

# Xantomatosis cerebrotendinosa. A propósito de un caso

## Cerebrotendinous xanthomatosis. A case report

Mario A Marini,<sup>1</sup> Guido Ubaldini,<sup>2</sup> Ricardo Reisin,<sup>3</sup> Luz Stella Parra<sup>2</sup> y Alberto Saponaro<sup>4</sup>

### RESUMEN

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es un raro desorden del almacenamiento de los lípidos, que se transmite en forma autosómica recesiva y se caracteriza por el depósito de colesterol y colestanol en diferentes tejidos, con preferencia por los tendones, los cristalinos y el sistema nervioso central. El diagnóstico de la enfermedad se confirma con la presencia de  $\beta$ -colestanol en sangre y de alcoholes biliares en orina. Obedece a una mutación del gen CYP27A1 (responsable de la síntesis de la enzima esterol 27-hidrolasa) que mapea en el brazo largo del cromosoma 2. Se manifiesta clínicamente por un deterioro neurológico progresivo, además de la presencia de xantomas tendinosos, cataratas juveniles, arterioesclerosis y diarrea crónica. Las alteraciones aparecen en las primeras dos décadas de la vida, pero el diagnóstico definitivo suele hacerse tardíamente (entre la tercera y la cuarta décadas). La terapéutica consiste en la administración de ácido quenodesoxicólico asociado a pravastatina o simvastatina. El tratamiento temprano y prolongado podría detener la progresión de la enfermedad. Se presenta un paciente de 40 años con esta enfermedad y se hace una descripción actualizada de la misma. (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 477-480).

### Palabras clave:

*xantoma tendinoso, colestanol, colesterol.*

### ABSTRACT

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is a rare, autosomal recessive inherited lipid storage disease, characterized by the accumulation of cholesterol and cholestanol in various human tissues, especially tendons and central nervous system. The characteristic clinical features include neurologic dysfunction, tendon xanthomas, cataracts and arterial atherosclerosis. Most cases develop in the first or second decades of life, but unfortunately, the presence of the disease is usually not discovered until the third or fourth decades. Treatment consists in the administration of chenodeoxycholic acid with pravastatin or simvastatin, where early treatment may arrest the progression of the disease. We present a patient with this pathology and make a brief review of the literature. (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(6): 477-480).

### Keywords:

*tendinous xanthomas, cholestanol, cholesterol.*

Fecha de recepción: 20/05/2011 | Fecha de aprobación: 15/07/2011

<sup>1</sup> Médico consultor de dermatología y profesor titular de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

<sup>2</sup> Médico de planta del Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Médico de planta del Servicio de Neurología

<sup>4</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Mario A. Marini, Paraguay 2345 (CP1121), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. mmarini@fibertel.com.ar

## Caso clínico

Varón de 49 años, cuyos padres son primos hermanos, con antecedentes personales de cataratas bilaterales, diarrea crónica de inicio en la infancia y sin antecedentes familiares de patología neurológica. En 2004 consultó al Servicio de Neurología del Hospital Británico de Buenos Aires por trastornos en la marcha de 20 años de evolución, con reciente empeoramiento progresivo. A la evaluación neurológica se detectó alteración cognitiva del tipo frontotemporal, hipomimia, bradipsiquia, disartria leve, hiperreflexia generalizada con espasticidad en miembros inferiores y cutáneos plantares flexores con clonus bilaterales. La sensibilidad fue normal y la marcha, espástica.

Se le realizó una resonancia magnética cerebral y cervical, electromiograma y laboratorio de rutina, que fueron normales. Los potenciales evocados somatosensitivos mostraron compromiso bilateral de las fibras sensitivas gruesas. El diagnóstico neurológico fue de demencia frontotemporal y paraparesia espástica. Presentaba además cataratas bilaterales. Se realizó una interconsulta con el Servicio de Dermatología, con la presunción diagnóstica de XCT, por presentar como manifestación clínica asociada al cuadro neurológico y oftalmológico, desde hacía varios años, un aumento del volumen de la región posterior e inferior de las piernas, determinada por una protrusión no inflamatoria, uniforme y asintomática de ambos tendones de Aquiles. Estas saliencias en banda, lisas, duroelásticas, cubiertas por piel rosado-amarillenta, que acompañaban en casi toda su longitud a ambos tendones de Aquiles, fueron interpretadas como xantomas tendinosos (fotos 1 y 2). Además, al examen físico se detectaron uñas de dedos de manos en vidrio de reloj. Se le indicó una biopsia profunda de la lesión tendinosa, pero el paciente no autorizó la misma. Se realizaron estudios neuro-metabólicos en orina (método espectrometría de masa con electrospray) y se encontró aumento de 27-NOR-cholestane pentol y cholestane pentol, compatible con XCT.

Inició tratamiento con ácido desoxicólico (250 miligramos cada 8 horas). Luego de dos años evolucionó con estabilización de su cuadro neurológico, pero sin mejoría significativa.

