

REGISTRO DE ENFERMEDADES RARAS DE CASTILLA Y LEÓN

(RERCYL)

ENFERMEDADES VALIDADAS DURANTE EL AÑO 2019.

SERVICIO DE INFORMACIÓN DE SALUD PÚBLICA

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA

JUNTA DE CASTILLA Y LEÓN.



INTRODUCCION

Las enfermedades raras (también conocidas como enfermedades poco frecuentes, enfermedades huérfanas o enfermedades minoritarias) engloban a un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por su baja prevalencia en la población. En la Unión Europea se incluyen como enfermedades raras (ER) aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor o igual a 5 casos por cada 10.000 habitantes (1). Aunque de forma aislada afectan a un bajo porcentaje de la población, la Organización Europea para las Enfermedades Raras (EURORDIS) ha estimado que en su conjunto pueden afectar a un 6%- 8% de la población (24 a 36 millones en Europa, 3 millones en España y alrededor de 150.000 en nuestra Comunidad). (2)

Actualmente no existe una definición universal de ER (3), pero estas patologías comparten unas características comunes que incluyen: una elevada morbi-mortalidad, su cronicidad y su asociación a incapacidad e invalidez. La mayoría de las ERs tienen un componente genético y están presentes en la vida del enfermo incluso si los síntomas no aparecen al inicio de la vida. Debido a las características específicas de las enfermedades raras (baja prevalencia, dispersión de la información, ausencia o escasez de opciones terapéuticas), la creación de sistemas de registro resulta una herramienta clave para favorecer la investigación epidemiológica y clínica. El registro poblacional de enfermedades raras tiene entre sus objetivos proporcionar validez contrastada sobre los datos epidemiológicos de ER en la Comunidad de Castilla y León (4).

Definición

En el ámbito de la Unión Europea, el programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes (1999-2003) adoptó la actual definición de enfermedades raras o poco frecuentes como aquellas que, con peligro de muerte o invalidez crónica, tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes (5-6).

El número de diagnósticos que cumplen esta definición es muy extenso. Actualmente existen más de 6.000 enfermedades raras registradas en Europa, lo que supone una estimación de 30 millones de personas afectadas (7).

Clasificación y codificación de las ER

En el momento actual, no existe un listado único y consensado de enfermedades raras que enumere cuáles son estas enfermedades. Los listados más completos de ER son los proporcionados por la NORD (National Organization for Rare Disorders) y por la Oficina de Enfermedades Raras de los National Institutes for Health en EEUU y Orphanet en Europa. Estos listados recogen entre 1.200 y 6.000 enfermedades (de los casi 7.000 diagnósticos que se estima que existen).

Desde la creación del Registro de Enfermedades Raras (RERCyL) en el año 2013 se ha utilizado el listado de enfermedades raras (CIE-9) incluido en el proyecto SpainRDR que incluía en torno a 900 códigos de ER. La implantación desde enero de 2016 de la clasificación CIE10-ES para la codificación de enfermedades tratadas en el sistema asistencial, motivó la necesidad de usar esta codificación en el RERCyL. A su vez actualmente se están realizando los mapeos oportunos CIE-10-ORPHA, incluidos dentro de un proyecto Europeo (RD-Action) desarrollado por varias CCAA, para implementar y homogeneizar la codificación de los registros de ER.

METODOLOGIA

En el siguiente documento se presentan los resultados de los **casos validados** de las enfermedades raras (ER) del RERCyL trabajadas durante los años 2018-19.

Los datos presentados se refieren a los casos prevalentes **registrados a 31 de diciembre de 2017**. Es decir a los **pacientes vivos en esa fecha con uno de los diagnóstico de enfermedad rara (ver listado abajo) confirmado previamente o en el mismo año 2017**.

Hay que considerar que **los casos dudosos o probables** (aquellos que no se han podido confirmar por falta de información clínica) **no están incluidos**. También hay que tener en cuenta que las fuentes de información puede que no incluyan el 100% de los casos existentes en la Comunidad. La elección de las enfermedades a validar se decidió por consenso entre las distintas Comunidades Autónomas (CCAA) durante los años 2018 y 2019 para su remisión al Registro Estatal de Enfermedades Raras (REER). El principal criterio que se siguió fue la existencia de experiencia previa o estudios de investigación activos en alguna Comunidad Autónoma (CCAA).

Existen algunas enfermedades que, a pesar de haber sido trabajadas durante 2019 en nuestra comunidad (Distrofias musculares, Retinosis pigmentaria, Artrogriposis y Síndrome de Williams) esperamos a finalizar la revisión de sus datos debido a criterios pendientes de consensuar a nivel del REER. Estos datos se irán publicando a medida que se cierren criterios de validación.

En el trabajo necesario para validar casos y poder elaborar este informe han participado todos los **Servicios Territoriales Provinciales de Castilla y León**, además del Servicio de Información de Salud Pública.

La mayoría de la información referente a las enfermedades está basada en las fichas de Validación del Registro Estatal de Enfermedades Raras, aprobadas por consenso de todas las CCAA y de la página ORPHANET (codificación europea de ER).

Para más información:

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

Año 2018

1. Displasia renal
2. Enfermedad de Huntington
3. Esclerosis lateral amiotrófica
4. Esclerosis tuberosa
5. Enfermedad de Wilson
6. Fenilcetonuria
7. Fibrosis quística
8. Hemofilia A (déficit del factor VIII)
9. Síndrome de Goodpasture o Enfermedad por Ac anti membrana basal glomerular
10. Síndrome de Marfan

Año 2019

11. Ataxia de Friedrich
12. Atrofia muscular espinal proximal (AME)
13. Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
14. Fibrosis Pulmonar idiopática
15. Síndrome de Prader-Willi
16. Síndrome del X frágil
17. Osteogénesis Imperfecta
18. Lipidosis : Enfermedad de Fabry , Gaucher y Nieman-Pick

Se incluye una tabla al final de las patologías con las tasa ajustadas por edad.

RESULTADOS

1. DISPLASIA RENAL

La displasia renal se describe clásicamente como un **trastorno del desarrollo** por el cual los **riñones no se diferencian adecuadamente**, lo que da como resultado la presencia de elementos malformados del tejido renal.

Es la causa más común de enfermedad renal crónica e insuficiencia renal en el neonato. Aunque se han identificado varios genes en asociación con la displasia renal (herencia autosómica dominante para el riñón displásico multiquístico unilateral) los **mecanismos moleculares subyacentes** a menudo son de **naturaleza compleja y heterogénea**, y siguen siendo **poco conocidos**. La prevalencia e incidencia no son bien conocidas, un estimador de la prevalencia unilateral se sitúa en 1 caso de cada 2300 nacidos vivos (Orphanet)

Tabla 1.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa*10 ⁵
Hombres	27	2,28
Mujeres	21	1,72
Total	48	1,99

Tabla 1.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

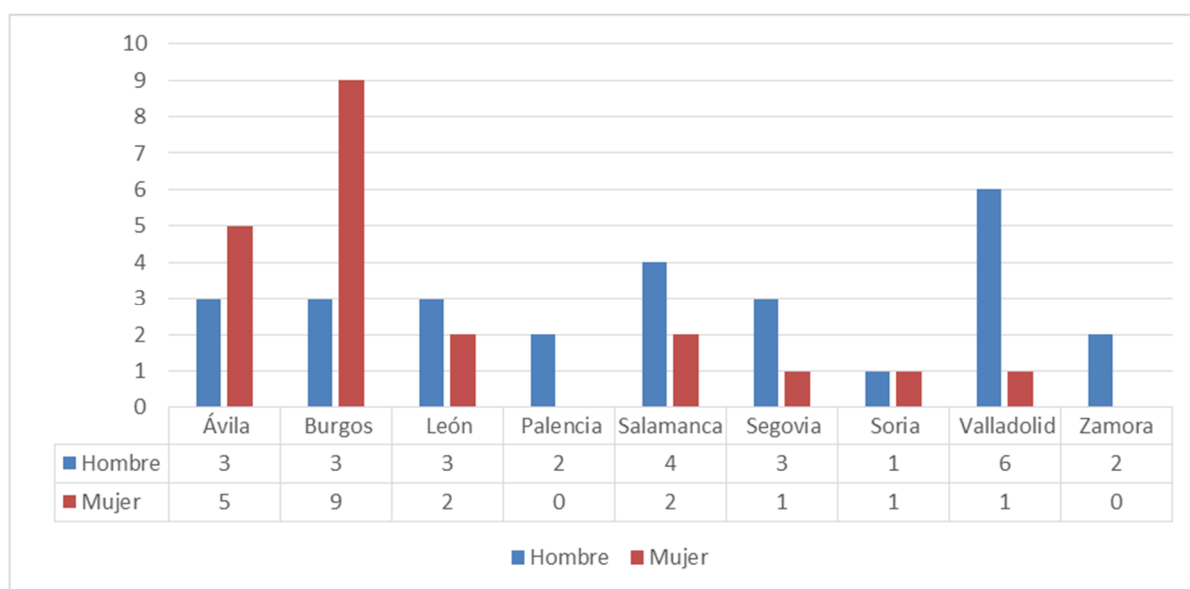


Tabla 1.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

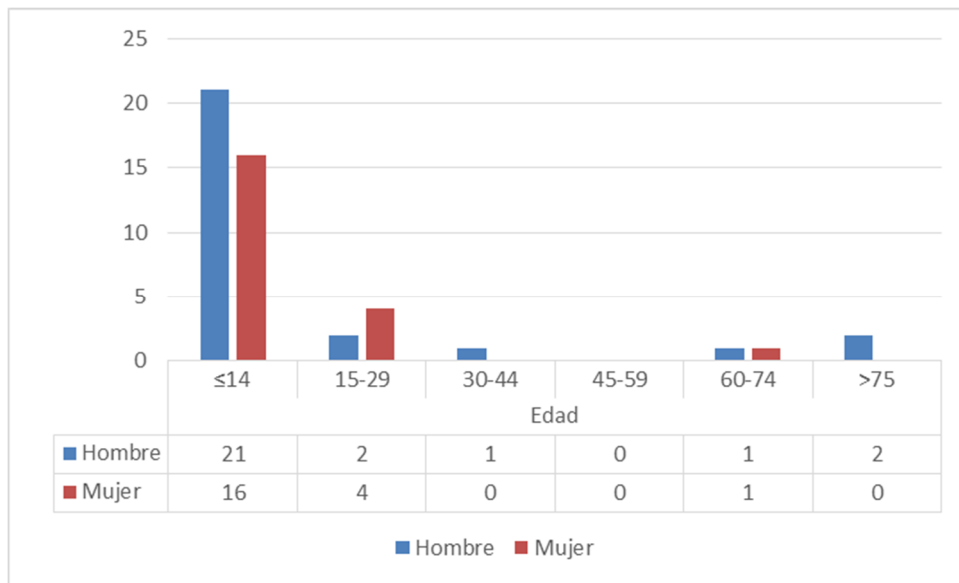
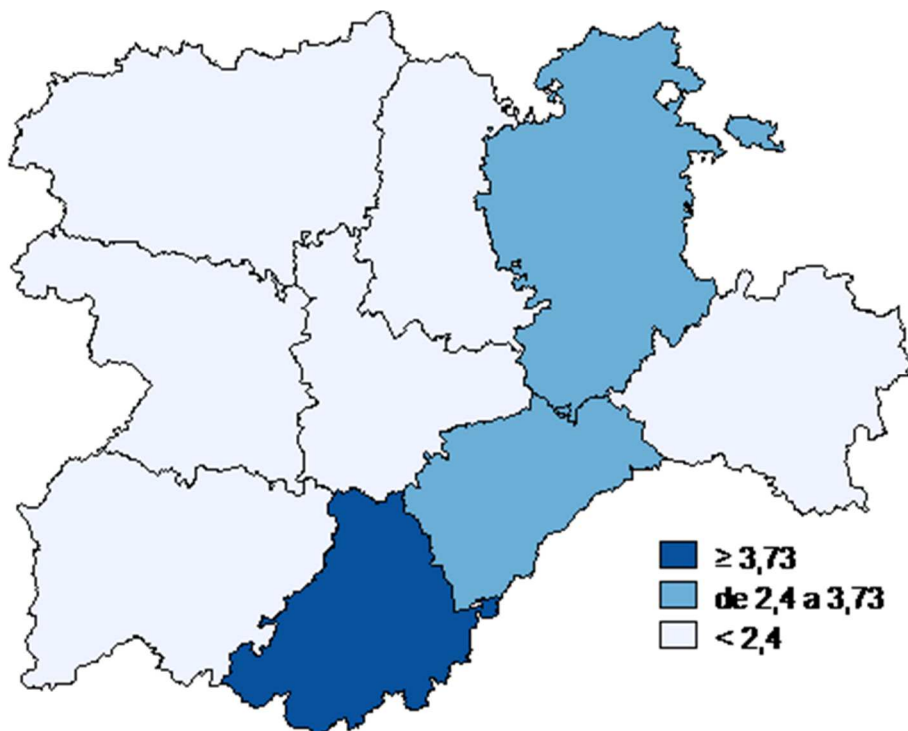


Figura 1.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab).

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



2. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH) es un **trastorno neurodegenerativo** del sistema nervioso central caracterizado por movimientos coreicos involuntarios, trastornos conductuales, psiquiátricos, y demencia. La **edad media** de aparición de los síntomas es entre los **30-50 años**. La EH está causada por una **expansión de repeticiones del triplete CAG** en el brazo corto del **cromosoma 4** (4p16.3) en el gen huntingtina, *HTT*. Cuanto mayor es la expansión de repeticiones CAG, antes aparece la enfermedad.

La **prevalencia** en la población caucásica es de 1/10.000-1/20.000 (*Orphanet.net*)

Tabla 2.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa*10 ⁵
Hombres	72	6,07
Mujeres	90	7,36
Total	162	6,72

