (MRS) (23). Este estudio reveló una leve mejoría o estabilización en todos los pacientes. Sin embargo, estos datos son limitados por el pequeño número de pacientes y la elección de la sustancia blanca cerebral para seguir la progresión de la enfermedad.

Hasta la fecha, los datos con estudio de PET no han sido publicados en el seguimiento de pacientes con NPC. Nuestros datos indican que el hipometabolismo cerebral se estabilizó en las formas juveniles de la enfermedad; miglustat endenteció la progresión de los síntomas neurológicos. Los pacientes con las formas IP e IT de NPC que empezaron el tratamiento en estadíos avanzados de la enfermedad mostraron puntuaciones aumentadas en la escala de discapacidad y progresivo hipometabolismo cerebral. El paciente 9 que tuvo puntuaciones altas en la escala de discapacidad a nivel basal, mostró mejoría en el PET después de un año de tratamiento. PET craneal de control y la escala de discapacidad en el paciente asintomático mostraron estabilización en los 4 años de seguimiento.

Una publicación de 2 pacientes varones NPC de Taiwán, que iniciaron tratamiento con Miglustat a los 14 y 9 años, demostraron mejoría en la deglución y deambulación a los 6 meses de tratamiento y estabilización de los síntomas neurológicos entre los 6 meses y el año de tratamiento (24). El tamaño del bazo permaneció estable durante el tratamiento y no hubo

cambios en la actividad plasmática de la quitotriosidasa. En nuestra serie, la esplenomegalia mostró amplia variación entre los pacientes y a lo largo del tiempo y no parece tener relación con la respuesta al tratamiento ni con el estado clínico neurológico. Sin embargo, las actividades plasmáticas de quitotriosidasa y CCL18 fueron más altas en los grupos IP e IT comparados con el grupo de pacientes juveniles y en el asintomático. Así, en los pacientes IP y Juvenil, la actividad plasmática de quitotriosidasa aumentó cuando el paciente abandonó el tratamiento, y esto sugiere que este marcador refleja la respuesta al tratamiento. Los niveles de quitotriosidasa y CCL18 indicaron la presencia de enfermedad activa, cuantificable en el paciente asintomático.

Estudios previos han demostrado que la quitotriosidasa y CCL18 pueden servir como marcadores en la enfermedad de Gaucher (10). Los niveles de CCL18 se pueden afectar por la actividad del sistema inmune y es posible que puedan reflejar procesos inmune específicos durante NPC (25). Santos et al. (26) estudiaron los efectos del tratamiento con miglustat en un niño brasileño de 9 años, con rápida mejoría de la función cognitiva, ataxia, disartria y oftalmoplejia. Además la discapacidad funciona (valorada por la escala de discapacidad publicada por Iturriaga et al. (8)), se redujo de 15 puntos antes del tratamiento a 8, después del tratamiento. Esos hallazgos son comparables con los datos de nuestra serie. Aunque la escala de discapacidad mejora en pacientes con IP de NPC (ej, paciente 1 a los 2 años de tratamiento), la progresión fue más lenta comparada con la evolución natural de esta forma clínica. Además el paciente 4 permaneció estable a lo largo de los 2 años de tratamiento y un descenso en la escala de discapacidad en los pacientes con la forma juvenil NPC (aunque esta tendencia revirtió al inicio de la epilepsia).

Con respecto a la función cognitiva y el nivel de desarrollo, la alteración de la función cognitiva está relacionada con la edad a la que se inicia el tratamiento; en general el pronóstico a nivel cognitivo fue peor en los pacientes más jóvenes. No había un claro empeoramiento en pacientes con la forma IP e IT de la enfermedad durante el seguimiento, pero las puntuaciones se mantuvieron estables en pacientes con la forma juvenil.

Miglustat fue bien tolerado en nuestros pacientes. Algunos pacientes experimentaron diarrea al inicio del tratamiento, pero no hubo pérdida de peso durante el período de observación. No hemos observado insomnio, parestesias o temblor fino, los cuales han sido descritos en publicaciones previas con miglustat (17, 24,26).