## Comentario

La XCT es una enfermedad del almacenamiento de los lípidos, poco frecuente de observar, que se hereda en forma autosómica recesiva. Fue descrita inicialmente por Van Bogaert *et al.* en 1937. Es causada por la mutación del gen CYP27A1, que codifica la enzima mitocondrial hepática, esterol 27-hidroxisilasa. Esta patología se encuentra incluida dentro del espectro de las xantomatosis normolipidémicas.<sup>1</sup> Se caracteriza por la acumulación de colesterol y  $\beta$ -colestanol en varios tejidos, especialmente en el cerebro, el cristalino y los tendones. La prevalencia en la población caucásica es de 1 en 50.000 habitantes. Un tercio de las publicaciones mun-

diales corresponde a pacientes japoneses, también se observa una alta prevalencia en judíos de origen marroquí.

Los pacientes afectados presentan una deficiencia de la enzima hepática esterol 27-hidroxisilasa. Esta enzima mitocondrial pertenece a la familia del citocromo P-450 y es requerida para la oxidación en cadena del colesterol a ácidos biliares. Su deficiencia enzimática produce una disminución en la síntesis de los ácidos biliares, especialmente del ácido quenodesoxicólico (AQDC). La falta de estos ácidos biliares (ácido cólico y AQDC) genera la ausencia de un proceso de retroalimentación negativa y por lo tanto un aumento en la actividad de la enzima 27  $\alpha$ -esterol-hidroxisilasa (enzima que limita la tasa de síntesis de ácidos biliares). El resultado es la acumulación de precursores biliares, como el  $\beta$ -colestanol, en plasma y tejidos (sistema nervioso central, piel, cristalino), y de alcoholes biliares en la orina.<sup>2</sup>

El gen CYP27A1, que codifica la enzima esterol 27-hidroxisilasa, se encuentra en la porción distal del brazo largo del cromosoma 2 (2q33-qter).<sup>3</sup>

La edad de inicio de la XCT es variable, pero es más frecuente en las dos primeras décadas de la vida.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas en estos pacientes son: xantomas tendinosos, cataratas, disfunción neurológica manifestada por compromiso medular, cerebeloso, convulsiones y trastornos cognitivos, además de diarrea crónica de difícil manejo y arterioesclerosis. Los xantomas nos son habituales en menores de 17 años, lo que colabora al subdiagnóstico.<sup>5</sup>

Los xantomas tendinosos usualmente comienzan a observarse en la segunda década de la vida, pero no se desarrollan en todos los pacientes. Los depósitos xantomatosos son más frecuentes en los tendones de Aquiles, las tuberosidades tibiales, los tendones extensores de los dedos y los tríceps.

En la histopatología, los xantomas tendinosos están conformados por un pequeño acúmulo de células espumosas. En las lesiones tempranas suele existir una mezcla de células no espumosas con células linfoides, histiocitos y neutrófilos. En las lesiones bien desarrolladas, el infiltrado está compuesto casi exclusivamente por estas células espumosas. Con el tiempo, los haces de colágeno reemplazan muchas de las células espumosas. También pueden observarse hendiduras de colesterol.<sup>5</sup> Las cataratas juveniles se detectan en la infancia o adolescencia, pero no siempre están presentes.

La disfunción neurológica progresiva incluye retardo mental, demencia, signos piramidales por compromiso medular y signos cerebelosos. La ataxia cerebelosa comienza luego de la pubertad y podría explicarse por el aumento de la concentración del colestanol en el líquido cefalorraquídeo, que induciría a la apoptosis de las neuronas cerebelosas.<sup>5-6</sup> Se han comunicado aneurismas coronarios múltiples de origen arterioesclerótico.<sup>6</sup> El pronóstico es pobre, ya que los pacientes fallecen antes de la quinta década de la vida. Las causas de muerte incluyen el deterioro neurológico, la parálisis pseudobulbar y el infarto

agudo de miocardio.

Los enfermos con XCT tienen el colesterol normal o bajo y los triglicéridos séricos normales, pero usualmente presentan altos niveles de  $\beta$ -colecstanol en la sangre y en el tejido xantomatoso; también se observa disminución de ácido quenodesoxicólico y aumento de la concentración de colecstanol y apolipoproteínas beta en líquido cerebroespinal.<sup>5</sup> La demostración del  $\beta$ -colecstanol sérico elevado no es específica de la XCT, ya que también puede estar incrementado en enfermedades hepáticas y en la hiperlipoproteinemia familiar tipo 2. Su determinación es útil para el seguimiento y la evaluación de la efectividad del tratamiento.<sup>4</sup> El diagnóstico se completa con la determinación de alcoholes biliares urinarios elevados, detectados con la cromatografía de gas capilar.<sup>7</sup>

Debido a la rareza de esta entidad, la terapéutica ha sido difícil de establecer. Se ha sugerido el tratamiento temprano con AQDC, cuya dosis en el adulto es de 750 mg/día o 15 mg/kg/día, divididas en tres tomas diarias asociado o no con pravastatina sódico o simvastatina (inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa), para detener la progresión de la enfermedad, especialmente el daño neurológico.<sup>2,8-9</sup> Las distintas manifestaciones clínicas de XCT, según su aparición cronológica, son las siguientes:

En la infancia temprana:

- Colestasis icterica neonatal (hepatitis de la infancia)
- Diarrea crónica
- Cataratas juveniles
- Retraso mental

En la infancia tardía:

- Xantomas en tendones y otros órganos
- Trastornos psiquiátricos

En la adultez:

- Osteoporosis y fracturas óseas

Pie cavo

Manifestaciones neurológicas:

- Signos piramidales
- Epilepsia
- Demencia o retardo mental
- Síndrome cerebeloso
- Polineuropatía periférica

Con dos o más signos clínicos presentes, el paciente debe ser evaluado por XCT.<sup>10</sup> Con la reducción de la síntesis del colesterol o del 7 alfa hidroxicolessterol, se podría disminuir la producción del colecstanol, ya que este último se sintetiza a partir de los anteriores,<sup>8</sup> por lo cual sería posible obtener un efecto sinérgico con la combinación de estos dos medicamentos.

Se ha visto que los pacientes con una alta concentración sérica de colesterol, presentan manifestaciones severas. Esto sugiere que los niveles de colesterol se correlacionarían con el fenotipo de la XCT. De acuerdo con la literatura, el tratamiento prolongado iniciado precozmente podría detener o revertir la progresión de la enfermedad. Desafortunadamente, este trastorno no se



Foto 1. Vista lateral de xantomas tendinosos en ambos tendones de Aquiles.



Foto 2. Vista posterior.

detecta antes de la tercera o cuarta décadas de la vida, edad donde ya se ha depositado el colestanol de forma irreversible en muchos de los tejidos.<sup>2</sup>

La poca frecuencia con que se observa esta entidad,<sup>10</sup> la presencia de una clínica general tan florida y la trascendencia del diagnóstico temprano en una enfermedad tratable nos motivó a hacer esta presentación, para que el dermatólogo incorpore a la XCT dentro de los diagnósticos diferenciales de los xantomas tendinosos, sin olvidar el seguimiento del paciente mediante equipos multidisciplinarios, con la esperanza de poder instaurar una terapéutica temprana que controle la progresión de la enfermedad.

Agradecemos la colaboración de la Dra. Marina Szlago, directora del Centro de Estudios Neurometabólicos Dr. Chamoles.

## Bibliografía

1. Parker F. Normocholesterolemia xanthomatosis, *Arch. Dermatol.*, 1986, 122: 1253.
2. Verrips A., Wevers R.A., Van Engelen B.G.M., Keyser A. *et ál.* Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis, *Metabolism*, 1999, 48: 233-238.
3. Szlago M., Gallus G.N., Schenone A., Patiño M.E. *et ál.* The first cerebrotendinous xanthomatosis family from Argentina: a new mutation CYP27A1 gene, *Neurology*, 2008, 70: 402-404.
4. Bel S., García-Patos V., Rodríguez L., Selva A. *et ál.* Cerebrotendinous xanthomatosis, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001, 45: 292-295.
5. Hwang S.Y., Lee K.H., Ahn J.I. Cerebrotendinous xanthomatosis, *J. Dermatol.*, 1990, 17: 115-119.
6. Berginer V.M., Foster N.L., Sadowsky M. Psychiatric disorders in patients with cerebrotendinous xanthomatosis, *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145: 354-357.
7. Bouwes Bavinck J.N., Vermeer B.J., Gevers Leuen J.A., Koopman B.J. *et ál.* Capillary gas chromatography of urine samples in diagnosing cerebrotendinous xanthomatosis, *Arch. Dermatol.*, 1986, 122: 1269-1272.
8. Nakamura T., Matuzawa Y., Takemura K., Kubo M. *et ál.* Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis, *Metabolism*, 1991, 40: 741-746.
9. Salen G., Batta A.K., Tint G.S., Shefer S. Comparative effects of lovastatin and chenodeoxycholic acid on plasma cholestanol levels and abnormal bile acid metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis, *Metabolism*, 1994, 43: 1018-1022.
10. Berginer V., Gross B., Morad K., Morkos S. *et ál.* Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat, *Pediatrics*, 2010, 123: 143-147.

## PIENSE EN... LEISHMANIASIS | RESPUESTAS

» 1



### Úlcera venosa

- Causa: incompetencia de válvulas venosas.
- Habitualmente bilaterales.
- Localizan en territorio de safena interna, safena externa o comunicantes.
- Buscar factores desencadenantes (obesidad, etc.)
- Más frecuente en personas mayores.

» 2



### Pioderma gangrenoso

- Causa: desconocida.
- Por lo general única.
- Bordes socavados.
- Muy dolorosas.
- Rápido crecimiento.
- Investigar enfermedades sistémicas asociadas.
- Presenta fenómeno de patergia.

» 3



### Leishmaniasis

- Causa: infección por leishmania.
- Habitualmente solitaria.
- Localizan en sitios descubiertos.
- Redonda u oval, bordes elevados rojos, en marco de retrato antiguo con ápices (linfangitis característica).
- Pueden curar espontáneamente.
- Interrogar viajes a zonas endémicas.