Tabla 2.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

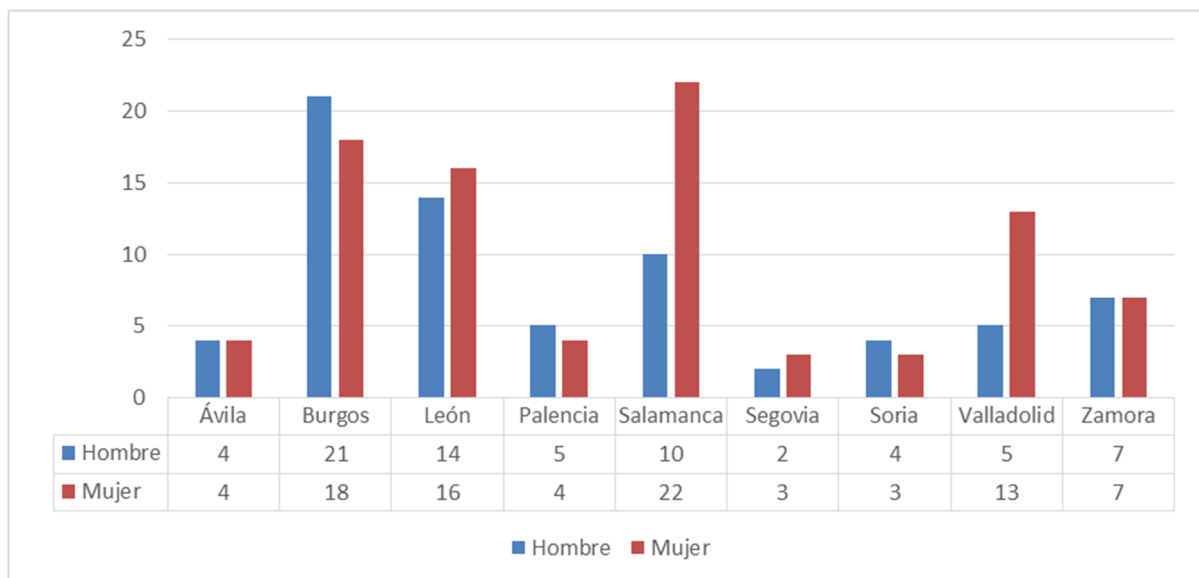


Tabla 2.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

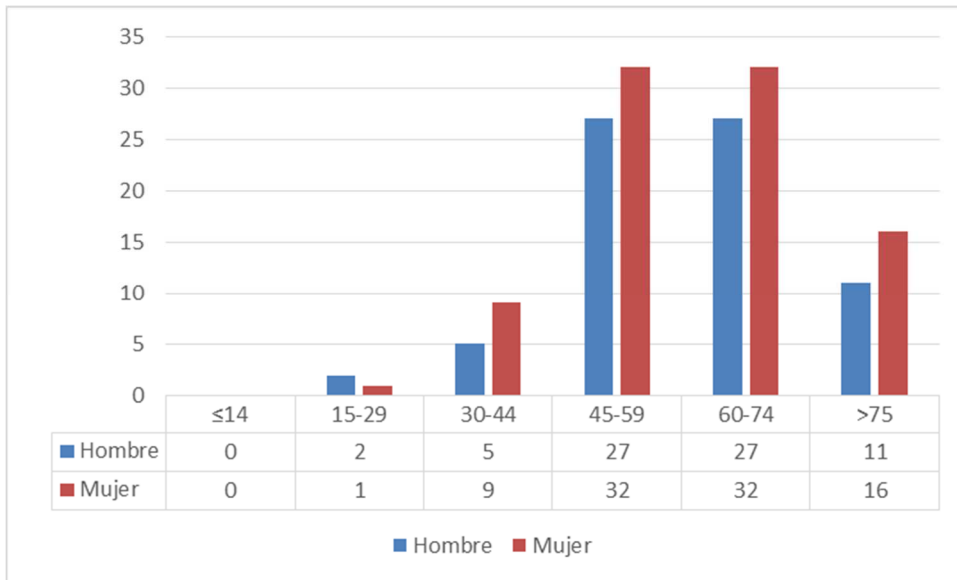
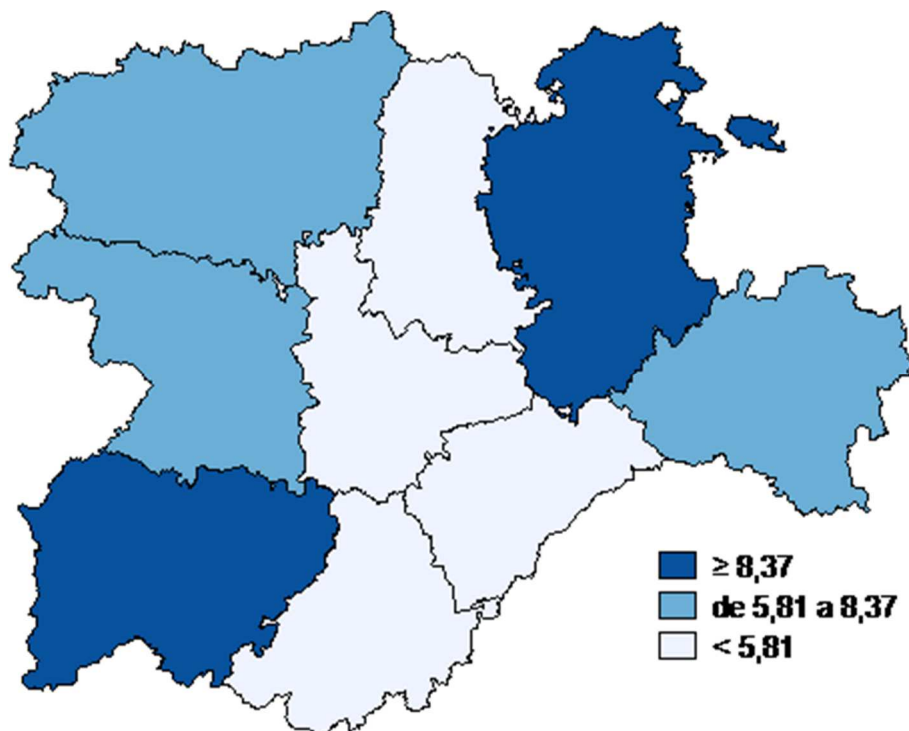


Figura 2.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



3.- ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad **neurodegenerativa**. La mayoría de los casos son **esporádicos** y sólo un 5-10% de los casos son familiares (herencia autosómica dominante). La edad media de aparición para ELA es alrededor de los **60 años**. En general, existe un **ligero predominio masculino** (la proporción de hombre y mujeres es de 1.5:1).

La prevalencia media estimada en Europa es **de 5 casos por 10⁵ habitantes**.

Tabla 3.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa*10 ⁵
Hombres	111	9,36
Mujeres	92	7,52
total	203	8,43

Tabla 3.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

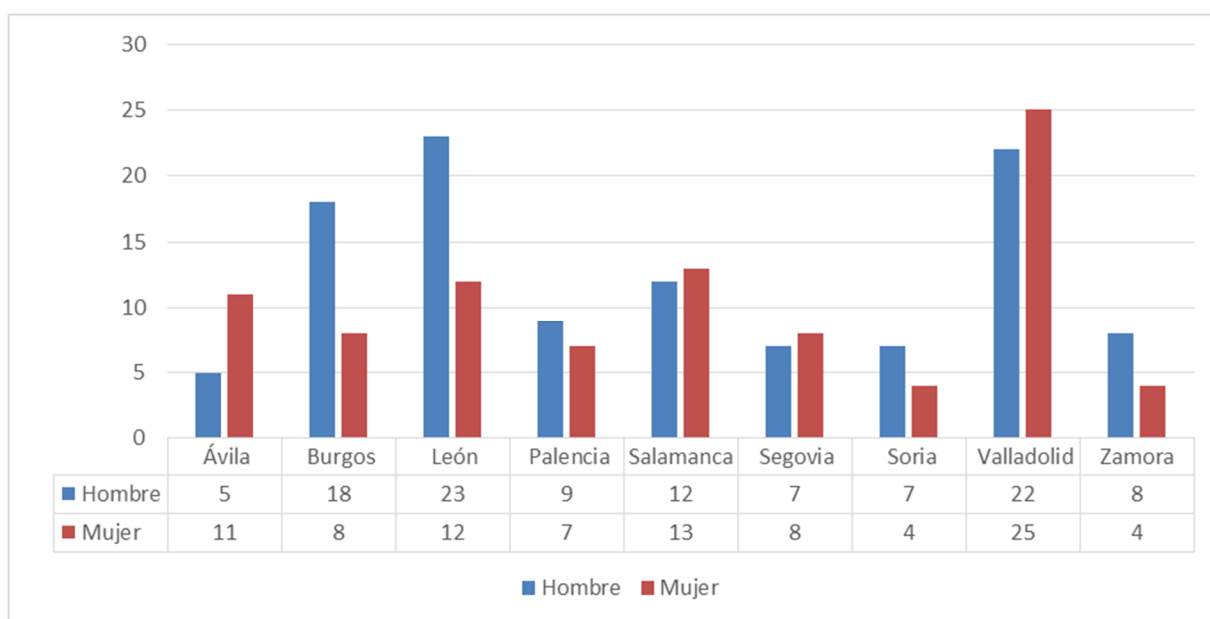


Tabla 3.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

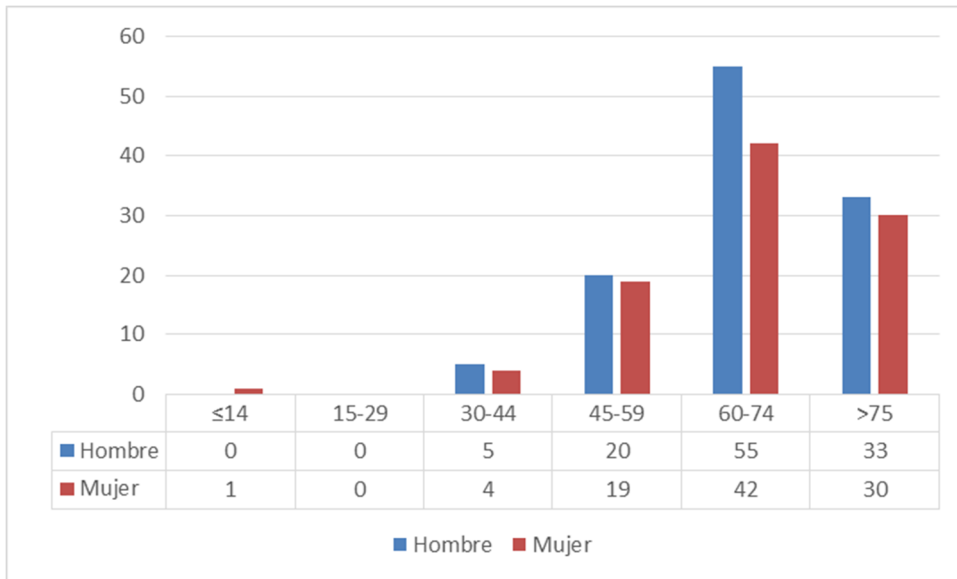
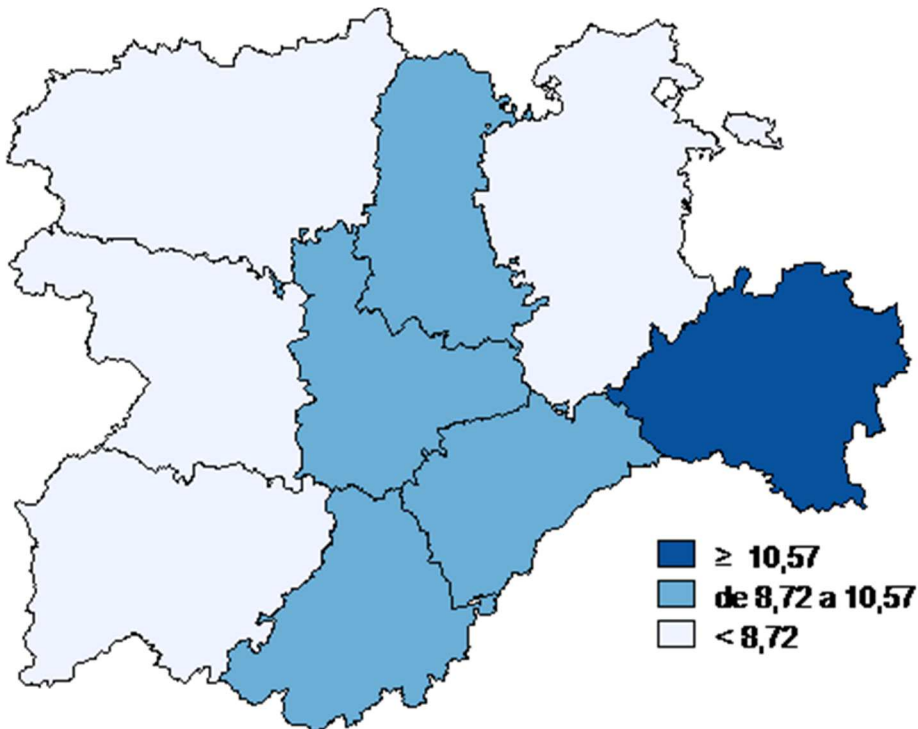


Figura 3.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



4.- ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa (ET) es un trastorno neurocutáneo caracterizado por hamartomas multisistémicos y asociado con manifestaciones neuropsiquiátricas.

La alteración genética se debe a mutaciones en los genes *TSC1* (9q34) y *TSC2* (16p13.3). La herencia es autosómica dominante en el 30% de los casos y se recomienda el asesoramiento genético. Dos tercios de los individuos afectados tienen ET como resultado de una variante patogénica *de novo*.

La prevalencia se estima en 1-5 casos por 10^5 habitantes.

Tabla 4.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10^5 hab)

	Casos	Tasa * 10^5
Hombres	54	4,55
Mujeres	48	3,93
total	102	4,23

Tabla 4.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

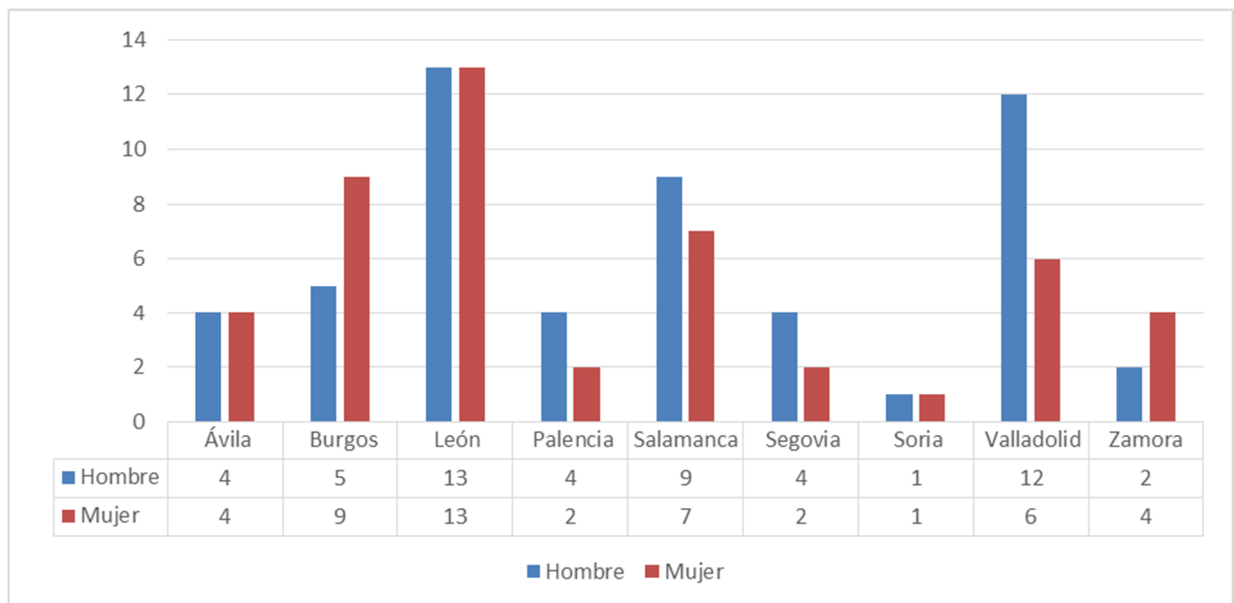


Tabla 4.3. Casos totales distribuidos por edades

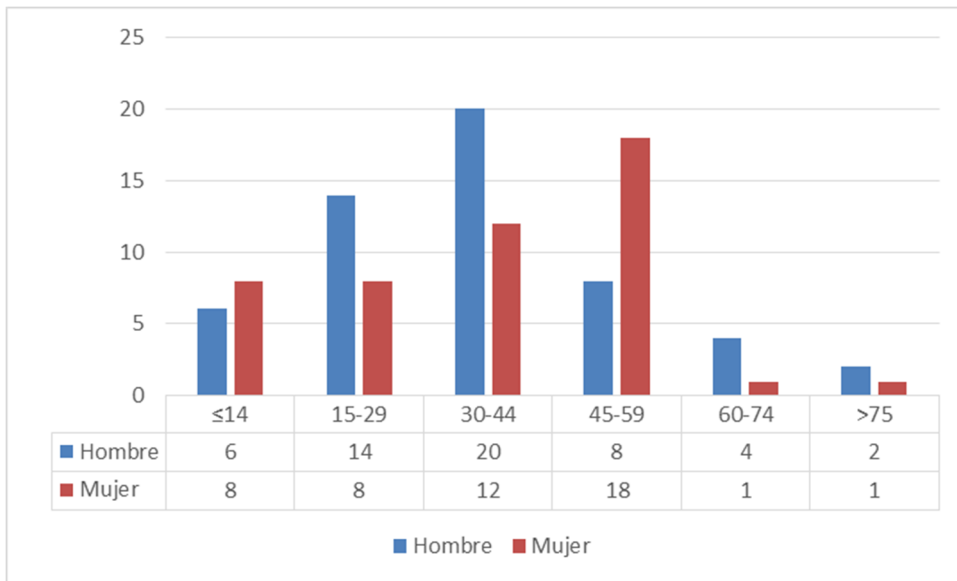
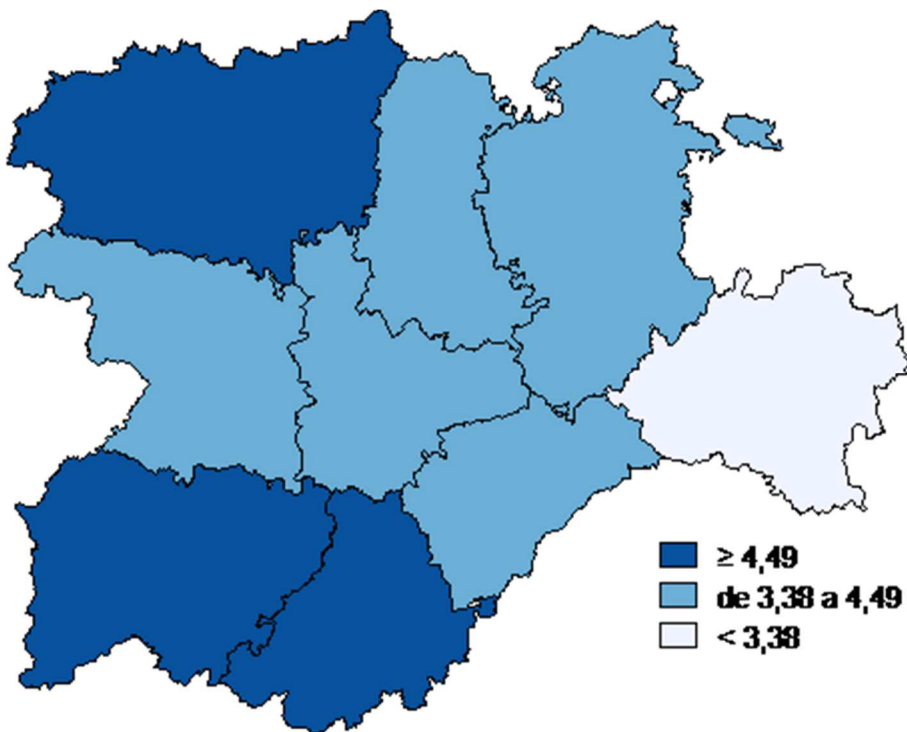


Figura 4.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)
 Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



5.- ENFERMEDAD DE WILSON (TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL COBRE)

La enfermedad de Wilson es un trastorno caracterizado por la **acumulación tóxica de cobre**, principalmente en el hígado y en el sistema nervioso central. Los pacientes sintomáticos pueden presentar cuadros hepáticos, neurológicos o psiquiátricos

La enfermedad presenta una **herencia autosómica recesiva** siendo el resultado de mutaciones en el gen ATP7B del cromosoma 13.

