

Perfil neuropsicológico de la Enfermedad de Niemann-Pick tipo C: Estudio de Caso*

Neuropsychological profile of Niemann-Pick disease,
type C: Case Study

Perfil neuropsicológico da doença de Niemann-Pick
tipo C: Estudo de Caso

David A. Molina**
Mónica Gómez***

Recibido 30. 03. 2016 • Arbitrado 26. 04. 2016 • Aprobado 10. 05. 2016

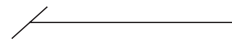
Resumen

El síndrome de Niemann-Pick es una enfermedad caracterizada por falla en el metabolismo lipídico y su almacenamiento a nivel lisosomal, cuya causa está relacionada con mutaciones específicas en los genes NPC1 y NPC2, los cuales producen acumulación de colesterol no esterificado y esfingolípidos en los lisosomas. El presente artículo expone un perfil neuropsicológico de la enfermedad de Niemann-Pick Tipo C, padecida por un paciente masculino de nueve años edad. Se realizó un estudio de caso único, los instrumentos utilizados fueron: Wisc IV, Figura de Rey, Test de ejecución auditiva continua, Subpruebas de BAN-FE y Neuropsi atención y memoria. Los resultados arrojaron un com-

* Artículo derivado de la investigación “Perfil neuropsicológico de la enfermedad de Nieman-Pick tipo C”, realizada en el centro de atención en neurología pediátrica integral (CENPI), grupo antioqueño de neurología pediátrica, Medellín, Colombia, en 2015.

** Psicólogo de Fundación Universitaria Luis Amigo, Magister en diagnóstico y rehabilitación neuropsicológica de Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Centro de atención en neurología pediátrica integral (CENPI), grupo antioqueño de neurología pediátrica, Medellín, Colombia, davidx_99@hotmail.com

*** Psicóloga de Universidad Pontificia Bolivariana, Magister en neuropsicología de Universidad San Buenaventura, Doctora Universidad Maimónides, Centro de atención en neurología pediátrica integral (CENPI), grupo antioqueño de neurología pediátrica, Medellín, Colombia, mogobo@une.net.co.



promiso de las funciones ejecutivas particularmente las que se asocian a las zonas prefrontales dorsolaterales.

Palabras clave: Enfermedad de Niemann-Pick, rigidez cognitiva, hipotonía, funciones ejecutivas, lóbulo frontal.

Abstract

Niemann-Pick Syndrome is a disease characterized by a failure in lipid metabolism and its storage at the lysosomal level. Its cause is related to specific mutations in the NPC1 and NPC2 genes, which produce accumulation of unesterified cholesterol and sphingolipids in lysosomes. This article exposes a neuropsychological profile of the Nieman-Pick disease type C, suffered by a nine years old male patient. For this case study used the following instruments: Wisc IV, Rey-Osterrieth complex figure, Continuous Performance test, BANFE test and Neuropsi attention and Memory test. The results showed a compromise of the executive functions particularly those which are associated to the dorsolateral prefrontal cortex.

Keywords: Niemann-Pick Syndrome, cognitive rigidity, hypotonia, executive functions, frontal lobe.

Resumo

O síndrome de Niemann-Pick é uma doença caracterizada pela falha no metabolismo lipídico e seu armazenamento a nível lisossomal, cuja causa está relacionada com mutações específicas nos genes NPC1 e NPC2, os quais produzem acumulação de colesterol não esterificado e esfingolípido nos lisossomos. O presente artigo apresenta um perfil neuropsicológico da doença de Niemann-Pick tipo C, sofrida por um paciente do sexo masculino de nove anos de idade. Foi realizado um estudo de caso único e os testes utilizados foram: Wisc IV, Figura complexa de Rey, teste de desempenho contínuo auditivo, subtestes de BANFE e neuropsi atenção e memória. Os resultados mostraram alte-

rações nas funções executivas particularmente aquelas associadas ao córtex pré-frontal dorsolateral

Palavras-chave: Doença de Niemann-Pick, rigidez cognitiva, hipotonia, funções executivas, lobo frontal.

Introducción

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) es considerada una enfermedad huérfana, y se encuentra entre las enfermedades de depósito lisosomal, que son desordenes poco frecuentes, genéticos y progresivos, llamadas por muchos, enfermedades raras, que tienen su origen en el lisosoma, considerado la planta de reciclaje o unidad digestiva elemental de nuestras células.

