

**PREMIO  
ALBERTO RÁBANO  
2009**



*Fundación Romanillos*



UNIVERSIDAD ALCALÁ DE HENARES  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

# XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA EN ESPAÑA: MUTACIONES, ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS

Tesis doctoral

**BELÉN PILO DE LA FUENTE**

**DIRECTORES:**

**Dr. ADRIANO JIMÉNEZ ESCRIG**

**Dra. MARIA JESÚS SOBRIDO GÓMEZ**

# Revisión histórica

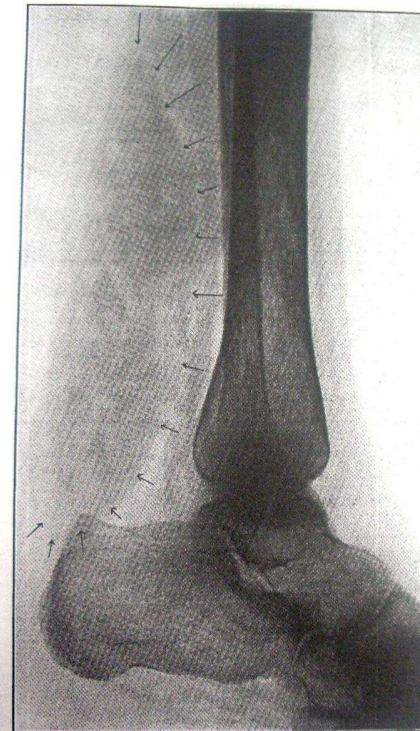
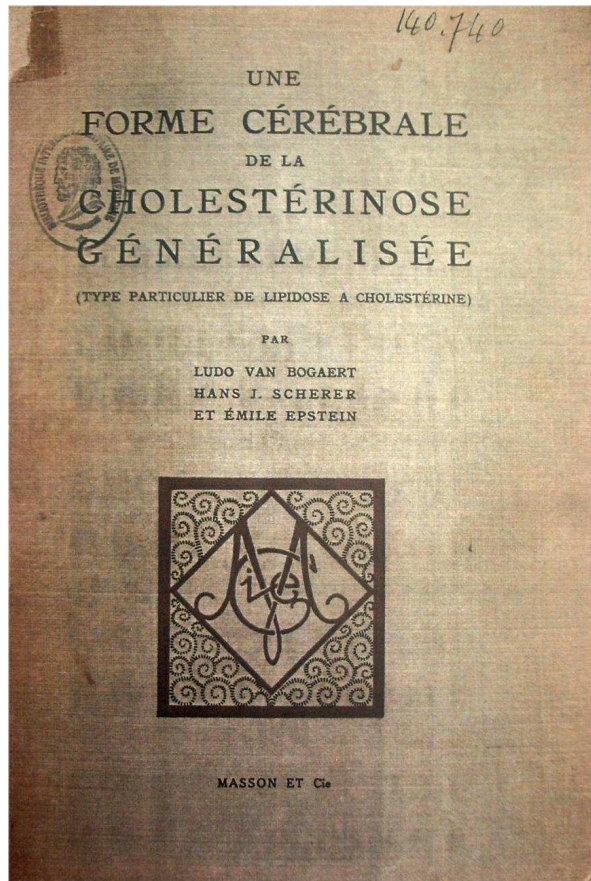


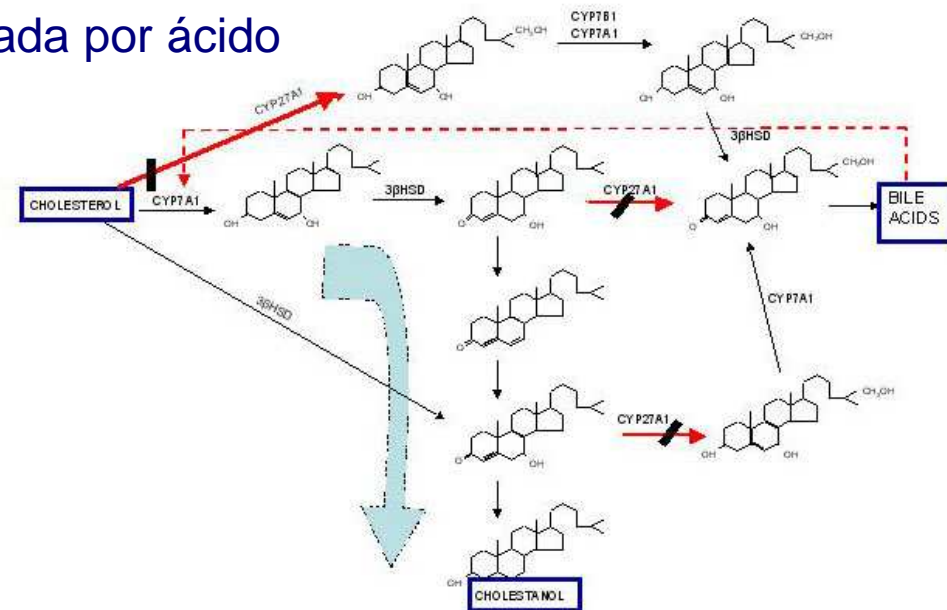
FIG. 1. — Tumeur à cholestérine du tendon d'Achille.

[25]

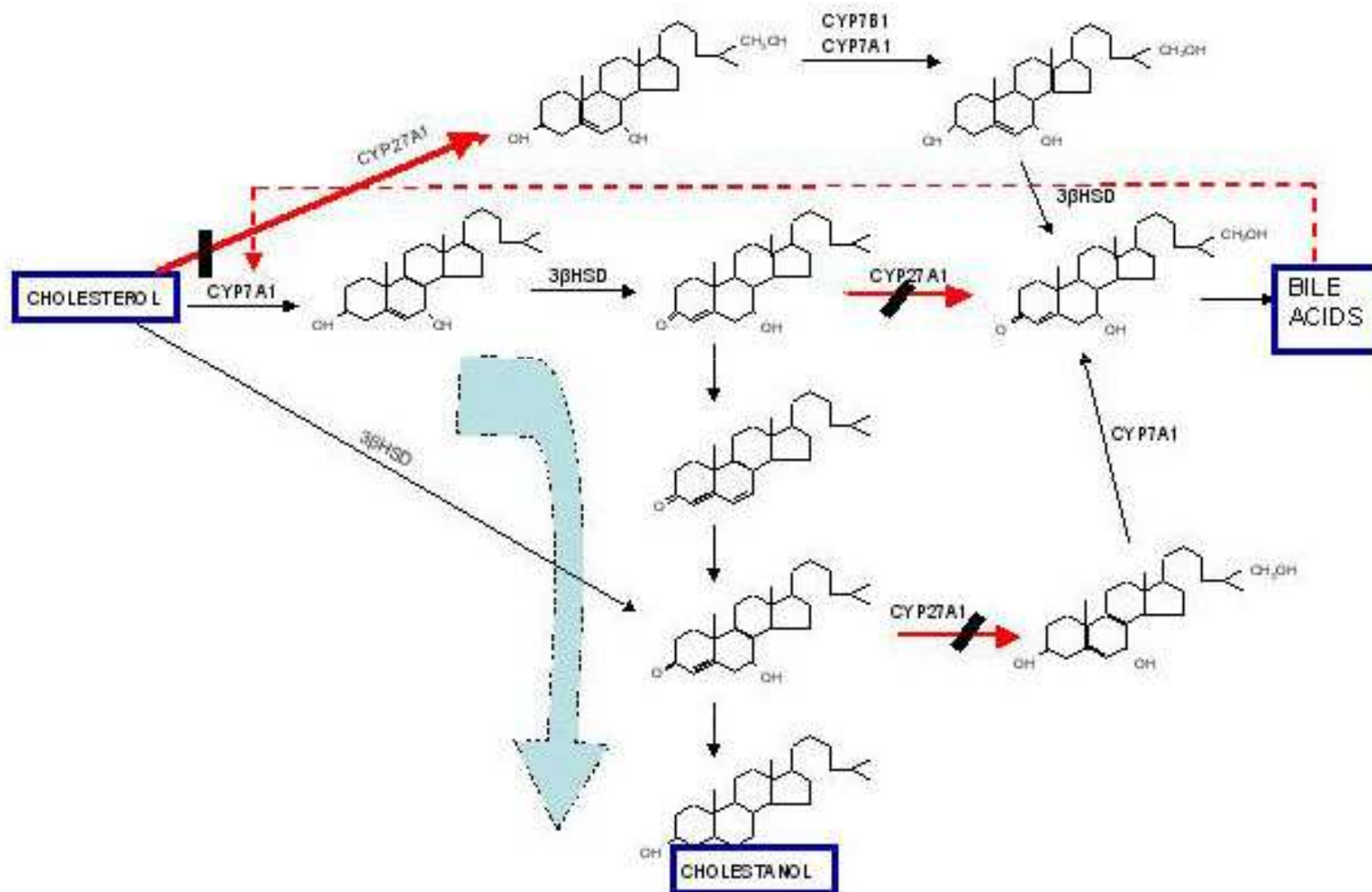
Descripción inicial de la XCT por Van Bogaert y cols. en 1937.  
Cortesía de la *Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine*  
(BIUM), Paris.