La prevalencia estimada es de 1 a 9 casos por cada 10^5 habitantes.

Tabla 5.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10^5 hab)

	Casos	Tasa *10^5
Hombres	20	1,69
Mujeres	14	1,14
Total	34	1,41

Tabla 5.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

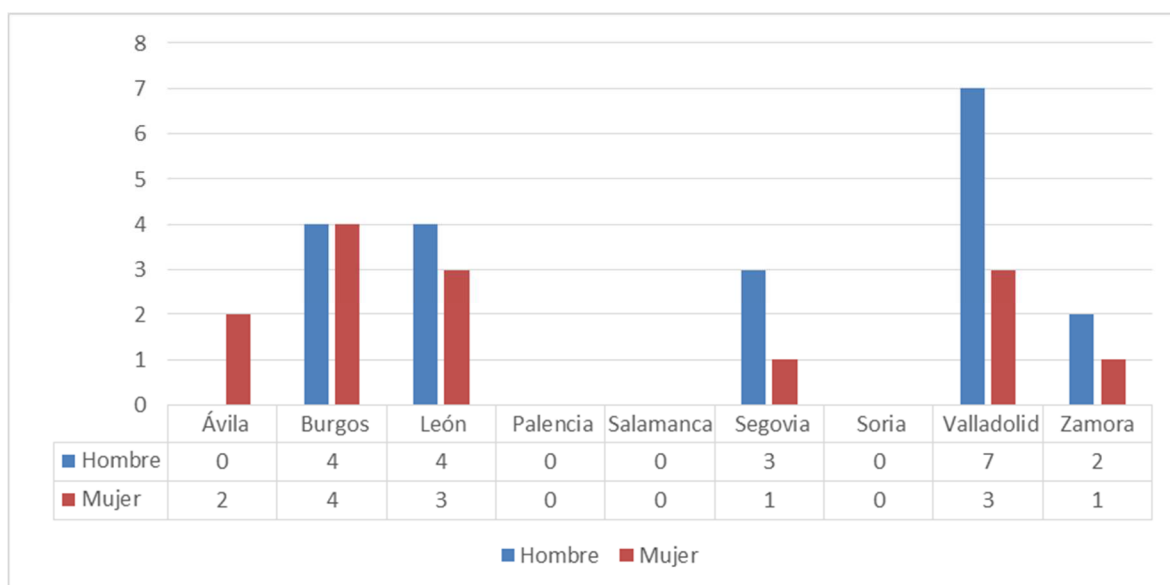


Tabla 5.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

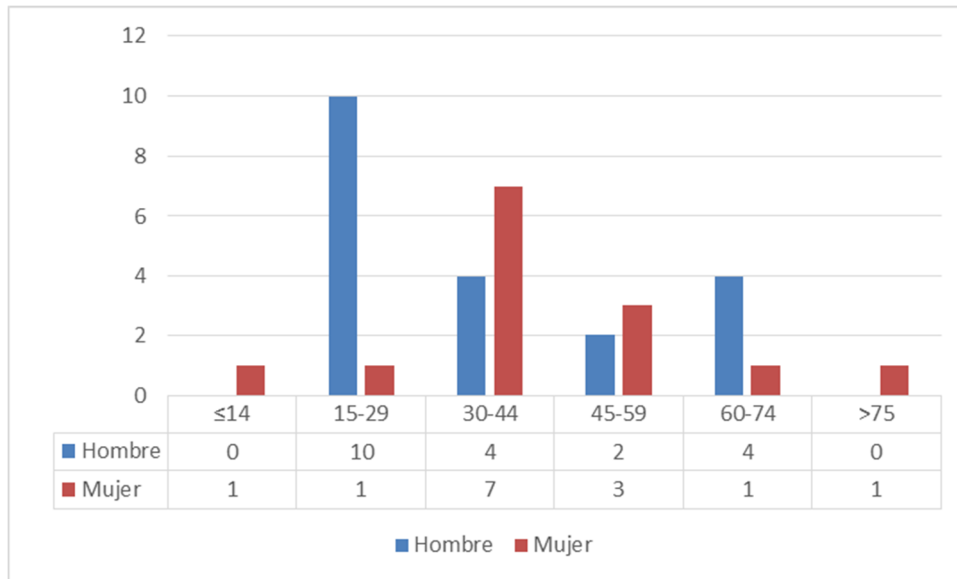
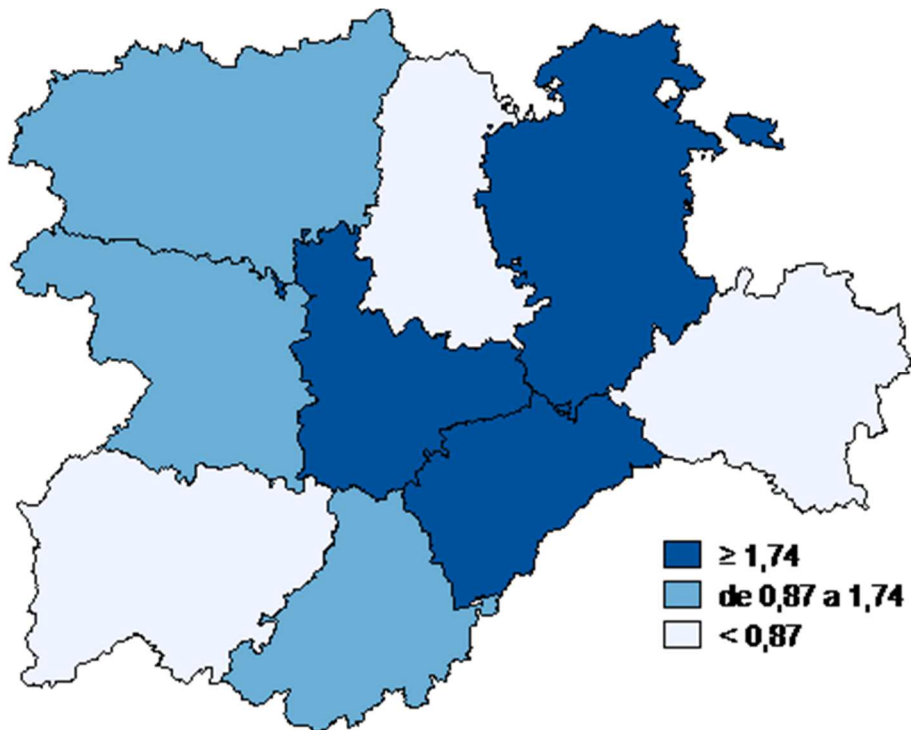


Tabla 5.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



6.- FENILCETONURIA (PKU)

Es la **alteración más frecuente del metabolismo de aminoácidos**. En ausencia de un diagnóstico neonatal, los síntomas aparecen durante los primeros meses de vida incluyendo retraso gradual del desarrollo y del crecimiento, entre otros. Generalmente, el trastorno se **diagnostica a través de los programas de cribado neonatal**. Tiene un patrón de **herencia autosómica recesiva**. La PKU está causada por una amplia gama de **mutaciones en el gen PAH** (12q22-q24.2), que codifica la fenilalanina hidroxilasa. La PKU debe distinguirse del déficit de tetrahidrobiopterina (BH4).

La **prevalencia** de la PKU muestra una **variación geográfica considerable**. Está estimada en **1/10.000 nacimientos vivos en Europa**.

Tabla 6.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab.)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	21	1,77
Mujeres	37	3,03
Total	58	2,41

Tabla 6.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

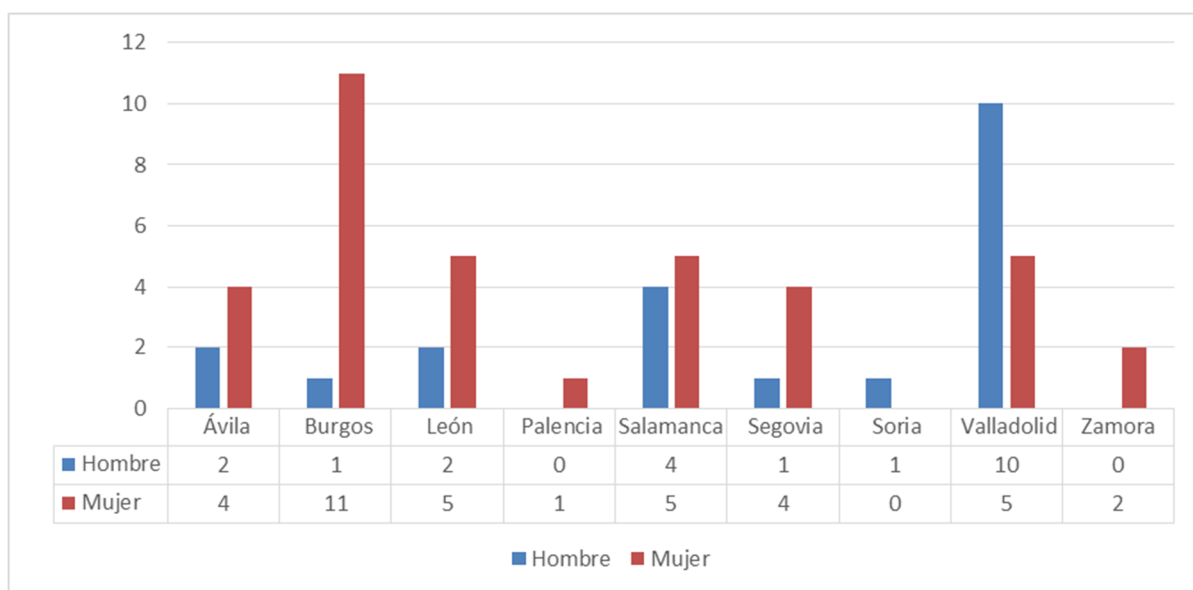


Tabla 6.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

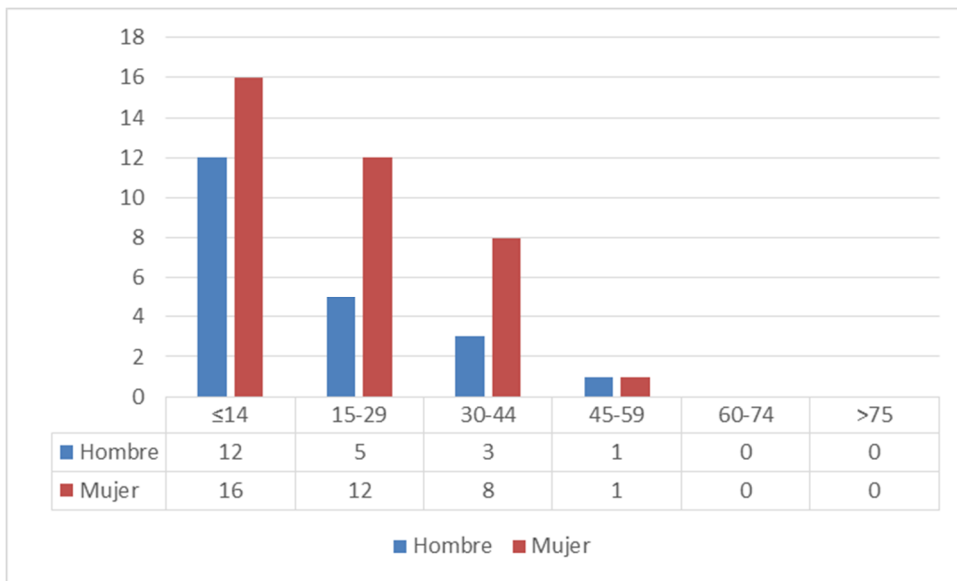
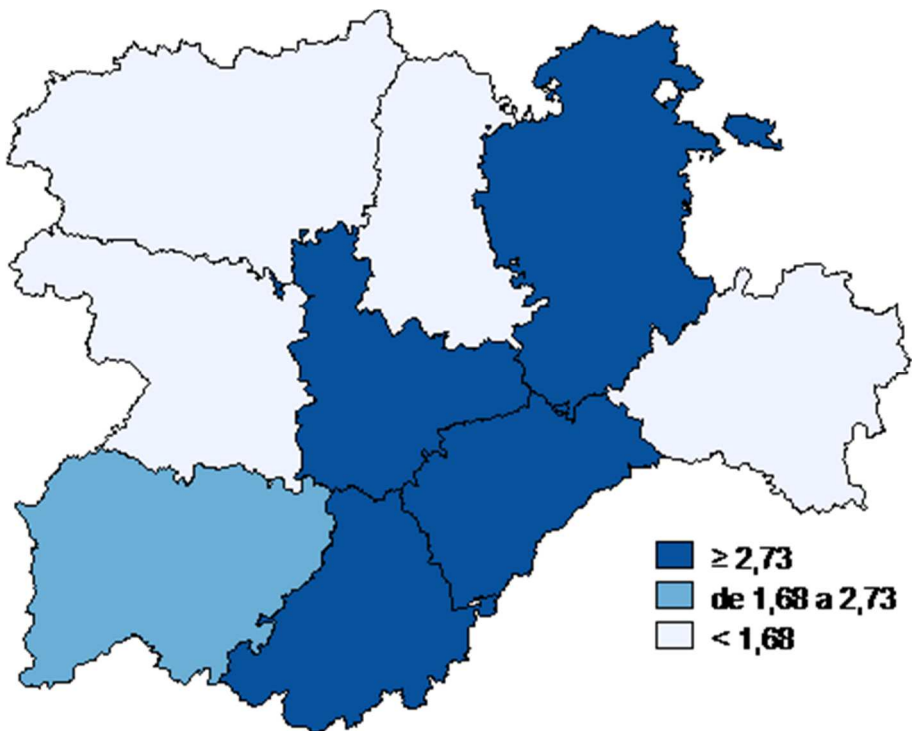


Figura 6.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



7.- FIBROSIS QUISTICA

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno genético caracterizado por la producción de sudor con un alto contenido en sales y de secreciones mucosas con una viscosidad anormal. La FQ es una enfermedad **autosómica recesiva** causada por mutaciones en el **gen CFTR** (cromosoma 7). Este gen produce la proteína CFTR que juega un rol en la regulación del flujo hidroelectrolítico transmembrana. Se han identificado más de 1250 mutaciones.

Es el **trastorno genético más común entre los niños caucásicos**. Se desconoce la **prevalencia** exacta en Europa, pero se estima que se sitúa **entre 1/8.000 y 1/10.000** individuos.