Jean-Tron, Ortega & Islas (2012) señalan que se han reconocido los siguientes tipos principales de la enfermedad de Pick: a) forma neuropática aguada, b) forma visceral, c) forma neuropática crónica, d) variante de Nueva Escocia y e) forma del adulto.

La ENP tipo C, es una afección neurológica potencialmente mortal y grave que pertenece a un grupo clínicamente heterogéneo de lipidosis (Suzuki, Parker, & Pentchev, 1995) y “se caracteriza por la existencia de un defecto peculiar del transporte celular de los lípidos que lleva a una acumulación en los lisosomas que varía entre los diversos tejidos” (Wraith & Imrie, 2009, p.877). Es denominada como rara enfermedad neurodegenerativa con una incidencia calculada de 1/150.000 nacimientos, caracterizada por una variedad de síntomas discapacitantes progresivos incluyendo torpeza motora, ataxia, disartria, disfagia y deterioro cognitivo (Patterson, Vecchio, Prady, Abel & Wraith, 2007).

Garver, F., *et al.* (2007) describen que existe una gran variabilidad de manifestaciones clínicas en la ENP-C. La forma más frecuente de presentación asocia una colestasis neonatal transitoria, la aparición de esplenomegalia y/o hepatomegalia progresiva y posteriormente síntomas neurológicos. Entre las manifestaciones neurológicas se destacan

las alteraciones en la motilidad ocular siendo característica la parálisis de la mirada vertical, disfagia, disartria, ataxia, distonía, crisis epilépticas, daño cognitivo progresivo, síntomas psiquiátricos y crisis de cataplejía gelástica. La hepatoesplenomegalia es un signo frecuente, pero su ausencia no excluye el diagnóstico.

Método

Caso Clínico

JH, varón de nueve años de edad, con lateralidad diestra, remitido a valoración neuropsicológica por “problemas para concentrarse, seguir instrucciones, indiferencia ante las figuras de autoridad y las normas establecidas, dificultades relacionales con compañeros de salón, docentes y sus padres”. JH, es repitente del grado segundo de básica primaria, es producto del primer y único embarazo de la madre, nacido tres semanas antes del tiempo esperado; por parto vía vaginal. No se reportaron antecedentes prenatales ni postnatales. JH presentó ictericia a las tres semanas de nacido. El niño evidenció un retraso en el desarrollo psicomotor caracterizado por ausencia de movimientos reptantes y gateo; el inicio de la marcha ocurrió a los 18 meses, no presentó balbuceo y las primeras palabras claras las pronunció a los 36 meses, el control de esfínteres se logró a los cuarenta y ocho meses.

Tabla 1. *Signos y Síntomas Presentados por el paciente durante el proceso de enfermedad*

Áreas evaluadas	Signos y Síntomas
Características Físicas observables al nacer	Mirada vertical y blefaroptosis congénita

Desarrollo Escolar	Dificultad para mantener la atención Inadecuado Seguimiento de Instrucciones Bajo interés en las labores académicas Ausencia de dificultades de aprendizaje con adecuado acompañamiento. Repitente segundo grado primaria Dificultad para evocar lecciones aprendidas con anterioridad
Antecedentes de salud	Edad de inicio cuatro años Desmayos eventuales sin pérdida del conocimiento y presencia de palidez. Flacidez muscular y pérdida de fuerza en sus extremidades
Antecedentes de Salud Familiares	Recogimiento de extremidad superior izquierda Torpeza Motora en ejercicio de la marcha y movimiento de extremidades superiores e inferiores
Diagnósticos Médicos	Padre, Hipertensión Arterial Madre, ptosis palpebral y epicanto Abuela Materna, diagnóstico de Síndrome Down en la adultez y trastorno psiquiátrico “Otras anomalías de los cromosomas. Dientes de Hutchinson, epicanto. Convulsiones, Narcolepsia y cataplexia.”
Manifestaciones Comportamentales	7 años, Inicia agresión física hacia compañeros de clase y madre. Aislamiento social por parte de terceros. Fatiga manifiesta a la hora de levantarse. Fatiga en actividades que requieran esfuerzo mental sostenido. Abandono de la tarea.

