

## COMUNICACIÓN BREVE

### Trasplante satisfactorio de células madre hemopoyéticas en la enfermedad de Niemann-Pick de tipo B

Ami J. Shah, MD<sup>a-c</sup>, Neena Kapoor, MD<sup>a-c</sup>, Gay M. Crooks, MD<sup>a-c</sup>, Robertson Parkman, MD<sup>a-c</sup>, Kenneth I. Weinberg, MD<sup>a-d</sup>, Kathy Wilson<sup>b</sup> y Donald B. Kohn, MD<sup>a-c</sup>

**En una niña de 4,5 años de edad con enfermedad de Niemann-Pick tipo B se efectuó un trasplante histocompatible de células madre hemopoyéticas (TCMH). El donante fue su hermano no afectado. En el momento del trasplante, la paciente presentaba una enfermedad pulmonar grave. Después del primer THCM, en la paciente fracasó el injerto. En la actualidad, transcurridos 5 años desde el segundo trasplante, la concentración de esfingomielinasa de la paciente se encuentra dentro de los límites normales. No presenta síntomas pulmonares y, a excepción de una enfermedad persistente de injerto contra el huésped (EICH), se encuentra bien.**

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) tipo B es una enfingolipoidosis caracterizada por un déficit de esfingomielinasa ácida (ASM) que da lugar a la acumulación de esfingolípidos y esfingomielina en tejidos como la médula ósea, el hígado, el bazo y los pulmones<sup>1</sup>. A diferencia de la ENP tipo C, el tipo B apenas produce síntomas neurológicos o no los produce. Describimos un caso de ENP tipo B tratado con trasplante de células madre hemopoyéticas (TCMH) con un quimierismo mixto estable 5 años después del trasplante.

#### INFORME DEL CASO

Después de manifestar hepatosplenomegalia como presentación inicial, en una niña hispana de 15 meses de edad se estableció el diagnóstico de ENP. La evaluación diagnóstica incluyó un nivel de actividad de esfingomielinasa < 20 pmol/min/mg de proteína (valores normales, 30-120). Debido a la ausencia de deterioro neurológico evidente se la clasificó en la categoría tipo B. El análisis reveló una mutación A452V/L476P. Rápidamente la paciente desarrolló complicaciones pulmonares con

neumopatía intersticial difusa observada en la tomografía computarizada (TC) y apnea obstructiva del sueño. Dicha complicación mejoró con una amigdalectomía y adenoidectomía, pero, debido a la neumopatía intersticial, persistió la hipoxemia durante el sueño. En el momento de su derivación al hospital para un trasplante, según lo determinado en la TC, su hígado media 15 cm de longitud, y el bazo 18 cm.

La madre de la paciente había dado a luz a un varón sano. A los 4,5 años de edad, la paciente recibió un TCMH histocompatible utilizando sangre de cordón, al igual que médula ósea adicional obtenida de su hermano. Antes del trasplante, los padres firmaron los consentimientos informados aprobados por el comité de revisión de la investigación (CRI) para el trasplante y las evaluaciones a largo plazo del injerto y los efectos tardíos. Su pauta de acondicionamiento consistió en busulfán oral (16 mg/kg), citoxán (200 mg/kg) y globulina antitimocítica (GAT). La dosis de busulfán deparó una concentración en estado de equilibrio de sólo 277 ng/ml (nivel objetivo, 750-950). Se incrementó la dosis de busulfán y la concentración repetida en estado de equilibrio fue de 472 ng/ml. Para compensar los bajos valores se administraron 4 dosis más altas adicionales. La paciente recibió la dosis de GAT, pero presentó complicaciones significativas, por lo que no pudieron administrarse dosis adicionales debido a la hipoxia y al edema pulmonar. Dichos síntomas se resolvieron tras la suspensión de la GAT. La paciente recibió un total de 2,3 10<sup>6</sup>/kg de células nucleadas totales de la médula ósea y 1,3 10<sup>7</sup>/kg de células nucleadas totales de sangre de cordón. El número total de células CD34<sup>+</sup> infundidas fue de 8 10<sup>6</sup> células/kg. La profilaxis de la EICH consistió en metotrexato 10 mg/m<sup>2</sup> en los días 3, 6, 11 y 18. Las complicaciones del trasplante incluyeron enfermedad venooclusiva (EVO) y distrés respiratorio de leve a moderado. Después del injerto inicial, que demostró un quimierismo mixto (un 85% del donante y un 15% del receptor), empezó a perder el injerto. Se instauró una inmunosupresión adicional con micofenolato de mofetilo (MMF) y ciclosporina A (CSA). El injerto mejoró durante un breve período, pero, a medida que se redujo progresivamente la dosis de los inmunosupresores debido a los efectos adversos, la paciente empezó a rechazar el injerto, con estudios de quimierismo de sangre periférica de un 5% del donante y un 95% del receptor.