Tabla 7.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	101	7,95
Mujeres	81	7,15
Total	182	7,55

Tabla 7.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

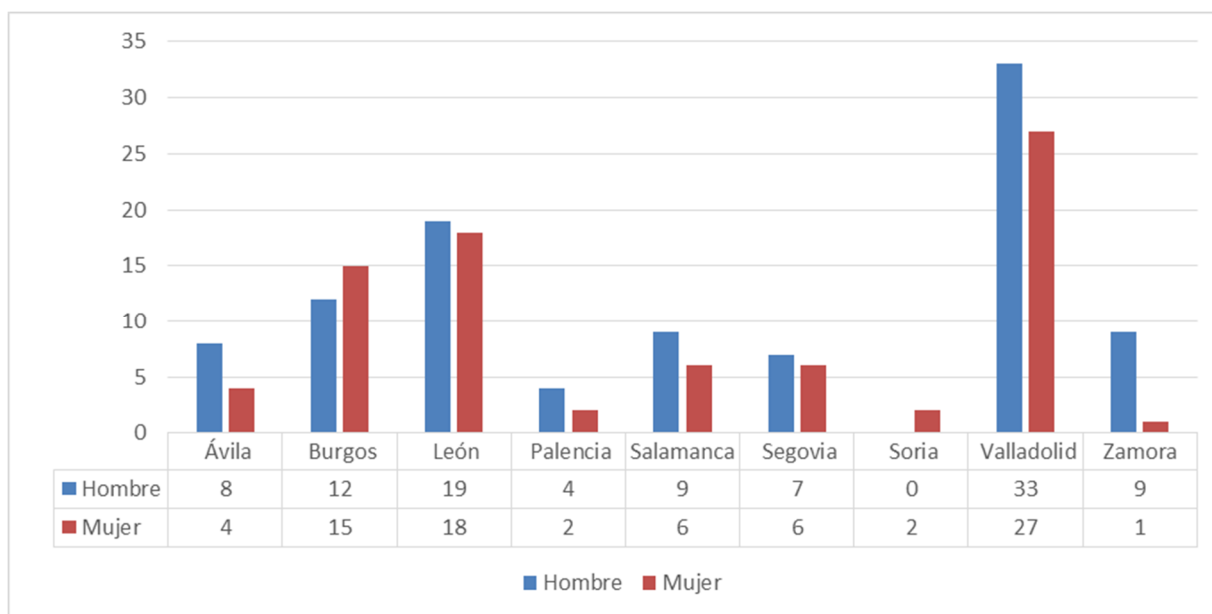


Tabla 7.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

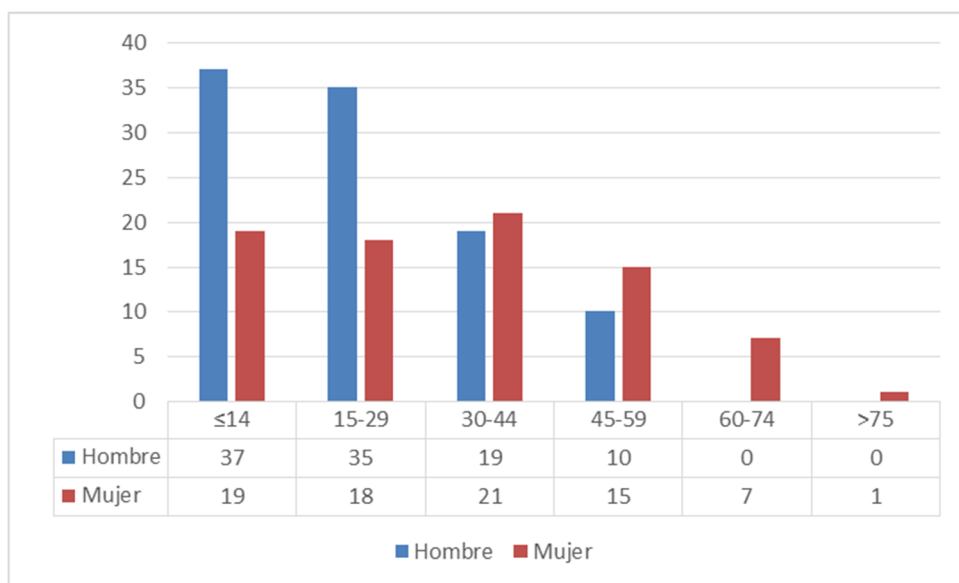
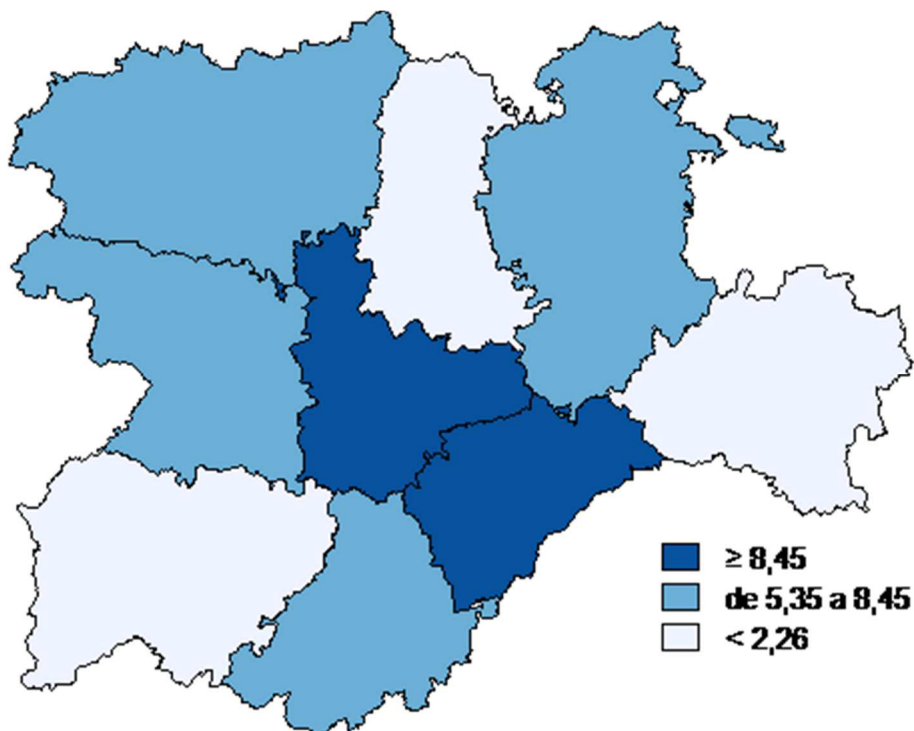


Figura 7.1. . Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



8.- HEMOFILIA A (Déficit hereditario del factor VIII)

La **hemofilia A es la forma más frecuente de hemofilia** caracterizada por hemorragias espontáneas o prolongadas, debidas a la deficiencia del factor VIII. La hemofilia afecta a **los varones**, aunque se ha descrito una forma sintomática de hemofilia A en **mujeres portadoras (*)** La hemofilia A se transmite de manera **recesiva ligada al X** y está causada por mutaciones en el **gen F8 (Xq28)**, que codifica para el factor de coagulación VIII. La **prevalencia** se estima en alrededor de **1 por cada 6.000 (16 de cada 100.000 individuos de sexo masculino)**.

(*) La **forma sintomática de hemofilia A en mujeres portadoras** se manifiesta en algunas mujeres con mutaciones en el gen F8 (Xq28). La transmisión es recesiva ligada al X. La **prevalencia es desconocida**. Debido a ello, en **este informe se presentarán los casos confirmados en hombres** enfermos.

Tabla 8.1. Casos totales en hombres y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa*10 ⁵ hab
Hombres	223	18,80

Tabla 8.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

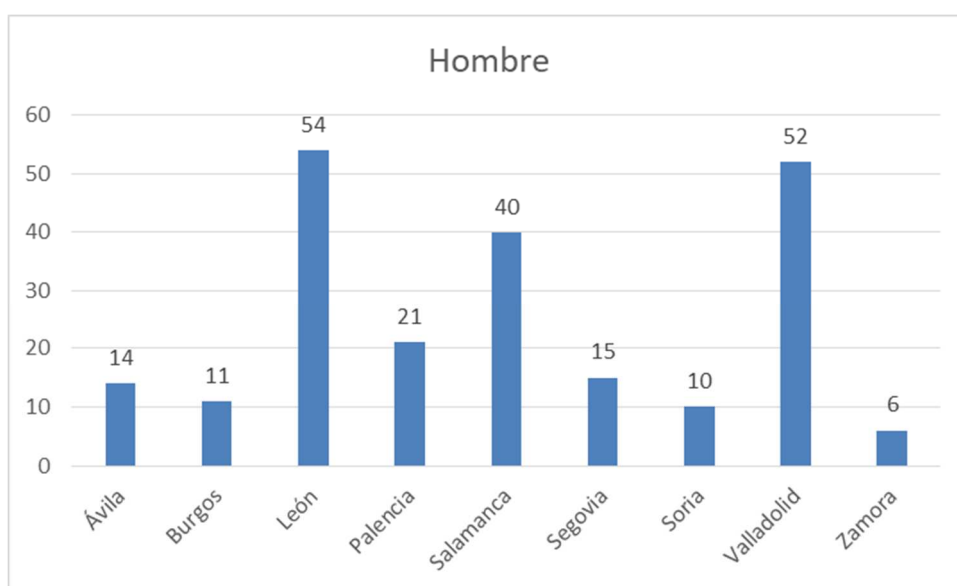


Tabla 8.3. Casos totales distribuidos por edad

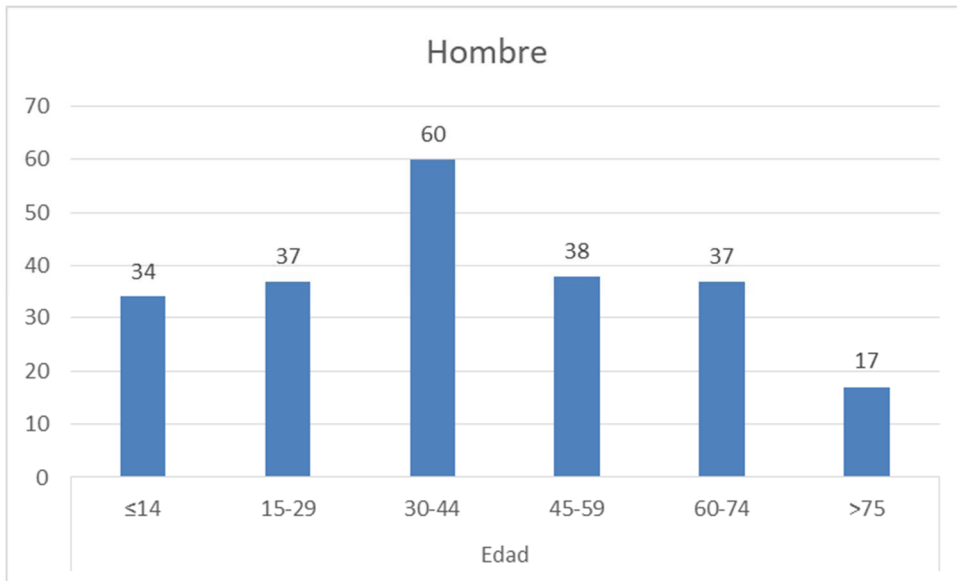
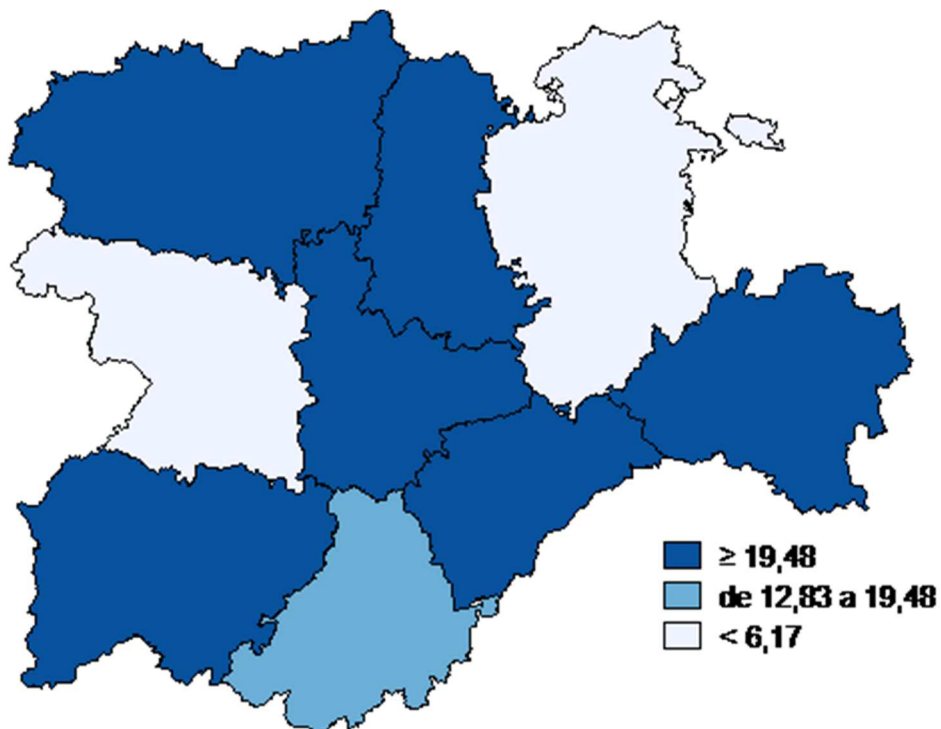


Figura 8.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



9- SINDROME DE GOODPASTURE

El síndrome de Goodpasture es un trastorno **muy poco frecuente** caracterizado por la **asociación de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis extracapilar**. Se debe a la presencia de **anticuerpos anti-glomerulares de la membrana basal** (contra el dominio NC1 de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV). La distribución restringida de esta molécula explica que sólo afecte a ciertos órganos, tales como el pulmón y el riñón.

La **incidencia anual en Europa** se ha estimado entre **0,5 y 1 caso por cada millón de habitantes**. Es más frecuente en la población caucásica y algo más en hombres que en mujeres.

Tabla 9.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa *100000
Hombres	10	0,84
Mujeres	4	0,33
Total	14	0,58