En resumen, los pacientes de nuestra serie que mostraron deterioro durante el tratamiento con miglustat fueron aquellos que tenían un estadio más avanzado de la enfermedad. Esto parece concordar con un caso publicado de un paciente varón de 3 años, que tuvo escasa respuesta terapéutica durante 12 meses de tratamiento con miglustat (27). En general, los pacientes con las

formas infantiles NPC generalmente muestran síntomas de severidad mayores y más rápida progresión de la enfermedad que los pacientes con inicio juvenil (28), y por eso, parece menos probable mostrar mejores respuestas terapéuticas con miglustat (9). Nosotros consideramos que la terapia con miglustat debería iniciarse antes de que los síntomas neurológicos aparezcan. Sin embargo, se necesitan más datos para definir los estadios mejores para iniciar el tratamiento dentro de las diferentes formas clínicas de NPC.

AGRADECIMIENTOS

Alpha-Plus Medical Communications Ltd proporcionó ayuda técnica escrita en la preparación de este trabajo, pagado por Actelion Pharmaceuticals Ltd. Los autores agradecen al Dr. J.R. García Garzón, CETIR, PET Unit, Esplugues, Barcelona quien amablemente realizó los estudios de imagen y además agradecen a la fundación española Niemann – Pick por la financiación proporcionada para la investigación.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Millat, K. Chikh, S. Naureckiene, D.E. Sleat, A.H. Fensom, K. Higaki, M. Elleder, P. Lobel, M.T. Vanier, Niemann-Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group, *Am. J. Hum. Genet.* 69 (2001) 1013–1021.
- [2] J. Storch, Z. Xu, Niemann-Pick C2 (NPC2) and intracellular cholesterol trafficking, *Biochim. Biophys. Acta.* 1791 (2009) 671–678.
- [3] D.E. Sleat, J.A. Wiseman, M. El-Banna, S.M. Price, L. Verot, M.M. Shen, G.S. Tint, M.T. Vanier, S.U. Walkley, P. Lobel, Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 101 (2004) 5886–5891.
- [4] M.T. Vanier, Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature, *Neurochem. Res.* 24 (1999) 481–489.
- [5] M.T. Vanier, Biochemical studies in Niemann-Pick disease I. Major sphingolipids of liver and spleen, *Biochim. Biophys. Acta.* 750 (1983) 178–184.

- [6] J.E. Wraith, N. Guffon, M. Rohrbach, W.L. Hwu, G.C. Korenke, B. Bembi, C. Luzy, R. Giorgino, F. Sedel, Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study, *Mol. Genet. Metab.* 98 (2009) 250–254.
- [7] C. Iturriaga, M. Pineda, E.M. Fernandez-Valero, M.T. Vanier, M.J. Coll, Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale, *J. Neurol. Sci.* 249 (2006) 1–6.
- [8] J.E. Wraith, M.R. Baumgartner, B. Bembi, A. Covanis, T. Levade, E. Mengel, M. Pineda, F. Sedel, M. Topcu, M.T. Vanier, H. Widner, F.A. Wijburg, M.C. Patterson, Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C, *Mol. Genet. Metab.* 98 (2009) 152–165.
- [9] R.G. Boot, M. Verhoek, M. de Fost, C.E. Hollak, M. Maas, B. Bleijlevens, M.J. van Breemen, M. van Meurs, L.A. Boven, J.D. Laman, M.T. Moran, T.M. Cox, J.M. Aerts, Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention, *Blood.* 103 (2004) 33–39.
- [10] Y. Guo, W. He, A.M. Boer, R.A. Wevers, A.M. de Bruijn, J.E. Groener, C.E. Hollak, J.M. Aerts, H. Galjaard, O.P. van Diggelen, Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders, *J. Inherit. Metab. Dis.* 18 (1995) 717–722.
- [11] M. Ries, E. Schaefer, T. Luhrs, L. Mani, J. Kuhn, M.T. Vanier, F. Krummenauer, A. Gal, M. Beck, E. Mengel, Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C, *J. Inherit. Metab. Dis.* 29 (2006) 647–652.
- [12] M.C. Patterson, F. Platt, Therapy of Niemann-Pick disease, type C, *Biochim. Biophys. Acta.* 1685 (2004) 77–82.
- [13] T.D. Butters, R.A. Dwek, F.M. Platt, Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders, *Chem. Rev.* 100 (2000) 4683–4696.

