

---

# Enfermedades de almacenamiento de lípidos

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH  
AND HUMAN SERVICES  
National Institutes of Health



# Enfermedades de almacenamiento de lípidos

## ¿Qué son enfermedades de almacenamiento de lípidos?

**L**as enfermedades de almacenamiento de lípidos o lipidosis, son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios en los cuales cantidades nocivas de material graso (lípidos) se acumulan en varias células y tejidos en el cuerpo. Las personas con estos trastornos o no producen suficiente cantidad de una de las enzimas necesarias para romper (metabolizar) los lípidos o producen enzimas que no funcionan adecuadamente. Con el tiempo, este almacenamiento excesivo de grasas puede ocasionar daño celular y tisular permanente, particularmente en el cerebro, el sistema nervioso periférico (los nervios que van de la médula espinal al resto del cuerpo), el hígado, el bazo y la médula ósea.

## ¿Qué son los lípidos?

**L**os lípidos son sustancias similares a la grasa que son parte importante de las membranas que se encuentran entre las células y en la vaina de mielina que cubre y protege los nervios. Los lípidos abarcan aceites, ácidos grasos, ceras, esteroides (como el colesterol y el estrógeno) y otros compuestos relacionados.

Esos materiales grasos se almacenan naturalmente en células, órganos y tejidos del cuerpo. Cuerpos minúsculos dentro de las células llamados lisosomas regularmente convierten o metabolizan los lípidos y las proteínas en componentes más pequeños para proporcionarle energía al cuerpo. Los trastornos en los cuales el material intracelular que no se puede metabolizar se almacena en los lisosomas se llaman enfermedades de almacenamiento lisosomal. Además de las enfermedades de almacenamiento de lípidos, otras enfermedades de almacenamiento lisosomal abarcan las mucopolipidosis, en las cuales cantidades excesivas de lípidos con moléculas adjuntas de azúcar se almacenan en las células y tejidos y las mucopolisacaridosis, en las cuales se almacenan cantidades excesivas de grandes y complejas moléculas de azúcar.

## ¿Cómo se heredan las enfermedades de almacenamiento de lípidos?

**L**as enfermedades de almacenamiento de lípidos se heredan de uno o de ambos padres que transportan un gen defectuoso que regula una enzima reguladora de lípidos particular en una clase de células del cuerpo. Se pueden heredar de dos maneras:

- La herencia *autosómica recesiva* se produce cuando ambos padres transportan y transmiten una copia del gen defectuoso, pero ninguno de los padres padece el trastorno. Cada hijo que nace de esos padres tiene 25 % de probabilidad de heredar ambas copias del gen defectuoso,

50 % de probabilidad de ser portador como padres y 25 % de no heredar ninguna copia del gen defectuoso. Los niños de cualquier sexo pueden verse afectados por el patrón autosómico recesivo de herencia.

- La herencia *recesiva ligada al X* (o *ligada al sexo*) se presenta cuando la madre transporta el gen afectado en el cromosoma X. Los cromosomas X y Y están involucrados en la determinación del sexo. Las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. Los hijos varones de mujeres portadoras tienen 50 % de probabilidad de heredar y ser afectados por el trastorno, ya que los hijos reciben un cromosoma X de la madre y un cromosoma Y del padre. Las hijas tienen 50 % de probabilidades de heredar el cromosoma X afectado de la madre y son portadoras o tienen afección leve. Los hombres afectados no transmiten el trastorno a sus hijos, pero sus hijas serán portadoras del mismo.

## ¿Cuáles son los tipos de enfermedad de almacenamiento de lípidos?

**L**a **enfermedad de Gaucher** es producida por una deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa. El material graso se puede almacenar en el cerebro, el bazo, el hígado, los riñones, los pulmones y la médula ósea. Los síntomas pueden incluir daño cerebral, aumento de volumen del bazo y el hígado, disfunción hepática, trastornos esqueléticos y lesiones óseas que pueden producir dolor y fracturas, inflamación de los ganglios linfáticos y (ocasionalmente)

de las articulaciones adyacentes, distensión abdominal, tinte castaño en la piel, anemia, plaquetas bajas y manchas amarillas en los ojos. Las personas afectadas de manera más grave también pueden ser más susceptibles a las infecciones. La enfermedad afecta tanto a hombres como a mujeres por igual.

La enfermedad de Gaucher tiene tres subtipos clínicos frecuentes:

- El *tipo 1* (o tipo *no neuropático*) es la forma más frecuente de la enfermedad en los EE. UU. y Europa. No hay afectación cerebral, pero puede haber alteración pulmonar y, con poca frecuencia, renal. Los síntomas pueden comenzar temprano en la vida o en la adultez y pueden presentarse como aumento de volumen del hígado y gran aumento de volumen del bazo, el cual se puede romper y ocasionar complicaciones adicionales. La debilidad esquelética y la enfermedad ósea pueden ser extensas. Las personas en este grupo, por lo general, se hacen moretones con facilidad debido al bajo conteo de plaquetas en la sangre. También pueden experimentar fatiga debido a la anemia. Dependiendo del inicio y gravedad de la enfermedad, las personas con el *tipo 1* pueden vivir bien hasta la adultez. Muchas personas afectadas tienen una forma leve de la enfermedad o es posible que no presenten síntomas. Aunque la enfermedad de Gaucher *tipo 1* se presenta con más frecuencia entre personas de herencia judía ashkenazi, puede afectar a personas de cualquier etnia.

