

CASOS CLÍNICOS

Xantomatosis cerebrotendinosa: descripción de 4 casos

C. Ferrándiz-Pulido^a, R. Bartralot^a, M. Girós^b, P. Bassas^a, C. Heras^a, D. Bodet^a, R. Savall^c y V. García-Patos^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

^bSección de Errores Congénitos del Metabolismo. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic. Barcelona.

Centro de Investigaciones para Enfermedades Raras. CIBERER Instituto de Investigaciones Carlos III. Valencia.

^cServicio de Dermatología. Hospital Sant Jaume. Calella. Barcelona. España.

Resumen. La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad hereditaria infrecuente causada por la mutación del gen *CYP27A1*. Es característica la aparición de xantomas en diferentes tejidos, principalmente en el cerebro y los tendones, secundarios al depósito de β -colestanol. El diagnóstico se confirma mediante la determinación de β -colestanol en suero, y de los alcoholes biliares en orina. El ácido quenodesoxicólico es la terapia más eficaz, pudiendo llegar a frenar la progresión de la enfermedad. Presentamos 4 pacientes con alteraciones neurológicas desde la infancia que fueron diagnosticados de XCT tras el desarrollo de xantomas tendinosos. El reconocimiento de los xantomas tendinosos es fundamental para orientar el diagnóstico de XCT, pero estos no son un signo inicial de la enfermedad, que debuta con alteraciones neurológicas, cataratas o diarrea crónica. Por lo tanto, el diagnóstico temprano de la XCT requiere la determinación del β -colestanol sérico en estos pacientes, aun en ausencia de xantomas.

Palabras clave: xantomatosis cerebrotendinosa, xantoma tendinoso, ácido quenodesoxicólico, 27-esterol-hidroxilasa, colestanol.

CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS: REPORT OF 4 PATIENTS

Abstract. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is an uncommon autosomal recessive disease caused by mutation of the *CYP27A1* gene. It is characterized by the presence of xanthomas in different tissues, principally brain and tendon, due to the accumulation of β -cholestanol. Diagnosis is confirmed by measurement of serum β -cholestanol and urinary bile alcohol levels. Therapy with chenodeoxycholic acid has been shown to be the most effective treatment and can halt progression of the disease. We present 4 patients with a history of neurological disorders since childhood and who were diagnosed with CTX after developing tendon xanthomas. Although diagnostic suspicion depends to a large extent on recognition of tendon xanthomas, these are not an early sign of the disease, which can present with neurological disorders, cataracts, and chronic diarrhea. Early diagnosis of CTX therefore rests on measurement of serum β -cholestanol levels, even in absence of tendon xanthomas.

Key words: cerebrotendinous xanthomatosis, tendon xanthoma, chenodeoxycholic acid, sterol 27-hydroxylase, colestanol.

Introducción

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad autosómica recesiva producida por el déficit de la enzima 27 α -esterol-hidroxilasa^{1,2}. Las mutaciones del gen que codifica esta enzima (*CYP27A1*) son responsables de

la enfermedad, caracterizada por la formación de xantomas en diferentes tejidos, sobre todo en el cerebro y los tendones^{3,4}. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la demostración de niveles elevados de β -colestanol en suero y de alcoholes biliares en orina. El estudio molecular del gen permite el diagnóstico de los heterocigotos y el diagnóstico prenatal^{5,6}. El diagnóstico temprano es fundamental para iniciar el tratamiento con ácido quenodesoxicólico (AQDC) y prevenir la progresión de la enfermedad en forma de deterioro neurológico. Presentamos 4 pacientes afectados de un cuadro neurológico desde la infancia, que fueron diagnosticados de XCT tras el desarrollo de xantomas tendinosos.

Correspondencia:
Carla Ferrándiz-Pulido.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
40879cfp@comb.es

Aceptado el 7 de julio de 2008.