# Etiopatogenia

- Enfermedad hereditaria autosómica recesiva
- Mutación gen *CYP27A1* (*27 $\alpha$ -hidroxilasa*)
- Déficit 27-hidroxilación del colesterol
  - Alteración en la formación de ácidos biliares
    - Ausencia de ácido cólico
    - Formación de colestanol
  - Alteración en la hidroxilación del colestalciferol
    - Déficit de vitamina D
  - Ausencia de inhibición generada por ácido cólico sobre  $7\alpha$ -hidroxilasa
    - Aumento del colestanol



# Etiopatogenia





# Epidemiología

- Mayores descripciones en algunas poblaciones:
  - Japón
  - Italia
  - Norte de África
  - Judíos sefardíes
- Prevalencia estimada
  - Leitersdorf y cols. (1993): 4/100.000 (judíos, origen marroquí)
  - Lorincz y cols. (2005): 3-5/100.000 (americanos, origen europeo)

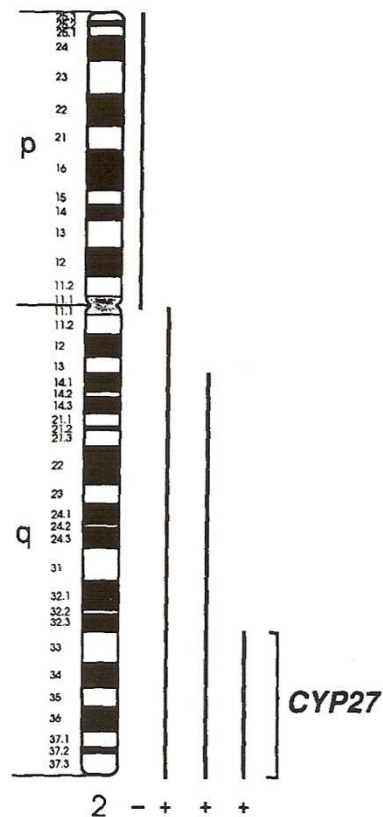


# Clínica

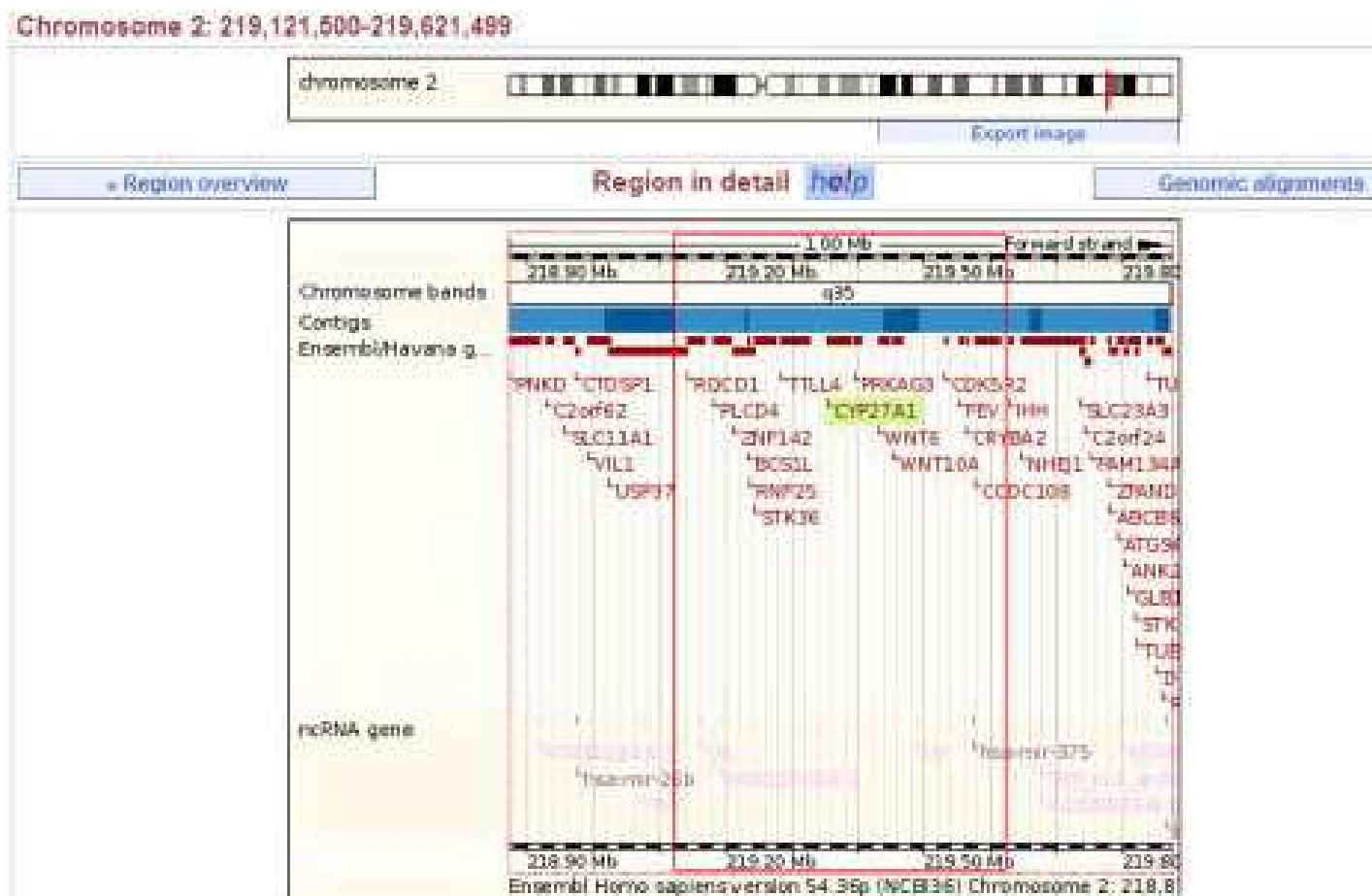
- Diarrea crónica (infancia)
- Cataratas precoces (2ª década)
- Síntomas neurológicos (2ª-3ª década)
  - Ataxia
  - Piramidalismo
  - Polineuropatía
  - Deterioro cognitivo
  - Alteraciones psiquiátricas
  - Epilepsia
  - Parkinsonismo
- Xantomas tendinosos
- Otras: osteoporosis, cardiopatía isquémica

# Genética I

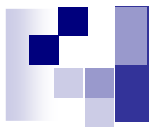
Mapa regional de la localización del gen *CYP27A1* en el brazo largo del cromosoma humano 2, región q35



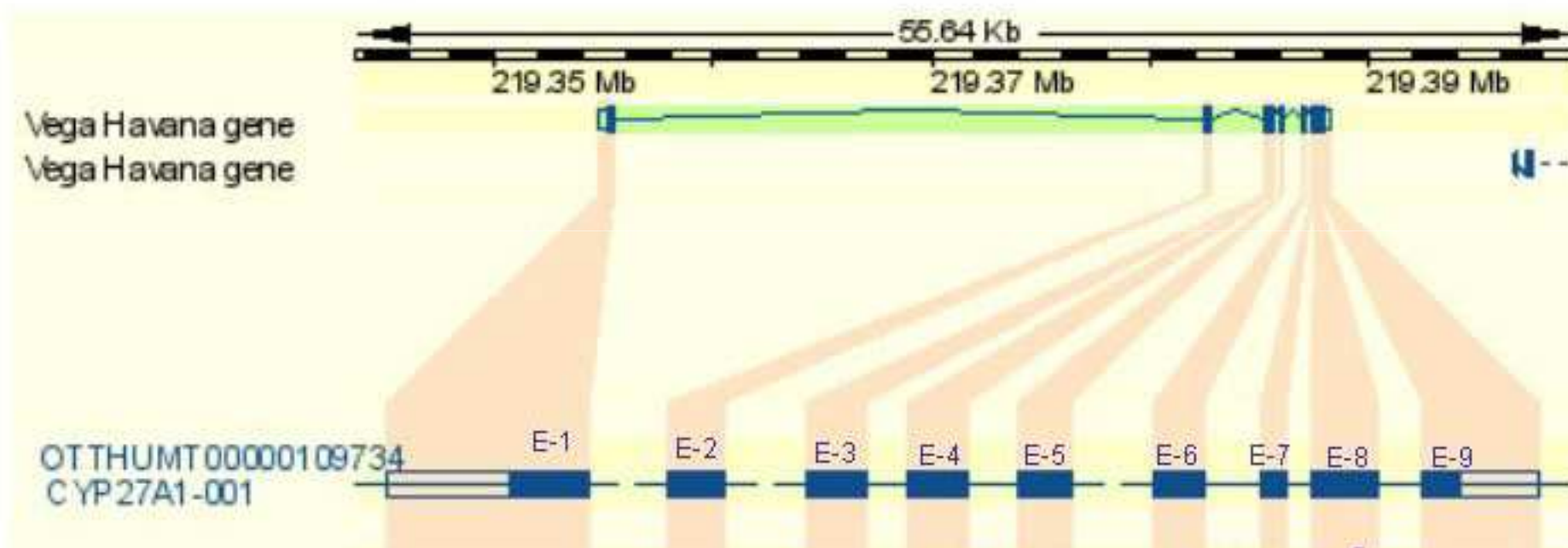
Cali y cols., 1991





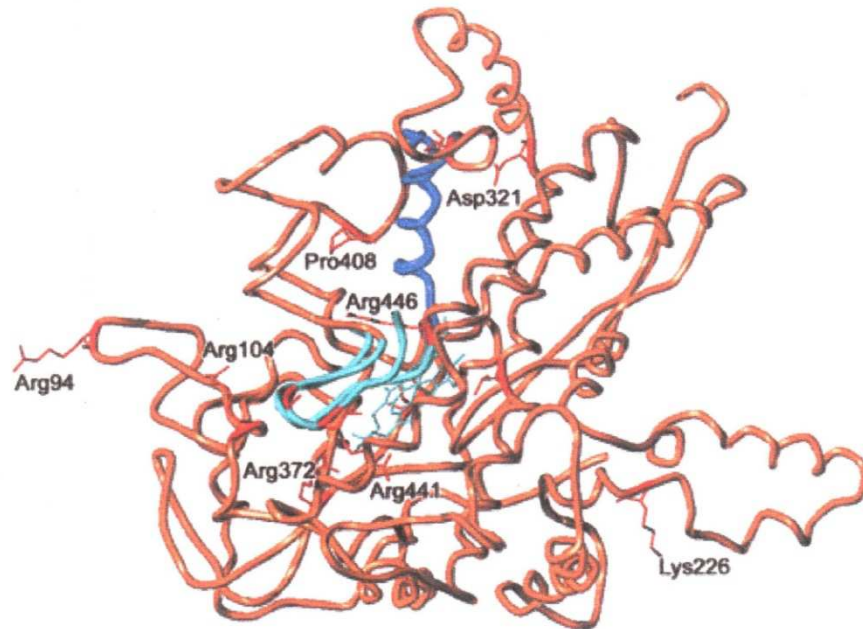


# Genética II



Leitersdorf y cols., 1993

# Genética III



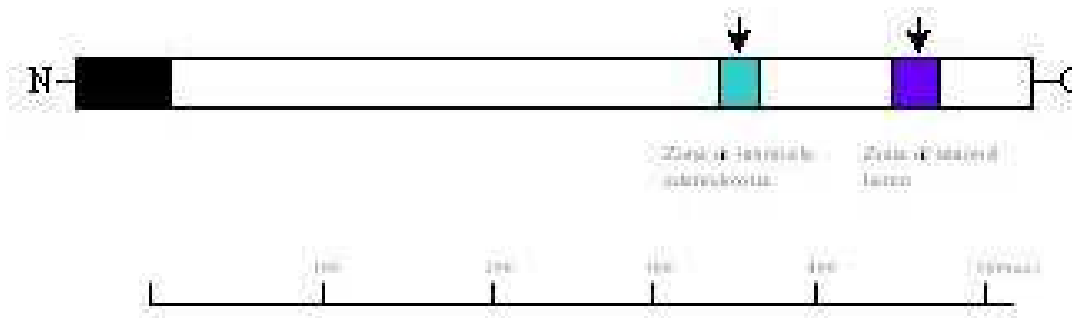
Modelo estructural y mapeo de algunas mutaciones *missense* del *CYP27A1*.

Rojo: zonas de las mutaciones *missense*.

Azul: zona de unión a adrenodoxina (residuos 351-365).

Morado: zona de unión al hemo (residuos 435-464)

(según Lee y cols.)

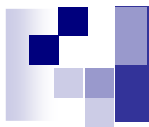


Proteína de 531 aminoácidos  
(secuencia señal 33 aa  
+ enzima madura 498aa)



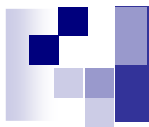
# Genética IV

Localización	Mutación	Citación
Exón 1	-c.5-6 ins C -c.11-21 del TGGGCTGCGC	Segev y cols., 1995 Lee y cols., 2001
Exón 2	-c.305 del C -c.355 del C -c.366 C→A (p.G122G) -c.379 C→T (p.R127W) -c.380 G→A (p.R127Q) -c.399 G→A (p.W133X) -c.409 C→T (p.R137W) -c.433 G→A (p.G145R) -c.434 G→A (p.G145E) -c.435 G→T (p.G145G) -c.438 G→A (p.P146P)	Wang y cols., 2006 Leitersdorf y cols., 1994 Kato y cols., 2003 Verrips y cols., 1999 Watts y cols., 1996 Lee y cols., 2001 Nakashima y cols., 1994 Federico y cols., 2006 Lamon-Fava y cols., 2002 Chen y cols., 1998 Lamon-Fava y cols., 2002
Intrón 2	-c.446 + 1 G→A	Verrips y cols., 2000
Exón 3	-c.475 C→T (p.Q159X) -c.525/526 del G -c.583 G→T (p.E195X) -c.646 G→C (p.A216P)	Verrips y cols., 1996 Verrips y cols., 1996 Wakamatsu y cols., 1999 Garuti y cols., 1996
Exón 4	-c.691 C→T (p.R231X) -c.745 C→T (p.R249X) -c.752 C→A (p.S251X) -c.776 A→G (p.K259R) -c.779 G→A (p.W260X) -c.808 C→T (p.R270X) -c.819 delT	Garuti y cols., 1997 Verrips y cols., 2000 Federico y cols., 2006 Verrips y cols., 2000 Verrips y cols., 2000 Ahmed y cols., 1997 Leitersdorf y cols., 1993



# Genética V

Localización	Mutación	Citación
Intrón 4	-c.844 +1 G→A -c.845 -1G→A	Verrips y cols., 1997 Leitersdorf y cols., 1993
Exón 5	-c.850 A→T (p.K284X) -c.852 G→A (p.K284K) -c.944-948 del TGGCC -c.1016 C→T (p.T339M)	Meiner y cols., 1994 Leitersdorf y cols., 1993 Lamon-Fava y cols., 2000 Brautbar y cols., 1983
Exón 6	-c.1061 A→G (p.D354G) -c.1151 C→T (p.P384L) -c.1180-1181 del CT -c.1183 C→T (p.R395C) -c.1183 C→A (p.R395S) -c.1184 G→A (p.R395H)	Verrips y cols., 2000 Verrips y cols., 2000 Lee y cols., 2001 Harlan y cols., 1968 Chen y cols., 1998 Chen y cols., 1996
Intrón 6	-c.1184+1Gg→A -c.1185-1G→T - del 1,9 kb (Del exon 7-9)	Garuti y cols., 1997 Mak y cols., 2004 Garuti y cols., 1996
Exón 7	-c.1202 C→G (p.P401R) -c.1209 C→G (p.N403K) -c.1213 C→T (p.R405W) -c.1213 C→G (p.R405G) -c.1214 G→A (p.R405Q) -c.1222 G→T (p.E408X)	Okuyama y cols., 1996 Castelnovo y cols., 2003 Verrips y cols., 2000 Gupta y cols., 2007 Chen y cols., 1997 Von Bahr y cols., 2005



# Genética VI

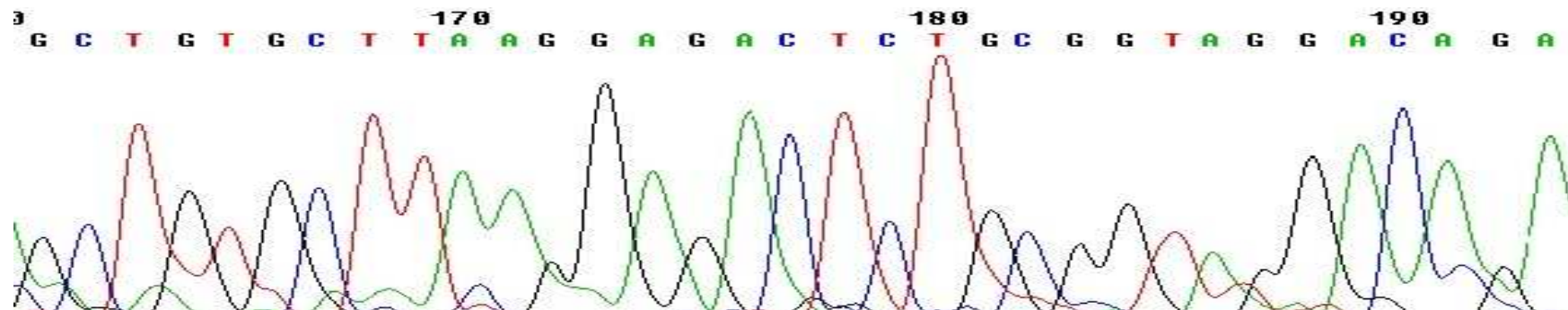
Localización	Mutación	Citación
Intrón 7	-c.1263+1G→A -c.1263+5G→T -c.1264-1G→A	Garuti y cols., 1996 Garuti y cols., 1997 Garuti y cols., 1997
Exón 8	-c.1321 C→T (p.P441S) -c.1381 C→T (p.Q461X) -c.1415 G→C (p.G472A) -c.1420 C→T (p.R474W) -c.1420 C→G (p.R474G) -c.1421 G→A (p.R474Q) -c.1434C→A (p.G478G) -c.1435 C→A (p.R479S) -c.1435 C→G (p.R479G) -c.1435 C→T (p.R479C)	Lee y cols., 2001 Lee y cols., 2001 Verrips y cols., 2000 Kim y cols., 1994 Gupta y cols., 2007 Kim y cols., 1994 Hansson y cols., 2007 Hansson y cols., 2007 Guyant-Marechal y cols., 2005 Cali y cols., 1991

# Diagnóstico

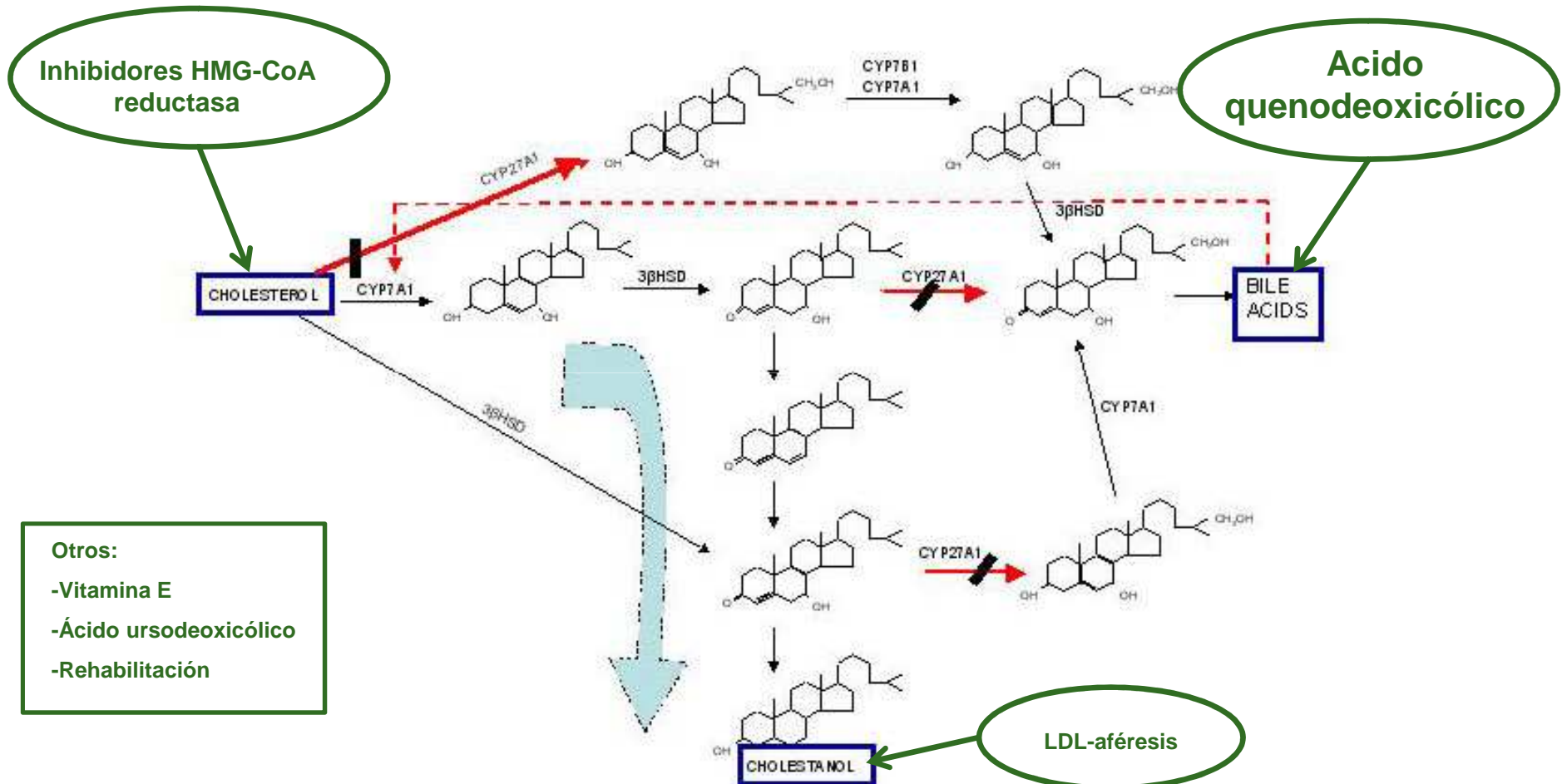
- Elevación niveles colestanol en suero

VALORES DE REFERENCIA:		Controles	Pacientes con Xantomatosis
		neonatos y adultos	Cerebro-Tendinosa:
COLESTEROL		1.7 - 6.6	3.2 - 4.8 mmol/L
COLESTANOL		2.0 - 12.6	36 - 102 $\mu$ mol/L
COLESTANOL/COLESTEROL		0.02 - 0.26	1.1 - 2.8 %

- Estudio genético (secuenciación del gen *CYP27A1*)



# Tratamiento

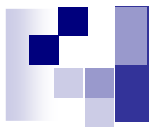




# La XCT en España en el año 2003

- **Tan sólo una serie extensa publicada en la literatura (Verrips y cols., Brain 2000).**
- **Conocimiento de la enfermedad:**
  - Ataxia como síntoma fundamental**
  - RM con afectación de núcleos dentados**
  - Existencia de tratamiento “eficaz”**
- **Ausencia de registros nacionales.**
- **En España:**
  - 6 familias diagnosticadas en el Hospital Ramón y Cajal**
  - 5 familias diagnosticadas en Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y Proteómica**





# Metodología

## CRITERIO INCLUSIÓN:

**Pacientes diagnosticados de xantomatosis cerebrotendinosa en los dos centros de referencia en España para su estudio genético entre los años 1995 y 2008**

**HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL  
(MADRID)**

**FUNDACIÓN PÚBLICA GALEGA  
DE MEDICINA XENÓMICA  
(SANTIAGO DE COMPOSTELA)**

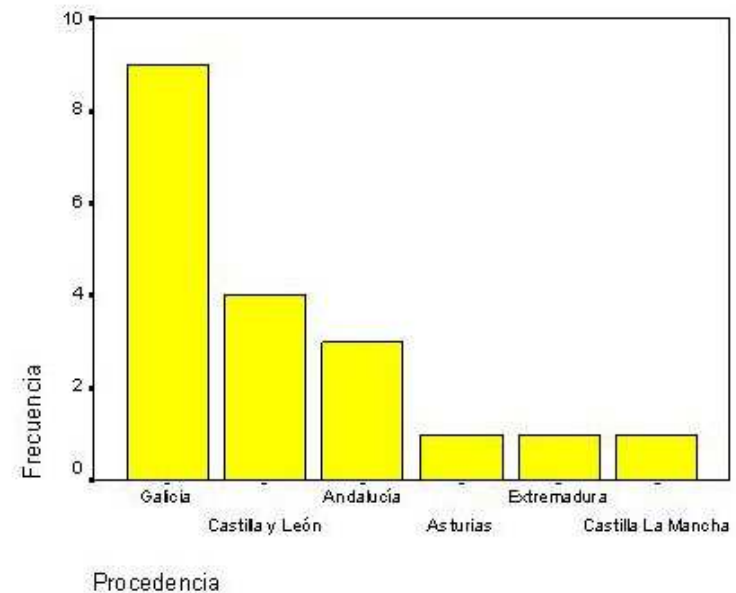
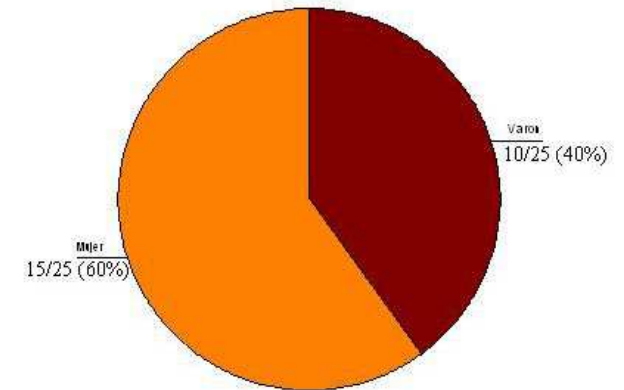
**XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA**

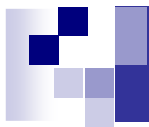
**REVISIÓN  
RETROSPECTIVA DE LAS  
HISTORIAS CLÍNICAS Y/O  
DE LOS PACIENTES**

Aprobado por el Comité Ético  
del Hospital Ramón y Cajal

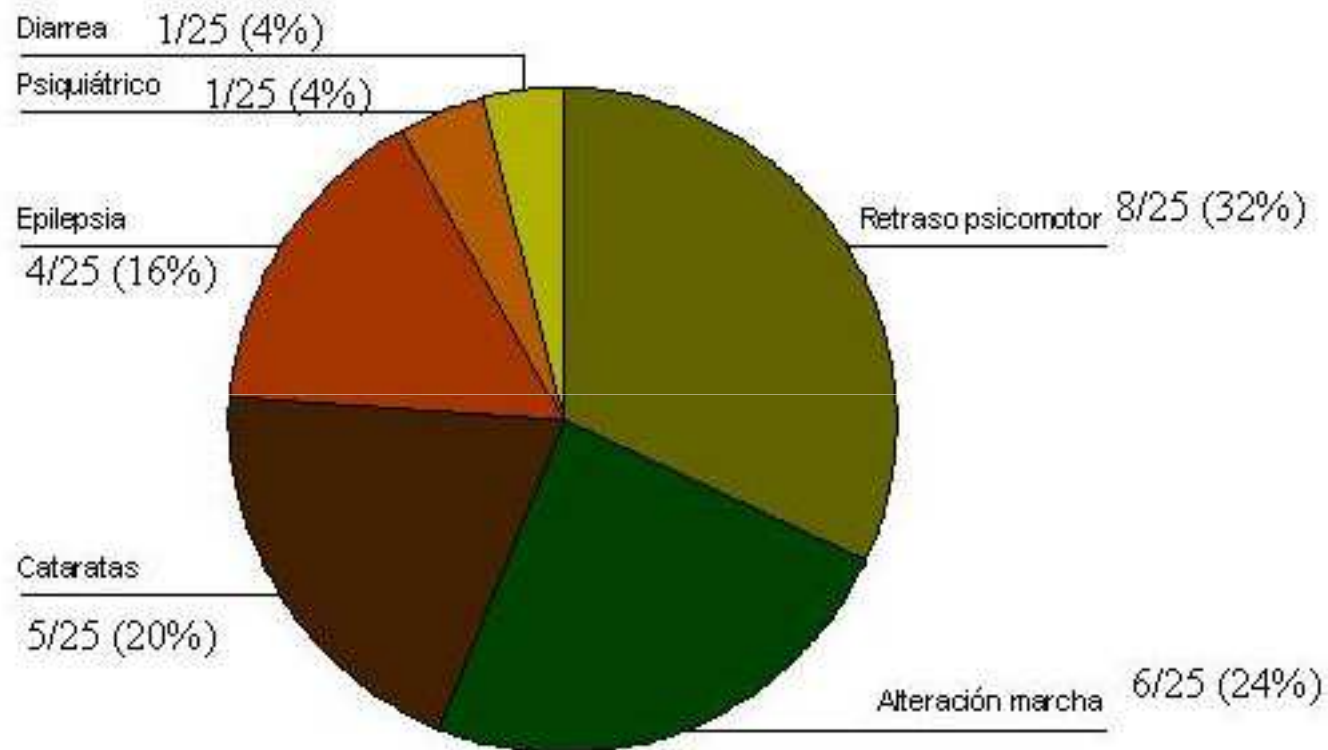
# Datos epidemiológicos

25 pacientes (19 familias) diagnosticados en España  
entre 1995 y 2008





# Datos clínicos I



Síntomas de inicio

# Datos clínicos II

## Frecuencias de los principales síntomas/signos neurológicos

Síntoma/signo	Frecuencia
Piramidalismo	23/25 (92%)
Ataxia	19/25 (76%)
Polineuropatía	16/25 (64%)
Trastorno psiquiátrico	15/25 (60%)
Demencia	13/25 (52%)
Retraso psicomotor	12/25 (48%)
Epilepsia	8/25 (32%)
Parkinsonismo	4/25 (16%)
Miopatía	0/25 (0%)

7/25 (28%) forma espinal

18/25 (72%) forma clásica

## Frecuencias de otros síntomas/signos

- Cataratas: 23/25 (92%)
- Diarrea: 11/25 (44%)
- Xantomas: 14/25 (56%)



# Publicaciones clínicas

## XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA EN ESPAÑA

B. Pilo<sup>1</sup>, P. Simal<sup>1</sup>, A. López de Munain<sup>2</sup>, J. Duarte<sup>3</sup>,  
A. Ares<sup>4</sup>, I. González Castañón<sup>5</sup>, J. Ramírez<sup>5</sup>, I. Casado<sup>5</sup>,  
A. Molina<sup>6</sup>, A. Jiménez Escrig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Donostia.

<sup>3</sup>Hospital General de Segovia. <sup>4</sup>Hospital de León.

<sup>5</sup>Hospital San Pedro de Alcántara.

