

La ausencia de la proteína choreína se expresa como un trastorno obsesivo-compulsivo, descontrol de impulsos, movimientos anormales y acantocitosis

Absence of Chorein protein is the molecular basis of psychiatric and neurologic manifestations associated with acanthocytosis in a patient

Sr. Editor:

En el año 1993 comunicamos 3 pacientes que presentaron una neuroacantocitosis, manifestada por la presencia de alteraciones neurológicas como corea, tics y deterioro cognitivo, asociados a la presencia elevada de acantocitos (mayor de 5%) en un frotis sanguíneo¹. En el año 2006 presentamos en dos hermanos, otra forma de neuroacantocitosis conocida como "síndrome de McLeod", debida a una nula expresión de antígenos Kx en eritrocitos, con similar presentación pero con transmisión ligada al cromosoma X².

Desde el año 2004 se dispone en Canadá y en Europa de un examen que permite la detección inmunohematológica, por la técnica de Western Blot, de la proteína choreína la cual está ausente en pacientes con la forma más frecuente de neuroacantocitosis, llamada coreoacantocitosis³. En esta comunicación damos a conocer el 4º paciente en Latinoamérica (existen tres pacientes en Brasil) y el primero en Chile, en el cual se detecta la ausencia de choreína, confirmando el diagnóstico.

Un paciente hombre de 33 años, hijo de padres no consanguíneos, profesional de la Salud, desde la adolescencia muestra alteraciones conductuales como descontrol de impulsos, con compras compulsivas, síntomas obsesivos compulsivos como la acumulación innecesaria de objetos, la necesidad de revisar en forma repetida el cierre de puertas, ventanas, etc. Fue atendido por un médico psiquiatra. Diez años después manifestó tics motores, movimientos tipo coreicos en cara y brazos y una progresiva dificultad en su desempeño profesional. A esto se asoció una dificultad al alimentarse, manifestada al ingerir alimentos, porque la lengua protruye hacia fuera con el bolo alimenticio y tiende a impedir el ingreso de los alimentos a la boca. Se planteó inicialmente una enfermedad de Huntington, si bien no existían antecedentes neurológicos familiares, pero se descartó con el examen genético correspondiente.

También se descartó una enfermedad de Wilson. En el examen llamaba la atención, aparte de lo descrito, la ausencia de reflejos osteotendíneos en las 4 extremidades. Ante la sospecha de una neuroacantocitosis se solicitó la detección de acantocitos en un frotis de sangre fresca, el que evidenció 5% de estos eritrocitos de morfología anormal (Figura 1). La resonancia magnética de cerebro mostró una clara atrofia de los núcleos caudados. El compromiso degenerativo de este núcleo de la base cerebral es característico de esta enfermedad. Se descartó el síndrome de McLeod con un estudio de los antígenos XK de glóbulos rojos, que resultó normal. Posteriormente se investigó la presencia de la proteína choreína, que permite confirmar un diagnóstico de coreoacantocitosis: el examen mostró la ausencia de esta proteína en los glóbulos rojos (Figura 2).

La choreína es una proteína con 3.000 aminoácidos, producto del gen VPS13A localizado en el cromosoma 9q21. El gen es llamado VPS por corresponder al acrónimo de "vacuolar protein sorting", es decir, proteínas que permiten agrupar otras proteínas^{4,5}. Si bien no se conoce la función exacta de la choreína se piensa que intervendría en el transporte de moléculas a través de la membrana celular. Esta proteína es ubicua y se detecta no sólo en los glóbulos sino también en neuronas, tejido cardíaco, músculo esquelético y nervios periféricos. De esta manera se explican las múltiples manifestaciones clínicas de los pacientes.

Hay sólo 200 casos confirmados en el mundo (B. Bader, comunicación personal), pero es probable que exista un subdiagnóstico. La mayoría de los pacientes descritos pasan décadas sin que se aclare el diagnóstico. Así, en el caso presentado hubo una latencia de 20 años antes de aclarar la etiología.

