

Xantomatosis cerebrotendinosa

Índice de informes breves: 1. ¿Qué es una enfermedad rara? ; 2. Día Mundial de las Enfermedades Raras, 2011; 3. Esclerosis Lateral Amiotrófica; 4. Enfermedad de Huntington; 5. Colitis Ulcerosa; 6. Enfermedad de Crohn; **7. Xantomatosis cerebrotendinosa**; 8. Enfermedad de Fabry

Xantomatosis tendinosa:

La Xantomatosis tendinosa o cerebrotendinosa es una enfermedad genética por un déficit de la enzima esteroil-27-hidroxilasa. Es una enfermedad rara cuyas manifestaciones clínicas se deben a un depósito de esteroides (por la alteración del ácido cólico y quenosoxicólico) en concreto colestanol en varios lugares pero sobre todo a nivel del SNC. El mecanismo de producción de este daño neurológico se desconoce actualmente aunque se sugiere que la sobrecarga de colesterol podría causar apoptosis neuronal y desmielinización. (1)

Es una enfermedad de transmisión genética con herencia autosómica recesiva. En caso de que un sujeto sea heterocigótico (un gen anómalo y otro normal), no se producirán síntomas, pero tendrá capacidad de transmitir el gen anómalo y se considera portador. En caso de que sea homocigótico tendrá la enfermedad para la que no existen distintos niveles de impregnación.

Generalmente, los síntomas principales de la enfermedad consisten en aparición de xantomas en los tendones, sobre todo en miembros inferiores, presencia de cataratas oculares precoces y diferentes trastornos neurológicos tanto cognitivos (déficit de las capacidades intelectuales), psiquiátricos como de la estabilidad y marcha si hay afectación cerebelosa. (2)

Los síntomas de la enfermedad son precoces: suelen presentarse después de los 30 años. Con un tratamiento temprano con quenediol, se puede ayudar a prevenir la progresión de la enfermedad, aunque en ningún caso no se pueden reparar las lesiones de depósito ya producidas. (3)

Entre 2003-2007 fue estudiada en España por la REPIER en España (4) y Asturias (5). En esos estudios Asturias presenta una elevada frecuencia de enfermedades raras debidas al acúmulo de lípidos sobre todo en hombres (4), si bien la mortalidad como tal es muy escasa (5).

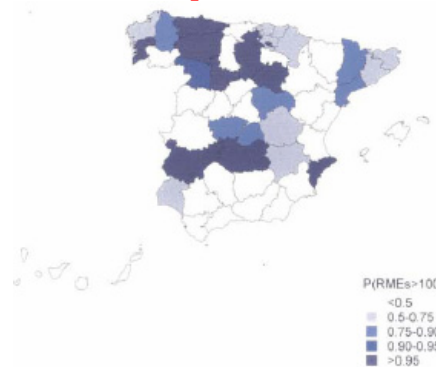
Objetivos:

Debido a que en diversos estudios realizados a nivel nacional, Asturias, presentaba una incidencia de las lipodosis (entre ellas la xantomatosis tendinosas) por encima de la media nacional medida en términos de Razón de Morbilidad Estandarizada (Atlas Nacional provincial de Enfermedades Raras. Repier, 2006) nos planteamos el elaborar este estudio. Nuestro objetivo, en este estudio, es intentar estimar la incidencia, mortalidad y los diferentes factores de las Xantomatosis cerebrotendinosas en el Principado de Asturias como el describir las características clínicas, genéticas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad de en Asturias así como conocer el grado de afectación familiar en el entorno de los casos y estudiar las causas de una presentación precoz de la Xantomatosis cerebrotendinosas que han sido atendidos en los hospitales asturianos entre 1996 y 2008.

Metodología:

Estudio descriptivo de cálculo de presentación clínica, tasas de incidencia de la Xantomatosis cerebrotendinosas en el período según el sexo, los grupos etarios y la evolución en el tiempo. La información procede de los registros de actividad hospitalaria del Principado de Asturias y de las historias clínicas de cada paciente diagnosticado como caso de Xantomatosis cerebrotendinosas residente en Asturias entre 1996-2008.