Tabla 1. Datos clínicos más relevantes de los 4 pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa

Paciente/ sexo	Síntomas neurológicos (edad de inicio)	Otros síntomas (edad de inicio)	Edad de aparición de los XT (años)	Edad al diagnóstico de XCT (años)	Prueba diagnóstica y resultados	Exploraciones complementarias	Tratamiento
1/M	Retraso mental grave Paraparesia espástica (5-6)	Cataratas bilaterales juveniles (5)	20	55	Colesterol < 4,4mmol/l Alcoholes biliares en orina: 23,25 pentol: 11.681 mg/mol creat.; 24,25 pentol: 2.743 mg/mol creat.	EEG: alteración de la actividad basal de las ondas δ RMC: atrofia cerebral e hipodensidad de hemisferios cerebrales Ecocardiograma: normal Eco-doppler de troncos supraaórticos: normal	AQDC 750 mg/día Atorvastatina 40 mg/día (añadido más adelante)
2/M	Retraso mental leve Dificultad en el aprendizaje, temblores y ataxia (4)	Cataratas congénitas bilaterales Diarrea crónica por intolerancia a la lactosa (2)	18	26	Bioquímica en suero: colesterol: 5 mmol/l β-colestanol: 99 μmol/l	EEG: normal RMC: normal Ecocardiograma: normal Eco-doppler de troncos supraaórticos: normal	AQDC 750 mg/día Atorvastatina 40 mg/día
3/V	Retraso mental leve Epilepsia (15)		30	32	Bioquímica en suero: colesterol: 4,9 mmol/l β-colestanol: 87,6 μmol/l	EEG: discreta disfunción neuronal RMC: mínima hipodensidad de hemisferios cerebrales y cerebelosos Ecocardiograma: normal. Eco-doppler de troncos supraaórticos: normal	AQDC 750 mg/día Simvastatina 20 mg/día
4/V	Epilepsia y esquizofrenia (16) Trastorno del comportamiento Intentos de autolisis (20)		30	33	Bioquímica en suero: colesterol: 4,8 mmol/l β-colestanol: 122,6 μmol/l	EEG: discreta disfunción neuronal RMC: normal Ecocardiograma: normal Eco-doppler de troncos supraaórticos: normal	AQDC 750 mg/día Atorvastatina 40 mg/día

Valores de referencia: colesterol < 6,1 mmol/l; β-colestanol < 12 μmol/l; 23,25 pentol < 5 mg/mol creatinina; 24,25 pentol < 23 mg/mol creatinina. AQDC: ácido quenodesoxicólico; creat.: creatinina; EEG: electroencefalograma; M: mujer; RMC: resonancia magnética cerebral; V: varón; XCT: xantomatosis cerebrotendinosa; XT: xantomas tendinosos.

Casos clínicos

Presentamos 4 pacientes, dos de ellos hermanos (pacientes 3 y 4), que acudieron a nuestro Servicio con edades comprendidas entre los 26 y los 55 años. La información clíni-

ca de los pacientes se resume en la tabla 1. El caso de la paciente 1 ya ha sido publicado previamente².

Los primeros síntomas de la enfermedad aparecieron durante la primera o segunda décadas de la vida, siendo en todos los casos de carácter neurológico (retraso mental).



Figura 1. Xantomas tendinosos en los tendones aquileos (paciente 3).



Figura 2. Xantomas tendinosos en los tendones extensores de los dedos de las manos (paciente 2).

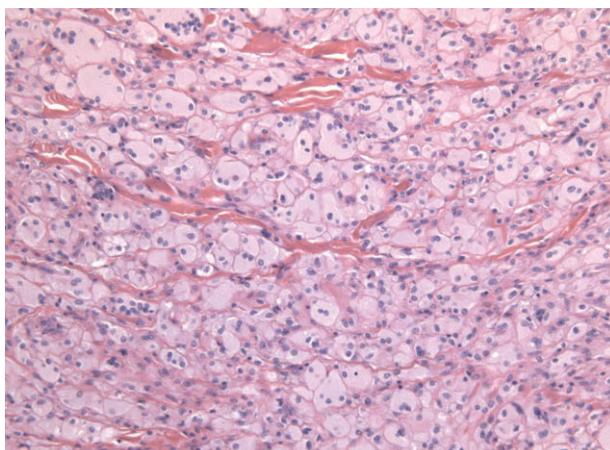


Figura 3. Imagen histológica de un xantoma tendinoso (hematoxilina-eosina, 100) (paciente 2). Células xantomizadas separadas por bandas de colágeno.

Además, dos de ellos fueron intervenidos de cataratas durante la infancia y uno presentó también un cuadro de diarrea crónica.