- [14] M. Zervas, K.L. Somers, M.A. Thrall, S.U. Walkley, Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C, *Curr. Biol.* 11 (2001) 1283–1287.
- [15] E. Lloyd-Evans, A.J. Morgan, X. He, D.A. Smith, E. Elliot-Smith, D.J. Sillence, G.C. Churchill, E.H. Schuchman, A. Galione, F.M. Platt, Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium, *Nat. Med.* 14 (2008) 1247–1255.
- [16] M.C. Patterson, D. Vecchio, H. Prady, L. Abel, J.E. Wraith, Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study, *Lancet. Neurol.* 6 (2007) 765–772.
- [17] M. Pineda, J.E. Wraith, E. Mengel, F. Sedel, W.L. Hwu, M. Rohrbach, B. Bembi, M. Walterfang, G.C. Korenke, T. Marquardt, C. Luzy, R. Giorgino, M.C. Patterson, Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): A multicenter observational retrospective cohort study, *Mol. Genet. Metab.* 98 (2009) 243–249.
- [18] C.E. Hollak, S. van Weely, M.H. van Oers, J.M. Aerts, Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease, *J. Clin. Invest.* 93 (1994) 1288–1292.
- [19] M. Artieda, A. Cenarro, A. Ganán, I. Jerico, C. Gonzalvo, J.M. Casado, I. Vitoria, J. Puzo, M. Pocovi, F. Civeira, Serum chitotriosidase activity is increased in subjects with atherosclerosis disease, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 1645–1652.
- [20] E.M. Fernandez-Valero, A. Ballart, C. Iturriaga, M. Lluch, J. Macias, M.T. Vanier, M. Pineda, M.J. Coll, Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations, *Clin. Genet.* 68 (2005) 245–254.
- [21] D. Galanaud, A. Tourbah, S. Lehericy, N. Leveque, B. Heron, T. Billette de Villemeur, N. Guffon, F. Feillet, N. Baumann, M.T. Vanier, F. Sedel, 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy, *Mol. Genet. Metab.* 96 (2009) 55–58.

- [22] Y.H. Chien, N.C. Lee, L.K. Tsai, A.C. Huang, S.F. Peng, S.J. Chen, W.L. Hwu, Treatment of Niemann-Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year, *J. Inherit. Metab. Dis.* 30 (2007) 826.
- [23] A. Zimran, A. Bashkin, D. Elstein, B. Rudensky, R. Rotstein, M. Rozenblat, T. Mardi, D. Zeltser, V. Deutsch, I. Shapira, S. Berliner, Rheological determinants in patients with Gaucher disease and internal inflammation, *Am. J. Hematol.* 75 (2004) 190–194.
- [24] M.L. Santos, S. Raskin, D.S. Telles, A. Lohr Junior, P.B. Liberalesso, S.C. Vieira, M.L. Cordeiro, Treatment of a child diagnosed with Niemann-Pick disease type C with miglustat: A case report in Brazil, *J. Inherit. Metab. Dis.* [Epub ahead of print] (2008): Doi: 10.1007/s10545-008-0923-9.
- [25] A.R. Paciorkowski, M. Westwell, S. Ounpuu, K. Bell, J. Kagan, C. Mazzarella, R.M. Greenstein, Motion analysis of a child with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat, *Mov. Disord.* 23 (2008) 124–128.
- [26] J. Imrie, S. Dasgupta, G.T. Besley, C. Harris, L. Heptinstall, S. Knight, M.T. Vanier, A.H. Fensom, C. Ward, E. Jacklin, C. Whitehouse, J.E. Wraith, The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK, *J. Inherit. Metab. Dis.* 30 (2007) 51–59.