Incidencia de Otras lipodosis (entre ellas la Xantomatosis cerebrotendinosa). España. Extraído de Atlas Nacional de Enfermedades Raras, Repier-2006

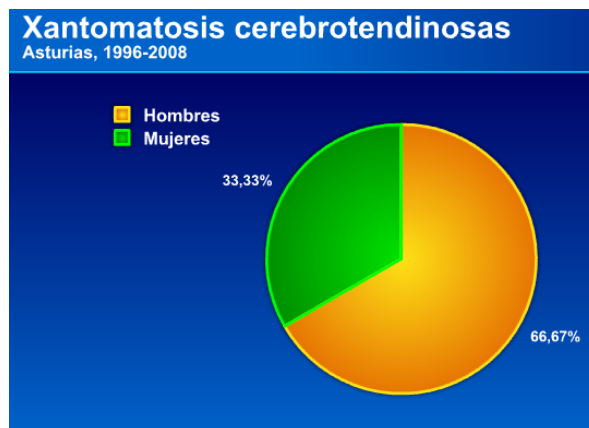


Es una patología clasificada como lipodosis al igual que la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick y las esfingolipodosis en el código 272.7 de la CIE-9.

Para el estudio se procedió a extraer del Registro de Enfermedades Raras de Asturias aquellas personas que hubieran tenido algún ingreso hospitalario para el diagnóstico o tratamiento de alguna de las patologías incluidas en el epígrafe 272.7 de la CIE-9 a partir de su cruce con la base de datos del CMBD de Asturias entre los años 1996 y 2008, en cualquiera de los 13 procesos de diagnóstico (C1-C13) que lo componen. Posteriormente, se procedió a ir, hospital por hospital, recogiendo los datos de cada caso a partir de su historia clínica, habiendo realizado previamente un formulario protocolizado de recogida de información. Una vez recogida la información de todos los casos que reunían la definición de caso de enfermedad se procedió a su análisis y elaboración de un informe.

En el proceso se han detectado varios casos catalogados como Xantomatosis cerebrotendinosa en el CMBD que realmente no lo eran y, en otros casos, la historia clínica no aportaba la información necesaria definitiva como de caso de xantomatosis cerebrotendinosa. En ambas situaciones, no se ha incluido a dichos casos en el análisis de la enfermedad.

Xantomatosis cerebro tendinosa. Distribución por sexo . Asturias, 2008.



Resultados:

Hubo un total de 3 casos de Xantomatosis cerebrotendinosas diagnosticadas residentes en Asturias en el período de estudio. La tasa de incidencia en el período es de 2,7 casos por millón de habitantes en el período.

En estos tres casos, se han detectado dos hombres (67%) y una mujer (33%).

Tenían antecedentes familiares un 67% de los casos. En un caso, en concreto, tenía además dos hermanos, también hombres, afectados. Se les realizó análisis genético a las dos familias afectadas encontrándose mutación Arg 395CyS en gen C4P27A1. Se les ofreció a ambas familias consejo genético. En otros casos, los afectados eran primos o abuelos.

Los casos se tenían entre 24 años y 83 años en el momento de inicio del proceso de la enfermedad.

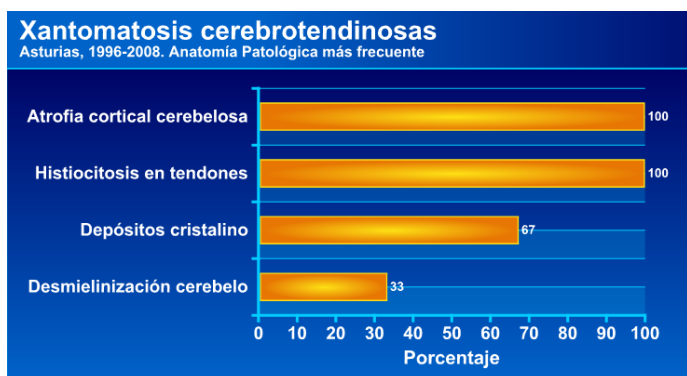
Los casos sucedieron dispersos a lo largo del período de estudio.

La **clínica** más frecuente era la presencia de xantomas en tendones (100%) sobre todo en pies y manos (66%) y en un caso en tendón del tríceps (33%). También la presencia de depósitos lipídicos en cerebelo con generación de alteraciones de la marcha y la estabilidad (100%). Menos frecuentes son los depósitos en ojo, generando cataratas a edad temprana (67%). Solo un 33% tenía alteraciones pulmonares probablemente de otro origen.

La **anatomía patológica** prevalente fue la presencia de lesiones en los tres lugares más afectados: a nivel cerebeloso se observó lesiones atróficas en todos los casos, generalizadas, difusas y con desmielinización con hipotrofias; a nivel ocular, con degeneración cristalina; y a nivel tendinoso con depósitos de cristales de colesterol y presencia de histiocitos en forma de células espumosas.