Tabla 9.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

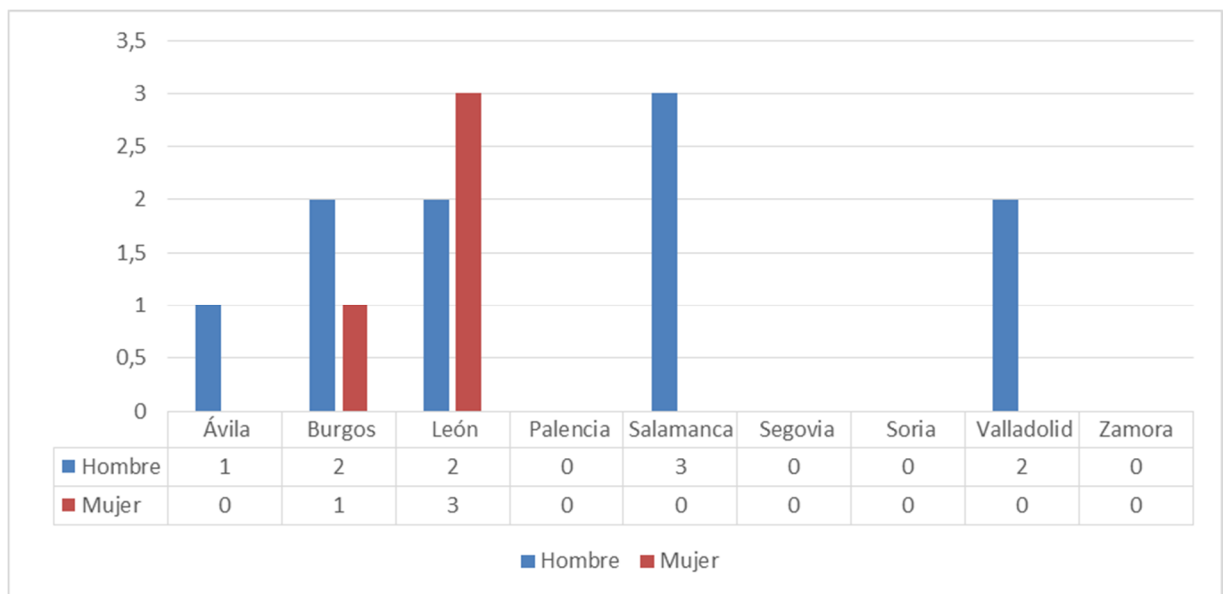


Tabla 9.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

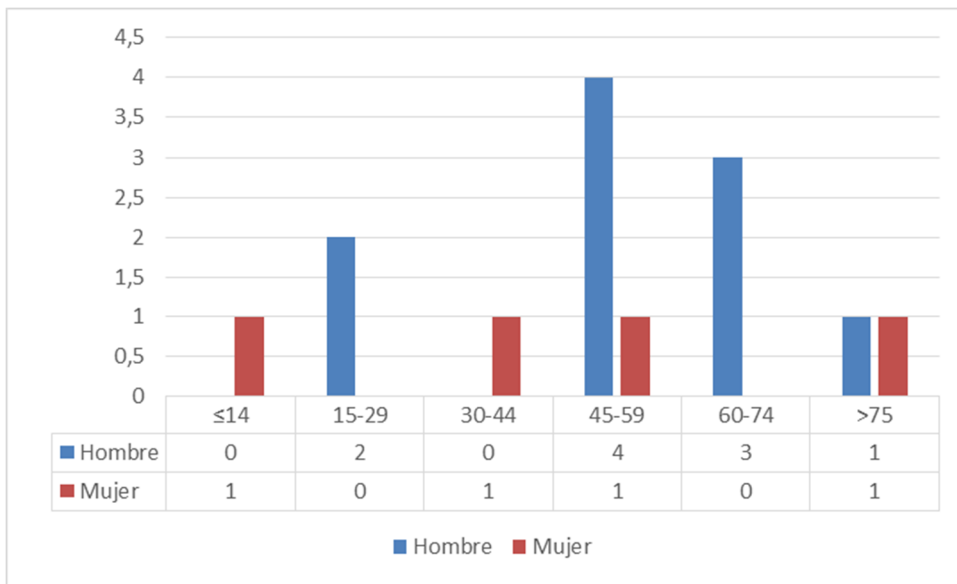
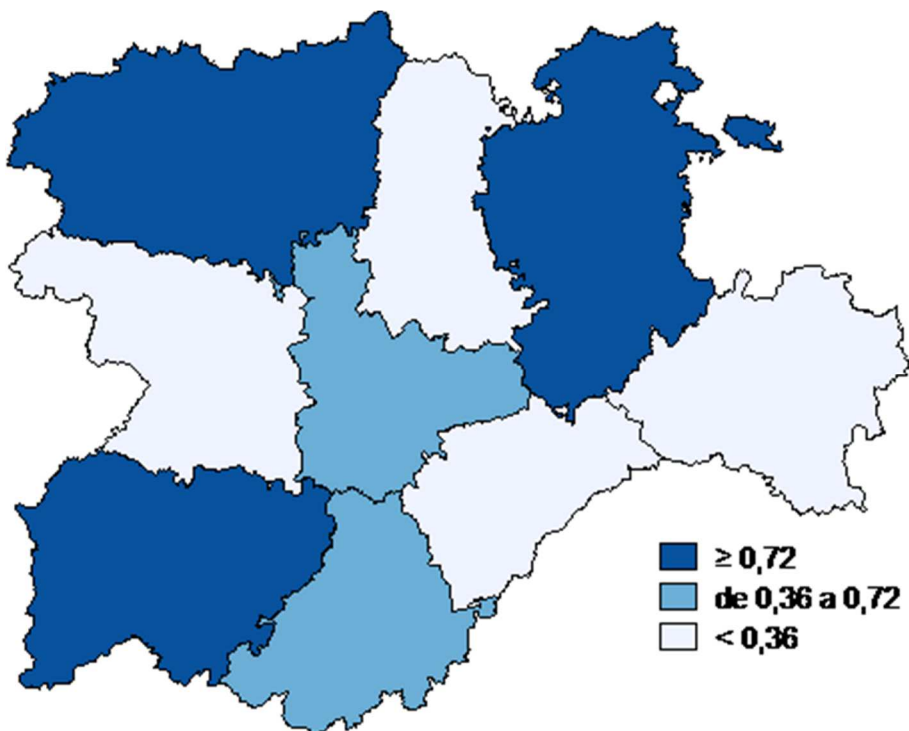


Figura 9.1. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



10.-SINDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad sistémica del tejido conectivo, caracterizada por una combinación variable de manifestaciones cardiovasculares, músculo-esqueléticas, oftalmológicas y pulmonares. En la inmensa mayoría de los casos, el síndrome de Marfan se debe a mutaciones en el gen FBN1, (15q21), el cual codifica para la fibrilina-1, una proteína esencial del tejido conectivo. Su herencia es autosómica dominante.

La prevalencia se estima en 1 caso por 5.000 (20 casos por 10⁵) afectando por igual a hombres y mujeres

Tabla 10.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	52	4,38
Mujeres	45	3,68
Total	97	4,03

Tabla 10.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

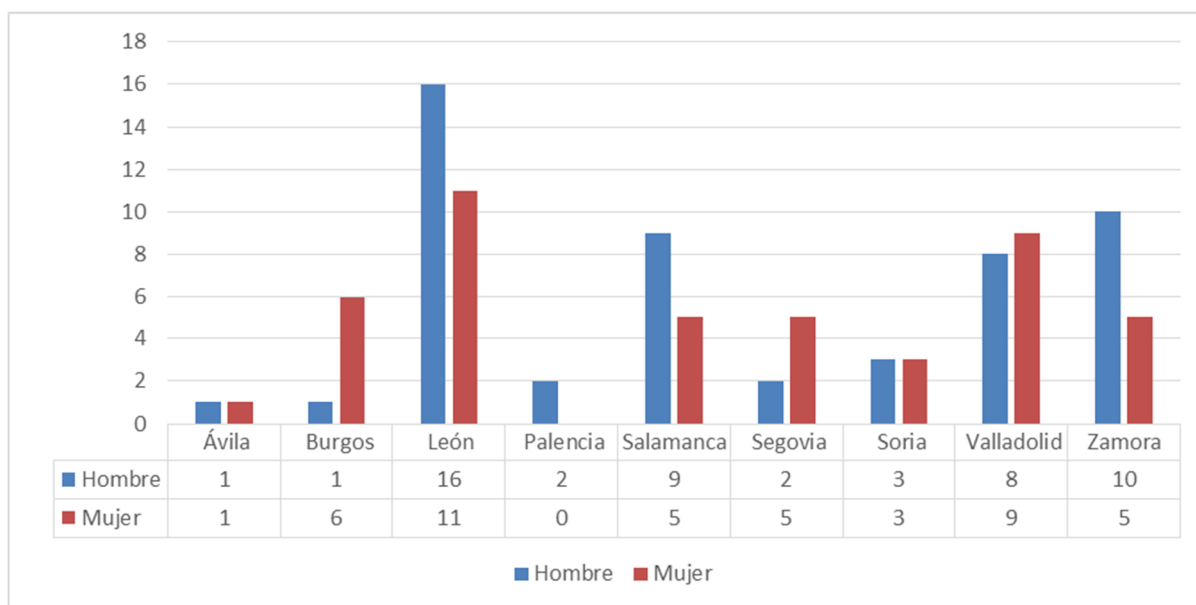


Tabla 10.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

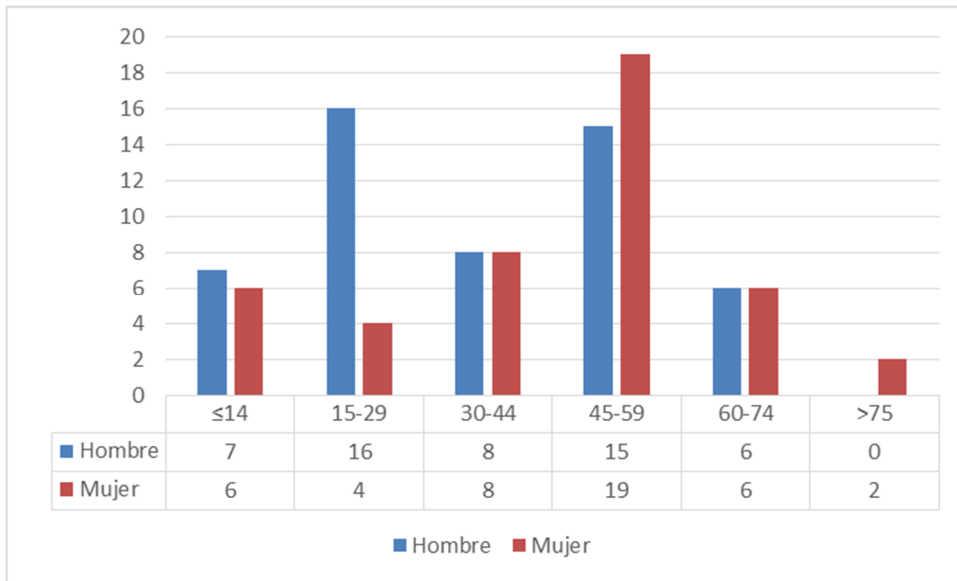
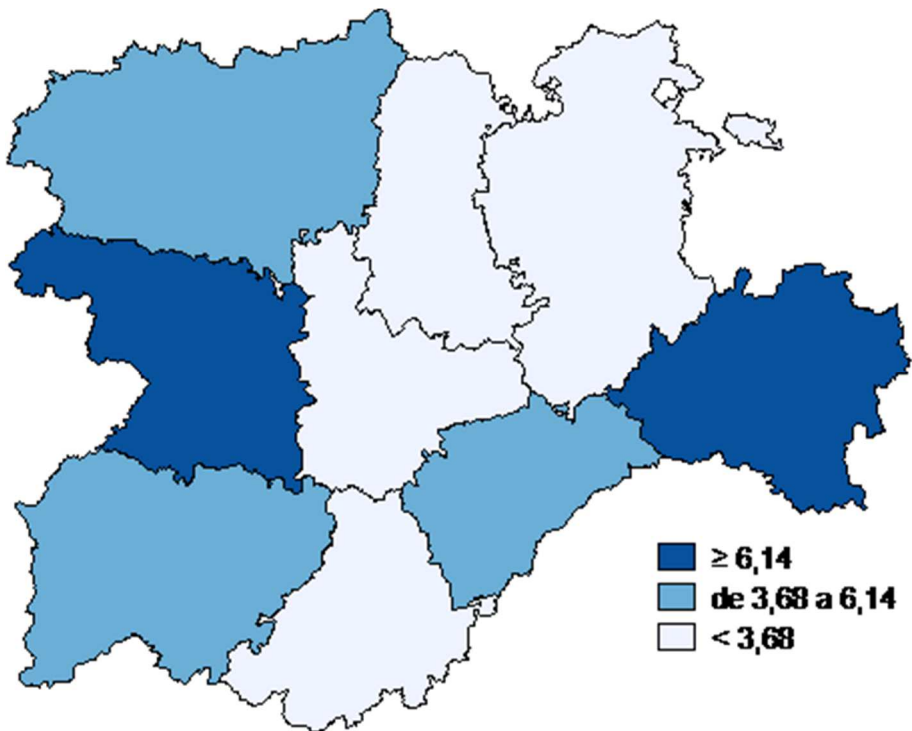


Figura 10. Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



11. ATAXIA DE FRIEDREICH

La ataxia de Friedreich (FRDA) es un trastorno neurodegenerativo hereditario (autosómico recesivo) que se caracteriza clásicamente por una ataxia progresiva de la marcha, disartria, disfagia, disfunción óculo-motora, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, signos de afectación del tracto piramidal, escoliosis, y en algunos casos, miocardiopatía, diabetes mellitus, pérdida visual y audición defectuosa. Está causada por una expansión GAA inestable situada en el intrón 1 del gen FXN (9q21.11) que codifica la frataxina. Los test genéticos moleculares identifican las mutaciones en el gen FXN, confirmando el diagnóstico. El diagnóstico prenatal es posible en familias con mutación conocida.

La prevalencia se estima entre 1-9 casos de 100.000.

Tabla 11.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	21	1,77
Mujeres	29	2,37
Total	50	2,08

Tabla 11.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

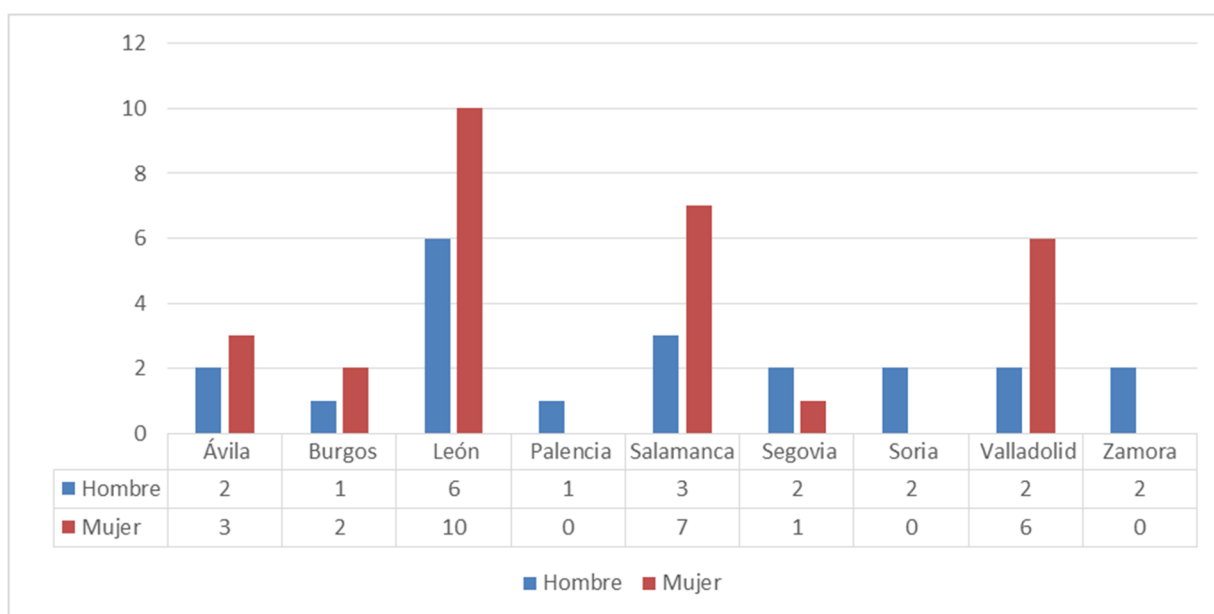


Tabla 11.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

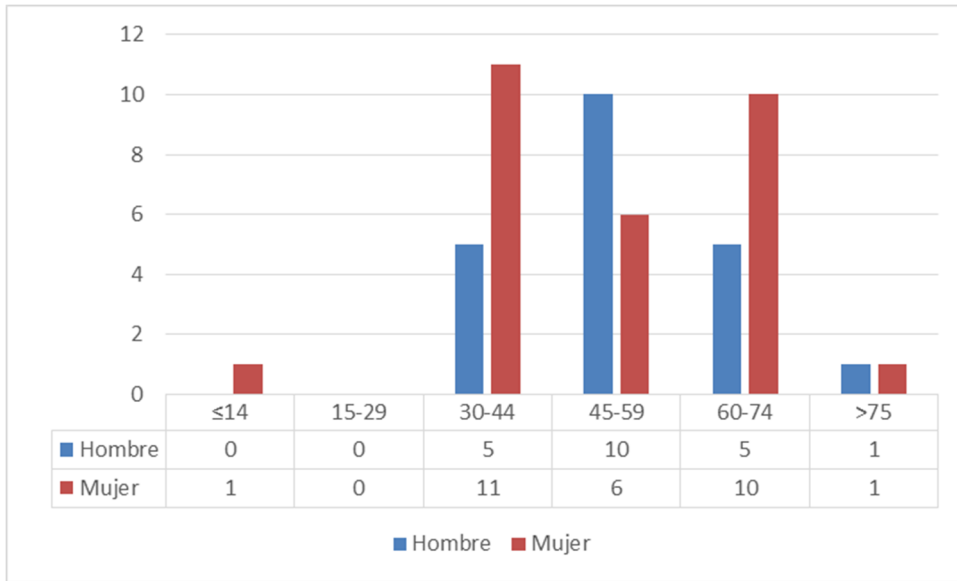
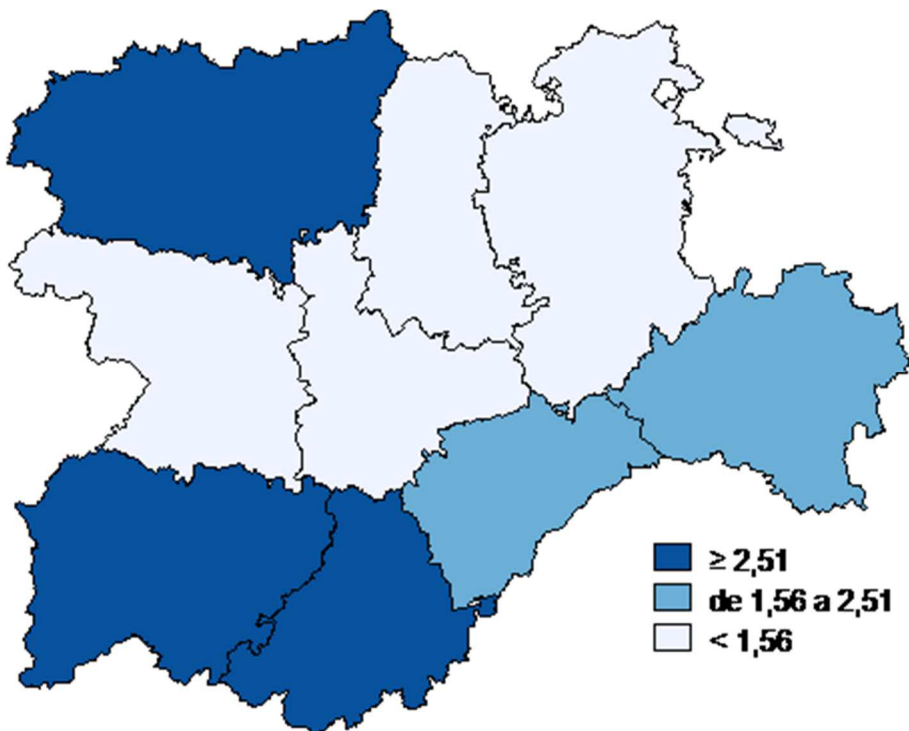


Figura 11.1 Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



12. ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Las atrofas musculares espinales proximales son un grupo de trastornos musculares caracterizados por una debilidad muscular progresiva resultado de una degeneración y pérdida de las neuronas motoras inferiores en la médula espinal y en los núcleos del tronco encefálico. Tiene una herencia autosómica recesiva. La alteración genética es causada por deleciones en el gen SMN1 (5q12.2-q13.3). Modulada por el número de copias en el gen SMN2; 5q13.2. La prevalencia es: 1 caso por cada 30.000 habitantes Los distintos **subtipos** de esta AME 5q son (con sus sinónimos): 1) Atrofia muscular espinal proximal tipo I o Atrofia muscular espinal infantil o Enfermedad de Werdnig-Hoffmann; 2) Atrofia muscular espinal proximal tipo II o Atrofia muscular espinal crónica o Atrofia muscular espinal crónica infantil o Atrofia muscular espinal intermedia; 3) Atrofia muscular espinal proximal tipo III o Atrofia muscular espinal juvenil o Enfermedad de Kugelberg-Welander; 4) Atrofia muscular espinal proximal tipo IV o Atrofia muscular espinal del adulto.