Tabla 1. Escala de discapacidad modificada para NP-C

Deambulation	Puntuación	Language	Puntuación
Torpeza	1	Adquisiciones retrasadas	1
Marcha atáxica autónoma	2	Disartria leve (language comprensible)	2
Deambulación asistida por el exterior	3	Disartria moderada (solo comprensible por algunos miembros de la familia)	3
Deambulación asistida por el interior	4	Comunicación no verbal	4
Silla de ruedas	5	Ausencia de comunicación	5
Manipulación	Puntuación	Deglución	Puntuación
Temblor	1	Masticación anormal	1
Dismetría / Distonía leve (permite manipulación autónoma)	2	Disfagia ocasional	2
Dismetría / distonía moderada (requiere ayuda para algunas tareas pero es capaz de alimentarse por sí mismo)	3	Disfagia diaria	3
Dismetría / distonía severa (require asistencia en todas las actividades)	4	Sonda nasogástrica / Botón gástrico	4
Epilepsia	Puntuación	Movimientos oculares	Puntuación
Crisis ocasionales	1	Movimientos oculares lentos	1
Crisis controladas con fármacos antiepilèpticos	2	Oftalmoplejia vertical	2
Crisis resistentes a fármacos antiepilèpticos	3	Oftalmoplejia completa	3

Tabla 2. Pacientes con enfermedad de NPC

Infantil Precoz	Sexo	ChT genotipo*	Edad al inicio del tratamiento	Duración del tratamiento †	Dosis
Paciente 1	Masculino	[dup / wt]	2 años 6 m	4 años	100 mg b.i.d.
Paciente 2	Femenino	[wt / wt]	4 años 6 m	6 m	200 mg b.i.d.
Paciente 3	Femenino	n.d.	3 años 1 m	1 año	50 mg t.i.d.
Paciente 4	Femenino	[wt / wt]	1 años 4 m	2 años	50 mg t.i.d.
Paciente 5	Masculino	[wt / wt]	4 años	1 año 2 m	30 mg t.i.d.

Infantil Tardía						
Paciente 6	Femenino	[wt / wt]	8 años 7 m	2 años 7 m	200 mg b.i.d.	
Paciente 7	Masculino	[wt / wt]	2 años 7 m	2 años	50 mg b.i.d.	
Paciente 8	Femenino	[dup / wt]	5 años 7 m	4 años	100 mg t.i.d.	
Paciente 9	Masculino	[wt / wt]	6 años 2 m	2 años	100 mg b.i.d.	
Juvenil						
Paciente 10	Masculino	[wt / wt]	15 años 7 m	3 años	200 mg t.i.d.	
Paciente 11	Masculino	[dup / wt]	14 años 1 m	4 años	200mg b.i.d.	
Paciente 12	Femenino	dup / 19E10+43	11 años	4 años	100 mg t.i.d.	
Paciente 13	Masculino	[dup / wt]	14 años	3 años	200 mg b.i.d.	
Paciente 14		[dup / wt]	13 años 10 m	21 m	200 mg t.i.d.	
Paciente 15	Femenino	[wt / wt]	6 años	1 año	100 mg t.i.d.	
Paciente 16	Masculino	[wt / wt]	10 años	1 año	100 mg b.i.d.	
Asintomático						
Paciente 17	Femenino	[dup / wt]		No tratamiento		

Figura 1. Escala discapacidad a) Pacientes Infantil Precoz, b) Pacientes Infantil Tardía, y c) Pacientes Juveniles con NP-C