Las lesiones cutáneas se iniciaron progresivamente 15 años después de la aparición de la sintomatología neurológica, en la segunda o tercera década. Estas lesiones eran unos tumores subcutáneos, firmes, redondos y de características no inflamatorias, localizados sobre las articulaciones, afectando a los tendones aquileos, extensores de los dedos, rotulianos y del tríceps (figs. 1 y 2). Además, algunos de ellos presentaban xantelasmas. El estudio histológico de estas tumoraciones objetivaba una proliferación de células xantomatosas, sin atipias ni mitosis, abundantes células gigantes multinucleadas tipo Touton y un leve componente inflamatorio intersticial acompañado de colágeno dérmico con degeneración hialina. En

algunos casos podían observarse unas hendiduras biconvexas que eran el negativo de los cristales de colesterol disueltos durante el procesamiento de la biopsia. Todo ello era compatible con el diagnóstico de xantoma tendinoso (fig. 3). El examen neurológico de los pacientes mostraba desde retraso mental grave aislado hasta marcha atáxica, amiotrofia de las extremidades e hiperreflexia generalizada, epilepsia o alteraciones psiquiátricas como trastornos del comportamiento e intentos de autolisis.

Con la sospecha de XCT se realizó la determinación de β -colestanol en suero (pacientes 2, 3 y 4) y de alcoholes biliares en orina (paciente 1). Tras confirmarse el diagnóstico se inició tratamiento con 750 mg/día de AQDC asociado a un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Las alteraciones bioquímicas se normalizaron rápidamente y se mantuvieron en el rango de los valores controles durante el seguimiento; sin embargo, la sintomatología neurológica permaneció prácticamente igual, o incluso empeoró en alguno de los pacientes. El paciente 3 falleció a los 4 años del diagnóstico por deterioro neurológico progresivo y la paciente 1 fue ingresada en una residencia geriátrica, por lo que la perdimos en el seguimiento.

Discusión

La XCT es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva incluida en el grupo de las xantomatosis normolipémicas^{2,3}. Nuestros 4 casos se añaden a los otros 4 casos publicados previamente en español, y muestran que la XCT es una enfermedad excepcional o posiblemente infradiagnosticada en nuestro país⁷⁻⁹.

Los pacientes afectados presentan un déficit congénito de la enzima 27α -esterol-hidroxilasa, una enzima clave en la

degradación del colesterol. Ello provoca el depósito de sus metabolitos (β -colestanol y alcoholes biliares) en los tejidos, como consecuencia de la falta del efecto de retroalimentación inhibitor del AQDC¹⁰. El gen responsable (*CYP21A1*) se localiza en el brazo largo del cromosoma 2, donde se han identificado más de 50 mutaciones diferentes^{11,12}. La mayoría de casos presenta una sustitución de un aminoácido que comporta la ausencia o una forma inactiva de la enzima⁵.

Los primeros síntomas suelen aparecer en la primera década de la vida, a menudo en forma de cataratas^{12,13}. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no es diagnosticado hasta que no se ha instaurado un cuadro clínico completo¹⁴. La diarrea crónica de difícil manejo e inicio en la infancia es también un síntoma infrecuentemente atribuido a la XCT, pero para algunos autores podría tratarse de un síntoma clave para el diagnóstico¹³. La acumulación de β -colestanol en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es la responsable de la disfunción neurológica. Dado que muchos pacientes presentan atrofia cerebral, se postula que la concentración elevada de β -colestanol en el LCR induciría una apoptosis neuronal^{2,12}.

Los xantomas tendinosos, presentes en el 90-95% de los casos según las series, son la manifestación cutánea característica^{13,14}. Aparecen durante la segunda o tercera décadas de la vida en forma de nódulos subcutáneos localizados típicamente sobre los tendones aquileos, pudiendo estar presentes sobre los rotulianos, extensores de los dedos y del tríceps¹². La imagen histológica muestra un agregado de células espumosas separadas por bandas de colágeno, sin atipias ni mitosis^{2,6,10}. Como ocurrió en nuestros pacientes, el reconocimiento de los xantomas tendinosos es fundamental para orientar el diagnóstico de XCT en aquellos casos con alteraciones neurológicas, cataratas o diarrea crónica sin diagnóstico.

La XCT se caracteriza también por una alta incidencia de enfermedad coronaria y aneurismas secundarios a una aterosclerosis prematura. Por este motivo se recomienda investigar la presencia de enfermedad cardiovascular¹². La muerte ocurre entre la cuarta y la quinta décadas de la vida como resultado del deterioro neurológico progresivo, una parálisis pseudobulbar o un infarto agudo de miocardio¹³.

La realización de pruebas bioquímicas en suero que incluyan la cuantificación del β -colestanol, paralelamente a un perfil alterado de esteroides característico de la XCT, confirma el diagnóstico, así como la determinación de alcoholes biliares en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas¹⁰. El estudio genético de las familias permite realizar un diagnóstico temprano en homocigotos pre-sintomáticos y detectar los heterocigotos^{5,15}.