- El *tipo 2* (o enfermedad de Gaucher *neuropática infantil aguda*), por lo general, comienza a los 3 meses de edad. Entre los síntomas se encuentran daño cerebral extenso y progresivo, espasticidad, convulsiones, rigidez de extremidades, aumento de volumen del hígado y del bazo, movimiento anormal de los ojos y poca capacidad de succión y deglución. Los niños afectados, usualmente, fallecen antes de los 2 años de edad.
- El *tipo 3* (forma *neuropática crónica*) puede comenzar en cualquier momento de la infancia o incluso en la adultez. Se caracteriza por síntomas neurológicos que progresan lentamente y son más leves comparados con los de la enfermedad de Gaucher aguda o *tipo 2*. Entre los síntomas más importantes se encuentran trastorno de los movimientos de los ojos, déficit cognitivo, mala coordinación, convulsiones y aumento de volumen del bazo o del hígado, irregularidades esqueléticas, trastornos de la sangre como anemia y problemas respiratorios. Casi todas las personas con enfermedad de Gaucher *tipo 3* que reciben terapia de reemplazo enzimático alcanzarán la adultez.

Para las personas con enfermedad *tipo 1* y la mayoría de los que tienen *tipo 3*, el tratamiento de reemplazo enzimático que se administra por vía intravenosa cada dos semanas puede disminuir considerablemente el tamaño del hígado y del bazo, reducir anomalías esqueléticas y revertir otras manifestaciones. El trasplante de médula ósea exitoso cura las manifestaciones no neurológicas de la

enfermedad. Sin embargo, este procedimiento conlleva riesgos significativos y con poca frecuencia se realiza en personas con enfermedad de Gaucher. En muy pocas ocasiones se puede requerir cirugía para extirpar todo o parte del bazo (si la persona tiene un conteo de plaquetas muy bajo o cuando el aumento de volumen del órgano afecta de manera grave el confort de la persona). Las transfusiones sanguíneas pueden beneficiar a algunas personas anémicas. Otras personas pueden requerir cirugía para el reemplazo articular para mejorar movilidad y calidad de vida. Actualmente, no hay un tratamiento eficaz para el daño cerebral que se pueda presentar en personas con enfermedad de Gaucher *tipo 2* y *tipo 3*.

La **enfermedad de Niemann-Pick** es un grupo de trastornos autosómicos recesivos ocasionados por la acumulación de grasa y colesterol en las células del hígado, del bazo, de la médula ósea, de los pulmones y, en algunos casos, del cerebro. Las complicaciones neurológicas pueden incluir ataxia (falta de coordinación muscular que puede afectar caminar firmemente, escribir y comer, entre otras funciones), parálisis ocular, degeneración del cerebro, problemas de aprendizaje, espasticidad, dificultades para alimentarse y tragar, habla arrastrada, pérdida del tono muscular, hipersensibilidad al tacto y opacidad de la córnea debido a la acumulación excesiva de materiales. El médico puede observar, con una herramienta especial, un halo rojo cereza característico que se desarrolla alrededor del centro de la retina en 50 % de las personas afectadas.

La enfermedad de Niemann-Pick se subdivide en tres categorías:

- *Tipo A*, la forma más grave que comienza en la infancia temprana. El bebé luce normal al nacer, pero desarrolla daño cerebral profundo a los 6 meses de edad, aumento de volumen del hígado y del bazo, ganglios linfáticos inflamados y nódulos debajo de la piel (xantomas). El bazo se puede agrandar tanto como 10 veces su tamaño normal y se puede romper, lo que causa sangrado. Esos niños se debilitan progresivamente, pierden función motora, se vuelven anémicos y son susceptibles a infecciones recurrentes. Con poca frecuencia viven más de los 18 meses. Esta forma de la enfermedad se presenta con más frecuencia en familias judías.
- *Tipo B* (o de inicio juvenil), por lo general, no afecta el cerebro, pero la mayoría de los niños desarrollan ataxia, daño a los nervios que salen de la médula espinal (neuropatía periférica) y problemas pulmonares que progresan con la edad. El aumento de volumen del hígado y del bazo característicamente ocurre en la preadolescencia. Las personas con el *tipo B* pueden vivir más tiempo en comparación, pero muchas requieren oxígeno suplementario por el compromiso pulmonar. Las enfermedades de Niemann-Pick *tipos A y B* son consecuencia de la acumulación de la sustancia grasa llamada esfingomielina, debido a la deficiencia de una enzima llamada esfingomielinasa.