En el momento del primer fracaso del injerto, se observó un aumento de tamaño del hígado y el bazo y pancitopenia. Antes de iniciar el segundo TCMH, a la paciente se le realizó una esplenectomía. La pancitopenia se resolvió, pero el estado del injerto siguió siendo del 95% de células del receptor. En ese momento, el estado pulmonar de la paciente mostraba una agravación de la neumopatía pulmonar intersticial según la TC, así como una hipoxemia moderada.

A los 19 meses del primer trasplante se efectuó un segundo TCMH. La paciente recibió una pauta de acondicionamiento con Campath 1H (92 mg/m<sup>2</sup>) e irradiación corporal total con 200 cGy como fracción única. La profilaxis de la EICH consistió en CSA y MMF. En el segundo trasplante se produjeron ciertas complicaciones, como una meningitis enteroviral, una pancreatitis aguda, un desgarro esofágico de Mallory Weiss debido al MMF y una acidosis tubular renal debida a CSA. Se in-

<sup>a</sup>Division of Research Immunology/Bone Marrow Transplantation. <sup>b</sup>Department of Pediatrics. Keck School of Medicine. <sup>c</sup>Saban Research Institute of Children's Hospital Los Angeles. <sup>d</sup>General Clinical Research Center, Children's Hospital, Los Angeles.

Correspondencia: Ami J. Shah, MD. Division of Research Immunology/Bone Marrow Transplantation, Children's Hospital, Los Angeles. 4650 Sunset Boulevard, MS #62. Los Angeles, CA 90027. EE.UU. Correo electrónico: ashah@chla.usc.edu

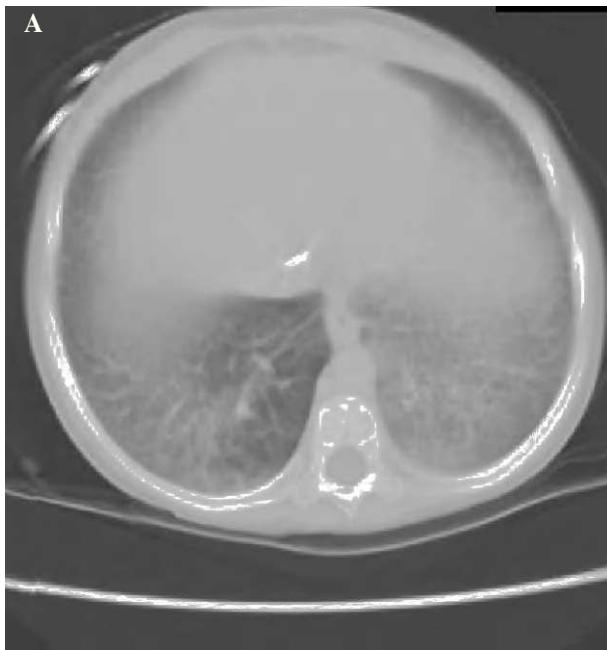


Fig. 1 A. Tomografía computarizada de alta resolución del tórax efectuada antes del trasplante. En los pulmones se observa una neumopatía intersticial bilateral significativa en las bases.



Fig. 1 B. Tomografía computarizada de alta resolución del tórax efectuada 4 años después del trasplante. Se observa la resolución completa de la neumopatía intersticial.

terrubió el tratamiento tanto con MMF como con CSA y la paciente inició tratamiento con tacrolimus para la profilaxis de la EICH.

En la actualidad la paciente tiene 10 años de edad y han transcurrido 5,5 años desde el segundo trasplante. Ha desarrollado una EICH crónica significativa exclusivamente de la piel y requiere tratamiento continuado con tacrolimus, rapamicina y daclizumab.

