

XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA EN ESPAÑA:

MUTACIONES, ASPECTOS CLÍNICOS Y

TERAPÉUTICOS

Tesis doctoral

Dra. Belén Pilo de la Fuente

Directores de tesis:

Dr. Adriano Jiménez-Escrig

Dra. María Jesús Sobrido Gómez

Alcalá de Henares, 2009

INTRODUCCIÓN

La xantomatosis cerebrotendinosa es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva producida por un déficit en la enzima mitocondrial estero 27-hidroxilasa (CYP27A1) descrita por van Bogaert y cols. en 1937. Esta enzima participa en la síntesis de ácidos biliares. Su deficiencia produce una reducción de la síntesis de ácido quenodeoxicólico (AQDC) y un aumento de su producto de oxidación, el colestanol, que se deposita en los diferentes tejidos, especialmente en el cerebro, los pulmones, el cristalino y los tendones.

Esta enfermedad se ha descrito con mayor frecuencia entre italianos, japoneses, judíos sefardíes y en el norte de África. Los estudios realizados por Leitersdorf y cols. entre judíos de origen marroquí y unos años más tarde por Lorincz y cols. entre americanos de origen europeo establecen una prevalencia aproximada de 3-5/100.000 habitantes.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con XCT suelen presentar una historia de diarrea crónica desde la infancia. En la tercera década de la vida cursan con cataratas bilaterales y xantomas tendinosos.

Posteriormente aparecen los síntomas neurológicos que pueden ser muy variados: ataxia, paraparesia, deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos, parkinsonismo, polineuropatía, epilepsia, etc.

El diagnóstico se puede realizar en base a la determinación en suero de los niveles de colestanol o en base al estudio genético mediante la secuenciación del gen *CYP27A1*.

En el año 1991, el equipo de Cali localizó el gen responsable de esta enfermedad en el brazo largo del cromosoma humano 2, en la región q35. Unos años más tarde, el equipo de Leitersdorf identificó su estructura. Este gen, que está formado por 9 exones y 8 intrones, codifica una proteína de 531 aminoácidos, formada por una secuencia señal de 33 aminoácidos y una enzima madura de 498 aminoácidos. Entre los residuos 351 y 365 se localiza la zona de unión a la adrenodoxina y entre los residuos 435 y 464 la de unión al hemo. Estas regiones permiten la interacción con los dos cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa), necesaria para el funcionamiento enzimático. Hasta el momento, se han descrito más de 50 mutaciones distintas que hacen que la enzima no sea funcional.

La tomografía computerizada (TC) craneal muestra la presencia de unas hipodensidades a nivel de los hemisferios cerebelosos. Los hallazgos de resonancia magnética (RM) craneal incluyen típicamente una hiperintensidad en la secuencia T₂ bilateral y simétrica de los núcleos dentados, sustancia blanca periventricular, ganglios de la base y tronco del encéfalo, así como una atrofia cortico-subcortical generalizada.

El tratamiento con AQDC, que inhibe la síntesis anómala de ácidos biliares es eficaz para corregir las alteraciones bioquímicas y según algunos autores enlentece la progresión de la enfermedad. Se suelen asociar inhibidores de la hidroximetilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Se han probado otros tratamientos, como la LDL-aféresis, el ácido ursodeoxicólico o la vitamina E, aunque con escasos resultados.

Fuera de descripciones de casos aislados, no se ha hecho anteriormente ninguna revisión amplia de esta enfermedad en nuestro país, carencia que ha sido el origen de esta tesis. A través de la colaboración entre los dos centros de referencia a nivel nacional para el diagnóstico genético de esta enfermedad (la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica de Santiago de Compostela y el Hospital Ramón y Cajal de Madrid) se han revisado las características clínicas, las pruebas complementarias, las mutaciones, el tratamiento recibido, así como la evolución de todos los casos de xantomatosis cerebrotendinosa diagnosticados desde el año 1995.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 25 pacientes de 19 familias (10 varones, 15 mujeres). Se encontró un mayor número de casos en la región noroeste del país, si bien la mayor accesibilidad al estudio genético en esta zona al encontrarse uno de los centros de referencia en Santiago de Compostela ha podido influir en este hallazgo.