La base del tratamiento es el suministro de los ácidos biliares deficitarios. El AQDC se utiliza como la terapia estándar¹. Parece que su uso prolongado podría llegar a detener o, menos probablemente, hacer involucionar la enfer-

medad, sin la presencia de efectos adversos relevantes¹². Hay estudios recientes que proponen el uso asociado de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina o simvastatina) ya que, al parecer, su uso combinado reduce las concentraciones de colesterol que se incrementan con la administración de AQDC¹⁶⁻¹⁹. Una vez que se instaura el daño neurológico, no se recupera. Para que el tratamiento sea efectivo debería iniciarse ante los primeros síntomas (cataratas o diarreas y alteraciones neurológicas leves); habitualmente cuando han aparecido los xantomas es demasiado tarde para obtener unos resultados satisfactorios. En nuestros casos, el tratamiento se inició tras el desarrollo de los xantomas tendinosos, por lo que no se consiguió la remisión de la enfermedad, pero sí, en algún caso, el enlentecimiento de la progresión.

Conclusión

La XCT es una enfermedad cuyas claves diagnósticas son la presencia de síntomas neurológicos, cataratas o diarrea crónica en pacientes jóvenes, y xantomas a partir de la segunda década de la vida. Esta enfermedad tiene un tratamiento específico cuya efectividad es mayor cuanto más tempranamente se instaura, y que puede mejorar en algunos casos el grave pronóstico que comporta.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jordi del Río del Servicio de Neurología, y al Dr. Albert Selva del Servicio de Medicina Interna, por su ayuda en el manejo y seguimiento de los pacientes, y a la Dra. M^a Josep Coll por su ayuda en el diagnóstico bioquímico de los mismos.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med.* 1984;311:1649-52.
2. Bel S, García-Patos V, Rodríguez L, Selva A, Díaz P, Wolthers BG, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:292-5.
3. Ferrando J. Xantomatosis normolipidélicas. Actualización y revisión histórica: propuesta de clasificación. *Actas Dermosifiliogr.* 1978;69:65-106.
4. Camacho Martínez F, Armijo Moreno M, de Dulanto F. Xantomatosis. *Actas Dermosifiliogr.* 1976;67:169-94.
5. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci.* 2006;27:143-9.

6. Wang Z, Yuan Y, Zhang W, Zhang Y, Feng L. Cerebrotendinous xanthomatosis with a compound heterozygote mutation and severe polyneuropathy. *Neuropathology*. 2007;27:62-6.
7. Campdelacreu J, Muñoz E, Cervera A, Jaumà S, Girós M, Tolosa E. Xantomatosis cerebrotendinosa sin xantomas tendinosos: presentación de dos casos. *Neurología*. 2002;17:647-50.
8. Cuende E, Gómez-Ruiz de Mendarozqueta M, Vesga JC, Saracíbar N, Ibáñez-Avilés A, Castellano-Hurtado C. Xantomatosis cerebro-tendinosa: utilidad de la resonancia magnética nuclear para el seguimiento y respuesta al tratamiento. *Rev Neurol*. 1996;24:1535-8.
9. Pardo J, Prieto JM, Rodríguez JR, Vadillo J, Dapena MD, Noya M. Resonancia magnética del cerebro y tendones aquíleos en la xantomatosis cerebrotendinosa. *Neurología*. 1993;8:268-70.
10. Moghadasian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med*. 2004;27:42-50.
11. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem*. 1991;266:7779-83.
12. Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol*. 2002;59:527-9.
13. Verrips A, van Engelen BG, Wevers RA, van Geel BM, Cruysberg JR, van den Heuvel LP, et al. Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Neurol*. 2000;57:520-4.
14. Kuriyama M, Fujiyama J, Yoshidome H, Takenaga S, Matsu-muro K, Kasama T, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical and biochemical evaluation of eight patients and review of the literature. *J Neurol Sci*. 1991;102:225-32.
15. Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, Theelen JP, Wevers RA, Gabreëls FJ, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain*. 2000;123:908-19.
16. Burghaus L, Liu W, Haupt WF. [Cerebrotendinous xanthomatosis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:1463-6.
17. Dotti MT, Lütjohann D, von Bergmann K, Federico A. Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci*. 2004;25:185-91.
18. Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 1999;48:233-8.
19. Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Utatsu Y, Osame M. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *J Neurol Sci*. 1994;125:22-8.