Tabla 12.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	14	1,18
Mujeres	11	0,90
Total	25	1,04

Tabla 12.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

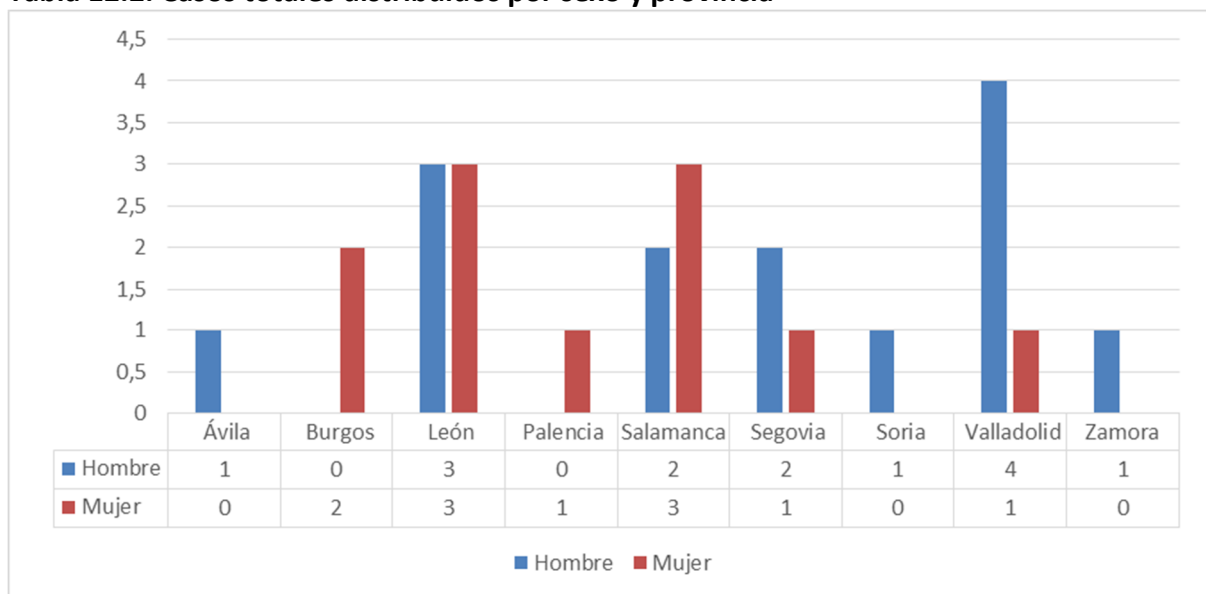


Tabla 12.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

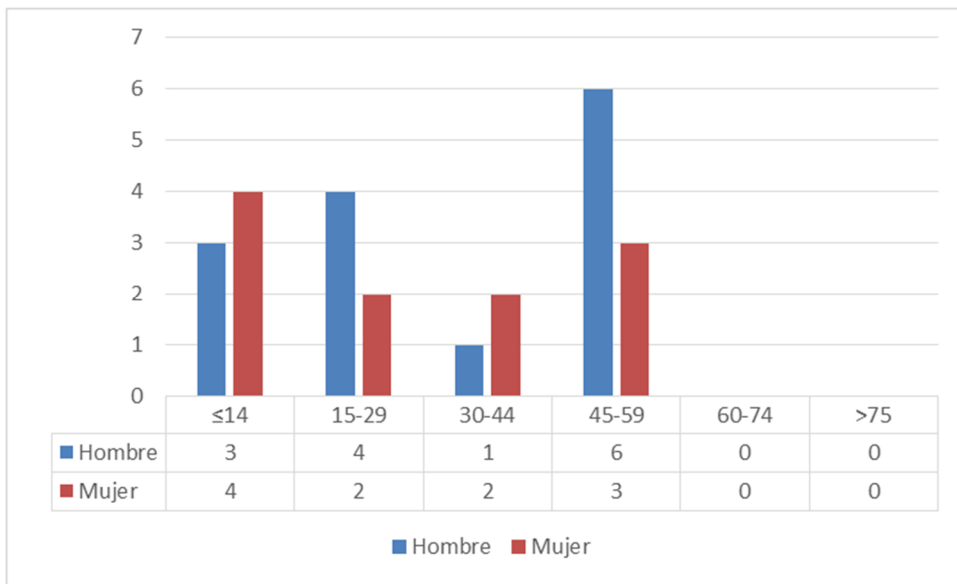
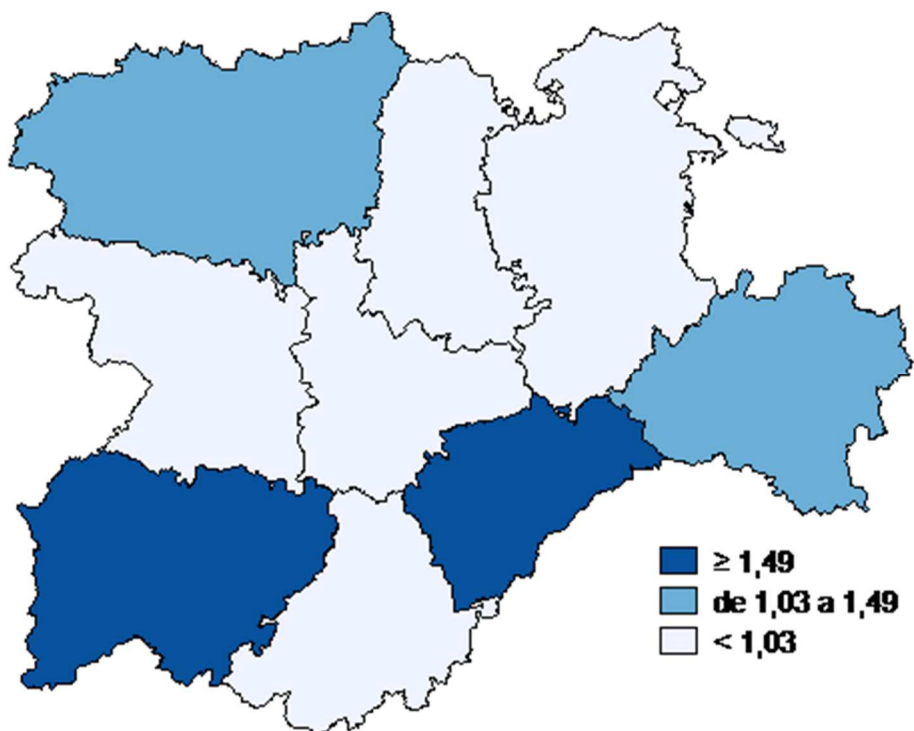


Figura 12.1 Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



13. ENFERMEDAD DE RENDU-OSLER-WEBER

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o síndrome de Rendu Osler se caracteriza por presentar un trastorno de la angiogénesis que conduce a dilataciones arteriovenosas con telangiectasias mucocutaneas hemorrágicas y malformaciones arteriovenosas viscerales, afectando a órganos como cerebro, pulmón o hígado. Las telangiectasias en la mucosa nasal y gastrointestinal generalmente resultan en sangrados crónicos y recurrentes y en anemia ferropénica. Tiene una herencia autosómica dominante y está provocada por mutaciones en dos genes principalmente: ACVRL1 (12q13.13) y ENG (9q34.11), implicados en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta).

Su prevalencia se estima en 1-5 casos por cada 10.000 habitantes (10-50 por 10⁵)

Tabla 13.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab.)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	58	4,89
Mujeres	75	6,13
Total	133	5,52

Tabla 13.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

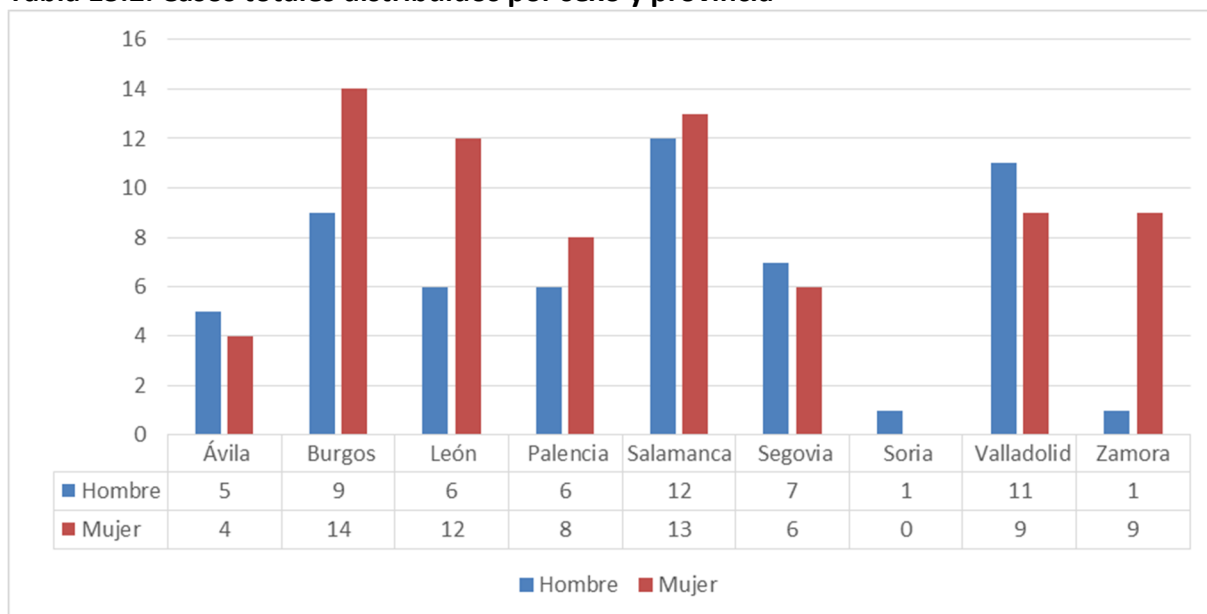


Tabla 13.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

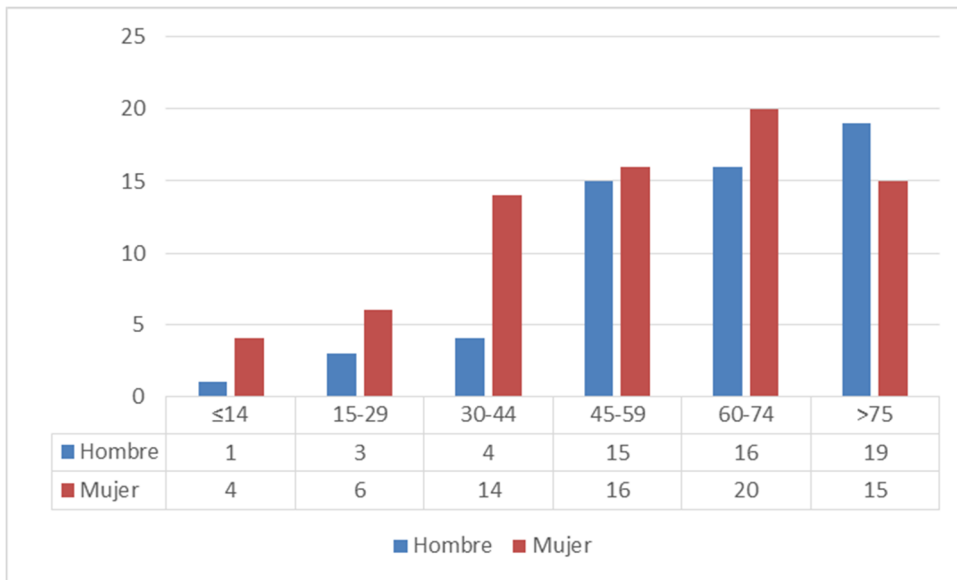
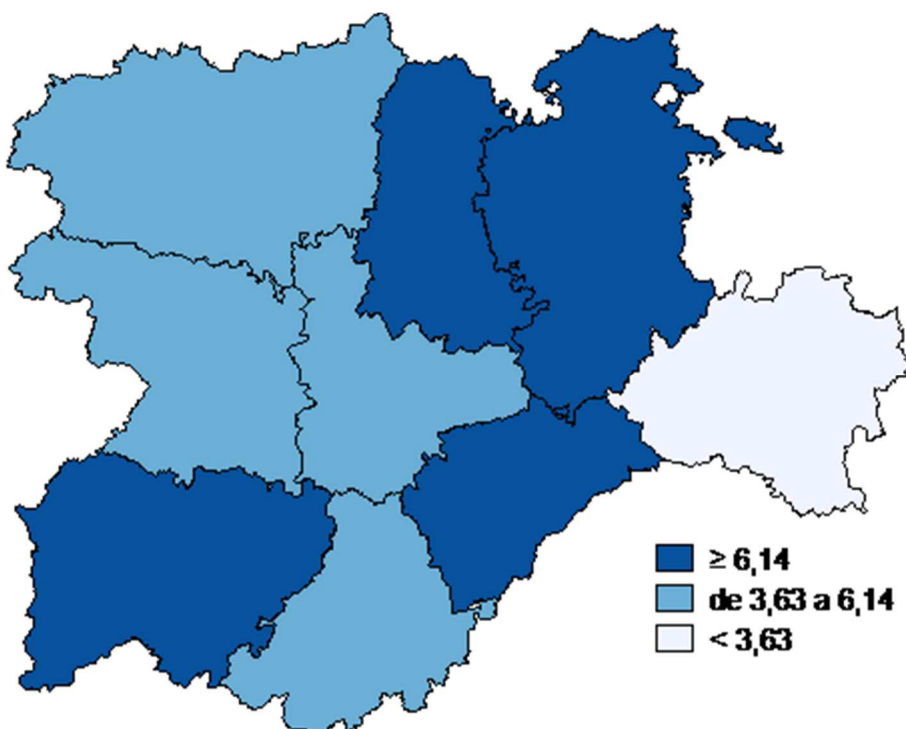


Figura 13.1 Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



14- FIBROSIS PULMONAR IDIOPATICA

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar no neoplásica, caracterizada por la formación de tejido cicatricial en los pulmones. La etiología todavía permanece desconocida. La edad media al inicio de la enfermedad son los 66 años. La prevalencia se estima en 1 caso por cada 6.000 habitantes.