Los síntomas de inicio más frecuentemente hallados fueron el retraso psicomotor (32%), la alteración de la marcha (24%) y las cataratas (20%). Estos hallazgos ponen en evidencia la necesidad de implicar a otros especialistas, como neuropediatras y oftalmólogos para lograr un diagnóstico precoz. Los signos/síntomas neurológicos más frecuentes fueron: piramidalismo (92%), ataxia (76%), polineuropatía (64%), trastornos psiquiátricos (60%) y deterioro cognitivo (52%). De forma global se encontraron dos subgrupos clínicos: la forma clásica (72%) en la que predomina la ataxia y una forma espinal (28%) que cursa fundamentalmente con paraparesia espástica. El 92% de los pacientes desarrollaron cataratas, mientras que tan sólo el 56% tenían xantomas tendinosos. Estos hallazgos ponen en evidencia que los xantomas, aunque den nombre a la enfermedad no son un signo constante y que por lo tanto su ausencia no debe en ningún caso excluir el diagnóstico.

En todos los pacientes en los que se determinaron los niveles de colestanol, éstos estaban muy por encima del rango de normalidad. No se encontró ninguna correlación entre estos niveles y el grado de discapacidad medido a través de la escala EDSS de Kurtzke. Tras la instauración del tratamiento con ácido quenodeoxicólico, los niveles descendieron de manera importante llegando a normalizarse en algunos casos, si bien esta normalización no siempre se acompañó de una estabilización clínica.

En los pacientes en los que se realizó una resonancia magnética (RM) craneal, se encontró una atrofia generalizada en el 61% de los casos, una afectación de los núcleos dentados en el 61% y de la vía piramidal en el 30% de los casos. El 22% de las RM craneales fueron normales.

Desde el punto de vista neurofisiológico, se realizó un electroneurograma en 18 pacientes, encontrándose una polineuropatía sensitivo motora de predominio desmielinizante en 7 de ellos (39%), de predominio axonal en 4 de ellos (22%) y mixta en 1 (6%).

Desde el punto de vista genético se encontraron 14 diferentes mutaciones (6 de tipo *missense*, 3 *nonsense*, 3 intrónicas y 2 deleciones) entre las 19 familias. La mutación p.R395C fue la más frecuentemente hallada (hasta casi en un tercio de los alelos), fundamentalmente en la región noroeste del

país, sugiriendo un efecto fundador. En el sur de España fue por el contrario más frecuente la mutación p.R405W. Tras la revisión de todas las mutaciones descritas en la literatura y unificación de la nomenclatura, se creó una base de datos por internet de acceso libre:

http://grenada.lumc.nl/LOVD2/ctx/home.php?select_db=CYP27A1.

De los 25 pacientes, 5 (20%) recibieron tratamiento con ácido quenodeoxicólico (AQDC) exclusivamente, 14 (56%) asociaron además una estatina y 5 (20%) además vitamina E. Un paciente (4%) recibió exclusivamente vitamina E.

De forma global, a pesar del tratamiento tan sólo se estabilizaron 6 de los 22 pacientes (27%) que realizaron un seguimiento. Los otros 16 (73%) siguieron progresando, falleciendo a lo largo del seguimiento 5 de ellos (23%). No se encontró ninguna diferencia en la evolución en función del tratamiento recibido.

La familia de uno de los fallecidos autorizó el estudio necrópsico. Desde el punto de vista macroscópico, se encontró un cerebro de 1210g, con una atrofia generalizada. Se observaron unos nódulos amarillentos en los plexos coroideos, núcleos dentados, mesencéfalo, *globus pallidus* y sustancia blanca periventricular. En los cortes microscópicos, estos acúmulos se correspondían con depósitos de cristales lipídicos, rodeados de áreas de inflamación crónica y depósitos extracelulares y perivasculares de material “*mielina-like*”.

CONCLUSIONES

Esta es la única serie de xantomatosis cerebrotendinosa de ámbito nacional, que tengamos constancia. Se ha encontrado un área de alta prevalencia en la región noroeste. La mayor frecuencia de la mutación p.R395C sugiere un posible efecto fundador. El síntoma de inicio más frecuentemente encontrado fue el retraso psicomotor, por lo que es necesario implicar a los neuropediatras en su diagnóstico. De forma global se encontraron dos subgrupos clínicos: la forma clásica con ataxia como síntoma predominante y la forma espinal que cursa con paraparesia espástica. La presencia de hendiduras de cristales lipídicos y la enorme pérdida neuronal ponen en duda que una vez establecida la enfermedad pueda ser reversible. El ácido quenodeoxicólico a pesar de que mejora los niveles de colestanol no detiene la progresión de la enfermedad. Se plantea pues la importancia de un diagnóstico y un tratamiento precoz, antes de que los cambios anatómo-patológicos se produzcan.