Fuente: Autores.

Tabla 2. Resultados exámenes diagnósticos realizados al paciente

Año	Examen	Hallazgos
2010	TAC de cráneo simple y con contraste	Ninguno

2013	Resonancia Magnética	“Atigramiento de la sustancia blanca parieto occipital bilateral e irregularidad de segmento M1 de arteria cerebral media izquierda e irregularidad en circulación proximal del polígono de Willis.”.
2013	Test de Filipin (Técnica de Tinción de Filipin y lectura de fluorescencia)	“Resultado positivo y una variante de fenotipo bioquímico de Niemann-Pick C y ausencia de quitotriosidasa.”.

Fuente: Autores.

Para realizar el perfil neuropsicológico del paciente, se aplicaron los siguientes instrumentos:

Escala de inteligencia Wechsler para niños WISC IV (2011): es un instrumento clínico completo que evalúa la inteligencia de niños y adolescentes. El test ofrece un cociente intelectual total (CIT) y puntuaciones compuestas en dominios específicos como: Índice de Comprensión Verbal, de Razonamiento Perceptivo, de Memoria Operativa y Velocidad de Procesamiento

Figura compleja de Rey Osterrieth en sus versiones copia y evocación (1980): este instrumento permite evaluar la organización perceptual y la memoria visual; además de valorar la capacidad de organización y planificación de estrategias para la resolución de problemas.

Test de Ejecución Auditiva Continua (1992): este instrumento permite una valoración del componente de atención sostenida mediante tareas que requieren esfuerzo continuo.

Subpruebas de Batería Neuropsicológica de Evaluación de Funciones Ejecutivas BANFE (2014): laberintos, señalamiento autodirigido, torre de Hanoi y clasificación semántica. Este instrumento clínico permite evaluar el desarrollo de las funciones ejecutivas, señalando las ha-

bilidades e inhabilidades del evaluado en tres áreas prefrontales: Corteza orbitomedial, dorsolateral y prefrontal anterior.

Subpruebas de Neuropsi atención y memoria (1994): es un instrumento clínico que evalúa las áreas de orientación, atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y memoria verbal y visual (inmediata y demorada).

Resultados

A continuación se presentan los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas aplicadas. La tabla 3 presenta las puntuaciones de la escala para evaluar inteligencia, se reportan los datos obtenidos en las subpruebas y en los índices. Las tablas 4 y 5 presentan los puntajes en las pruebas Neuropsi y BANFE, las cuales reflejan el grado de compromiso de las funciones mediante la columna nivel, éste se obtiene de los perfiles clínicos relatados en los manuales de las pruebas, indican el rango de severidad de la afectación.

Tabla 3. Resultados Escala Wechsler de Inteligencia WISC IV

Test Subpruebas	Puntuación Directa	Puntuación Escalar
Cubos	22	9
Semejanzas	0	3
Dígitos	7	3
Conceptos	9	6
Claves	26	6
Vocabulario	5	1
Letras y Números	8	6
Matrices	11	7
Comprensión	9	5

Búsqueda Símbolos	13	7
Figuras Incompletas	15	7
Animales	29	3
Información	9	5
Aritmética	11	4
Adivinanzas	6	6
Comprensión Verbal	59	
Razonamiento Perceptivo	83	
Memoria de Trabajo	65	
Velocidad Procesamiento	82	
CI Total	65	

Fuente: Autores

En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos en la escala Wechsler de Inteligencia WISC IV, la puntuación promedio esperada en las subpruebas es de 10 ± 3 , si se hace una comparación con los resultados obtenidos por el paciente se puede evidenciar un desempeño inferior al esperado en las escalas que se relacionan con los índices comprensión verbal y velocidad de procesamiento de la información.

El coeficiente intelectual (CI) obtenido por JH, fue de 65 puntos, puntuación que se ubica por debajo del promedio de normalidad en cual se encuentra en un rango entre 90-110, sin embargo, no es posible realizar una interpretación de dicho puntaje ya que se evidencia una discrepancia de 15 puntos entre las escalas que conforman el CI.