- *Tipo C*, puede aparecer temprano en la vida o desarrollarse en la adolescencia o incluso en la adultez. La enfermedad de Niemann-Pick *tipo C* no se produce por deficiencia de esfingomielinasa, sino por la falta de las proteínas NPC1 o NPC2. Como consecuencia, varios lípidos, y en particular el colesterol, se acumulan dentro de las células nerviosas y hacen que funcionen mal. El compromiso cerebral puede ser extenso, produciendo incapacidad para mirar arriba o abajo, dificultad para caminar y tragar, pérdida progresiva de audición y demencia progresiva. Las personas con el *tipo C* solo tienen aumento de volumen moderado del bazo y del hígado. Esas personas con Niemann-Pick *tipo C* que comparten un antecedente ancestral común en Nueva Escocia se les consideraba previamente como *tipo D*. La expectativa de vida de las personas con *tipo C* varía considerablemente. Algunas personas fallecen en la infancia mientras que otras que parecen estar menos afectadas pueden vivir hasta la adultez.

Actualmente no hay cura para la enfermedad de Niemann-Pick. El tratamiento es de apoyo. Los niños, por lo general, fallecen por infección o pérdida neurológica progresiva. Se intentó el trasplante de médula ósea en unas pocas personas con el *tipo B* con resultados mezclados.

La **enfermedad de Fabry**, también conocida como deficiencia de alfa-galactosidasa A, produce acumulación de material graso en el sistema nervioso autónomo (la parte del sistema nervioso que controla las funciones

involuntarias como respirar o los latidos cardíacos), los ojos, los riñones y el sistema cardiovascular. La enfermedad de Fabry es la única enfermedad de almacenamiento de lípidos ligada al X. Los hombres son los principales afectados, aunque es frecuente una forma más leve y variable en las mujeres. Ocasionalmente, las mujeres afectadas tienen manifestaciones graves similares a las vistas en hombres con el trastorno. El inicio de los síntomas es, por lo general, en la infancia o la adolescencia. Entre los signos neurológicos se encuentran dolor quemante en brazos y piernas que empeora en el clima caliente o después del ejercicio y depósito de exceso de material en las capas claras de la córnea (que produce opacidad sin cambios en la visión). El almacenamiento de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos puede obstruir la circulación, lo que pone a la persona en riesgo de accidente cerebrovascular o ataque cardíaco. Otros síntomas son aumento de volumen del corazón, deterioro renal progresivo que conduce a insuficiencia renal, dificultades gastrointestinales, disminución de la sudoración y fiebre. Los angioqueratomas (manchas pequeñas, no cancerosas, púrpura rojizas y elevadas en la piel) se pueden desarrollar en la parte baja del tronco del cuerpo y volverse más numerosos con la edad.

Las personas con enfermedad de Fabry, a menudo, fallecen prematuramente de complicaciones por enfermedad cardíaca, insuficiencia renal o accidente cerebrovascular. Medicamentos como la fenitoína y la carbamazepina se recetan a menudo para

tratar el dolor que acompaña a la enfermedad de Fabry, pero no tratan la enfermedad. La metoclopramida o Liposorb (un suplemento nutricional) puede aliviar molestias gastrointestinales que con frecuencia presentan las personas con enfermedad de Fabry, y algunas personas pueden requerir trasplante renal o diálisis. El reemplazo enzimático puede disminuir el almacenamiento, aliviar el dolor y preservar la función de los órganos en algunas personas con enfermedad de Fabry.

La **enfermedad de Farber**, también conocida como lipogranulomatosis de Farber, describe un grupo de trastornos autosómicos recesivos poco frecuentes que causan acumulación de material graso en las articulaciones, los tejidos y el sistema nervioso central. Afecta tanto a hombres como a mujeres. El inicio de la enfermedad es, por lo general, en la infancia temprana, pero puede presentarse más tarde en la vida. Los niños que tienen la forma clásica de la enfermedad de Farber desarrollan síntomas neurológicos en las primeras semanas de vida y pueden incluir aumento del estado de letargia y somnolencia y problemas para tragar. El hígado, el corazón y los riñones también se pueden ver afectados. Entre otros síntomas se pueden encontrar contracturas articulares (acortamiento crónico de músculos y tendones alrededor de las articulaciones), vómitos, artritis, ganglios linfáticos inflamados, articulaciones inflamadas, ronquera y nódulos debajo de la piel que se engrosan alrededor de las articulaciones a medida que avanza la enfermedad. Las personas afectadas con dificultad respiratoria pueden requerir un

tubo para respirar. La mayoría de los niños con la enfermedad fallecen a los 2 años de edad, por lo general, por enfermedad pulmonar. En una de las formas más graves de la enfermedad, se puede diagnosticar aumento de volumen del hígado y del bazo poco después del nacimiento. Los niños que nacen con esta forma de la enfermedad, por lo general, fallecen en 6 meses.