Si bien el manejo de esta condición es sintomático, el consejo genético es importante y claramente diferente del diagnóstico diferencial más importante, que es el corea de Huntington. La coreoacantocitosis tiene herencia autosómica recesiva y no dominante, con 100% de penetrancia como es el Huntington. Además, la sobrevida en la coreoacantocitosis es mayor a la del Huntington⁶. Esta enfermedad debe sospecharse en cuadros de inicio entre los 20 y 40 años, si bien hay casos de inicio en la adolescencia, como el presente, con manifestaciones psiquiátricas variadas incluyendo psicosis esquizomorfa, trastorno obsesivo compulsivo, descontrol de impulsos. A estos síntomas se

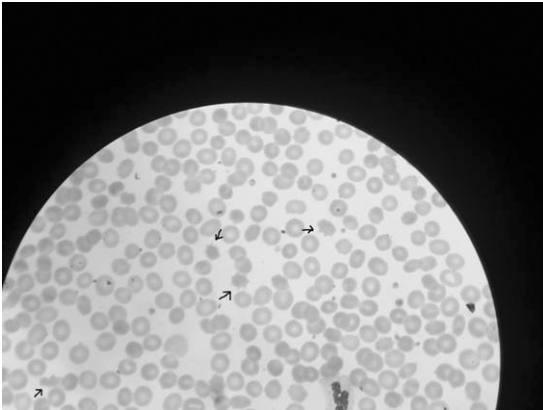


Figura 1. Frotis sanguíneo del paciente que muestra acantocitos (flechas).

asocian trastornos del movimiento como corea, tics motores y vocales, y signos de una neuropatía periférica⁶. La detección de acantocitos en una muestra fresca de sangre es un examen que ayuda a confirmar la presencia de una neuroacantocitosis. El diagnóstico final requerirá objetivar la ausencia de proteínas básicas, como la choreína.

Agradecimientos: A los Dres. Mauricio Duhalde, Mónica Torrens y la TM. Lorena Villagra, del Banco de Sangre de Clínica Las Condes, por el estudio de acantocitos. Al Dr. Hans Jung, del Hospital Universitario de Zurich, Suiza; al Dr. Benedikt Bader y al Profesor Adrian Danek, de la Universidad Ludwig Maximilian de Munich, Alemania, por realizar los análisis de biología molecular confirmatorios del paciente comunicado.

*Marcelo Miranda C.,
Departamento de Neurología,
Clínica Las Condes. Santiago de Chile.*

Referencias

1. Miranda M, Campero M, Tenhamm E, Villagra R. Neuroacantocitosis. comunicación de 3 casos. Rev Med Chile 1993; 121: 176-9.

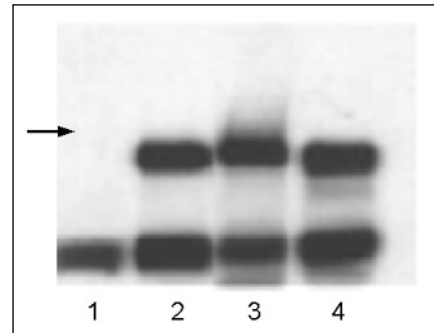


Figura 2. Western Blot para evaluar la presencia de choreína en eritrocitos. Paciente con coreo-acantocitosis identificado con (1), controles sanos (2 a 4). En la fila superior (flecha) se observa ausencia de la banda correspondiente a choreína en el paciente 1, siendo normal en los controles. La banda inferior, presente en todos, es otra proteína del eritrocito llamada espectrina.

2. Miranda M, Castiglioni C, Regonesi LC, Aravena AP, Villagra ML, Quiroz M, et al. Síndrome de McLeod: compromiso multisistémico asociado a acantocitosis y ligado al cromosoma X. Rev Med Chile 2006; 134: 1436-42.
3. Dobson-Stone C, Rubio JP. A conserved sorting-associated protein is mutant in choreo-acanthocytosis. Nat Genet 2001; 28: 110-20.
4. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Fillpone LA, Wistbury S, Storch A, Erdmann T, et al. Chorein detection for the diagnosis of choreo-acanthocytosis. Ann Neurol 2004; 56: 299-302.
5. Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular basis of Neuroacanthocytosis. J Mol Med 2002; 80: 475-91.
6. Walker R, Jung H, Dobson-Stone C, Rampoldi L, Sano A, Tison F, et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. Neurology 2007; 68: 92-8.

Correspondencia a:
Dr. Marcelo Miranda.
Departamento de Neurología, Clínica Las Condes.
Lo Fontecilla 441, Santiago.
E-mail: marcelomirandac@gmail.com