Tabla 4. Resultados subpruebas de atención y memoria Neuropsi

Componentes y Subpruebas	Puntuación Natural	Puntuación Normalizada	Nivel
Orientación			
Espacio	2		
Tiempo	3		
Persona	2		
Atención			
Retención dígitos en progresivo	3	3	Severo
Detección Visual	8	6	Leve
Memoria de trabajo			
Detención dígitos en regresión	0	1	Severo
Memoria Codificación			
Curva de Memoria Espontánea	3	4	Leve
Memoria Lógica	3,5	5	Moderado
Pares Asociados	2	1	Severo
Evocación			
Memoria Verbal Espontánea	3	3	Moderado
Memoria Verbal por Claves	2	2	Moderado
Memoria Verbal por Reconocimiento	12	10	Normal
Memoria lógica	3	3	Leve
Figura de Rey			
Copia	16	3	Severo
Evocación	5	4	leve

Fuente: Autores

Según los resultados obtenidos en las subpruebas del Neuropsi atención y memoria, tabla 4, las ejecuciones indican un compromiso de los procesos de control atencional, velocidad de procesamiento, fallos en planeación visoconstruccional y un compromiso de las estrategias de memoria para almacenar y recobrar información.

Tabla 5. Resultados subpruebas batería para evaluación de las funciones ejecutivas BANFE

Componentes y Subpruebas	Puntuación Directa	Puntuación Codificada	Nivel
Laberintos			
Atravesar	0	5	Normal alto
Planear	9	3	Leve
Tiempo	98"	2	Severo
Señalamiento autodi-rigido			
Tiempo	106"	4	Normal
Perseveraciones	2	5	Normal Alto
Omisiones	8		
Torre de Hanoi			
Tiempo	120"	4	Normal
Número Movimientos	24	1	Severo
Clasificación Semántica			
Total Categorías	5	3	Leve
Promedio Animales Total	8	2	Severo
Total Categorías Abstractas	0	2	Severo

Fuente: Autores

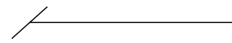
En la tabla 5, se presentan las puntuaciones alcanzadas por JH en las subpruebas que evalúan funcionamiento ejecutivo, los resultados indican fallos en planeación, abstracción y memoria de trabajo, perfil que se asocia a un compromiso de zonas frontales dorsolaterales.

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio de caso muestran que el funcionamiento cognitivo del paciente con la ENP-C se encuentra alterado en funciones como velocidad de procesamiento, estrategias de evocación de la información almacenada en la memoria, praxis constructivas, función ejecutiva y la función simbólica del lenguaje; estos hallazgos se relacionan con otros estudios previos realizados por Hinton, *et al.* (2003) y por Klarner, *et al.* (2006), si bien estos dos estudios documentaron casos de pacientes con edades diferentes a la de JH, los resultados presentados son similares, reportando deterioro en las funciones cognitivas, especialmente en la planificación de conductas, disminución en la fluidez verbal y vocabulario expresivo; así mismo, compromiso en la praxis constructiva.

Como se mencionó anteriormente, se evidencian dificultades en la capacidad de planeación y flexibilidad, se ha identificado que el área más importante durante la realización de tareas que requieren estas funciones es la CPF dorsolateral izquierda, particularmente el giro frontal medio (Konishi, *et al.* (2002); Monchi, *et al.* (2001) y Nagahama, *et al.* 1996). Según estos autores las deficiencias moderadas en la flexibilidad mental pueden comprometer la eficacia de la solución de problemas, mientras que dificultades más severas pueden presentarse como conductas de perseveración.

A nivel atencional se evidencia un compromiso del paciente en velocidad de procesamiento de información, conductas de rastreo visual y procesos de alternancia de estímulos. Estos hallazgos se pueden explicar desde el papel regulador que ejerce la corteza prefrontal en los procesos de atención (Flórez, 2006). Los lóbulos frontales deben ejercer un papel modulador de los estados de activación y de actividad regulando ritmos, esto explica porque un paciente con compromiso frontal presenta como efecto secundario una lentificación de su actividad, alto nivel de distractibilidad y fallos en alternancia, pues las funciones de filtro e inhibición de estímulos se encuentran comprometidas.