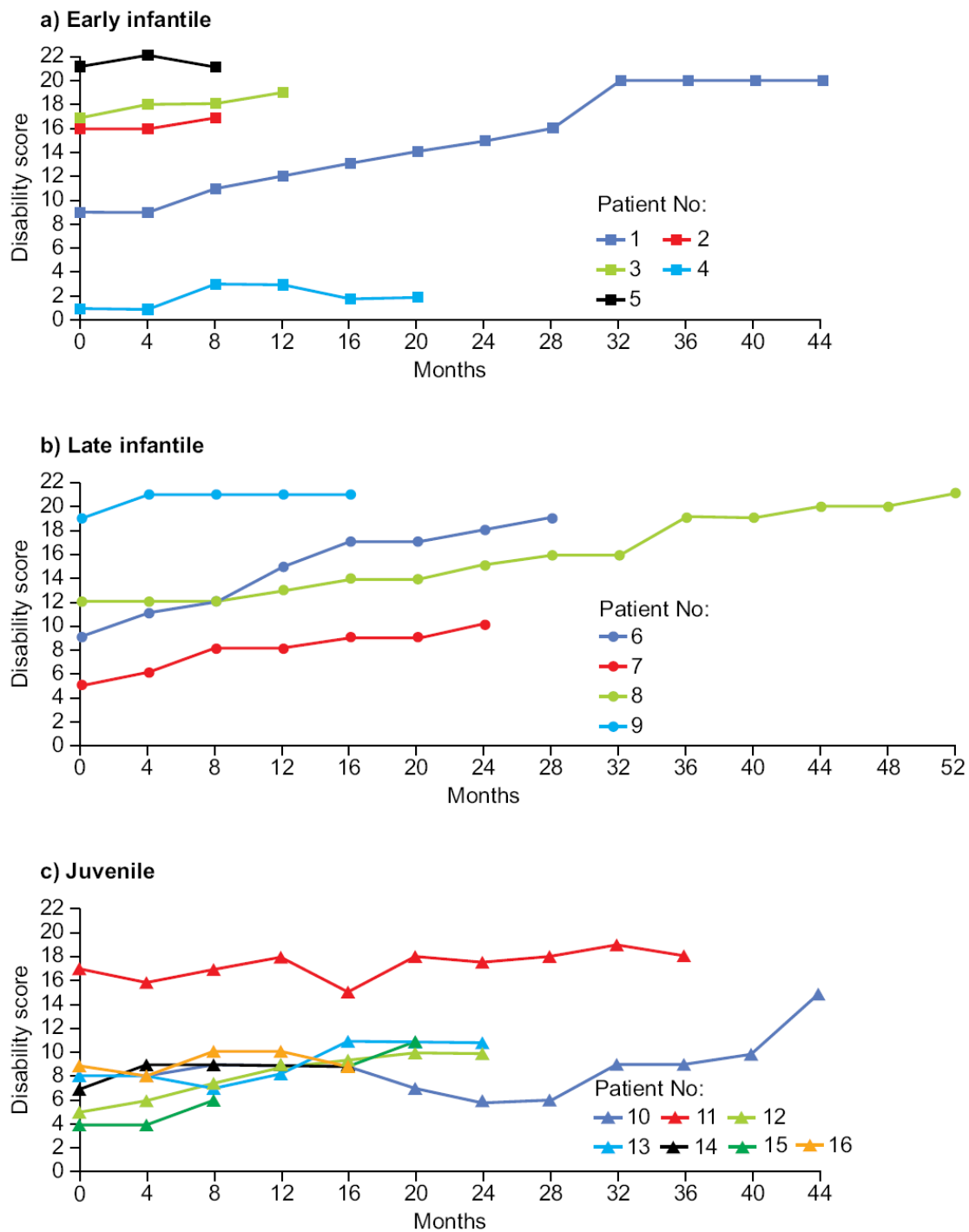
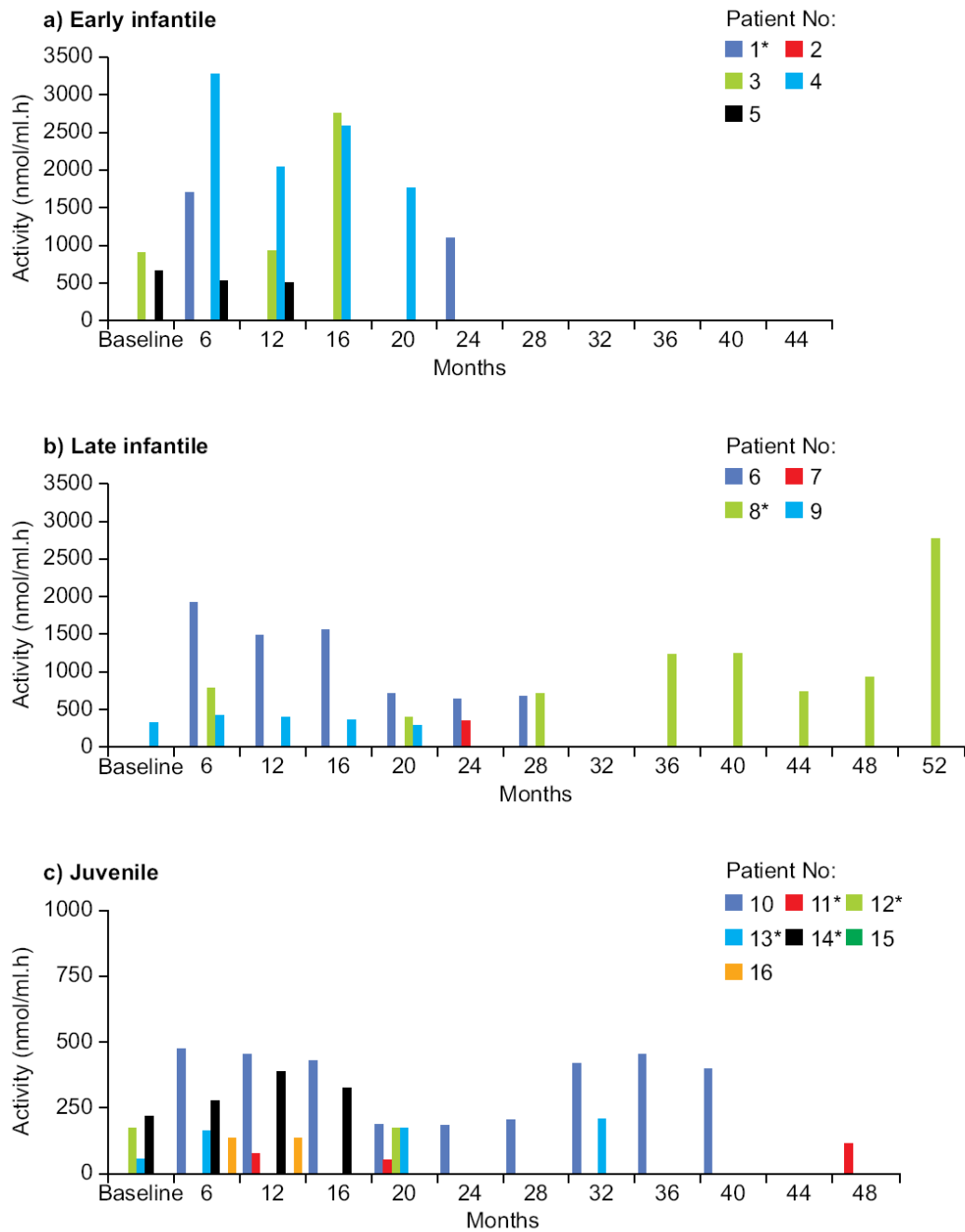
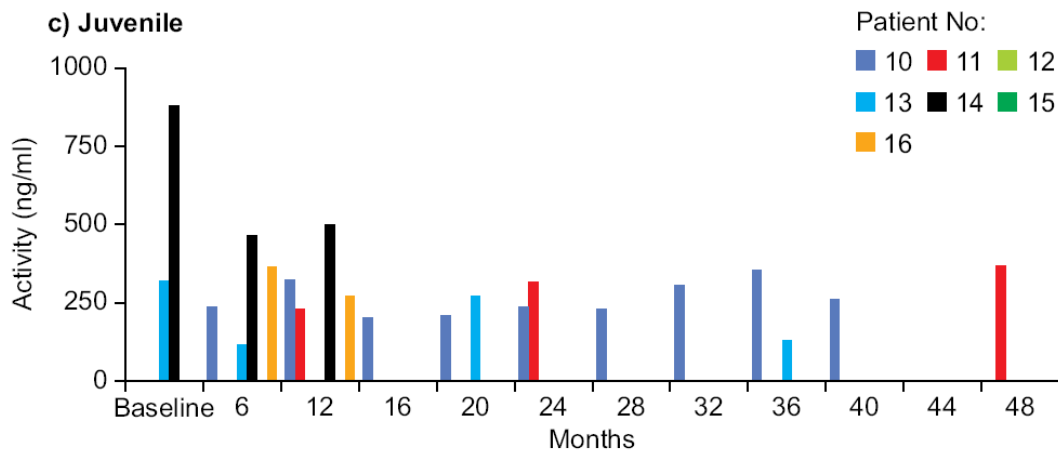
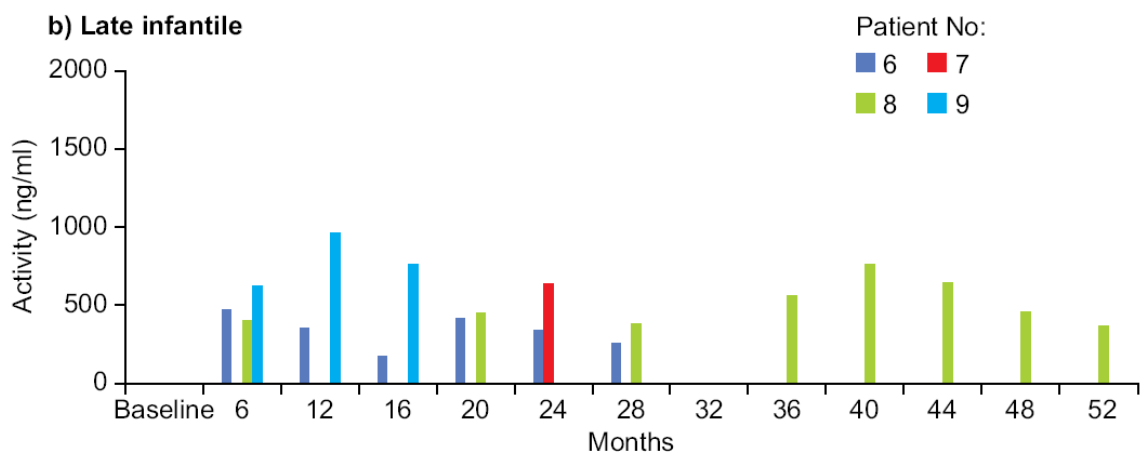
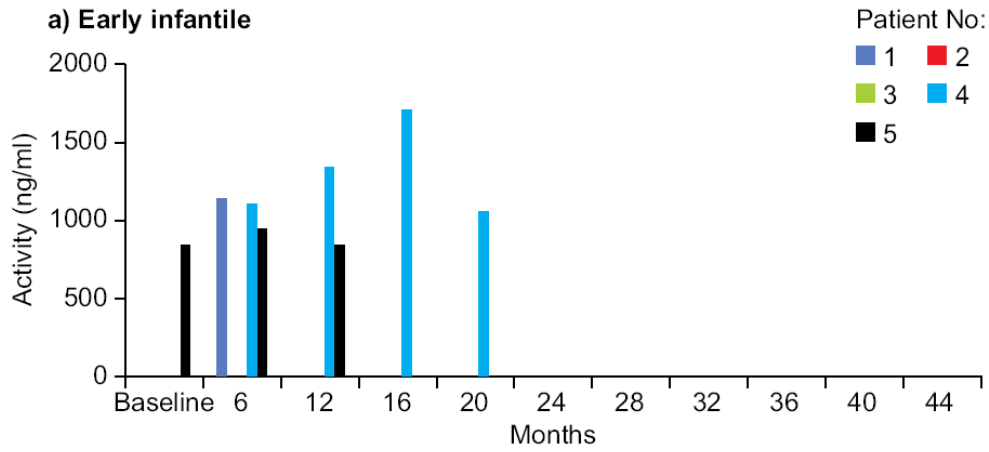


Figura 2. PET en a) Pacientes Infantil Precoz, b) Pacientes Infantil Tardía, y c) Pacientes Juveniles coin NP-C



Los pacientes con la pseudodeficiencia, poseen 24-bp duplication en un ChT alelo del gen; ChT, quitotriosidasa. Nota: Actividad plasmática de quitotriosidasa en sujetos sanos es cero.

Figura 4. Actividad plasmática CCL18 en a) Pacientes Infantil Precoz, b) Pacientes Infantil Tardía, y c) Pacientes Juveniles con NP-C



Nota: Actividad plasmática de CCL18 en sujetos sanos es cero.