#### Injerto/tolerancia inmunológica

Desde el segundo trasplante, la paciente ha permanecido estable con un injerto de alrededor del 95% de células de donante y un 5% de células del receptor.

A los 5 años del trasplante, la concentración de esfingomielinasa es de 76 pmol/min/mg de proteína (valores normales, 30-120).

#### Complicaciones pulmonares

Se muestra la TC torácica previa al trasplante (fig. 1 A) y se compara con la TC efectuada 4 años después del procedimiento (fig. 1 B). En la TC inicial se demostró una neumopatía intersticial significativa. A los 4 años del trasplante, en la TC no se identificaban pruebas del proceso. Las pruebas de función pulmonar revelaron una enfermedad pulmonar restrictiva muy leve, que se consideró debida a los reducidos volúmenes pulmonares atribuibles a la hepatomegalia. La paciente no precisa oxígeno y no recibe fármacos para el pulmón.

#### Complicaciones cardíacas

Según lo observado en el ecocardiograma, la paciente presenta una regurgitación mitral y un prolapsio leve de la válvula mitral. En este momento, desde un punto de vista clínico, no muestra síntomas cardíacos. A los 5 años del trasplante, el perfil de lípidos de la paciente revelaba una concentración de triglicé-

ridos de 305 mg/dl (valores normales, 35-135 mg/dl), colesterol total de 690 mg/dl (65-175), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de 45 mg/dl (35-70) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de 584 mg/dl (60-115). No se disponía de paneles de lípidos previos al trasplante para determinar si estos valores habían aumentado o disminuido. Por tanto, desconocemos si el TCMH produjo un efecto sobre el perfil de lípidos.

#### Complicaciones hepáticas

La TC más reciente revela que en la actualidad el hígado mide 9 cm (el bazo se había extirrado previamente). La concentración sérica de transaminasas seguía siendo alta con una AST de 283 U/l (valores normales, 15-46) y una ALT de 305 U/l (3-35). La concentración de transaminasas había permanecido estable durante los 3 años previos sin un cambio significativo de los valores.

#### Complicaciones neurológicas

Los estudios de seguimiento a largo plazo revelan que, a pesar de que la paciente había experimentado un declive de la función neurocognitiva 3 años después del trasplante, dicho declive ha mejorado a los 5 años después del trasplante. En la actualidad permanece estable o manifiesta una mejora de todas las áreas de función neurocognitiva, excepto en las de desarrollo visual motor y las de memoria (fig. 2). Debido a su corta edad no pudieron efectuarse exámenes para el vocabulario expresivo y pruebas de la memoria. La evaluación oftalmológica es normal, sin evidencia de mancha roja cereza.

#### Complicaciones endocrinas

La evaluación endocrina reveló que la estatura y el peso de la paciente están por debajo del percentil 5 y se encuentran en el percentil 50 para los 5 años de edad. La prueba de estimulación con glucagón muestra una concentración sérica normal de hor-

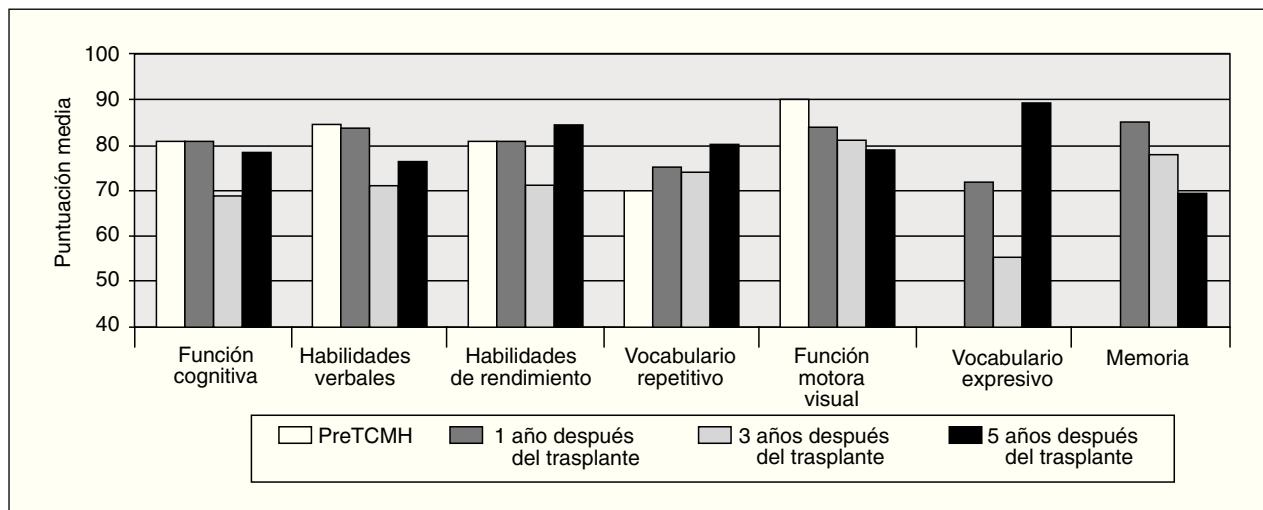


Fig. 2. Función neurocognitiva previa 1, 3 y 5 años después al trasplante. Debido a la corta edad de la paciente, no pudieron efectuarse exámenes para el vocabulario expresivo y la memoria, practicados después del trasplante.

mona del crecimiento a pesar de la ausencia de crecimiento. Su edad ósea está 2 desviaciones estándares (DE) por debajo de la edad cronológica. La función tiroidea de la paciente es normal. Presenta un retraso puberal y sus concentraciones de gonadotropinas son prepuberales. El desarrollo tanto de las mamas como de los genitales permanece en el estadio 1 de Tanner.

## DISCUSIÓN

La ENP tipo B es una enfingolipidosis que es consecuencia de la pérdida de actividad de EMA. Se caracteriza por una significativa hepatosplenomegalia y la presencia de células espumosas en la médula ósea, aunque el deterioro neurológico es mínimo o no está presente. En niños que presentan ENP tipo B se observa una disfunción hepática pronunciada que a menudo provoca la muerte de los pacientes con una presentación precoz. En diversos pacientes con ENP tipo B se ha identificado un fenotipo que incluye neurodegeneración<sup>2,3</sup>. La enfermedad es autosómica recesiva y panétnica. La historia natural de estos pacientes incluye una agravación con el tiempo de los síntomas hematológicos, las concentraciones de lípidos y los síntomas pulmonares y hepáticos. En la mayor parte de los pacientes se observa un perfil aterogénico de los lípidos (concentración baja de cHDL, y alta de cLDL y triglicéridos), neumopatía restrictiva con anomalías de la capacidad de difusión pulmonar y disfunción hepática, y algunos desarrollan una insuficiencia hepática<sup>4</sup>. Los estudios de seguimiento a largo plazo efectuados a pacientes con ENP tipo B han revelado que presentan una estatura baja, un retraso de la edad ósea y concentraciones bajas de IGF-1<sup>5</sup>. En estos momentos no está claro si un TCMH resolverá estos problemas subyacentes.

Han estado disponibles muy pocas opciones terapéuticas para esta enfermedad. Hasta la fecha, sólo se han descrito 2 casos de trasplante satisfactorio<sup>6-8</sup>. En una paciente se resolvieron los síntomas pulmonares, pero presentó síntomas neurológicos con la presencia de mancha de color rojo cereza en el examen del fondo de ojo. Los síntomas neurológicos de la paciente dieron lugar a paro

respiratorio. En la actualidad han transcurrido 16 años después del trasplante, pero la paciente presenta graves discapacidades físicas y mentales<sup>6,7</sup>. El caso del segundo paciente no se ha publicado, pero se ha documentado que permanece estable<sup>8</sup>.

En la paciente del presente informe las mutaciones A452 V/L476P son muy particulares y no se han caracterizado bien desde un punto de vista fenotípico. Por tanto, desconocemos la gravedad predecible de los síntomas en pacientes con esta mutación. Debido al grave deterioro hepático y pulmonar que presentaba la paciente, es posible que este tipo de mutación se asocie a síntomas graves. Durante los primeros 5 años después del trasplante, se resolvieron sus síntomas pulmonares. A pesar de que el tamaño del hígado se ha reducido clínicamente, la hepatomegalia persiste junto con una concentración elevada de transaminasas. Además, continúa presentando un aumento de la concentración de triglicéridos y cLDL. Hasta la fecha, la paciente no ha presentado deterioro neurológico. El hecho de que los estudios neurocognitivos demuestren un deterioro del desarrollo visual motor y de las puntuaciones de la memoria es motivo de preocupación. Previamente se ha demostrado que el TCMH puede producir efectos a largo plazo que se plasman en un déficit del desarrollo visual motor y de la memoria<sup>9,10</sup>. No se ha dilucidado si son manifestaciones de la enfermedad subyacente, del trasplante o de las complicaciones de la EICH.

En modelos murinos se ha utilizado genoterapia con una corrección parcial de la ENP. Miranda et al<sup>10</sup> han efectuado genoterapia con células pluripotenciales en ratones knockout EMA.

Los resultados de estos estudios revelaron concentraciones elevadas de EMA (5 veces los valores normales) y en los animales transplantados se observó un aumento de la supervivencia desde 5 a 9 meses. Se detectó un aumento de la actividad de EMA y el depósito de esfingomielina disminuyó en el bazo, el hígado y los pulmones de ratones tratados. Sin embargo, todos los animales sometidos a trasplante desarrollaron ataxia y fallecieron antes que los ratones normales<sup>11</sup>.

## CONCLUSIONES

La paciente descrita en el presente informe recibió un TCMH satisfactorio para la ENP tipo B, que ha mejorado los síntomas pulmonares. No obstante, persisten las complicaciones del trasplante (EICH, disfunción tubular renal). Para que el trasplante ofrezca un potencial curativo, es indispensable el diagnóstico precoz de la enfermedad para ésta y otras alteraciones metabólicas. El trasplante debe considerarse para pacientes con enfermedad grave, en particular los que presentan síntomas pulmonares. Lamentablemente, la probabilidad de hallar un hermano donante no afectado y HLA compatible es reducida. Para los pacientes que no tienen un hermano que pueda actuar como donante, una opción posible es un trasplante de donante no emparentado. Los esfuerzos futuros deben dirigirse a la reposición enzimática o a la genoterapia, que resolvería el problema de no hallar un donante apropiado al igual que las complicaciones del trasplante.

## AGRADECIMIENTOS

La presente investigación estuvo financiada en parte por la beca M01 RR00043 del National Institute of Health NCRR General Clinical Research Center (GCRC) y se desarrolló en el GCRC del Children's Hospital Los Angeles. El proyecto NCRR GCRC M01 RR00043, CDMAS de los National Institutes of Health proporcionó ayuda en los cálculos informáticos efectuados en el GCRC del Children's Hospital de Los Angeles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schuchman EH, Desnick RJ. Niemann Pick disease type A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Elleder M, Cihula J. Niemann-Pick disease (variation in the sphingomyelinase deficient group). Neurovisceral phenotype (A) with an abnormally protracted clinical course and variable expression of neurological symptomatology in three siblings. Eur J Pediatr. 1983;140:323-8.
- Elleder M, Nevoral J, Spicakova V, et al. A new variant of sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick): visceromegaly, minimal neurological lesions and low *in vivo* degradation rate of sphingomyelin. J Inher Metab Dis. 1986; 9:357-66.
- Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. Pediatrics. 2004;114(6). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/6/e672](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/6/e672).
- Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. J Pediatr. 2003; 142:424-8.
- Vellodi A, Hobbs JR, O'Donnell NM, Coulter BS, Hugh-Jones K. Treatment of Niemann-Pick disease type B by allogeneic bone marrow transplantation. BMJ (Clin Res Ed). 1987;295:1375-6.
- Victor S, Coulter JBS, Besley GTN, et al. Niemann-Pick disease: sixteenyear follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. J Inher Metab Dis. 2003;26:775-85.
- Cool VA. Long-term neuropsychological risks in pediatric bone marrow transplant: what do we know? Bone Marrow Transplant. 1986;18 Suppl 3:45-49.
- Smedsrø AC, Ringden K, Bergman H, Bolme P. Sensory-motor and cognitive functioning in children who have undergone bone marrow transplantation. Acta Paediatr Scand. 1990;79:613-21.
- Miranda SR, Erlich S, Friedrich VL, Gatt S, Schuchman EH. Hematopoietic stem cell gene therapy leads to marked visceral organ improvements and a delayed onset of neurological abnormalities in the acid sphingomyelinase deficient mouse model of Niemann-Pick disease. Gene Ther. 2000;7:1768-76.