Las complicaciones más frecuentes, por tanto son las neurológicas debidas a la degeneración cortical cerebelosa (100%) y las oculares (cataratas, 67%).

Xantomatosis cerebrotendinosa. Anatomía patológica. Asturias, 2008.



Los exámenes para llegar al diagnóstico fueron las RNM y el TAC (100%) así como la anatomía patológica (100%) y la EMG (33%).

Dentro de los tratamientos aplicados solo hay una persona con tratamiento específico de sustitución (ácido quenodesoxicólico) instaurado a los 39 años de edad. El resto son tratamientos sintomáticos o colaterales.

En el período de estudio no consta el fallecimiento de ninguno de estos casos.

Genograma:

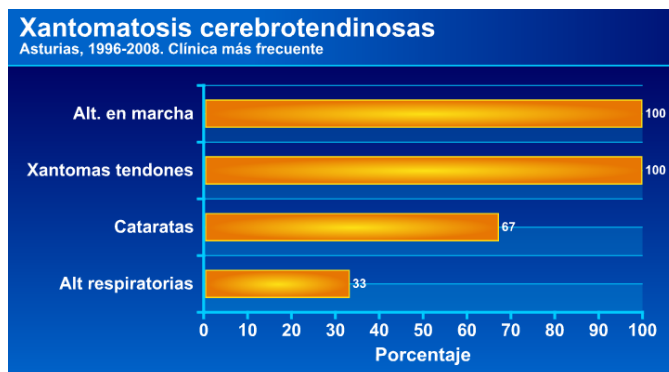
En un caso, en concreto, tenía además dos hermanos, también hombres, afectados. Se les realizó análisis genético a las dos familias afectadas encontrándose mutación Arg 395CyS en gen C4P27A1. Se les ofreció a ambas familias consejo genético. En otros casos, los afectados eran primos o abuelos.

Conclusiones :

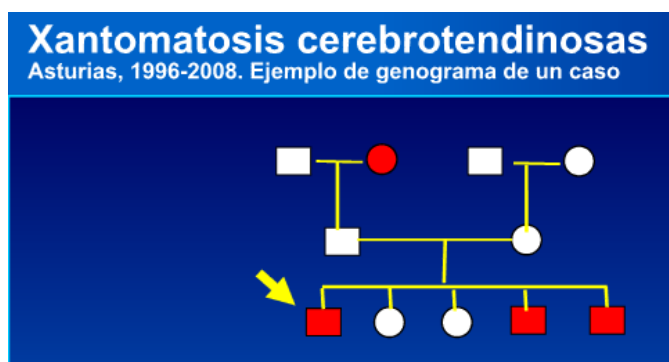
Con este estudio nos hemos aproximado al conocimiento de los patrones de presentación de las Xantomatosis cerebrotendinosas en Asturias (frecuencia, distribución personal y temporal) así como el manejo diagnóstico y terapéutico que nuestro sistema aporta a esta patología, que hasta ahora por su escasa frecuencia estaba relativamente poco estudiada.

En suma: es una enfermedad de muy baja incidencia y prevalencia, en personas relativamente jóvenes con gran duración del proceso aunque con lesiones altamente discapacitantes por alteración y trastornos de la marcha y presencia de cataratas precoces.

Xantomatosis cerebrotendinosa. Distribución de la presentación clínica . Asturias, 2008.



Xantomatosis cerebrotendinosa. Ejemplo de genograma. Asturias, 2008.



Bibliografía:

- 1.- MSD. Manual MERCK, Sección 12, Capítulo 39. http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_12/seccion_12_139.html. Acceso el 2.09.2010.
- 2.- HARRISON. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17ed. En Harrison's Online. <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>, acceso el 2.09.2010.
- 3.- THOENE, J. (Ed.). Physicians' Guide to Rare Diseases, 2nd ed. Dowden, Montvale, 1995: 249-393.
- 4.- BOTELLA, P et al. Atlas Nacional Provincial de Enfermedades Raras, 1999-2003. REPIER, 2006: 101-107.
- 5.- MARGOLLES, M et al. Mortalidad por enfermedades raras en Asturias, 1987-1999. REPIER, 2005: 26

Este proyecto ha sido financiado a cargo de los fondos para la cohesión territorial 2010 del Ministerio de Sanidad y Política Social que fueron aprobados en el CISNS, como apoyo a la implementación a la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

Informe realizado por Pedro Margolles, Lucía Paredes, Juan Antonio López
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo