



Localizador web
Artículo 42.185

Variación fenotípica en una familia afectada de distrofia retiniana autosómica dominante debida a la mutación Gly208Asp del gen de la RDS-periferina

Sr. Editor: Las distrofias retinianas representan un grupo de enfermedades hereditarias oftalmológicas que se caracterizan por su gran heterogeneidad clínica y genética. Las células afectadas en estos procesos patológicos son los fotorreceptores. La RDS-periferina es una proteína estructural que se encuentra tanto en conos como en bastones. Se han descrito mutaciones en el gen codificante que provocan diferentes tipos de distrofias retinianas autosómicas dominantes^{1,2}. En la presente carta queremos describir el fenotipo asociado a la mutación Gly208 Asp en una familia española afectada de retinosis pigmentaria autosómica dominante (ADRP) que presentó variación en la expresión clínica de la enfermedad.

Caso 1 (caso índice). Mujer de 49 años de edad diagnosticada de panuveítis en el ojo derecho (OD) a la edad de 29 años, sin ninguna evidencia de etiología sistémica, que no recuperó la visión en ese ojo. A esa edad empezó a presentar pigmento en la retina de ambos ojos (AO), siendo más patente en OD. Posteriormente desarrolló una catarata en el OD que fue operada. En ese momento no presentaba alteraciones del campo visual ni ceguera nocturna. La exploración objetivó que la agudeza visual en el OD era de «contar dedos» y de 0,8 en el ojo izquierdo (OI). El campo visual evidenció una constricción periférica y un escotoma en el área central, siendo peor en el OD. Se apreciaba una ligera opacidad subcapsular en el OI. La funduscopia puso de manifiesto papila y mácula normales en ambos ojos. En la periferia media y extrema se observaron unas lesiones redondas pigmentadas no confluyentes de un tamaño aproximado a la mitad del diámetro papilar, siendo más numerosas en el OD que en el OI. En el electroretinograma (ERG) existía una disminución de la onda b tanto en conos como en bastones en el OD. El del OI estaba en el límite inferior dentro de la normalidad. Seis meses más tarde la paciente desarrolló iritis, vitritis, vasculitis y lesiones blanco-amarillentas en la retina, así como edema macular. Todos los signos desaparecieron completamente después de tratamiento con esteroides tópicos.

Caso 2. Padre del caso índice. Fue diagnosticado de retinosis pigmentaria (RP) a los 64 años. En la actualidad presenta una pobre adaptación a la oscuridad y su agudeza visual es de 0,1 en ambos ojos. Presenta cataratas subcapsulares posteriores en ambos ojos, así como pigmento típico de RP en forma de espículas óseas en fondo de ojo.

Caso 3. Hija del caso índice (29 años) con visión pobre secundaria a nistagmus congénito, diagnosticada de RP. A los 14 años su fondo de ojo era normal. No presentó síntomas de ceguera nocturna ni constricción periférica del campo visual hasta la edad de 24 años. En la actualidad la agudeza visual es de 0,5. Presenta una constricción concéntrica predominantemente del campo visual de la zona nasal superior. El fondo de ojo objetivó un estrechamiento de los vasos retinianos, distribución paravascular del pigmento y áreas bien delimitadas de atrofia del epitelio pigmentario en la parte inferior de ambas retinas con lesiones de despigmentación dispersas. El ERG evidenció disminución de amplitud de las ondas a y b en las respuestas de bastones, bastones más conos y conos en ambos ojos, así como retraso en el tiempo implícito en la respuesta de bastones.

Caso 4. Hijo asintomático del caso índice (28 años). La exploración oftalmológica reveló agudeza visual, campo visual ERG y fondo de ojo normales, salvo una lesión de pigmento paravascular similar al de su hermana y hermano presente sólo en el OI.

Caso 5. Hijo del caso índice (26 años) con nistagmus congénito, exotropía y constricción del campo visual. El examen oftalmológico objetivó una agudeza visual binocular de 1,0 y una constricción periférica del campo visual más patente en el OD. El fondo reveló papilas normales, vasos muy estrechos y pigmentación en forma de osteoclastos de disposición paravascular, así como áreas despigmentadas alrededor de las lesiones. El ERG era normal.

El gen de la RDS-periferina codifica para una proteína específica de fotorreceptores que se localiza en la membrana de los discos del segmento externo de conos y bastones. Se han descrito más de 70 mutaciones en la secuencia codificante del gen *RDS* que se han correlacionado con diversos fenotipos retinianos. En esta familia, el caso índice y sus tres hijos presentan una mutación en el segundo exón de este gen que provoca un cambio de aminoácido de glicina por ácido aspártico en el codón 208 de la proteína codificada³. El fenotipo asociado es una RP difusa con una gran variabilidad en la gravedad clínica y en la expresión entre los pacientes. La afección inicial es en la retina inferior. El ERG está levemente alterado con una disminución en las amplitudes de conos y bastones y un retraso de los tiempos implícitos. También es llamativa la diferencia entre la morfología y disposición del pigmento entre madre e hijos (madre, difuso y redondeado; hijos, paravascular y en osteoclastos), el gran adelgazamiento vascular con relación a otros pacientes con RP con pigmento paravascular, la poca repercusión en el ERG en general en todos ellos y el nistagmus en dos de los afectados, precisamente los dos hijos con RP más grave. La variación en la clínica de la enfermedad es una característica presente en los pacientes que deben su enfermedad a mutaciones en el gen *RDS-periferina*⁴.

Agradecemos a FUNDALUCE, ONCE Y CAM (0.85/0033/2000) las subvenciones otorgadas para realizar el presente trabajo.

María José Trujillo Tiebas,
Ascensión Giménez Pardo,
Blanca García Sandoval
y Carmen Ayuso García

Departamento de Genética y Departamento de Oftalmología.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

1. Millán JM, Nájera C, Beneyto M. Genética molecular de la retinosis pigmentaria. *Med Clin (Barc)* 1994;102:30-2.
2. Disponible en: <http://www.retina-international.org/sci-news/>
3. Trujillo MJ, Bueno J, Osorio A, Sanz R, García-Sandoval B, Ramos C, et al. Three novel RDS-peripherin mutations (689delT, 857delT, G208D) in Spanish families affected with autosomal dominant retinal degenerations. Mutations in brief no. 147. *Online: Hum Mutat* 1998;12(1):70.
4. Apfelstedt-Sylla E, Theischen M, Rother K, Wedemann H, Gal A, Zrenner E. Extensive intrafamilial and interfamilial phenotypic variation among patients with autosomal dominant retinal dystrophy and mutations in the human RDS/peripherin gene. *Br J Ophthalmol* 1995;79:28-34.



Localizador web
Artículo 41.900

Rabdomiólisis inducida por la combinación de cerivastatina y ciclosporina

Sr. Editor: La cerivastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de última generación indicado en el tratamiento de la hipercoleste-

rolemia. Uno de los efectos adversos más graves de este grupo de fármacos es la miototoxicidad, que ocurre en un 1-7%^{1,2} de los casos, dependiendo del tipo de estatina (cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina, pravastatina y lovastatina). Mucho menos frecuente es la aparición de rabdomiólisis –aproximadamente en un 0,1% en monoterapia^{2,3}–, que puede llevar al desarrollo de fracaso renal agudo en un tercio de los casos⁴. Se consideran factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis la edad, el sexo femenino, la insuficiencia renal previa⁵, el abuso de drogas, alteraciones hidroelectrolíticas, la hipoxia, los traumatismos y la administración simultánea de otros fármacos como ciclosporina, gemfibrocilo, flucanazol, eritromicina, nefazodona o itraconazol^{1,3}.

Varón de 54 años que fue sometido a un trasplante de hígado en septiembre de 1999 por cirrosis hepática de origen enólico y recibió tratamiento inmunodepresor con ciclosporina, azatioprina y glucocorticoides posteriormente. Desde el trasplante hepático presentó insuficiencia renal (creatinina: 1,7 mg/dl; urea: 91 mg/dl), hipertensión arterial e hiperlipemia (colesterol: 156 mg/dl; triglicéridos: 165 mg/dl) secundario todo ello al tratamiento con ciclosporina; por este motivo se inició tratamiento con nifedipino (30 mg/24 h) y cerivastatina (0,2 mg/24 h). Ocho meses después se aumentó la dosis a 0,4 mg/24 h y, posteriormente, a 0,4 mg/12 h por la escasa respuesta al tratamiento. Dos semanas después del último incremento de dosis, acudió a urgencias por astenia intensa y mialgias que progresivamente iban en aumento hasta impedir la bipedestación, junto con disminución de la diuresis y emisión de orina oscura. En este momento el paciente seguía tratamiento con 0,4 mg/12 h de cerivastatina, 75 mg/12 h de ciclosporina, 30 mg/24 h de nifedipino y 150 mg/12 h de ranitidina. En la exploración física, destacaban ictericia cutaneomucosa, pérdida de fuerza en las cuatro extremidades, y un soplo sistólico II/VI en foco aórtico. La analítica realizada objetivaba cifras de creatinina de 6,64 mg/dl, urea de 215 mg/dl, potasio de 5,5 mEq/L, sodio de 138 mEq/L, CK de 76.000 U/L, CK-MB de 1.196 U/L, GOT de 1.028 U/L y LDH de 4.332 U/L.

Con la sospecha de rabdomiólisis y fracaso renal agudo, se inició tratamiento con diuréticos y bicarbonato, pero ante la falta de respuesta se decidió comenzar hemodiálisis. Durante su ingreso el paciente presentó cifras altas de transaminasas, que fueron aumentando progresivamente hasta alcanzar su pico máximo el séptimo día de ingreso (aproximadamente dos semanas después de iniciarse la clínica), cuando los valores de CK estaban descendiendo tras un pico máximo de 509.410 U/L el tercer día.

El enfermo se mantuvo en anuria, por lo que siguió sometiéndose a hemodiálisis periódicas, recuperando progresivamente la función renal, hasta que fue dado de alta tras 5 semanas de ingreso, con cifras de creatinina de 3,2 mg/dl, urea de 181 mg/dl, iones normales, CK de 115 U/L, triglicéridos de 412 mg/dl, colesterol de 197 mg/dl, GOT de 24 U/L, GPT de 29 U/L, fosfatasa alcalina (FA) de 319 U/L, LDH de 425 U/L y ciclosporinemia de 59 ng/ml.

La cerivastatina se metaboliza por una doble vía en la que intervienen CYP3A4 y CYP2C8^{2,4}. A causa de este doble mecanismo, no se debería ver afectada por fármacos que interfieren con CYP3A4. Sin embargo, se han encontrado en la bibliografía 9 casos que describen el desarrollo de rabdomiólisis secundaria al tratamiento con cerivastatina y otro fármaco inhibidor de CYP3A4 (8 de ellos con gemfibrocilo² y uno con ciclosporina⁶), de lo que se podría deducir que la doble vía metabólica de la cerivastatina no hace segura la combinación de este fármaco con otros que interfieren con el CYP3A4.

El mecanismo de interacción entre la ciclosporina y la cerivastatina no es bien conocido. En un estudio realizado en pacientes con trasplante renal que tomaban ciclosporina y a los

que se les administró cerivastatina, se observaron incrementos de la estatina y sus metabolitos entre 3-5 veces, en comparación con pacientes a los que se les administró sólo la cerivastatina⁷. Esto parece debido a la inhibición competitiva de CYP3A4 que ejerce la ciclosporina, con lo que aumentarían los valores de cerivastatina en plasma, aunque también parece relacionado con la inhibición de un proceso de transporte del hepatocito por la ciclosporina produciendo una leve colestasis⁷. En nuestro caso, hay que tener en cuenta que la rabdomiólisis apareció a las dos semanas de aumentar la dosis de cerivastatina de 0,4 a 0,8 mg/24 h. Dado que la rabdomiólisis por cerivastatina parece ser un efecto dependiente de la dosis¹, no es posible asegurar que se debiera exclusivamente a una interacción con la ciclosporina. El caso se notificó a los laboratorios farmacéuticos responsables de la comercialización de cerivastatina y ciclosporina, adjuntando tanto un informe clínico como el resultado de las exploraciones complementarias realizadas en este caso.

Isabel Nicolás de Prado, Manuel Miras López,
Senador Morán Sánchez
y José Mercader Martínez

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

1. Ucar M, Mjörndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000;22:441-57.
2. De Arriba JJ, Gómez E, Sáez JA, Sáez L. Rabdomiólisis grave asociada a cerivastatina y gemfibrozilo. *Med Clin (Barc)* 2001;117:278-9.
3. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000;23:197-213.
4. Özdemir O, Boran M, Gökçye V, Uzun Y, Koçak B, Korkmaz S. A case with severe rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Angiology* 2000;51:695-7.
5. Marigliano N, Castellano I, Sánchez O, Corvasi A. Cerivastatin induced rhabdomyolysis in a patient with diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2001;21:86.
6. Rodríguez ML, Mora C, Navarro JF. Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 2000;132:598.
7. Plosker GL, Dunn CI, Figgitt DP. Cerivastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2000;60:1179-206.



Localizador web
Artículo 41.981

Hepatitis aguda colestásica por cerivastatina

Sr. Editor: La cerivastatina es un potente inhibidor reversible de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, paso previo y limitante para la síntesis de colesterol. Comercializada en España en 1999, la cerivastatina, al igual que otras estatinas, actualmente se considera un fármaco de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia al disminuir los valores de colesterol total y LDL y aumentar los de colesterol HDL. Las estatinas pueden producir elevación de las transaminasas en menos del 2% de los pacientes tratados con este grupo de fármacos¹⁻³. Se presenta a continuación el primer caso publicado hasta la fecha, en nuestro conocimien-

to, de hepatitis aguda colestásica atribuido a la cerivastatina. Se realizó búsqueda bibliográfica mediante Medline (10 últimos años); los descriptores usados fueron: statin, cerivastatin, hepatitis, liver. Adicionalmente se consultó la página web del Ministerio de Sanidad y Consumo (www.msc.es).

Varón de 67 años, sin alergias medicamentosas, hábitos tóxicos ni otros antecedentes patológicos de interés al que un mes antes del ingreso se diagnosticó de hipercolesterolemia y se trató con cerivastatina (0,4 mg/día). Tres semanas después acudió al servicio de urgencias por náuseas sin vómitos e ictericia cutáneo-mucosa. La exploración física evidenció una ictericia de piel y mucosas; el resto de la exploración física por aparatos fue normal. Una ecografía abdominal descartó el origen extrahepático de la ictericia. Los exámenes de laboratorio objetivaron una alteración de las enzimas hepáticas con citólisis y acentuada colestasis: AST, 126 U/l (normal < 40); ALT, 261 U/l (normal < 40); gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), 382 U/l (normal < 64); fosfatasa alcalina, 446 U/l (normal < 125); bilirrubina total/directa, 13,6/8,5 mg/dl. La determinación de creatinina (CK) fue normal (21 U/l). Presentaba un colesterol total de 253 mg/dl, con triglicéridos de 198 mg/dl. Las serologías para los virus de la hepatitis A, B, y C fueron negativas. El estudio del metabolismo del hierro (sideremia, saturación de transferrina y ferritina) y del cobre (cupremia y ceruloplasmina) también fue normal y las determinaciones de anticuerpos antinucleares, antimusculo liso, antimitocondriales y anti-LKM-1, negativas. La biopsia hepática puso de manifiesto una arquitectura hepática conservada con importante colestasis de distribución periportal y formación de numerosos trombos biliares. Asimismo, los espacios porta presentaban un moderado infiltrado inflamatorio crónico que se acompañaba de algunos eosinófilos. No había evidencia de fibrosis ni de depósitos de hemosiderina. Estos cambios histológicos se consideraron indicativos de una hepatitis colestásica con actividad citotóxica focal, compatible con una hepatitis tóxica. Al ingreso, ante la sospecha de una hepatitis colestásica de origen farmacológico, se suspendió el tratamiento con cerivastatina. En un control practicado un mes después, se constató la normalización de los valores de AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

En el presente caso, la hepatitis aguda colestásica se atribuyó a la cerivastatina, ya que no existían datos clínicos o ecográficos indicativos de enfermedad biliar, de infección por virus hepatotropos o trastorno autoinmune, en un paciente que no consumía alcohol y que el único fármaco que tomaba era la cerivastatina. En la biopsia hepática se observaron cambios indicativos de una hepatitis aguda medicamentosa y las pruebas hepáticas se normalizaron al suprimir el fármaco.

Hasta la actualidad no hemos encontrado ningún otro caso descrito de hepatitis aguda por cerivastatina, aunque sí existen comunicaciones previas de algunos casos de hepatitis inducidas por otras estatinas como la lovastatina^{4,5}, simvastatina⁶, pravastatina⁷ y atorvastatina^{8,9}. El mecanismo de hepatotoxicidad por las estatinas no está bien estudiado, pero el más postulado es el de una idiosincrasia metabólica⁵. En el caso de la atorvastatina parece más bien ser debido a un mecanismo de hepatotoxicidad intrínseca relacionado con la dosis^{8,9}. Habitualmente son aumentos reversibles y transitorios de las transaminasas que suelen aparecer de 1,5 a 12 meses después de iniciado el tratamiento^{4,9}, algo más tardíamente que en el presente caso. La elevación de las transaminasas puede aparecer gradualmente o de forma aguda y se recomienda retirar el fármaco si esta alteración es persistente o su valor es superior a tres veces la normalidad³. Las estatinas también pueden producir miopatía y recientemente se han comunicado 34 ca-

sos de rabdomiólisis asociados a cerivastatina. Es una reacción adversa dependiente de la dosis por lo que no se aconseja sobrepasar el límite de 0,4 mg/día, y tampoco asociar a la cerivastatina otros fármacos que inhiban su metabolismo y que, por tanto, eleven el riesgo de aparición de miopatía como los macrólidos, antifúngicos imidazoles y ciclosporina, y está absolutamente contraindicada su asociación con gemfibrozilo¹⁰.

Antes de iniciar un tratamiento con estatinas y durante el período de seguimiento es aconsejable efectuar determinaciones periódicas de las transaminasas séricas (a las 6 semanas, a los tres meses y luego cada 6 meses)³ y probablemente también monitorizar los valores de creatinina, especialmente si aparecen dolores musculares.

Miquel Torres, Javier Sobrino,
Carmen Asensio y Dolores López*

Servicios de Medicina Interna y *Anatomía Patológica.
Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet.
Hospital Docente Asociado. Departamento de Medicina.
Universidad de Barcelona.

1. Hanefeld M, Deslypere JP, Ose L, Durrington PN, Farnier M, Schmage N. Efficacy and safety of 300 µg and 400 µg cerivastatin once daily in patients with primary hypercholesterolaemia: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1999;27:115-29.
2. Dujovne CA, Robert K, Kwiterovich P, Hunninghake D, McBride TA, Poland M, for the Cerivastatin Study Group. Randomized comparison of the efficacy and safety of cerivastatin and pravastatin in 1030 hypercholesterolemic patients. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1124-32.
3. Carmena R, Masana L, Rubiés J. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. En: Rozman C, editor. *Farreras-Rozman Medicina Interna*. Madrid: Harcourt, 2001;2158-84.
4. Gavilán JC, Bermúdez F, Salgado F, González P. Hepatitis inducida por lovastatina. *Med Clin (Barc)* 1996;107:557-8.
5. Bruguera M, Joly P, Rodés J. Hepatitis asociada al tratamiento con lovastatina. Presentación de 2 casos. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:127-8.
6. Roblin X, Becot F, Piquemal A, Baziz A. Simvastatin-induced hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:101.
7. Hartleb M, Rymarczyk G, Januszewski K. Acute cholestatic hepatitis associated with pravastatin. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1388-90.
8. Jiménez-Alonso J, Osorio JM, Gutiérrez-Caballero F, López de la Osa AL, Mediavilla JD. Atorvastatin-induced cholestatic hepatitis in a young woman with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1999;159:1811-2.
9. Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin. *Lancet* 1999;353:1763-4.
10. <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina.asp>. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Cerivastatina y casos de rabdomiólisis. Agencia Española del Medicamento. Ref. 2001/03, 30 de mayo de 2001.



Localizador web
Artículo 41.986

Genotipos de la apo E en la hipercolesterolemia asociada a la hipertensión arterial

Sr. Editor: Hemos leído con gran satisfacción e interés el artículo de Peña et al¹, publicado recientemente en su revista, en el que los autores abordan una cuestión de gran importancia actual para el conocimiento de la en-

TABLA 1

Datos generales, valores de lipoproteínas e insulinemia, según genotipo de la apolipoproteína E en la población estudiada

	ε2 (E2/E2; E2/E3) (n = 30)	ε3 (E3/E3) (n = 167)	ε4 (E4/E4; E4/E3) (n = 36)
Edad (años)	45,6 (14,8)	44,4 (11,8)	45,4 (10,4)
Varones/mujeres	11/19	95/72	22/14
IMC (kg/m ²)	29,8 (7,7)	28,9 (3,9)	28,4 (4,5)
Colesterol (mg/dl)	203,7 (45,3)	211,4 (53,2)	241,9 (48,0)**
cHDL (mg/dl)	51,3 (14,1)	52,1 (16,0)	50,0 (15,1)
cLDL (mg/dl)	120,4 (37,4)	131,1 (47,9)	150,1 (45,0)*
cVLDL (mg/dl)	19,6 (16,1)	22,8 (20,4)	33,6 (26,1)*
Triglicéridos (mg/dl)	133,3 (102,5)	143,0 (105,9)	190,8 (144,0)*
Insulinemia basal (mU/l)	12,1 (5,5)	11,6 (6,4)	16,3 (9,3)*

*p < 0,01. **p < 0,05. Los resultados están expresados como media (desviación estándar).

fermedad arterioesclerótica, y nos ha parecido conveniente realizar algunas consideraciones, así como presentar datos propios de un estudio en el que abordamos cuestiones similares. No resulta sorprendente que en el estudio referido, en el que se seleccionó a pacientes con hipercolesterolemia, los autores no encuentren diferencias en la concentración de lipoproteínas entre los individuos portadores del alelo ε4 frente a los no portadores, ya que es bien conocida la gran variedad etiológica de la hipercolesterolemia², que por razones del diseño del estudio no se pudo tener en cuenta; como acertadamente refieren los autores, es en los estudios poblacionales en los que se observa una clara influencia de los genotipos de la apolipoproteína (apo) E sobre los valores de colesterol.

Desde hace unos años nuestro grupo está estudiando la influencia del genotipo de la apo E en las anomalías metabólicas de pacientes hipertensos de reciente comienzo y sin tratamiento farmacológico³. En la actualidad llevamos estudiados 233 pacientes cuyas características generales y datos metabólicos según los diferentes alelos de la apo E, analizados mediante el test de la variancia de ANOVA, se recogen en la tabla 1.

Los portadores del alelo ε4 tienen similares características en cuanto a edad, sexo e índice de masa corporal, presentan valores significativamente elevados de colesterol, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), triglicéridos y de la insulinemia basal frente a los no portadores del alelo ε4 (ε3 y ε2). Es decir, que los pacientes hipertensos portadores del alelo ε4, junto con un aumento del colesterol total y de sus fracciones aterogénicas (LDL y VLDL), presentan además marcadores de resistencia a la insulinemia: aumento de triglicéridos y elevación de los valores basales de insulina⁴.

En nuestra población, la frecuencia del alelo ε4 fue superior (15,5%) a la de los autores, lo que no es de extrañar ya que no fue seleccionada por la presencia de hipercolesterolemia. Además, en la población hipertensa con colesterol elevado (≥ 240 mg/dl), los portadores del alelo ε4 fueron más del 50% en comparación a los pacientes sin hipercolesterolemia, frente al 21,3% del ε3 y del 17% del ε2 (p < 0,001), resultados concordantes con el estudio de Corella et al⁵.

La mayor presencia del alelo ε4 en pacientes hipertensos con dislipemia implicaría un incremento del riesgo coronario en estos pacientes y podría también contribuir al aumento del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Recientemente, ha podido demostrarse en un estudio longitudinal⁶ cómo la población

que en la edad media de la vida asocia cifras tensionales elevadas con aumento de valores de colesterol, tiene un incremento importante y significativo de desarrollar dicha enfermedad en edades más avanzadas.

Finalmente, la mayor prevalencia de portadores del alelo ε4 en los pacientes hipertensos con hipercolesterolemia implicaría, por un lado, que la relación etiopatogénica del alelo ε4 con la enfermedad de Alzheimer puede tener relación con la presencia de factores de riesgo vascular y, por otro, que en estos pacientes sería necesario adoptar medidas preventivas adecuadas tanto para evitar el desarrollo de enfermedad coronaria como de la neurodegeneración de la enfermedad de Alzheimer.

José Villar^a, Pablo Stiefel^b,
Salvador García-Morrillo^a
y Raúl García-Lozano^b

^aUnidad de Hipertensión y Lípidos. Servicio de Medicina Interna. ^bServicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

- Peña R, Mostaza JM, Lahoz C, Jiménez J, Subirats E, Pinto X, et al. Polimorfismo de la apolipoproteína E y enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)* 2001;116:681-5.
- Vega GE, Denke MA, Grundy SM. Metabolic basis of primary hypercholesterolemia. *Circulation* 1991; 84:118-28.
- Stiefel P, Muñoz-Grijalbo O, García-Lozano R, Miranda ML, Pamies E, Villar J. Apolipoprotein E gene polymorphism is related to metabolic abnormalities, but does not influence erythrocyte membrane lipid composition or sodium countertransport activity in essential hypertension. *Metabolism* 2001;50:157-60.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121-31.
- Corella D, Guillén M, Portoles O, Sabater A, Cortina S, Folch J, et al. Polimorfismos del gen de la apolipoproteína E y riesgo de hipercolesterolemia: un estudio de casos y controles en una población laboral de Valencia. *Med Clin (Barc)* 2000;115:170-5.
- Kivipelto M, Keltala E-L, Laako MP, Hänninen M, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322:1447-51.



Localizador web
Artículo 42.260

Enfermedad de Hansen: a propósito de dos casos de lepra lepromatosa en Pontevedra

Sr. Editor: En 1991 la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició una campaña internacional con el objetivo de «eliminar la lepra

como problema de salud pública en el mundo en el año 2000», intentando disminuir su prevalencia a tasas inferiores a 1/10.000 habitantes¹. A comienzos del año 2000 la prevalencia de la enfermedad según los criterios de la OMS (número de enfermos que realizan un tratamiento específico por cada 10.000 habitantes) era de 1,25/10.000. Este dato supone una reducción de la prevalencia en todo el mundo del 85% en 15 años¹. Un éxito epidemiológico que se basa fundamentalmente en las pautas de poliquimioterapia². Sin embargo, estas modificaciones epidemiológicas no han repercutido en la incidencia, que se mantiene prácticamente constante en torno a los 730.000 casos nuevos anuales¹. En Europa la prevalencia actual (0,01/10.000) está claramente por debajo de las cifras de endemia establecidas por la OMS³.

Recientemente hemos tenido la oportunidad de diagnosticar dos casos nuevos de lepra lepromatosa en Pontevedra, Galicia. Ambos eran europeos de sexo masculino, adultos e inmunocompetentes, que habían vivido en zonas endémicas de Sudamérica. Estos pacientes nos parecen muy interesantes, ya que actualmente la lepra es una enfermedad desconocida para la mayor parte de los profesionales sanitarios en los países no endémicos. En efecto, la lepra puede ser muy difícil de diagnosticar fuera de las áreas de endemia si a dicho desconocimiento se suman la gran variedad de lesiones cutáneas de la enfermedad, una neuropatía que en muchos casos sólo se detecta inicialmente mediante un examen cuidadoso y un período de incubación muy largo (2-11 años), que hace que los pacientes puedan haber abandonado la zona de contagio mucho antes de la aparición de los primeros síntomas⁴. Lockwood y Reid⁴ estudiaron retrospectivamente la presentación de los casos nuevos de lepra en el Reino Unido de 1995 a 1998. Estos autores detectaron un retraso en el diagnóstico en el 82% de los mismos, siendo el tiempo medio transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico de 3,1 años. A la mayoría de los pacientes se les había diagnosticado erróneamente de otras enfermedades más frecuentes en la población general, tanto dermatológicas como neurológicas. En el momento del diagnóstico el 68% de los pacientes tenían ya una neuropatía que les supuso una discapacidad⁴. Este desconocimiento es preocupante en nuestro medio, puesto que varios trabajos han documentado recientemente un flujo constante de pacientes desde las áreas endémicas a Europa^{4,5} y EE.UU.⁶. Además, el retraso en el diagnóstico no sólo se relaciona de forma muy significativa con la discapacidad^{7,8}, sino que aumenta el riesgo de transmisión de la enfermedad en los países de acogida⁴. En la lepra, es necesaria una buena formación dermatológica para poder realizar un diagnóstico temprano que permita instaurar un tratamiento rápido evitando las secuelas y el riesgo de contagio^{1,6}. En este sentido, Lockwood y Reid⁴ observaron en su estudio que el diagnóstico se realizaba sin demoras en la mayoría de los casos en el momento en que éstos eran remitidos a un dermatólogo.

En cuanto al perfil epidemiológico de los casos nuevos de lepra detectados en Europa y EE.UU., se centra básicamente en sujetos emigrados de áreas endémicas y, en menor medida, en población autóctona con estancia previa en una zona endémica⁴⁻⁶. Este hecho

condiciona las características del enfermo en los países industrializados, mayoritariamente pacientes varones de más de 40 años, si bien es cierto que éste es también el perfil predominante en todo el mundo⁵. En Europa, excluyendo los reservorios históricos, los casos autóctonos de la enfermedad son excepcionales y parecen confinados a pacientes inmuno-deprimidos en contacto con enfermos bacilíferos^{5,9}. Los pacientes aquí referidos, ambos varones adultos de origen europeo, inmuno-competentes y con residencia previa en zona endémica, ilustran este hecho. Por tanto, a pesar de que la lepra es muy poco frecuente en Europa, dada la gran movilidad actual de los pacientes cualquier médico puede encontrarse ocasionalmente con algún caso. Esta enfermedad debe sospecharse en todo paciente con antecedentes de estancia en zona endémica y clínica cutánea y/o neurológica. Sin duda son datos muy característicos que pueden alertar al médico la presencia de lesiones cutáneas anestésicas y el engrosamiento nervioso⁴. Finalmente, merece la pena recordar que en ningún caso los índices de eliminación definidos por la OMS se deben confundir con la erradicación de la enfermedad¹. La lepra continúa siendo endémica en 28 países, encabezados por India y Brasil, zonas en las que la prevalencia es claramente superior a la tasa de eliminación propuesta por la OMS¹. Conocer el sistema de amplificación del microorganismo y su forma de transmisión es actualmente la clave para controlar la aparición de casos nuevos y, por tanto, alcanzar la erradicación de la enfermedad¹⁰.

Ángeles Flórez, Carlos Feal,
Ignacio García-Doval y M. Teresa Abalde

Servicio de Dermatología. Hospital Provincial.
Complejo Hospitalario de Pontevedra.

1. Bobin P. Peut-on envisager l'élimination de la lèpre dans le monde? *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:205-6.
2. Jain S, Sehgal VN. Multidrug therapeutic challenges in leprosy. *Int J Dermatol* 1997;36:493-6.
3. Terencio de las Aguas J. Epidemiología. En: Terencio de las Aguas J, editor. La lepra. Pasado, presente y futuro. Valencia: Generalitat Valenciana, 1999;57-75.
4. Lockwood DNJ, Reid AJC. The diagnosis of leprosy is delayed in the United Kingdom. *Q J Med* 2001;94:207-12.
5. Flageul B. Enquête épidémiologique sur la lèpre en France métropolitaine de 1995 à 1998. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:17-20.
6. Ooi WW, Moschella SL. Update on leprosy in immigrants in the United States: status in the year 2000. *Clin Infect Dis* 2001;32:930-7.
7. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in Northeast Thailand, 1978-1995. III Neural and other impairments. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998;66:170-81.
8. Meima A, Saunderson PR, Gebre S, Desta S, Van Oortmarssen GJ, Habbema JDF. Factors associated with impairments in new leprosy patients: the AMFES cohort. *Lep Rev* 1999;70: 189-203.
9. Cormier-Lebreton MN, Celerier P, Pasquieu C. Lèpre autochtone. *Ann Dermatol Venerol* 1995; 122:606-8.
10. Jacob John T. Leprosy beyond the year 2000 [letter]. *Lancet* 1998;351:756.

π



Hipoparatiroidismo en un adulto como única manifestación de microdelección del cromosoma 22q11

Sr. Editor: El hipoparatiroidismo puede obedecer a diversas causas, siendo las más frecuentes la posquirúrgica y la idiopática¹. Desde la introducción de la biología molecular en el estudio de las diversas enfermedades endocrínicas se ha demostrado que la microdelección en el brazo largo del cromosoma 22 en posición q11 puede provocar un conjunto de manifestaciones, entre las que predominan las malformaciones faciales y cardíacas, las infecciones de repetición y el hipoparatiroidismo, y que forman diferentes síndromes entre los que destacan el de DiGeorge, el velocardiofacial, de Takao, de Cayler y de CATCH-22². Presentamos el caso de una paciente adulta con una microdelección del cromosoma 22q11, cuya única manifestación fue el hipoparatiroidismo.

Mujer de 29 años sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas, ni antecedentes familiares de interés, con un desarrollo físico y psíquico normal. Consultó por presentar desde el parto de su único hijo, 45 días antes, tres episodios de pérdida de conocimiento con relajación de esfínteres y movimientos tónico-clónicos generalizados. En la exploración física la paciente presentaba un normal estado de conciencia, hidratada, y con moderada palidez de piel y mucosas; hemodinámicamente estable, apirética, con estado de nutrición normal. La motilidad ocular extrínseca e intrínseca era normal, no se observaron alteraciones de pares craneales ni campimétricas, estando la fuerza tanto proximal como distal ligeramente disminuida en las cuatro extremidades, con reflejos tendinosos también disminuidos y sensibilidades conservadas. En el cuello no se palpaba bocio ni adenopatías. La auscultación cardíaca reveló un soplo mesosistólico 2/6 no irradiado; la auscultación pulmonar fue normal. El abdomen era blando y depresible, sin visceromegalias ni masas. En los análisis se apreciaba una ligera anemia normocítica, con función renal normal, y una calcemia total de 5,57 mg/dl; calcio iónico de 0,68 mg/dl; fósforo de 5,9 mg/dl; magnesio de 1,8 mg/dl; AMPc en orina 2,1 μmol/g de creatinina (valor normal [VN]: 2,9-5,6). Las hormonas tiroideas, el ritmo del cortisol, y la prueba de D-xilosa fueron normales. La parathormona intacta fue de 2,50 pg/ml (VN: 12-70); la 1-25 dihidrocolecalciferol menor de 3,5 pg/ml (VN: 18-78), y la 25 hidrocolecalciferol de 16,4 pg/ml (VN: 8-22). El estudio de poblaciones linfocitarias fue normal. El electrocardiograma objetivó un alargamiento patológico del QT. La radiografía de tórax fue normal, al igual que la tomografía computarizada craneal, la serie ósea, el Hlder de 24 h, el ecocardiograma y el electromiograma llevados a cabo. Un electroencefalograma evidenció brotes generalizados de ondas lentas irregulares de elevado voltaje con predominio en regiones anteriores. La paciente fue diagnosticada de hipoparatiroidismo idiopático, iniciándose tratamiento con calcio, calcitriol y magnesio, con lo que mejoraron los valores analíticos y no volvió a presentar convulsiones. La paciente tuvo un embarazo no deseado con parto a término de un feto muerto. El estudio genético de la paciente halló una microdelección intersticial en el cromosoma 22 en posición 11q. El feto no presentaba alteraciones genéticas.

El cromosoma 22 en el *locus* q11 regula el desarrollo embriológico de las glándulas paratiroideas; la microdelección intersticial a este nivel, con pérdida de material genético, da lugar

a una amplia gama de alteraciones, entre las que se incluyen alteraciones cardíacas, faciales e hipoparatiroidismo, pudiendo ser ésta la primera manifestación de la cromosomopatía en la edad infantil, cuando las anomalías faciales y cardíacas aún no se han detectado³, aunque no es lo más frecuente. Así, en la serie de Levy-Mozziconacci et al⁴, en 49 niños con esta alteración cromosómica se encuentran sólo 2 casos en los que la manifestación inicial fue un hipoparatiroidismo. De forma aislada se han comunicado diversos casos en edad pediátrica⁵⁻⁷. En adultos, el hipoparatiroidismo debido a esta alteración genética se ha descrito asociado a malformaciones cardíacas⁸ o faciales⁹, pero no hemos encontrado ningún caso que lo hiciese de forma aislada (MEDLINE, 1978-2001). El interés del caso se basa en la forma tardía y exclusivamente con hipoparatiroidismo, que ha tenido la cromosomopatía. La presente observación hace plantear la posibilidad de que una parte, no estimada, de adultos diagnosticados de hipoparatiroidismo idiopático puedan presentar una microdelección del cromosoma 22q11. La posibilidad de realizar un estudio genético en pacientes con hipoparatiroidismo supuestamente idiopático debería tenerse en cuenta para poder evaluar la verdadera frecuencia con la que se presenta esta alteración genética.

Ángel Fernández-Fúnez,
Victoria Martínez,
M. José Rodríguez
y M. Pilar Fernández-Jiménez

Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Albacete.

1. While MP. Autoimmune aspects of hypoparathyroidism. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, editors. The parathyroids. New York: Raven Press, 1994; p. 753-64.
2. De Decker HP, Lawrenson JB. The 22q11,2 deletion: from diversity to a single gene theory. *Genet Med* 2001;3:2-5.
3. Adachi M, Tachibana K, Masuno M, Makita Y, Masaka H, Okada T, et al. Clinical characteristics in children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. *Eur J Pediatr* 1998;157: 34-8.
4. Levy-Mozziconacci A, Lacombe D, Leheup B, Wernert F, Rouault F, Philip N. Microdeletion of the chromosome 22q11 in children: a propos of a series of 49 patients. *Arch Pediatr* 1996;3:761-8.
5. De Silva D, Duffy P, Booth P, Auchterlonie I, Morrison N, Dean JC. Family studies in chromosome 22q11 deletion: further demonstration of phenotypic heterogeneity. *Clin Dysmorphol* 1995;4:294-303.
6. Greig F, Paul E, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Transient congenital hypoparathyroidism: resolution and recurrence in chromosome 22q11 deletion. *J Pediatr* 1996;128:563-7.
7. García-García E, Camacho-Alonso J, Gómez-Rodríguez MJ, Del Castillo E, Martínez-Aedo J, López-Siguero JP. Transient congenital hypoparathyroidism and 22q11 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:659-61.
8. Cuneo BF, Driscoll DA, Gidding SS, Langman CB. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 69:50-5.
9. Scire G, Dallapiccola B, Iannetti P, Bonaiuto F, Galasso C, Mingarelli R, Boscherini B. Hypoparathyroidism as the major manifestation in two patients with 22q11 deletion. *Am J Med Genet* 1994;52:478-82.