En la misma dirección se puede analizar el bajo desempeño del paciente en las tareas de memoria, pues la corteza prefrontal juega un papel fundamental en los procesos de codificación y almacenamiento de la información, facilitando las estrategias que permiten guardar un recuerdo. El perfil de memoria del paciente muestra un desempeño bajo en las tareas de evocación libre a nivel visual y verbal, y una mejoría en el recobro de información cuando se le facilitaban claves semánticas y fonológicas, este tipo de desempeños se explican más por fallos en diseño de estrategias de asociación que en la capacidad de almacenamiento. Una de las tareas más representativas del proceso de la memoria es la integración de la información, además de la capacidad de verificar la información evocada, funciones que dependen del lóbulo frontal.

Conclusiones

Los resultados arrojan alteraciones de las funciones ejecutivas asociadas a la corteza prefrontal dorsolateral y su interacción inicial entre la información sensorial recibida de la corteza posterior y la organización dada por dichas funciones. De la misma manera, se observó afectación en cuanto a la planificación motora y en la organización y planificación de las acciones intelectuales, los sistemas de memoria y funciones como el auto control, auto regulación y auto monitoreo.

Referencias

- Florez, J. (2006). *Neuropsicología de lóbulos frontales*. México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
- Flores Lázaro, J.C., Ostrosky-Solís, F., y Lozano Gutiérrez, A. (2012). *BANFE: Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales*. México, D.F.: Manual Moderno.
- Garver, WS., Francis, GA., Jelinek, D., Shepherd, G., Flynn, J., Castro, G...Meaney, FJ. (2007). The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clini-

- cal features and health problems. *Medline*, 143(11), 1204-11. doi: 10.1002/ajmg.a.31735.
- Hinton, V., Vecchio, D., Wraith, E., & Patterson, M. (2005). The cognitive phenotype of Niemann-Pick type C (NPC): neuropsychological characteristics of patients at baseline in a clinical trial with oral miglustat. *Journal of the Neurological Sciences*, 238, 77-85. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(05\)80295-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(05)80295-3).
- Jean-Tron, G., Ortega-Ponce, F., Islas-García, D. (2012). Enfermedad de Niemann-Pick tipo C. *Revista mexicana de neurociencias*. 13(5), 281-285. <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2012/rmn125g.pdf>.
- Konishi, S., Hayashi, T., Uchida, I., Kikyo, H., Takahashi, E., & Miyashita, Y. (2002). Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Proceedings of the National Academy of Science U S A.*, 99(11), 7803-7808. doi: 10.1073/pnas.122644899.
- Klarner, B., Klünemann, H. H., Lürding, R., Aslanidis, C., & Rupprecht, R. (2007). Neuropsychological profile of adult patients with Niemann-Pick C1 (NPC1) mutations. *Journal of inherited metabolic disease*, 30(1), 60-67. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160616>.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 21(19), 1733-41. Recuperado de <http://www.jneurosci.org/content/21/19/7733.full.pdf+html>.
- Nagahama, Y., Fukuyama, H., Yamauchi, H., & Matsuzaki, S. (1996). Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain*, 119, 1667-1675. <http://brain.oxfordjournals.org/content/brain/119/5/1667.full.pdf>.
- Patterson, M., Vecchio, D., Prady, H., Abel, L., & Wraith, JE. (2007) miglustat for treatment of Niemann-Pick type C disease: a randomised controlled

- study. *Lancet Neurol.* 6(9), 765-772. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70194-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70194-1).
- Patterson, M. Riddle, A (2003) Wrapped in a Mystery: Understanding Niemann-Pick Disease, Type C. *The Neurologist.* 9(6), 301-310, Recuperado de <http://journals.lww.com/theneurologist/toc/2003/11000>.
- Suzuki, K., Parker, CC, Pentchev, PG., Katz, D., Ghetti, B., D'Agostino, AN., & Cars- tea, ED. (1995). Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Acta Neuropathol*, 89(3), 227-38, Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7754743>.
- Wechsler, D. (2011). *Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños IV (WISC-IV)*. Buenos Aires: Paidós.
- Wraith, J., & Imrie, J. (2009). New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. *Ther Clin Risk Manag.* 5, 877-887, Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Jackie_Imrie/publication/40443634_New_therapies_in_the_management_of_Niemann-Pick_type_C_disease_Clinical_utility_of_miglustat/links/542e8f710cf27e39fa96268c.pdf.