Tabla 14.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab.)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	70	5,90
Mujeres	35	2,86
Total	105	4,36

Tabla 14.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

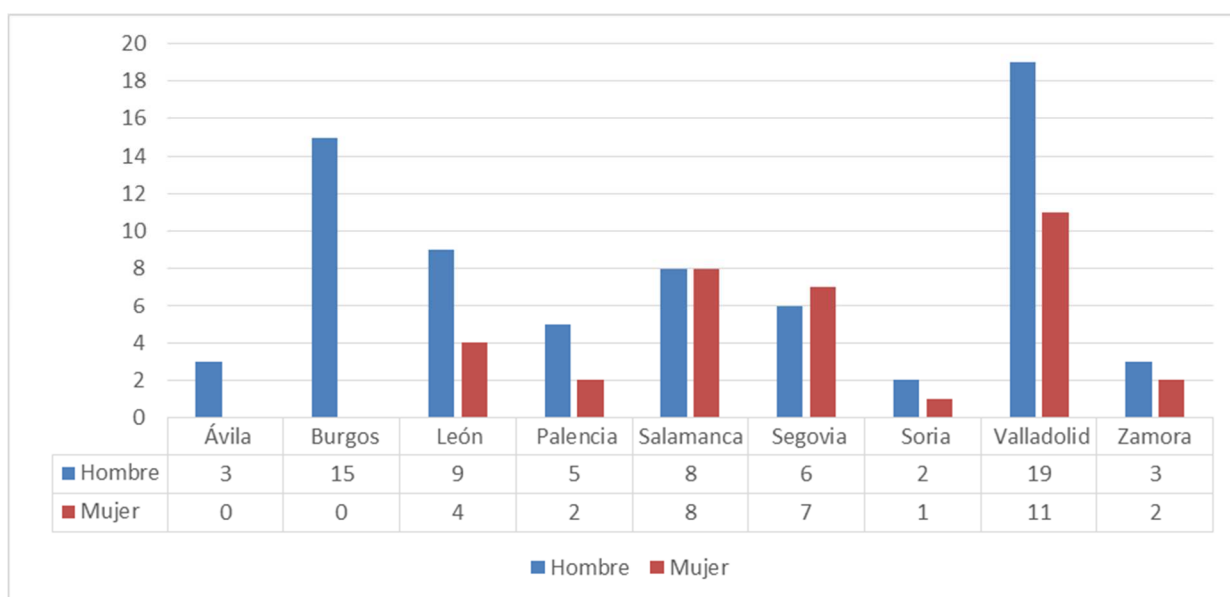


Tabla 14.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

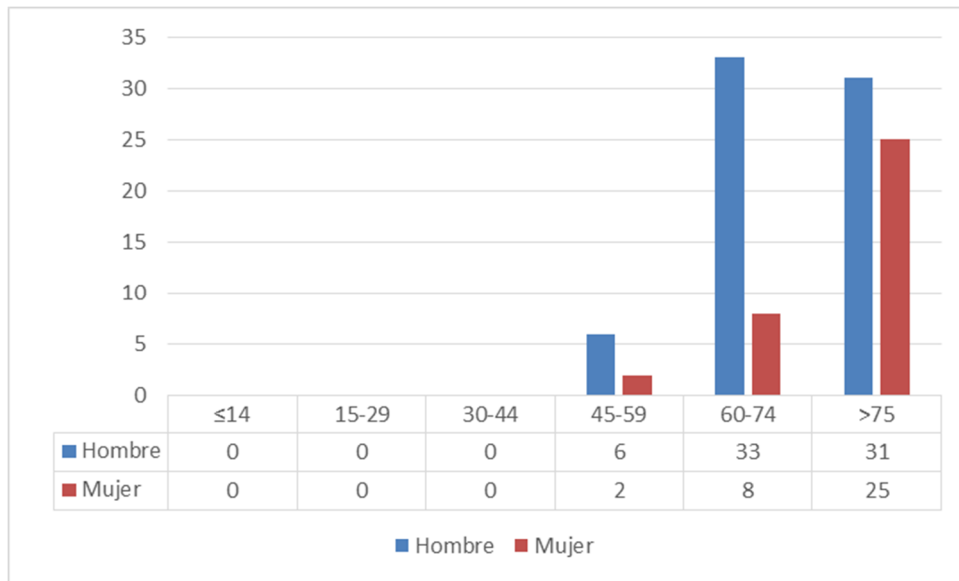
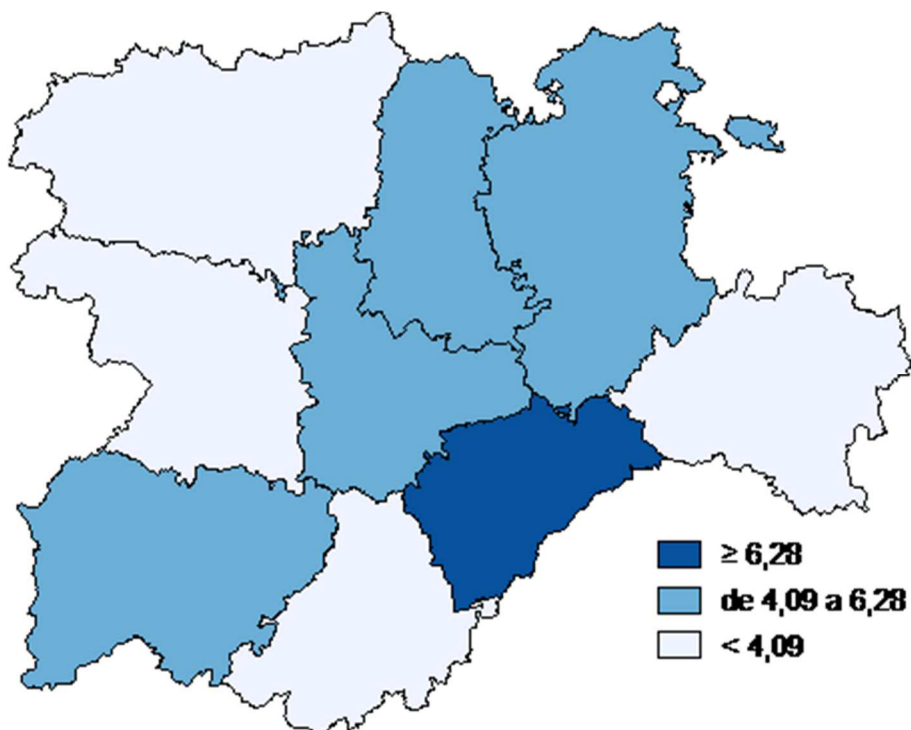


Figura 14.1 Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab.)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



15. SINDROME DE PRADER-WILLI

El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética rara, caracterizada por anomalías hipotálamo-hipofisarias, que cursa con hipotonía grave durante el periodo neonatal y los dos primeros años de vida, y con hiperfagia con alto riesgo de desarrollar obesidad mórbida en la infancia y la edad adulta, así como dificultades de aprendizaje y graves problemas de conducta y/o psiquiátricos. Está causado por anomalías en la región crítica de Prader-Willi, situada en la zona proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13), una zona donde existe impronta génica.

Su prevalencia se estima en 1-9 casos por 10^5 habitantes.

Tabla 15.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10^5 hab.)

	Casos	Tasa * 10^5
Hombres	11	1,01
Mujeres	12	0,90
Total	23	0,95

Tabla 15.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

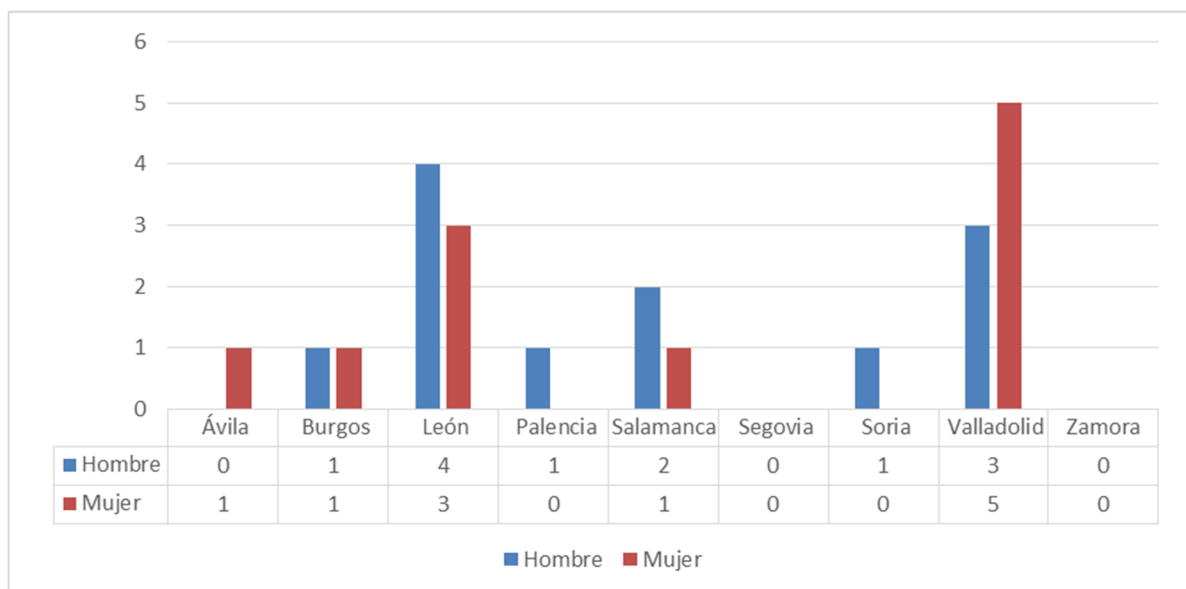


Tabla 15.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

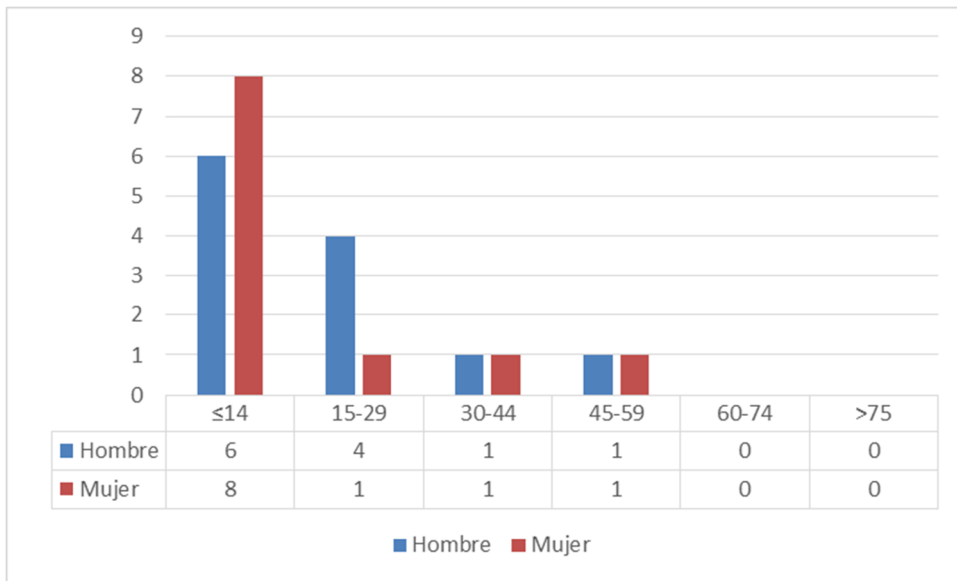
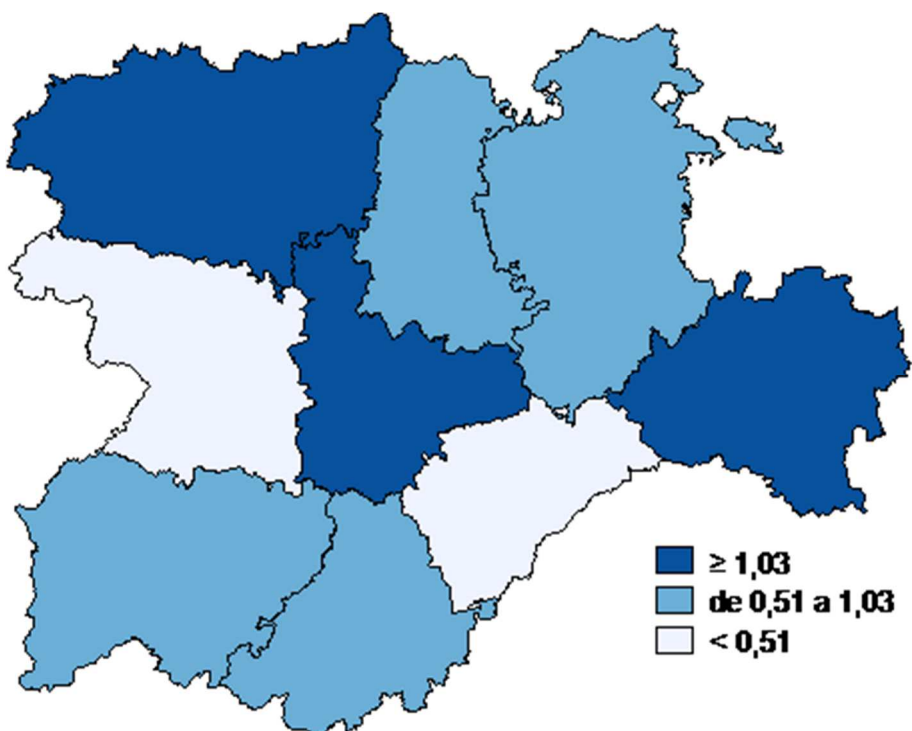


Figura 15.1 Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



16. SINDROME DEL X FRAGIL

El síndrome del X frágil (SXF) es una enfermedad genética rara, de herencia dominante ligada al cromosoma X con penetrancia incompleta y expresividad variables.

Las personas afectadas pueden presentar: discapacidad intelectual en diferentes grados, retraso del desarrollo psicomotor, déficit de atención e hiperactividad y conducta autística entre otros. La causa es una mutación dinámica en el gen FMR1 por expansión anómala del triplete CGG. El SXF se produce cuando la expansión está por encima de las 200 repeticiones y presenta metilación del gen. El diagnóstico es de sospecha clínica y su confirmación se realiza mediante análisis genético.

La prevalencia es diferente en varones y mujeres, pero se puede estimar en 1/2500-4000 casos en varones y 1/ 4000-6000 casos en mujeres a nivel mundial.

Tabla 16.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab.)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	44	3,71
Mujeres	13	1,06
Total	57	2,37