La enfermedad de Farber es producida por una deficiencia de la enzima ceramidasa. Actualmente no hay un tratamiento específico para la enfermedad de Farber. Se pueden recetar corticoesteroides para aliviar el dolor. Los trasplantes de médula ósea pueden mejorar los granulomas (masas pequeñas de tejido inflamado) en personas con pocas o ninguna complicación pulmonar o del sistema nervioso. A las personas mayores se les pueden reducir o extirpar los granulomas quirúrgicamente.

Las **gangliosidosis** se componen de dos grupos distintos de enfermedades genéticas. Ambos son autosómicos recesivos y afectan tanto a hombres como a mujeres por igual.

## **Gangliosidosis GM1**

Las *gangliosidosis GM1* se producen por deficiencia de la enzima beta-galactosidasa, lo que ocasiona almacenamiento anormal de materiales lipídicos ácidos en particular en las células nerviosas de los sistemas nerviosos central y periférico. La gangliosidosis GM1 tiene tres presentaciones clínicas:

- La GM1 *infantil temprana* (el subtipo más grave, con inicio poco después del

nacimiento) puede incluir neurodegeneración, convulsiones, aumento de volumen del hígado y del bazo, engrosamiento de los rasgos faciales, irregularidades esqueléticas, rigidez articular, distensión abdominal, debilidad muscular, respuesta exagerada de sobresalto y problemas con la marcha. Aproximadamente la mitad de las personas afectadas desarrollan manchas rojo cereza en los ojos. Los niños pueden ser sordos y ciegos a la edad de 1 año y, a menudo, fallecen a los 3 años de edad por complicaciones cardíacas o neumonía.

- La gangliosidosis GM1 *infantil tardía*, normalmente, comienza entre 1 y 3 años de edad. Entre los síntomas neurológicos se encuentran ataxia, convulsiones, demencia y problemas con el habla.
- La gangliosidosis GM1 *adulto* se desarrolla entre los 3 y 30 años de edad. Entre los síntomas se encuentran disminución de la masa muscular (atrofia muscular), complicaciones neurológicas que son menos graves y progresan más lento que otras formas del trastorno, opacidad corneal en algunas personas y contracciones musculares sostenidas que producen torsiones y movimientos repetitivos o posturas anómalas (distonía). Los angioqueratomas se pueden desarrollar en la parte baja del tronco del cuerpo. El tamaño del hígado y del bazo de la mayoría de las personas afectadas es normal.

## Gangliosidosis GM2

Las *gangliosidosis GM2* también hacen que el cuerpo almacene exceso de material graso ácido en tejidos y células, más notablemente en las células nerviosas. Estos trastornos son consecuencia de la deficiencia de la enzima beta-hexosaminidasa. Entre los trastornos GM2 se encuentran:

- La ***enfermedad de Tay-Sachs*** (también conocida como gangliosidosis GM2 variante B) y sus formas variantes se producen por una deficiencia en la enzima hexosaminidasa A. La incidencia ha sido particularmente elevada entre las poblaciones de Europa del este y judía ashkenazi, así como ciertos francocanadienses y cajunes de Louisiana. Los niños afectados parecen desarrollarse normalmente los primeros meses de vida. Los síntomas comienzan a los 6 meses de edad y abarcan pérdida progresiva de capacidad mental, demencia, disminución de contacto visual, aumento de la respuesta de sobresalto al ruido, pérdida progresiva de audición que lleva a sordera, dificultad para tragar, ceguera, manchas rojo cereza en la retina y cierta parálisis. Las convulsiones pueden comenzar en el segundo año del niño. Los niños pueden necesitar finalmente una sonda de alimentación y, a menudo, fallecen a los 4 años de edad por infecciones recurrentes. No hay disponible un tratamiento específico. Los medicamentos anticonvulsivantes pueden controlar las convulsiones iniciales. Otro tratamiento de apoyo incluye nutrición e hidratación

adecuadas y técnicas para mantener las vías respiratorias abiertas. Una forma poco frecuente de la enfermedad, llamada enfermedad de Tay-Sachs de inicio tardío, se presenta en personas en sus 20 y comienzos de los 30 años y se caracteriza por inestabilidad de la marcha y deterioro neurológico progresivo.

- La ***Enfermedad de Sandhoff*** (variante AB) es una forma grave de la enfermedad de Tay-Sachs. Usualmente, el inicio ocurre a la edad de 6 meses y no se limita a ningún grupo étnico. Entre los signos neurológicos se pueden encontrar deterioro progresivo del sistema nervioso central, debilidad motora, ceguera temprana, respuesta marcada de sobresalto al sonido, espasticidad, espasmos o tirones musculares (mioclono), convulsiones, aumento de volumen anormal de la cabeza (macrocefalia) y manchas rojizas en los ojos. Entre otros síntomas se pueden encontrar infecciones respiratorias frecuentes, soplos cardíacos, rasgos faciales de muñeca y aumento de volumen del hígado y del bazo. No hay un tratamiento específico para la enfermedad de Sandhoff. Como con la enfermedad de Tay-Sachs, el tratamiento de apoyo incluye mantener las vías respiratorias abiertas y una nutrición e hidratación adecuadas. Los medicamentos anticonvulsivantes pueden controlar las convulsiones iniciales. Los niños, por lo general, fallecen a los 3 años de edad por infecciones respiratorias.