<sup>6</sup>Hospital Doce de Octubre. Madrid

Neurología 2005;20(9):435-528

**LVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología  
Noviembre del 2005**

## Survival and long-term functional outcome in cerebrotendinous xanthomatosis

B. Pilo<sup>1</sup>, J. Duarte<sup>2</sup>, F. Grandas<sup>3</sup>, A. Lopez de Munain<sup>4</sup>,  
J. Macarrón<sup>5</sup>, M. Moya<sup>6</sup>, A. Ares<sup>7</sup>, M.J. Sobrido<sup>8</sup>,  
A. Jimenez-Escrig<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Sureste, Arganda del Rey, <sup>2</sup>Hospital General Yague,

Burgos, <sup>3</sup>Hospital de la Línea de la Concepcion, la Línea de la

Concepcion, <sup>4</sup>Hospital de Leon, <sup>5</sup>Hospital de Segovia, Segovia,

<sup>6</sup>Hospital Gregorio Marañon, Madrid, <sup>7</sup>Hospital de San Sebastian,

San Sebastian, <sup>8</sup>Hospital de Santiago de Compostela, <sup>9</sup>Hospital  
Ramon Y Cajal, Madrid, Spain

© 2008 EFNS *European Journal of Neurology* 15 (Suppl. 3), 32-220

**12<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies  
Madrid, 23-26 Agosto del 2008**

## Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain

B. Pilo<sup>1</sup>, M.J. Sobrido<sup>2</sup>, J. Gonzalez Martin-Moro<sup>3</sup>,

F. Barrero<sup>4</sup>, M. Lustres<sup>5</sup>, C. Navarro<sup>6</sup>, J. Pardo<sup>7</sup>,

M. Arias<sup>7</sup>, A. Jimenez Escrig<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Neurology, Hospital del Sureste, Madrid, <sup>2</sup>Neurology,

Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago

de Compostela, <sup>3</sup>Ophthalmology, Hospital del Henares,

Madrid, <sup>4</sup>Neurology, Hospital Universitario San Cecilio,

Granada, <sup>5</sup>Neurology, Complejo Hospitalario de Orense,

Orense, <sup>6</sup>Pathology, Hospital Meixoeiro, Vigo, <sup>7</sup>Neurology,

Hospital de Santiago de Compostela, Santiago de

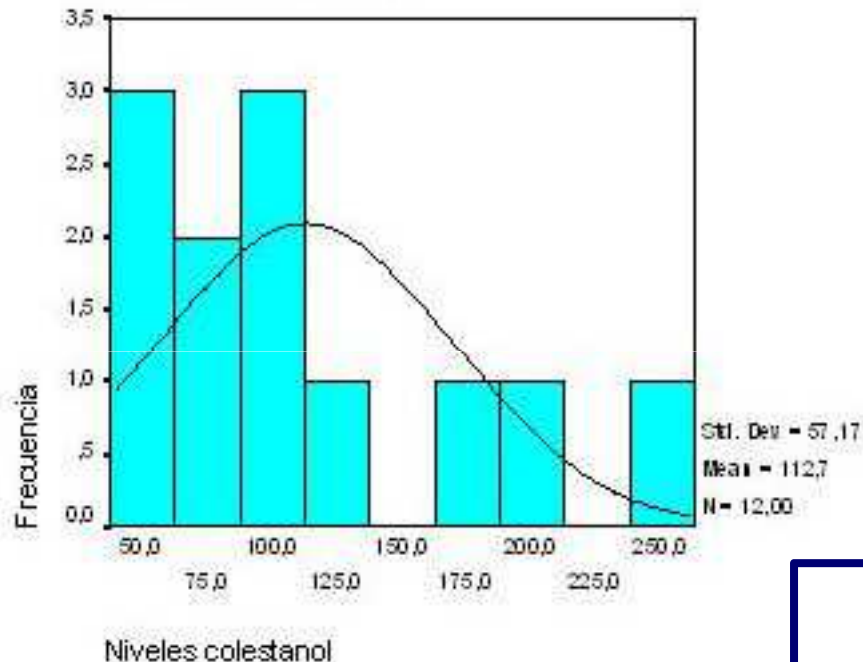
Compostela, <sup>8</sup>Neurology, Hospital Ramon y Cajal, Madrid,

Spain

© 2009 EFNS *European Journal of Neurology* 16 (Suppl. 3), 55-334

**13<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies  
Florenca, 12-15 Septiembre del 2009**

# Pruebas complementarias I



## Niveles de colestanol

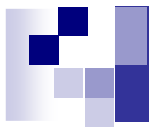
➤ Niveles de colestanol no se correlacionan con situación funcional

➤ Normalización de niveles no siempre se acompaña de estabilización clínica

### UTILIDAD DE LOS NIVELES DE COLESTANOL EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA

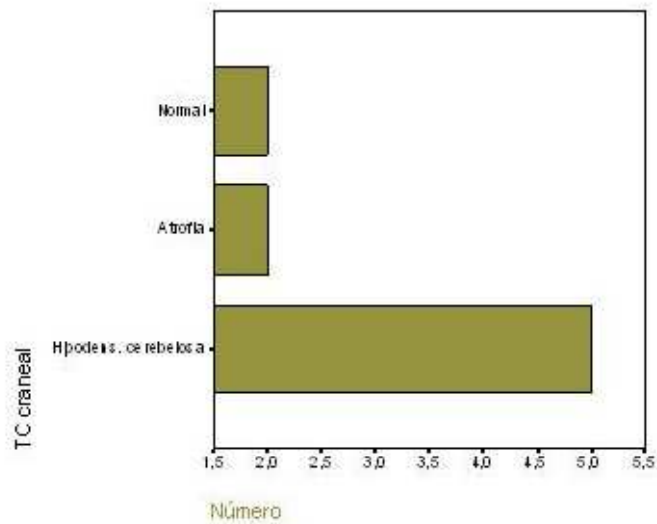
Belen Pilo, M.D, Ph.D.; María Jesús Sobrido, M.D., Ph.D.; Marisa Giros, M.D.; Lidia Pozo, M.D.; Mercedes Lustres, M.D.; Francisco Barrero, M.D., Ph.D.; Jesús Macarrón, M.D.; Manuel Díaz, M.D.; Adriano Jiménez-Escrig, M.D., Ph.D.

Neurología.  
En prensa.

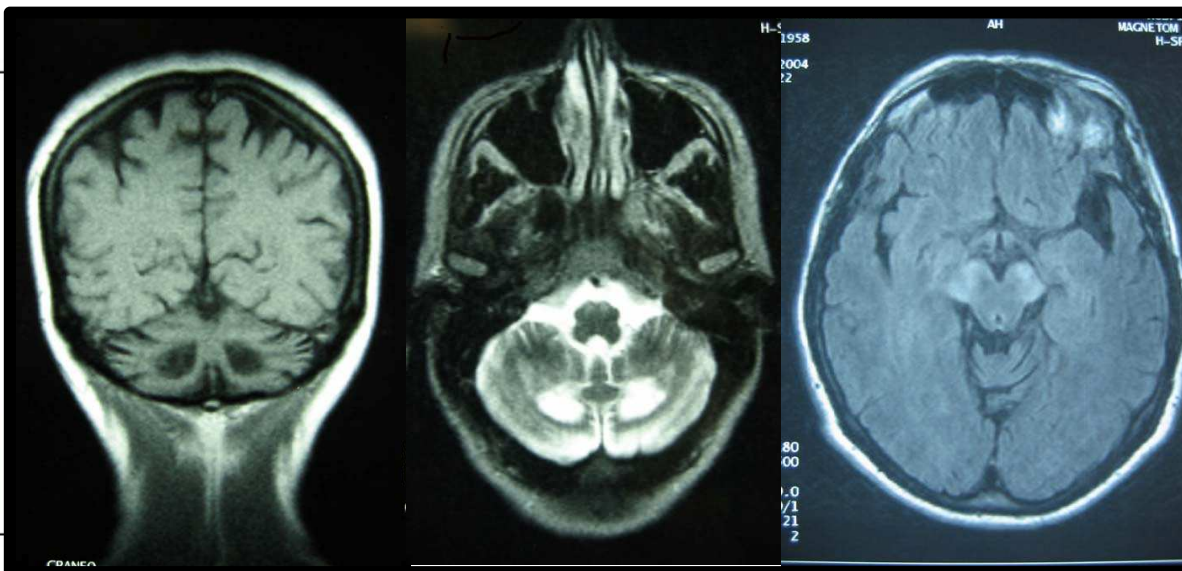
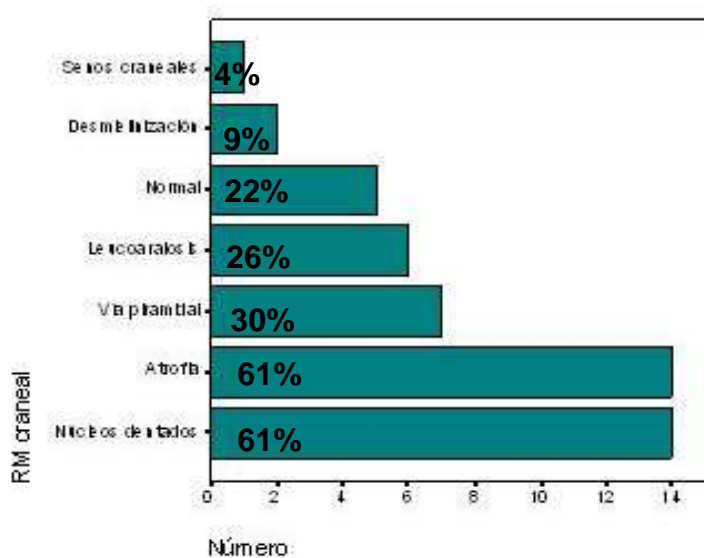


# Pruebas complementarias II

## TC CRANEAL



## RM CRANEAL



## Pruebas complementarias III



### **RADIOGRAFÍA TOBILLOS**

Realizada en 2 pacientes:

- 1 normal
- 1 aumento de partes blandas



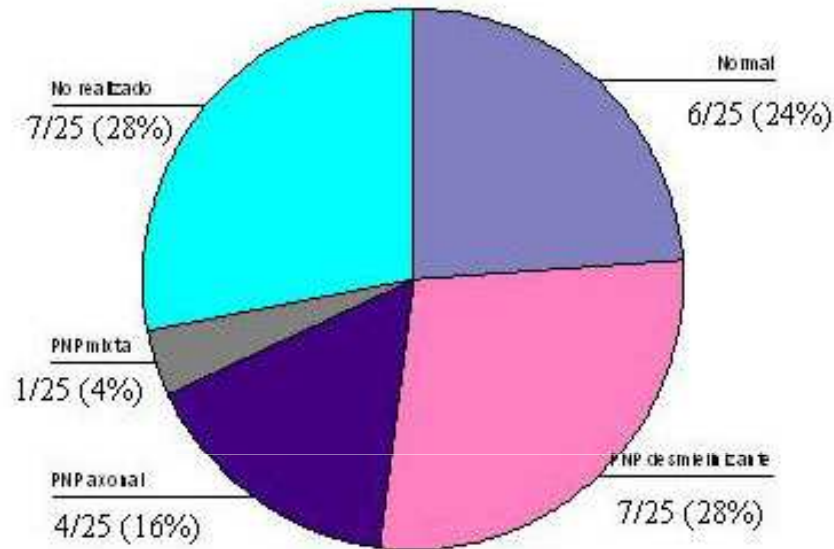
### **RM TENDONES**

Realizada en 5 pacientes:

- 5/5 (100%): engrosamiento fusiforme unión músculo-tendinosa de intensidad heterogénea)



# Electroneurograma



## NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY IN CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS

BELEN PILO, MD, PhD,<sup>1</sup> GEMA DE BLAS, MD, PhD,<sup>2</sup> MARIA JESUS SOBRIDO, MD, PhD,<sup>3</sup> CARMEN NAVARRO, MD, PhD,<sup>4</sup> FRANCISCO GRANDAS, MD, PhD,<sup>5</sup> FRANCISCO J. BARRERO, MD, PhD,<sup>6</sup> MIGUEL ANGEL MOYA, MD,<sup>7</sup> and ADRIANO JIMENEZ-ESCRIG, MD, PhD<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Neurology Division, Hospital del Sureste, c/ Ronda del Sur s/n, 28500 Madrid, Spain

<sup>2</sup>Neurophysiology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Fundacion Publica Galega de Medicina Xenomica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>4</sup>Pathology Department, Hospital Meixoeiro, Vigo, Spain

<sup>5</sup>Neurology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

<sup>6</sup>Neurology Department, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain

<sup>7</sup>Neurology Division, Hospital Puerta del Mar, Cadiz, Spain

<sup>8</sup>Neurology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain

# Anatomía patológica

Síntomas neurológicos	ANATOMÍA PATOLÓGICA:		Referencia	
	Descripción macroscópica	Hallazgos microscópicos	Localización	
Retraso psicomotor, alteraciones neuropsiquiátricas, síntomas cerebelosos	PC 900 g. Atrofia cerebelosa <b>Tejido amarillento</b> en cerebelo y <b>plexos coroideos</b>	<b>Macrófagos cargados de lípidos</b> , astrogliosis, células espumosas, <b>cristales lipídicos</b> Tejido fibroso, <b>células gigantes multinucleadas</b>	Tálamo, hipotálamo, cuerpos mamilares, cuerpo estriado, núcleo caudado, <i>claustrum</i> , <i>nervios ópticos</i> , <i>tronco</i> , <i>cerebelo</i> , <i>médula espinal</i>  Cerebelo	Soffer y cols.
Síntomas piramidales y cerebelosos, deterioro cognitivo	PC 1255 g.  Lesiones simétricas en <b>mesencéfalo</b> , <b>núcleos dentados</b> , <b>globus pallidus</b> y <b>cápsula interna</b>	<b>Pérdida neuronal</b> , astrocitosis  Desmielinización, <b>macrófagos espumosos</b> , <b>cristales lipídicos</b> , fibrosis  <b>Material mielina-like</b> ,	Núcleo dentado, corteza cerebelosa, <i>globus pallidus</i> , <i>olivas inferiores</i> , <i>sustancia negra</i>  Sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos, pedúnculos cerebrales, tractos ópticos, cápsula interna, protuberancia  Núcleo dentado, corteza cerebelosa	Barkhof y cols.
Disartria y ataxia	<b>Plexo coroideo con depósitos amarillentos</b>	Desmielinización, <b>macrófagos espumosos</b> , espacios <i>cleft-like</i> y <i>quísticos</i>	Sustancia blanca cerebelosa, tractos piramidales y tálamo	Sperhake y cols.
Deterioro cognitivo y de la marcha	PC 1230 g. <b>Tejido amarillento</b> en <b>sustancia blanca cerebral</b> y <b>cerebelosa</b>	Desmielinización, <b>macrófagos espumosos</b> en espacios <i>cleft-like</i> y <i>quísticos</i> <b>Cristales lipídicos</b> , fibrosis	Sustancia blanca cerebral, especialmente en tálamo, hipotálamo, núcleo caudado y cerebelo.  Corteza cerebral, arterias cerebrales	Kato y cols.
Deterioro cognitivo, síntomas cerebelosos, tetraespasticidad y atrofia papilar	PC 1460 g. <b>Color amarillento</b> en <b>globus pallidus</b> , <b>cruz cerebro y sustancia blanca cerebelosa</b>	<b>Células espumosas</b> , desmielinización  <b>Cristales</b> <b>Pérdida neuronal</b> y gliosis	Sustancia blanca subcortical, núcleo caudado, putamen, cápsula interna, cerebelo, cruz cerebro, <i>medulla oblongata</i> y <i>médula espinal</i>  Sustancia blanca cerebelosa Cerebelo, tronco, médula espinal	Isenhardt y cols.

# Estudio necrópsico I

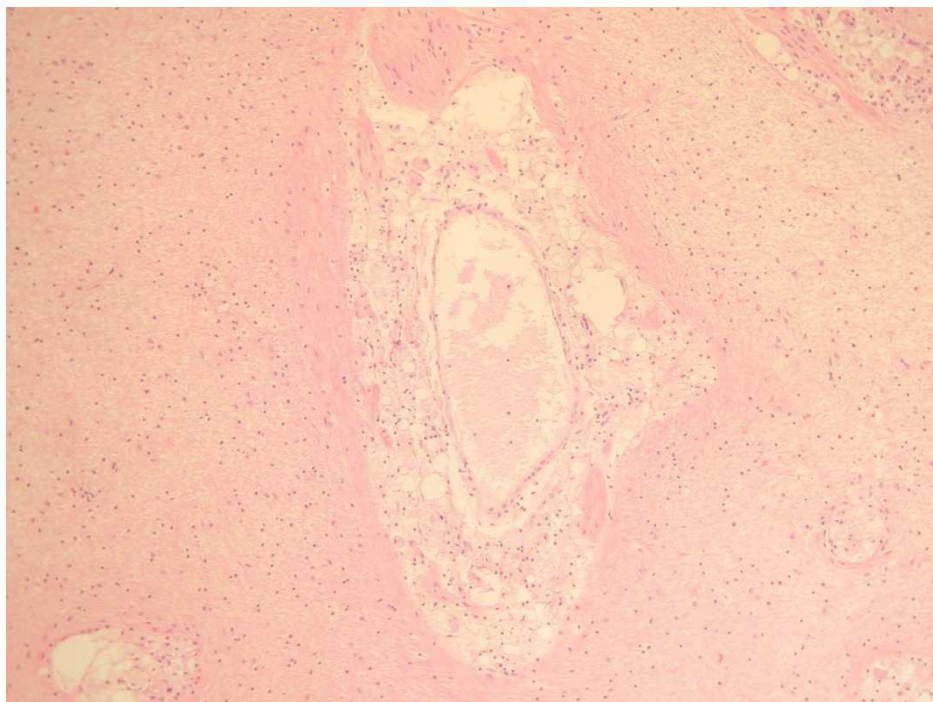


- Hallazgos macroscópicos:
  - Peso: 1210g
  - Atrofia generalizada
  - Nódulos amarillentos en plexos coroideos, núcleos dentados, mesencéfalo, *globus pallidus* y sustancia blanca periventricular

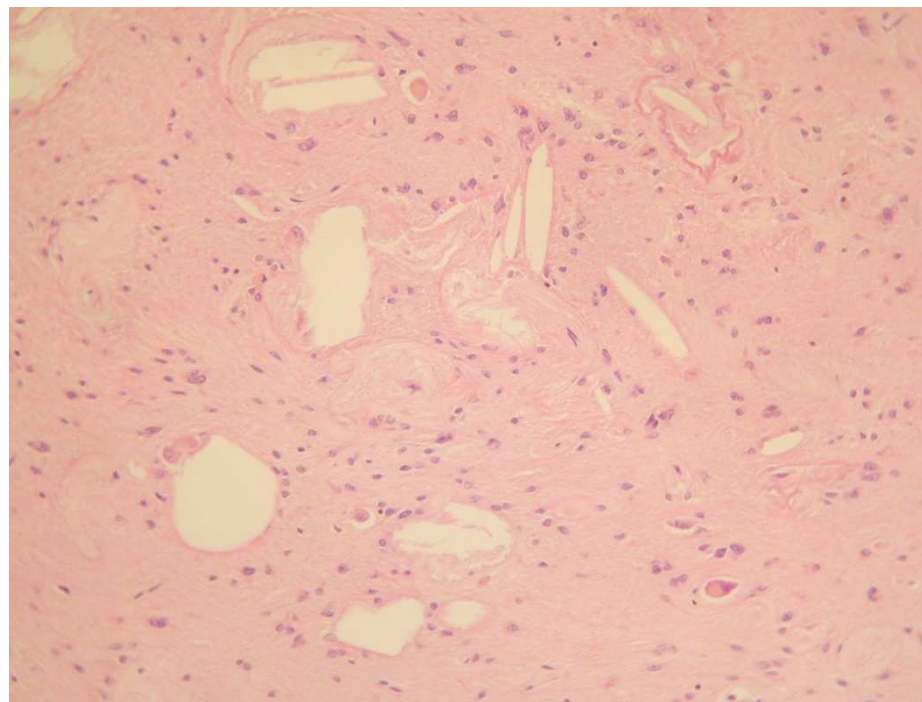


## Estudio necrópsico II

### HALLAZGOS MICROSCÓPICOS



HE, 40x, acúmulo perivascular de histiocitos espumosos



HE, 100x, depósitos extracelulares y perivasculares de material "mielina-like" y áreas de inflamación crónica rodeando hendiduras de cristales de lípidos

# Estudio necrópsico III

XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA: DESCRIPCIÓN  
POST MÓRTEM DE LA PATOLOGÍA CEREBRAL

B. Pilo<sup>1</sup>, I. Ruiz<sup>2</sup>, A. Jiménez<sup>1</sup>, A. López de Munain<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Donostia

Neurología 2006;21(9):455-550

*LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología  
Noviembre del 2006*

J Neurol (2008) 255:839-842  
DOI 10.1007/s00415-008-0729-6

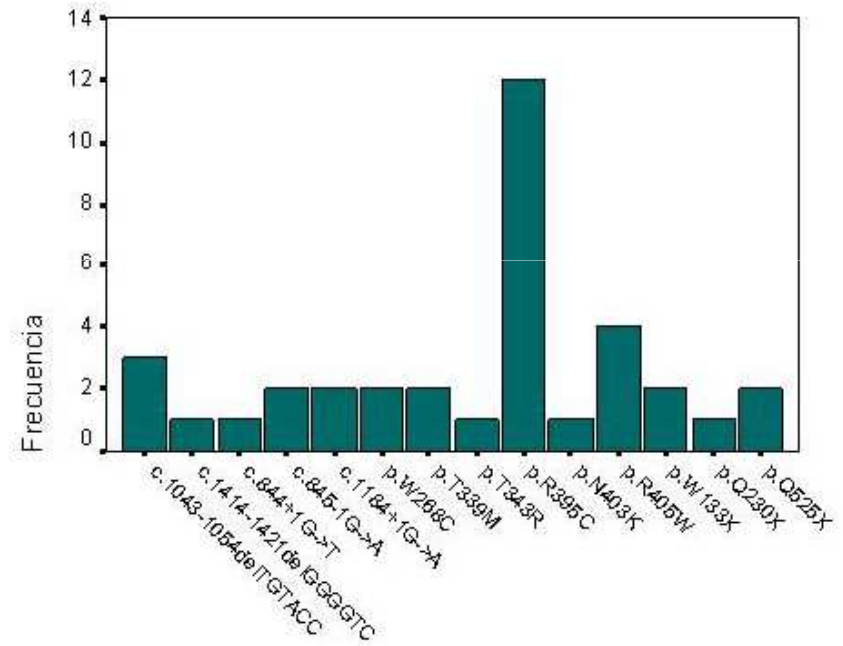
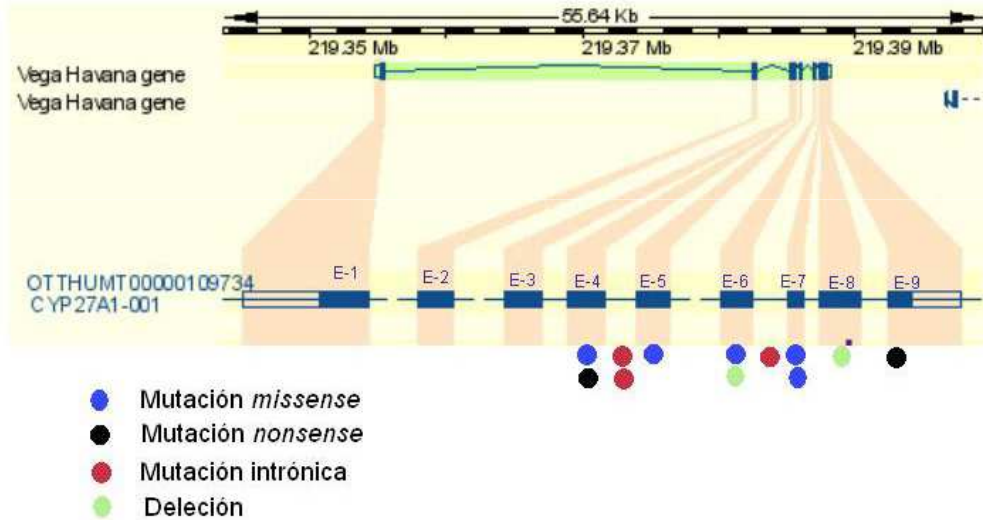
ORIGINAL COMMUNICATION

B. Pilo de la Fuente  
I. Ruiz  
A. Lopez de Munain  
A. Jimenez-Escrig

**Cerebrotendinous xanthomatosis:  
Neuropathological findings**



# Mutaciones I



Mutaciones



## Mutaciones II

Tipo	Localización	Mutación	Frecuencia	Porcentaje
Deleciones (11%)	Exón 6	<b>c.1043-1054delTGTACCACCTCT</b>	3	8,3%
	Exón 8	<b>c.1414-1421delGGGGTCCG</b>	1	2,8%
Intrónicas (14%) ( <i>splicing</i> )	Intrón 4	<b>c.844+1G→T</b>	1	2,8%
	Intrón 4	c.845-1G→A	2	5,5%
	Intrón 6	c.1184+1G→A	2	5,5%
Missense (61%)	Exón 4	<b>p.W268C</b>	2	5,5%
	Exón 5	p.T339M	2	5,5%
	Exón 6	<b>p.T343R</b>	1	2,8%
	Exón 6	p.R395C	12	33,3%
	Exón 7	p.N403K	1	2,8%
	Exón 7	p.R405W	4	11,1%
	Nonsense (14%)	Exón 2	p.W133X	2
Exón 4		<b>p.Q230X</b>	1	2,8%
Exón 9		<b>p.Q525X</b>	2	5,5%



## Cerebrotendinous Xanthomatosis Sterol 27-hydroxylase (CYP27A1)

Curators: [Jorge Amigo Lechuqa](#), [María Jesús Sobrido](#) and [Rosa Tarrío](#)

[Home](#) [Variants](#) [Submitters](#) [Submit](#) [Documentation](#)

CYP27A1 homepage

### LOVD Gene homepage

#### General information

Gene name	Sterol 27-hydroxylase
Gene symbol	<b>CYP27A1</b>
Chromosome Location	2q33-qter
Database location	Grupo de Medicina Xenómica
Curator	<a href="#">Jorge Amigo Lechuqa</a> , <a href="#">María Jesús Sobrido</a> and <a href="#">Rosa Tarrío</a>
PubMed references	View all (unique) <a href="#">PubMed references</a> in the CYP27A1 database
Date of creation	June 10, 2009
Last update	May 19, 2010
Version	<b>CYP27A1 100519</b>
Add sequence variant	<a href="#">Submit a sequence variant</a>
First time submitters	<a href="#">Register here</a>
Reference sequence	<a href="#">coding DNA reference sequence</a> for describing sequence variants
GenBank reference	<a href="#">NG_007959.1</a>
Total number of unique DNA variants reported	57
Total number of individuals with variant(s)	83
Total number of variants reported	172
Subscribe to updates of this gene	

variants: variantes [Inhabilitar](#)

#### Graphical displays and utilities

<a href="#">Summary tables</a>	Summary of all sequence variants in the CYP27A1 database, sorted by type of variant (with graphical displays and statistics)
<a href="#">Reading-frame checker</a>	The Reading-frame checker generates a prediction of the effect of whole-exon changes
<a href="#">UCSC Genome Browser</a>	Show variants in the UCSC Genome Browser ( <a href="#">compact view</a> )
<a href="#">Ensembl Genome Browser</a>	Show variants in the Ensembl Genome Browser
<a href="#">NCBI Sequence Viewer</a>	Show distribution histogram of variants in the NCBI Sequence Viewer

#### Sequence variant tables

<a href="#">Unique sequence variants</a>	Listing of all unique sequence variants in the CYP27A1 database, without patient data
<a href="#">Complete sequence variant listing</a>	Listing of all sequence variants in the CYP27A1 database
<a href="#">Variants with no known pathogenicity</a>	Listing of all CYP27A1 variants reported to have no noticeable phenotypic effect (note: excluding variants of unknown effect)

Search the database



## LOVD - Variant listings

[Unhide all columns](#) | 
 [Hide Specific Columns](#) | 
 [Hide all columns](#)

[About this overview \[Show\]](#)

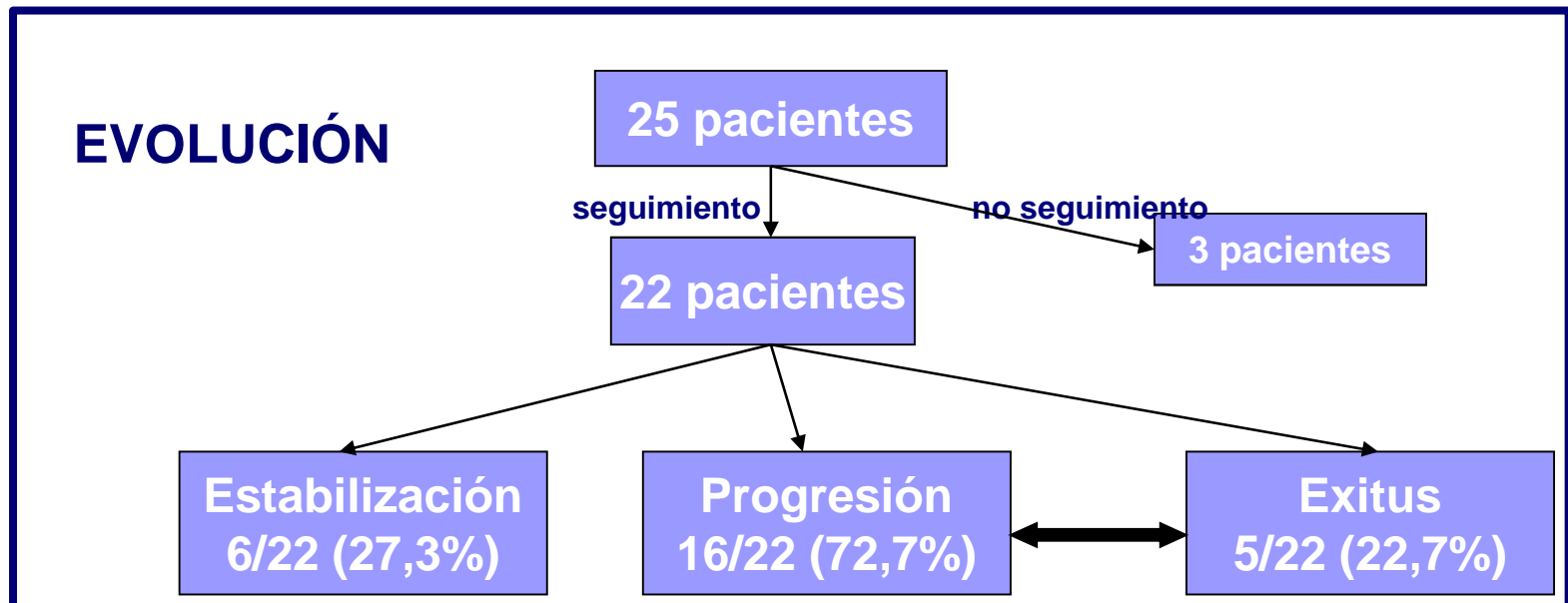
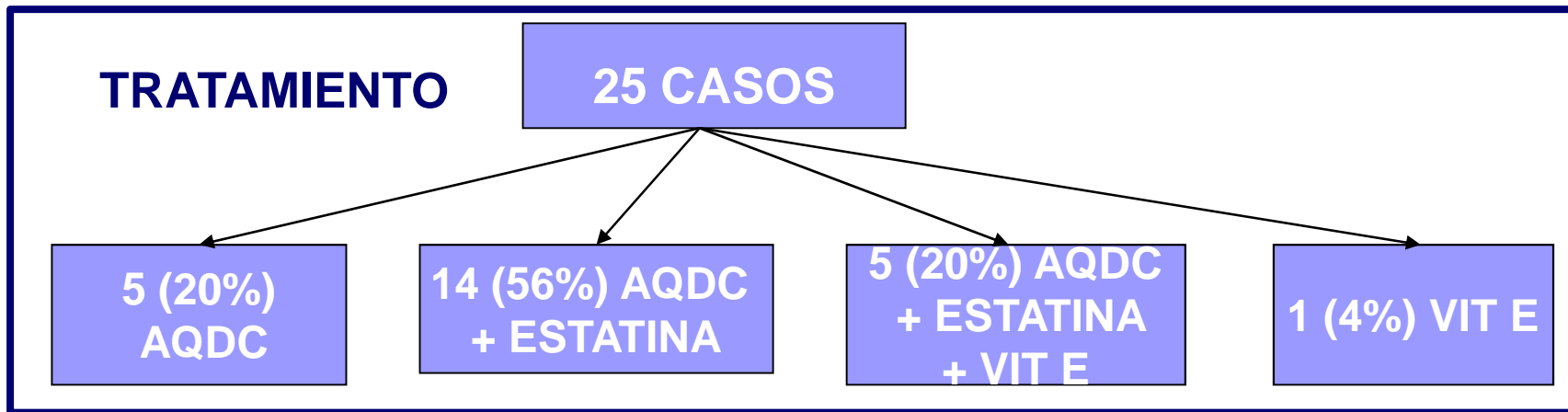
57 entries