Tabla 16.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

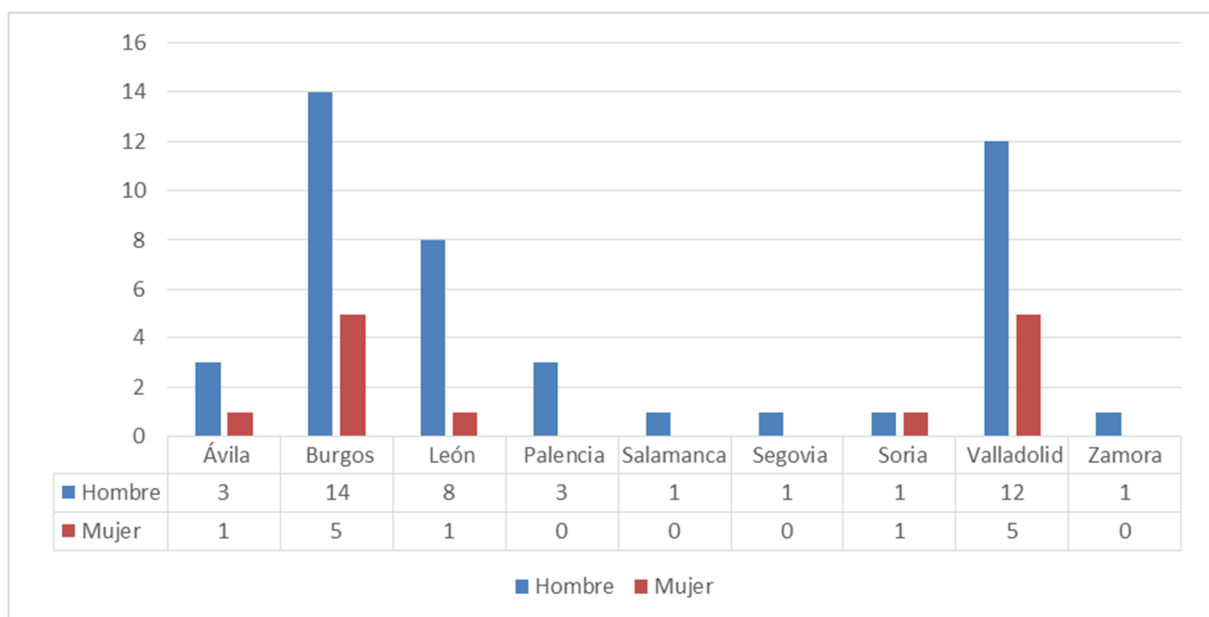


Tabla 16.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

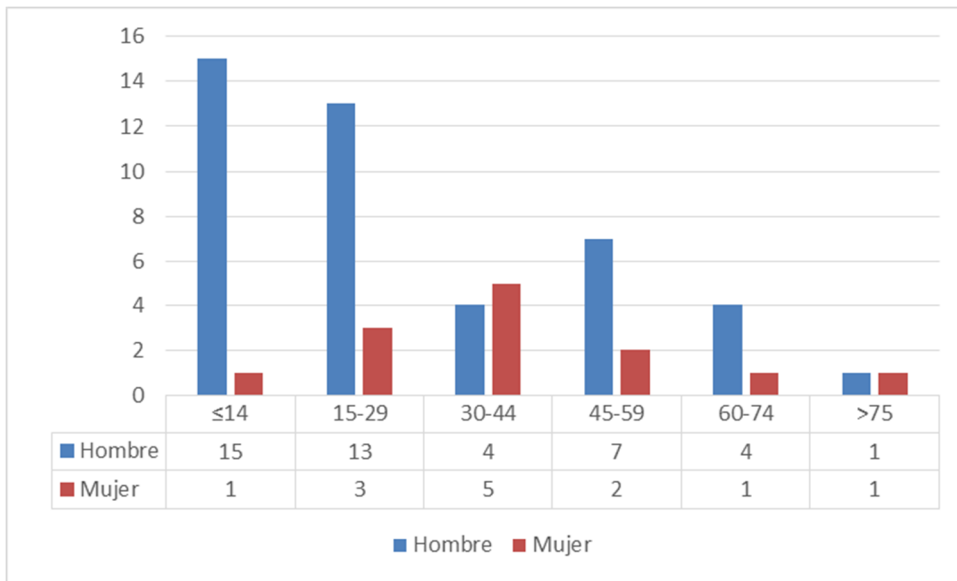
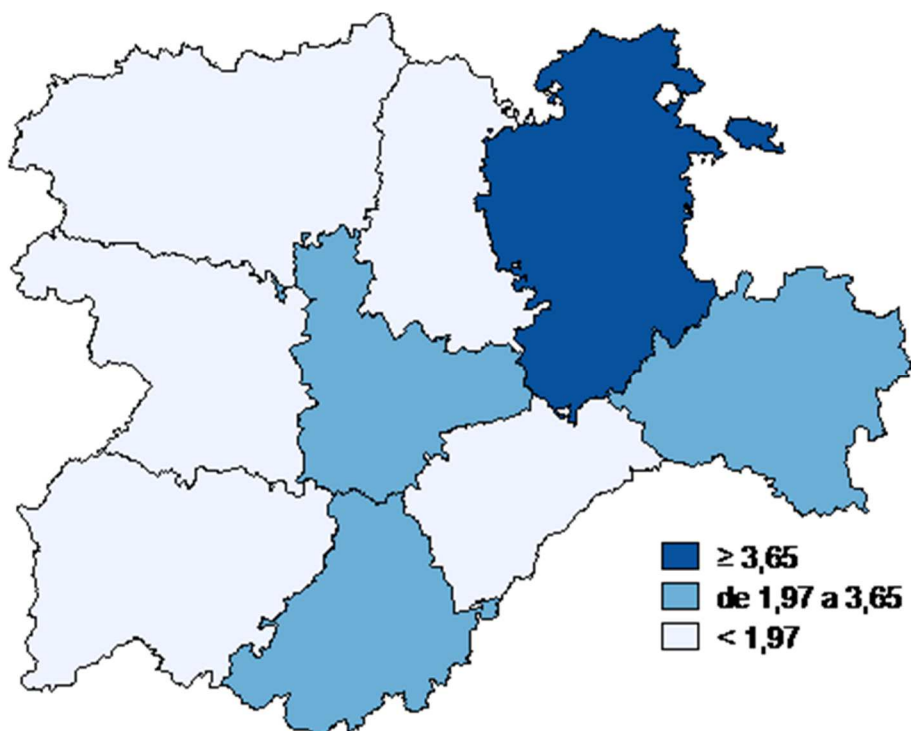


Figura 16.1 Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab.)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



17. OSTEÓGENESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta (OI) comprende un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por un aumento de la fragilidad ósea, baja masa ósea y susceptibilidad a fracturas óseas de gravedad variable. La edad al momento del diagnóstico depende de la gravedad de la enfermedad. Se han identificado cuatro tipos clínicamente diferentes de OI. La característica clínica más relevante de todos los tipos es la fragilidad ósea, que se manifiesta con fracturas múltiples esporádicas. El pronóstico de la OI de tipo II es letal, del tipo III es grave, del tipo IV es moderado, y del tipo I es leve. La prevalencia se estima entre 1-5 casos por 10.000 habitantes.

Tabla 17.1. Casos totales por sexo y tasa registrada (por 10⁵ hab)

	Casos	Tasa *10 ⁵
Hombres	32	2,70
Mujeres	35	2,86
Total	67	2,78

Tabla 17.2. Casos totales distribuidos por sexo y provincia

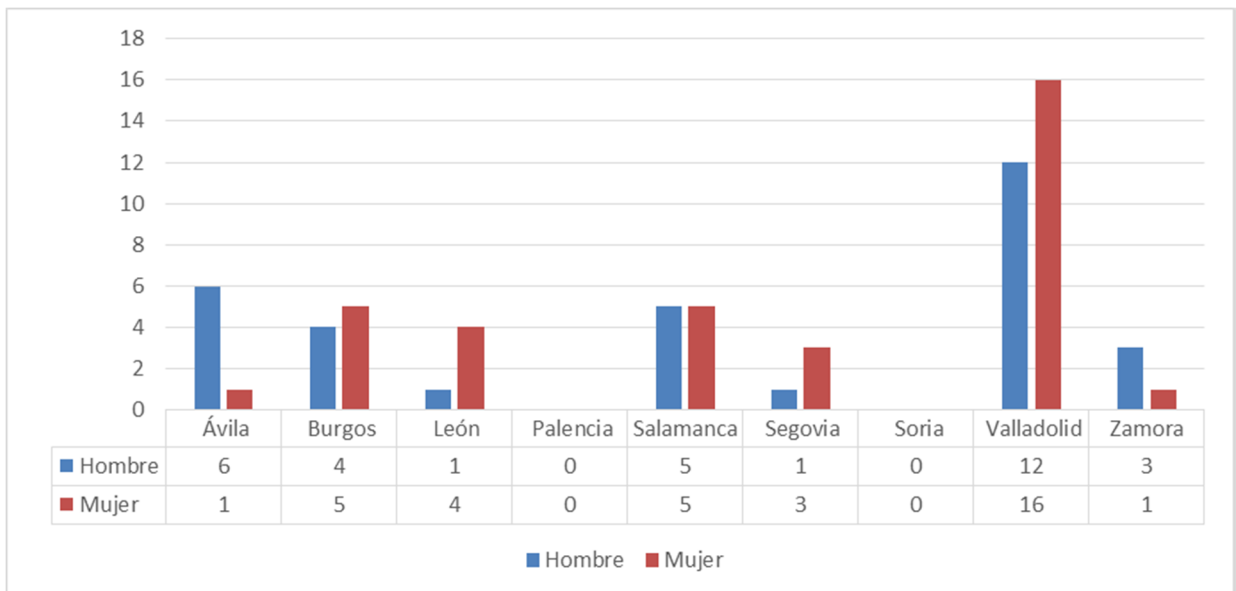


Tabla 17.3. Casos totales distribuidos por sexo y edad

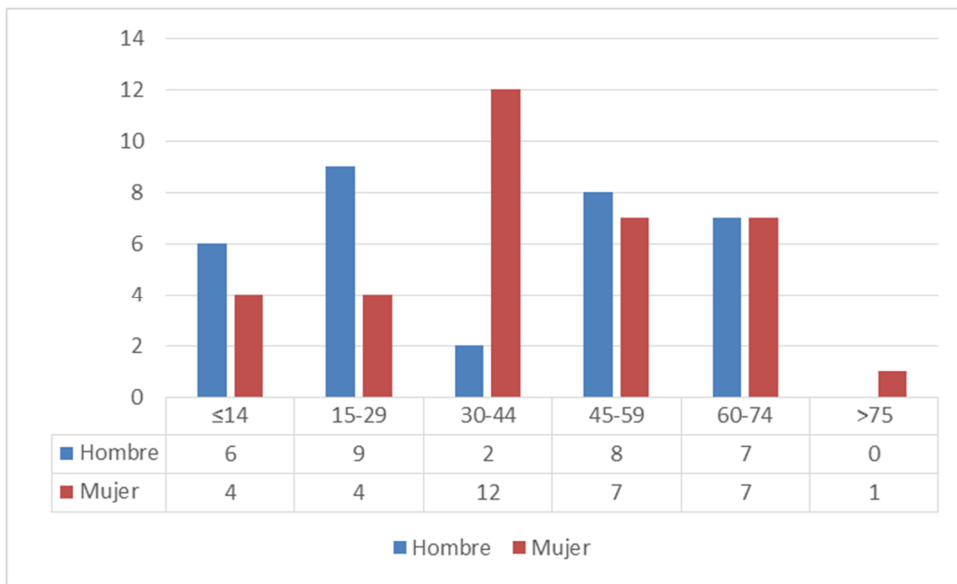
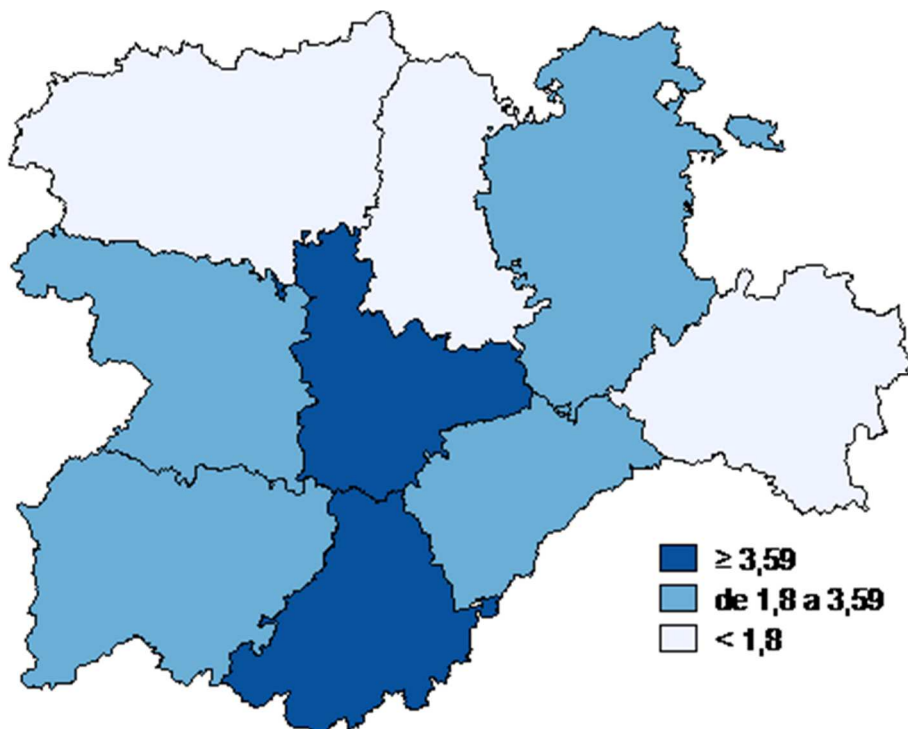


Figura 17.1 Mapa con tasas registradas por provincia (por 100.000 hab)

Nota: población en cada una de las provincias a 1 de enero de 2018. Fuente: INE.



18. LIPIDOSIS: ENFERMEDAD DE FABRY, GAUCHER Y NIEMAN PICK

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry (EF) es una patología progresiva, hereditaria y multisistémica de almacenamiento lisosómico, caracterizada por manifestaciones neurológicas, cutáneas, renales, cardiovasculares, cocleo-vestibulares y cerebrovasculares específicas. Su herencia es recesiva ligada al X. Ligada a mutación en el gen GLA (Xq21.3-q22) que codifica la enzima alfa-galactosidasa A. Su prevalencia estimada es de 1 caso cada 3000 habitantes.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal caracterizada por el acumulo de depósitos de glucosilceramida (o de glucocerebrósido) en las células del sistema mononuclear macrofágico del hígado, del bazo y de la médula ósea. La enfermedad de Gaucher es hereditaria y se transmite de forma autosómica recesiva. Es causada por mutaciones en el gen GBA (1q21), que dan lugar a un defecto en la actividad de la glucocerebrosidasa (también conocida como glucosilceramidasa o beta-glucosidasa ácida). Su prevalencia se estima en 1-9 casos de cada 10⁵ habitantes.

Enfermedad de Niemann-Pick

Es una enfermedad lisosomal de almacenamiento de lípidos caracterizada por signos clínicos variables, dependiendo de la edad de inicio, (ictericia o colestasis neonatal inexplicable prolongada, esplenomegalia aislada y de forma progresiva síntomas neurológicos graves). Su herencia es autosómica recesiva. Existen 4 subtipos principales según el gen mutado: Tipo A: variantes en el gen SMPD1 (es la forma más grave), Tipo B: causado por mutaciones en el gen SMPD1 (generalmente no afecta la cerebro), Tipo C: causado por mutaciones en el gen NPC1, responsable del 95% de los casos publicados, Tipo D: se ha trasladado a Niemann Pick tipo C, Tipo E: forma no neuropática con aparición en la edad tardía

Su prevalencia se estima en menos de un caso por millón de habitantes.

Tabla 18.1. Tabla con los casos de lipidosis confirmados en el RERCyL expresados por enfermedades, subtipos y sexo.

LIPIDOSIS													TOTAL LIPIDOSIS
Casos Confirmados													
	Fabry	Gaucher tipo 1	tipo2,3	NE	Nieman-Pick					Lipidosis NE			
					tipoA	tipoB	tipoC	tipoD	NE				
H	1	2	0	2	0	1	0	0	3	25	34		
M	1	3	1	0	0	0	0	0	1	11	17		
Total	2	5	1	2	0	1	0	0	4	36	51		

NE= No especificado.

El total de casos confirmados de lipidosis en el registro de Castilla y León es de 51. La mayoría de ellos, y debido a la inespecificidad de la codificación están incluidos como lipidosis sin especificar subtipo. A pesar de la revisión de datos, no hemos podido obtener el tipo de lipidosis de la mayoría de los casos

19. TASAS AJUSTADAS

Figura 19.1. Tasas registradas ajustadas por edad 2017. Ajuste realizado con la distribución por edades de España a enero de 2018 (INE).

	Ávila	Burgos	León	Palencia	Salamanca	Segovia	Soria	Valladolid	Zamora	Castilla y León
Displasia renal	6,09	3,84	1,5	1,63	2,3	2,58	2,62	1,41	1,62	2,37
Enfermedad de Huntington	4,4	10,23	5,9	4,76	8,6	2,99	6,29	3,23	5,91	6,03
Esclerosis lateral amiotrófica	8,08	6,32	5,78	7,99	6,39	9,38	10,26	8,12	5,54	7,07
Esclerosis tuberosa	5,36	4,11	6,34	4,23	5,61	3,74	2,44	3,69	3,73	4,61
Enfermedad de Wilson	1,37	2,38	1,61	0	0	2,91	0	2,01	1,89	1,51
Fenilcetonuria	4,56	3,82	1,91	0,72	3,31	3,45	1,38	3,19	1,81	2,86
Fibrosis quística	8,73	8,18	9,73	4,52	5,42	8,89	2,44	12,5	7,61	8,61
Hemofilia A (déficit del factor VIII)	18,84	6,85	24,66	28,32	26,11	18,46	21,59	20,92	9,47	19,52
Síndrome de Goodpasture	0,55	0,86	0,9	0	0,89	0	0	0,41	0	0,56
Síndrome de Marfan	1,34	1,98	6,64	1,31	4,34	4,67	6,45	3,39	9,54	4,23
Ataxia de Friedrich	3,35	0,95	3,12	0,58	3	2,11	2,05	1,52	1,01	2,04
Atrofia muscular espinal proximal	0,7	0,63	1,35	0,81	1,81	1,99	1,09	1,06	0,91	1,15
Enfermedad de Rendu-Osler-Weber	5,03	5,89	3,47	7,7	6,77	7,53	0,7	3,73	5,5	5,03
Fibrosis Pulmonar idiopática	1,72	3,5	1,99	3,43	3,66	6,52	2,8	4,96	2,07	3,36
Síndrome de Prader-Willi	0,61	0,59	2,03	0,72	1,09	0	1,38	1,71	0	1,14
Síndrome del X frágil	2,63	5,55	2,29	1,74	0,34	0,67	2,7	3,64	0,91	2,62
Osteogénesis Imperfecta	4,37	2,7	1,15	0	3,36	2,36	0	5,61	2,3	2,93

Bibliografía

1. Procedures: Orphanet inventory of rare diseases: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/eproc_disease_inventory_PR_R1_Nom_04.pdf
2. Eurordis. What is a rare disease?
<https://www.eurordis.org/es/content/%C2%BFque-es-una-enfermedad-rara>
<https://www.eurordis.org/content/what-rare-diseases>
(Última consulta 25 Junio 2018)
3. Richter, T., et al. (2015). Rare disease terminology and definitions—a systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value in Health*, 18(6), 906-914. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
4. Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. (“BOE”, nº 307, de 24 de diciembre de 2015)
5. Reglamento (CE) N.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 16 de diciembre de 1999. <http://boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2000-80074%20>
6. Plan de Acción Comunitaria sobre las “enfermedades poco comunes”. Decisión nº 1295/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 1999 (DO L 155 de 22.6.1999, p. 1)
http://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/rare_dis_wpgm99_es.pdf
7. Listado de Enfermedades Raras y sus sinónimos. Orphanet.
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Lista_de_enfermedades_raras_por_ord_en_alfabetico.pdf