La **enfermedad de Krabbé** (también conocida como leucodistrofia de células globoides y lipidosis galactosilceramida) es un trastorno autosómico recesivo que se produce por deficiencia de la enzima galactocerebrosidasa. La enfermedad afecta más frecuentemente a bebés con un inicio antes de los 6 meses de edad, pero puede presentarse en la adolescencia o en la adultez. La acumulación de grasas no digeridas afecta el crecimiento de la vaina aislante protectora del nervio (vaina de mielina) y produce deterioro grave de habilidades mentales y motoras. Otros síntomas son debilidad muscular, disminución de la capacidad de estiramiento del músculo (hipertonía), rigidez muscular (espasticidad), espasmos o tirones repentinos en las extremidades (convulsiones mioclónicas), irritabilidad, fiebre inexplicable, sordera, ceguera, parálisis y dificultad para tragar. También puede presentarse pérdida de peso prolongada. La enfermedad se puede diagnosticar por pruebas enzimáticas y por identificación de su agrupación celular característica en cuerpos globoides en la materia blanca del cerebro, desmielinización de los nervios y degeneración y destrucción de células cerebrales. En los bebés, la enfermedad suele ser letal antes de los 2 años de edad. Las personas con una forma de inicio tardío de la enfermedad tienen un curso más leve de la enfermedad y viven significativamente más tiempo. No se ha desarrollado un tratamiento específico para la enfermedad de Krabbé, aunque el trasplante temprano de médula ósea puede ayudar a algunas personas.

La **leucodistrofia metacromática** (MLD, por sus siglas en inglés) es un grupo de trastornos marcados por el almacenamiento de depósitos en la materia blanca del sistema nervioso central, en los nervios periféricos y, en cierta medida, en los riñones. Como la enfermedad de Krabbé, la MLD afecta la mielina que cubre y protege a los nervios. Este trastorno autosómico recesivo es producido por una deficiencia de la enzima arilsulfatasa A. Afecta tanto a hombres como a mujeres.

La MLD tiene tres formas características: infantil tardía, juvenil y adulta.

- La MLD *infantil tardía*, por lo general, comienza entre los 12 y los 20 meses de edad. Los bebés parecen normales al principio, pero desarrollan dificultad para caminar y tendencia a caerse, seguida de dolor intermitente en brazos y piernas, pérdida progresiva de visión que produce ceguera, retraso del desarrollo y pérdida de los hitos adquiridos previamente, dificultad para tragar, convulsiones y demencia antes de los 2 años de edad. Los niños también desarrollan consumo muscular gradual y debilidad, y finalmente pierden la capacidad para caminar. La mayoría de los niños con esta forma de la enfermedad fallecen a los 5 años de edad.
- La MLD *juvenil* normalmente comienza entre los 3 y 10 años de edad. Entre los síntomas se encuentran deterioro del rendimiento escolar, deterioro mental, ataxia, convulsiones y demencia. Los síntomas son progresivos y la muerte ocurre 10 a 20 años después del inicio.

- Los síntomas de la forma *adulta* comienzan después de los 16 años de edad y pueden abarcar ataxia, convulsiones, agitación anormal de las extremidades (temblor), alteración de la concentración, depresión, perturbaciones psiquiátricas y demencia. La muerte, por lo general, ocurre en un plazo de 6 a 14 años después del inicio de los síntomas.

No hay cura para la MLD. El tratamiento es sintomático y de apoyo. El trasplante de médula ósea puede retrasar el progreso de la enfermedad en algunos casos. Se ha logrado un progreso considerable en relación a las terapias génicas en modelos animales de MLD y en ensayos clínicos.

La **enfermedad de Wolman**, también conocida como deficiencia de lipasa ácida, es un trastorno de almacenamiento de lípidos grave que es, por lo general, letal hacia el año de vida. Este trastorno autosómico recesivo está marcado por la acumulación de ésteres de colesterol (normalmente una forma de transporte del colesterol) y triglicéridos (una forma química en la cual existen las grasas en el cuerpo) que se pueden acumular de manera significativa y ocasionar daño en las células y los tejidos. Este trastorno afecta tanto a hombres como a mujeres. Los bebés son normales y activos al nacer, pero rápidamente desarrollan deterioro mental progresivo, aumento de volumen del hígado y gran aumento de volumen del bazo, distensión abdominal, problemas gastrointestinales, ictericia, anemia, vómitos y depósitos de calcio en las glándulas suprarrenales, lo que hace que se endurezcan.