100 entries per page

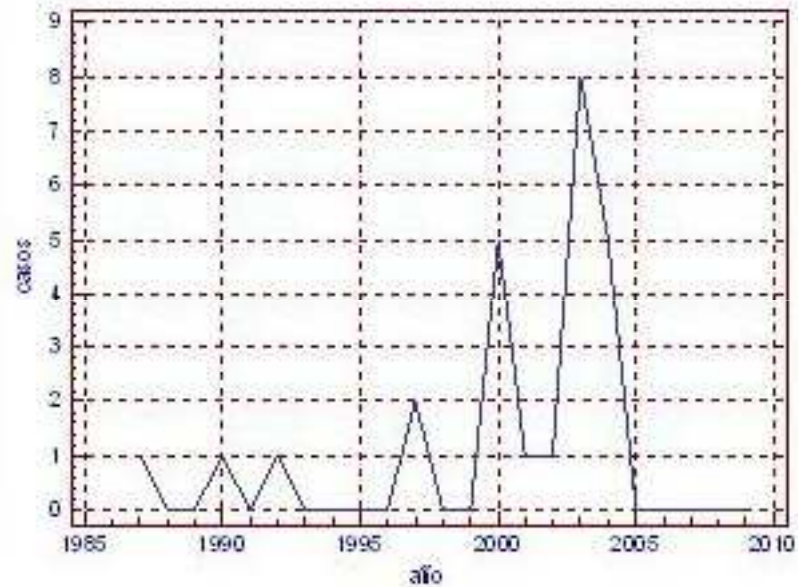
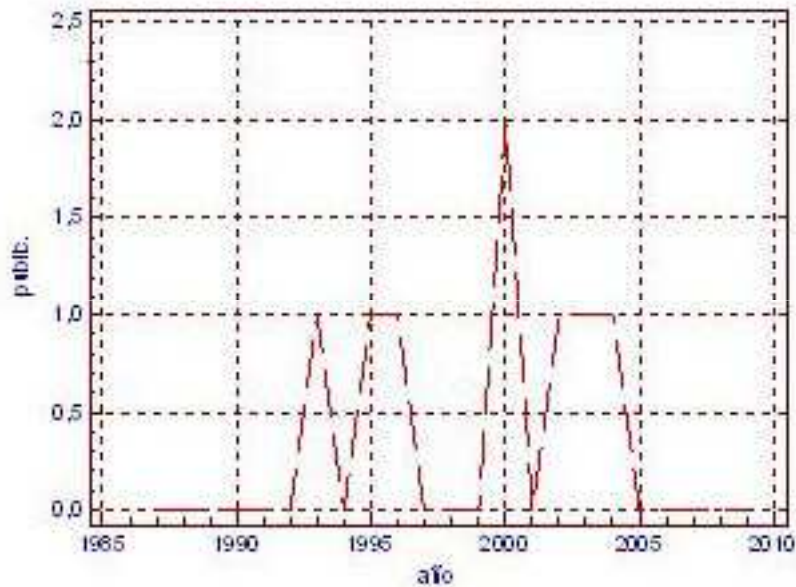
Exon	DNA change	RNA change	Protein	DB-ID
1	c.5_6insC (Reported 7 times)	-	-	CYP27A1_00001
1	c.11_21del	-	-	CYP27A1_00005
2	c.305delC (Reported 2 times)	-	-	CYP27A1_00007
2	c.355delC (Reported 8 times)	-	-	CYP27A1_00008
2	c.366C>A (Reported 2 times)	-	p.G112G	CYP27A1_00009
2	c.379C>T (Reported 3 times)	-	p.R127W	CYP27A1_00010
2	c.380G>A (Reported 3 times)	-	p.R127Q	CYP27A1_00013
2	c.399G>A	-	p.W133X	CYP27A1_00016
2	c.409C>T (Reported 4 times)	-	p.R137W	CYP27A1_00018
2	c.433G>A (Reported 2 times)	-	p.G145R	CYP27A1_00054
2	c.434G>A	-	p.G145E	CYP27A1_00020
2	c.438G>A	-	p.P146P	CYP27A1_00022
2i	c.446+1G>A	-	-	CYP27A1_00015



# Tratamiento y evolución

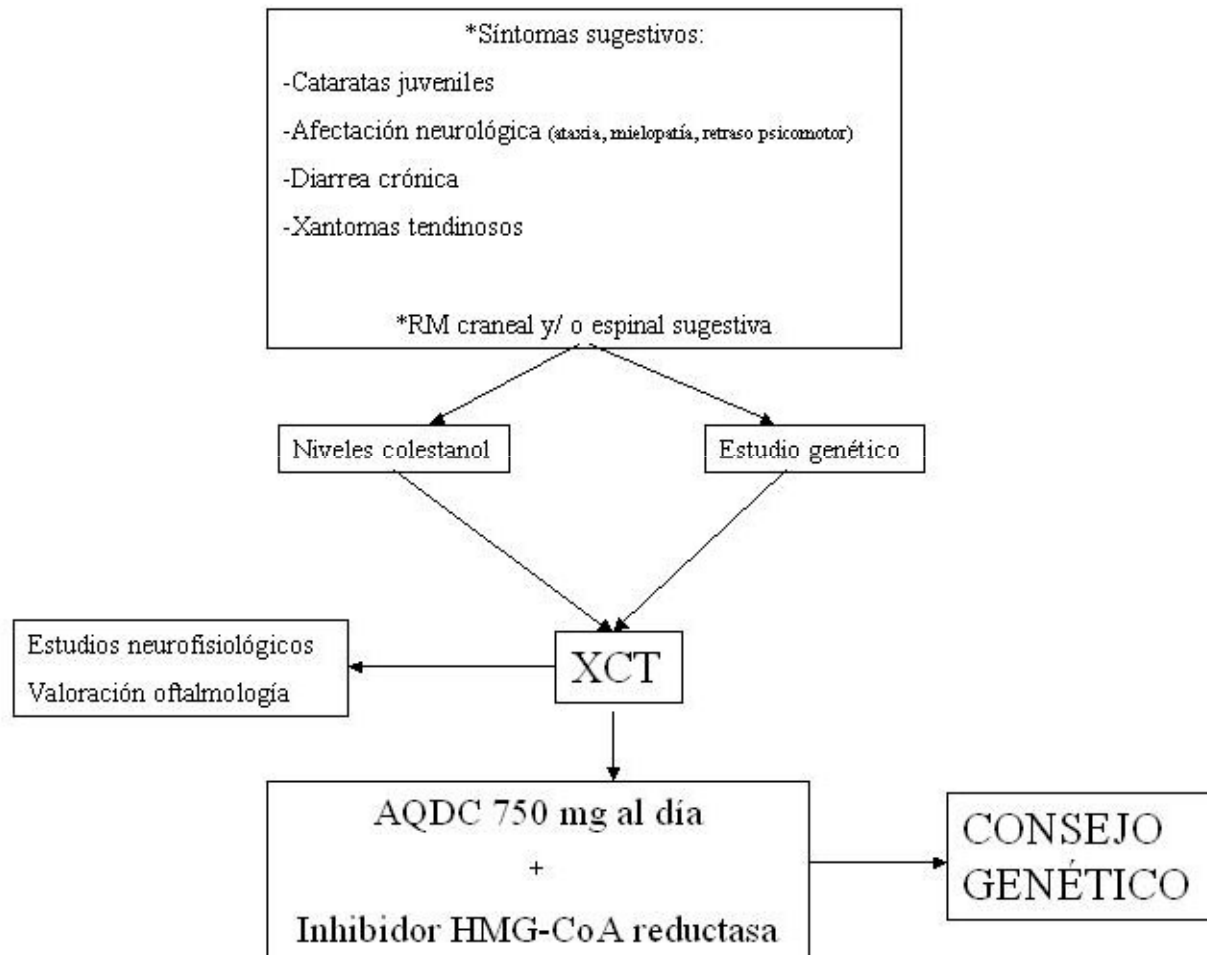


## Evolución II



**Evolución del número de casos españoles publicados y del número de pacientes españoles diagnosticados**

# Protocolo



**Protocolo diagnóstico y terapéutico en caso de sospecha de XCT**



# Conclusiones

- I. Única serie en nuestro país sobre esta enfermedad.
- II. Área de alta prevalencia de este trastorno en la región noroeste de España. Probable efecto fundador (p.R395C).
- III. Retraso psicomotor fue el síntoma de inicio de la enfermedad más frecuente. Importante papel de neuropediatras.
- IV. Dos formas clínicas: forma clásica (ataxia plus) y forma espinal (paraparesia espástica).
- V. Siete mutaciones identificadas no descritas previamente en la literatura: c.1043-1054delTG TACCACCTCT, c.1414-1421del GGGGTCCG , c.844+1G→T, p.W268C, p.T343R, p.Q230X, p.Q525X.
- VI. Irreversibilidad en probable relación con enorme pérdida neuronal y acúmulos de cristales lipídicos a nivel cerebral.
- VII. Ácido quenodeoxicólico no detiene progresión de enfermedad. Importancia de diagnóstico precoz.

## Situación actual...

- 30 casos (22 familias) con XCT en España
- Creación de grupo de referencia para la XCT en base a colaboración entre dos principales centros diagnósticos (Hospital Ramón y Cajal, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y Proteómica)
- Construcción de base de datos de mutaciones (web)
- Valoración nuevos tratamientos:
  - Aumento de dosis
  - Instauración precoz
  - Extracción xantomas
  - Transplante hepático