Otro tipo de deficiencia de lipasa ácida es la **enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol**. Este trastorno extremadamente infrecuente es consecuencia del almacenamiento de ésteres de colesterol y triglicéridos en las células sanguíneas y en la linfa y el tejido linfático. Los niños desarrollan aumento de volumen del hígado que produce cirrosis e insuficiencia hepática crónica antes de la adultez. Los niños también pueden tener depósitos de calcio en las glándulas suprarrenales y desarrollar ictericia en etapas tardías del trastorno.

El reemplazo enzimático tanto para la enfermedad de Wolman como para la enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol está actualmente bajo investigación activa.

## ¿Cómo se diagnostican esos trastornos?

**E**n algunas etapas, algunos trastornos de almacenamiento de lípidos se evalúan en las primeras 24 a 48 horas después del nacimiento como parte de los programas de evaluación del recién nacido. Los proveedores hacen pruebas de algunas muestras de sangre seca tomada del talón del bebé para una variedad de trastornos diferentes que están presentes cuando nace el bebé.

En niños mayores, el diagnóstico se hace a través de examen clínico, ensayo en enzimas (pruebas de laboratorio que miden la actividad enzimática), pruebas genéticas, biopsia y análisis molecular de células o tejidos. En algunas formas del trastorno, el análisis de

orina puede identificar la presencia de material almacenado. En otras, la alteración de la actividad enzimática se puede detectar en los glóbulos blancos sin biopsia tisular. Algunas pruebas también pueden determinar si una persona transporta el gen defectuoso que pudo haber sido transmitido a sus hijos. Este proceso se conoce como determinar el genotipo.

La biopsia para la enfermedad de almacenamiento de lípidos implica extraer una pequeña muestra del hígado o de otro tejido y estudiarla bajo un microscopio. En este procedimiento, un médico administrará un anestésico local y luego extraerá quirúrgicamente o con una aguja de biopsia (se extrae un pedazo pequeño de tejido insertando una aguja delgada y hueca a través de la piel) un pedazo pequeño de tejido.

Las pruebas genéticas pueden ayudar a las personas que tienen antecedentes familiares de enfermedad de almacenamiento de lípidos a determinar si son portadores de un gen mutado que cause la enfermedad. Otras pruebas genéticas pueden determinar si un feto tiene el trastorno o si es portador del gen defectuoso. Las pruebas prenatales, por lo general, se realizan por *muestreo del vello coriónico*, en el cual se extrae una muestra muy pequeña de placenta y se evalúa durante el embarazo temprano. La muestra, que contiene el mismo ADN del feto, se extrae por la inserción de un catéter a través del cuello uterino o por la inserción de una aguja fina a través del abdomen. Los resultados están disponibles entre 2 y 4 semanas.

## ¿Cómo se tratan esos trastornos?

**A**ctualmente no hay un tratamiento específico disponible para la mayoría de los trastornos de almacenamiento de lípidos, pero está disponible la terapia de reemplazo enzimático que es altamente eficaz para la enfermedad de Gaucher *tipo 1* y *tipo 3*. La terapia de reemplazo enzimático también está disponible para la enfermedad de Fabry, aunque no es tan eficaz como para la enfermedad de Gaucher. Sin embargo, los medicamentos antiplaquetarios pueden ayudar a prevenir accidentes cerebrovasculares, y los medicamentos que bajan la presión arterial pueden enlentecer el deterioro de la función renal en personas con enfermedad de Fabry. Tartrato de eliglustat, un medicamento oral aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, actúa por la administración de pequeñas moléculas de la enzima que cataliza la glucosa a ceramida. Los medicamentos como gabapentina y carbamazepina se pueden recetar para ayudar a tratar el dolor (incluido el dolor óseo). Restringirse en la dieta no previene la acumulación de lípidos en células y tejidos.

## ¿Qué investigaciones se están realizando?

**L**a misión del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) es buscar el conocimiento fundamental sobre el cerebro y el sistema nervioso y usarlo para disminuir la carga de la enfermedad neurológica. El NINDS es un componente de los Institutos Nacionales

de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), el patrocinador líder de la investigación biomédica en el mundo. Como parte de su misión, el NINDS realiza y financia investigación sobre enfermedades de almacenamiento de lípidos y otros trastornos metabólicos hereditarios que afectan el cerebro y el sistema nervioso.

En investigaciones pasadas, los investigadores del NINDS hicieron contribuciones significativas para estudiar trastornos de almacenamiento de lípidos y sus tratamientos. Esos científicos identificaron las enzimas afectadas en personas con las enfermedades de Gaucher y Fabry. Los científicos del NINDS también descubrieron un gen que está mutado en la mayoría de las personas con la enfermedad de Niemann-Pick *tipo C*. Los investigadores del NINDS desarrollaron una terapia de reemplazo enzimático altamente eficaz para las enfermedades de Gaucher y Fabry, así como un modelo en ratones de la enfermedad de Fabry para ser usado en investigación y entender la enfermedad y desarrollar tratamientos, el cual ha permitido una investigación continua y prometedora para desarrollar terapia génica para esta enfermedad.

El NINDS, junto con otros institutos de los NIH, apoya a la Red de la Enfermedad Lisosomal (<http://www.rarediseasesnetwork.org/LDN/index.htm>), una red de centros que abordan algunos de los desafíos más importantes en el diagnóstico, el manejo y la terapia de enfermedades poco frecuentes, incluidas las enfermedades de almacenamiento de lípidos. La Red de la Enfermedad Lisosomal (LDN,

por sus siglas en inglés) es miembro del programa de la Red de Investigación Clínica de Enfermedades Poco Frecuentes de los NIH ([www.rarediseasesnetwork.org](http://www.rarediseasesnetwork.org)), que apoya a consorcios de colaboración de investigadores de enfermedades poco frecuentes y a socios comunitarios de la enfermedad. La investigación sobre trastornos de almacenamiento de lípidos de la LDN abarca estudios longitudinales de la historia natural o tratamiento de esos trastornos. Los estudios adicionales enfatizarán el análisis cuantitativo de la estructura y función del sistema nervioso central y desarrollarán biomarcadores (señales que pueden indicar el diagnóstico o progreso de una enfermedad) para esos trastornos.

La investigación financiada por el NINDS se enfoca en entender mejor cómo las deficiencias neurológicas surgen en trastornos de almacenamiento de lípidos y sobre el desarrollo de tratamientos nuevos enfocados en mecanismos de la enfermedad, lo que incluye terapia génica, terapias basadas en células y enfoques farmacológicos.

Las mutaciones en el gen que proporciona instrucciones para la proteína glucocerebrosidasa producen la enfermedad de Gaucher, así como un aumento del riesgo de enfermedad de Parkinson y de demencia por cuerpos de Lewy, las cuales están marcadas por un aumento de la acumulación de la proteína alfa-sinucleína. Usando modelos de moscas y ratones de deficiencia de glucocerebrosidasa, los científicos esperan aprender cómo esta deficiencia altera la rotura de proteínas lisosomales, incluida la de la alfa-sinucleína. Otra investigación está

buscando anomalías en las vías metabólicas que pueden contribuir a la disfunción y a la degeneración neuronal del envejecimiento y de la enfermedad de Parkinson esporádica. Un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en esas enfermedades pudiera llevar al desarrollo de nuevos tratamientos.

La enfermedad de Krabbé ataca la vaina aislante (mielina) que rodea las fibras nerviosas (axones) que es importante para la función y supervivencia de la neurona. El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés)—usando células madre de sangre del cordón umbilical o de la médula ósea—ha mostrado beneficiar a algunas personas cuando se administra temprano en el curso de la enfermedad. Por ejemplo, un estudio clínico pequeño encontró que tratar a los bebés con riesgo elevado de desarrollar enfermedad de Krabbé de inicio temprano con HSCT antes de que cumplieran 7 semanas de edad mejoraba la calidad de vida y prolongaba la esperanza de vida comparado con niños no tratados o que recibieron HSCT después de las 6 semanas de edad. Los científicos planean probar el trasplante de células madre hematopoyéticas más la terapia génica en un modelo animal de la enfermedad de Krabbé para estudiar mecanismos de la enfermedad y cualquier efecto positivo de terapia combinada. Así mismo, en un modelo animal, los científicos financiados por el NINDS están probando un enfoque de tratamiento combinado que usa un virus inocuo para aumentar la producción de proteínas, junto con el trasplante de células madre sanguíneas y medicamentos basados en moléculas pequeñas

para reducir neuroinflamación, muerte celular y degeneración de células nerviosas que se observa en la enfermedad.

La enfermedad de **Niemann-Pick** tipo C1 (NPC1) se caracteriza por la acumulación de colesterol y otros lípidos en el cerebro y otros órganos. Una barrera para el desarrollo de terapias para la enfermedad NPC1 es la falta de mediciones de resultados para ensayos clínicos. Los investigadores financiados por el NINDS probarán si un subproducto de la oxidación del colesterol (“oxisterol”) es un biomarcador que se pueda utilizar para evaluar las terapias, así como detectar enfermedad NPC1 en recién nacidos.

La investigación financiada por el NINDS sobre gangliosidosis está ampliando el uso de la administración de terapia génica usando un virus adeno-asociado (AAV, por sus siglas en inglés) a un área más grande del cerebro usando un modelo animal de las enfermedades de Tay-Sachs y Sandhoff. Un proyecto relacionado estudiará la efectividad de la terapia AAV para todo el cuerpo para tratar la enfermedad.

Los estudios financiados por el NINDS están en marcha para desarrollar tratamientos nuevos y mejorados para las enfermedades de Farber, Tay-Sachs, Sandhoff, Fabry y Gaucher, así como trastornos del metabolismo del colesterol. Entre los proyectos financiados por los NIH, los investigadores esperan mejorar las técnicas de imagen para ayudar a la detección de las enfermedades de almacenamiento lisosomal en recién nacidos, incluidas la enfermedad de Wolman y la enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol, y para corregir la disfunción del metabolismo del colesterol y

aumentar marcadamente la vida de los modelos animales de la enfermedad de almacenamiento de colesterol.

Muchos trastornos neurológicos no tienen opciones eficaces de tratamiento. Los ensayos clínicos ofrecen esperanza a muchas personas y una oportunidad de ayudar a los investigadores a encontrar mejores maneras de detectar, tratar o prevenir de manera segura las enfermedades. Para obtener más información sobre encontrar y participar en un ensayo clínico, visite “NIH Clinical Trials and You” (Ensayos clínicos de los NIH y usted) en [www.nih.gov/health/clinicaltrials](http://www.nih.gov/health/clinicaltrials).

Aparte del NINDS, otros Institutos y Centros de los NIH realizan y apoyan investigación sobre trastornos de almacenamiento de lípidos, incluidos el Instituto Nacional del Envejecimiento, el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK, por sus siglas en inglés), el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano *Eunice Kennedy Shriver* (NICHD, por sus siglas en inglés). Hay más información disponible sobre la investigación de enfermedades de almacenamiento de lípidos que apoya el NINDS y otros Institutos de los NIH a través de NIH RePORTER (<http://projectreporter.nih.gov>), una base de datos de búsqueda de investigaciones financiadas actuales y pasadas. Así mismo, Genetics Home Reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/>) proporciona información amigable al consumidor sobre los efectos de las variaciones genéticas sobre la salud humana.

## ¿Dónde puedo encontrar más información?

**P**ara obtener más información sobre trastornos neurológicos o programas de investigación financiados por el NINDS, comuníquese con la Red de Información y Recursos para el Cerebro del Instituto (BRAIN, por sus siglas en inglés) en:

### **BRAIN**

P.O. Box 5801  
Bethesda, MD 20824  
800-352-9424  
[www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov)

Hay más información disponible por parte de las siguientes organizaciones:

### **National Fabry Disease Foundation**

4301 Connecticut Avenue, NW, Suite 404  
Washington, DC 20008-2369  
800-651-9131  
[www.fabrydisease.org](http://www.fabrydisease.org)

### **Fabry Support and Information Group**

108 NE Second Street  
P.O. Box 510  
Concordia, MO 64020-0510  
660-463-1355  
866-303-2279  
[www.fabry.org](http://www.fabry.org)

### **Children's Gaucher Research Fund**

8110 Warren Court  
Granite Bay, CA 95746  
916-797-3700  
[www.childrensgaucher.org](http://www.childrensgaucher.org)

**National Gaucher Foundation, Inc.**

5410 Edson Lane, Suite 220

Rockville, Maryland 20852

800-504-3189

[www.gaucherdisease.org](http://www.gaucherdisease.org)

**Hunter's Hope Foundation**

**(Enfermedad de Krabbe)**

2 Princeton Plaza, Suite 12

P.O. Box 643

Orchard Park, NY 14127

716-667-1200

[www.huntershope.org](http://www.huntershope.org)

**MLD Foundation**

**(Metachromatic Leukodystrophy)**

21345 Miles Drive

West Linn, OR 97038

503-656-4808

800-617-8387

<https://mldfoundation.org>

**United Leukodystrophy Foundation**

224 North 2nd Street, Suite 2

DeKalb, IL 60115

815-748-3211

800-728-5483

<https://ulf.org>

**Ara Parseghian Medical Research Foundation**

**(Enfermedad de Niemann-Pick)**

4729 E. Sunrise Drive, Suite 327

Tucson, AZ 85718-4535

520-577-5106

[www.parseghian.org](http://www.parseghian.org)

---

**National Niemann-Pick Disease Foundation**

P.O. Box 49

401 Madison Avenue, Suite B

Ft. Atkinson, WI 53538

920-563-0930

877-287-3672

<https://nnpdf.org>

**National Tay-Sachs and Allied Diseases  
Association**

2001 Beacon Street, Suite 204

Boston, MA 02135

617-277-4463

800-906-8723

[www.ntsad.org](http://www.ntsad.org)

**National Organization for Rare Disorders**

55 Kenosia Avenue

Danbury, CT 06810

203-744-0100

800-999-6673 correo de voz

<https://rarediseases.org>

**U.S. National Library of Medicine**

National Institutes of Health

8600 Rockville Pike

Bethesda, MD 20894

301-594-5983

888-346-3656

[www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)





National Institute of  
Neurological Disorders  
and Stroke

*NIH . . . Turning Discovery Into Health*

Preparado por:

Office of Communications and Public Liaison  
National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
National Institutes of Health  
Department of Health and Human Services  
Bethesda, Maryland 20892-2540