



Localizador: 17018

Xantomatosis cerebrotendinosa. A propósito de un caso

Xanthomatosis, cerebrotendinous. About a case

María Virginia Campoy,* Gimena Bolomo,† María José Ibáñez,§
María de los Ángeles Michelena,|| María Roxana Maradeo¶

Palabras clave:

xantomatosis,
xantomatosis
cerebrotendinosa.

Keywords:
Xanthomatosis,
xanthomatosis
cerebrotendinous.

* Médica concurrente.

† Médica autorizada.

§ Jefa de residentes.

|| Médica de planta.

¶ Jefa de servicio.

Servicio de Dermatología del Hospital Interzonal General de Agudos «General José de San Martín». La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Abreviaturas:

AQDC = ácido quenodesoxicólico;
TAC = tomografía axial computarizada; RMN = resonancia magnética nuclear.

Recibido:
10/Abril/2017.
Aceptado:
15/Agoosto/2017.



RESUMEN

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una rara enfermedad autosómica recesiva, producto de un déficit en la enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilasa (CYP27A1), que condiciona una síntesis disminuida de ácidos biliares, especialmente de ácido quenodesoxicólico (AQDC), y un aumento en la formación de intermediarios como el colestanol y los alcoholes biliares, que se acumulan en diversos órganos. Dentro de sus manifestaciones clínicas, las más características son los xantomas tendinosos, las cataratas, la diarrea y la disfunción neurológica. Al constituir un signo menor, comparadas con el resto del cuadro, las lesiones cutáneas no llevan a la consulta dermatológica, por lo que el diagnóstico no es frecuente en nuestra especialidad. Este último se basa principalmente en la determinación de alcoholes biliares en orina, más específica que el dosaje de colestanol en sangre y mucho más accesible que el estudio genético. El tratamiento de elección es la terapia de reemplazo con AQDC, la cual inhibe la síntesis de colestanol. Si bien ésta puede modificar la evolución de la enfermedad, no tiene efecto en el daño neurológico instaurado, de ahí la importancia del diagnóstico precoz. Se presenta a continuación un paciente con diagnóstico de XCT, quien fue diagnosticado en conjunto con el servicio de neurología de nuestro hospital. A partir del interrogatorio y de la confección de un familiograma, se pudieron detectar, además, otros casos en su núcleo familiar que fueron derivados a los servicios de neurología de sus respectivos lugares de origen.

ABSTRACT

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is a rare autosomal recessive disease. It is produced by a deficit in the mitochondrial esterol 27-hydroxylase (CYP27A1) enzyme that causes a decreased synthesis of bile acids, especially the chenodeoxycholic acid (CDA), and an increase of intermediates, such as cholestanol and bile alcohols, which accumulate in various organs. Among its clinical manifestations are: tendon xanthomas, cataracts, diarrhea and neurological dysfunction. The skin lesions do not lead to dermatological consultation as they are a minor sign, compared to the rest of the symptoms, therefore the diagnosis is not frequent in our field. The diagnosis is based mainly on the determination of bile alcohols in urine, which is more specific than the dosage of cholestanol in blood and much more accessible than the genetic study. The replacement therapy with CDA inhibits the synthesis of cholestanol. Although this can modify the evolution of the disease it has no effect on the established neurological damage, hence the importance of early diagnosis. We present a patient with a XCT who was diagnosed with the Neurology Service of our hospital. With the interrogation we could also detect other cases in his family that were referred to different neurology services.

INTRODUCCIÓN

La XCT es una rara enfermedad autosómica recesiva, producida por un déficit en la enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilasa (CYP27A1). Este déficit ocasiona una disminución en la síntesis de ácidos biliares, especialmente de AQDC y un aumento en la formación de intermediarios como el colestanol y los alcoholes biliares. Estos intermediarios se acumulan en los tejidos, en particular

en el sistema nervioso central, cristalinos y tendones.¹

Clínicamente se presenta como una tríada formada por disfunción neurológica, xantomas tendinosos y cataratas de inicio temprano.^{2,3}

El tratamiento se realiza principalmente con ácido quenodesoxicólico, en algunos casos suele asociarse con simvastatina. Si bien suele modificar la evolución de la enfermedad en estadios tempranos, no tiene efectos en las lesiones ya instauradas, en especial las neurológicas.⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 49 años de edad, argentino, derivado del servicio de neurología por tumores en manos y miembros inferiores. Se encontraba en estudio por retraso madurativo, ataxia y cataratas. El familiar que lo acompañaba refería que cuatro hermanos y un primo presentaban el mismo cuadro clínico.

Al examen físico se evidenciaron cuatro tumores ovalados de varios centímetros de diámetro (el mayor de 8 x 15 cm) de consistencia dura, no adheridos a planos profundos ni superficiales, asintomáticos y de varios años de evolución. Se encontraban en palma y nudillo de dedo medio de mano izquierda (*Figura 1*), tendón infrapatelar derecho y tendón de Aquiles izquierdo (*Figura 2*).

Los diagnósticos presuntivos planteados fueron: xantomas tendinosos, XCT y tumores de partes blandas (tumor de células gigantes de las vainas tendinosas, prolifera-

ciones fibrohistiocitarias o neurales tipo neurilemoma o schwannoma).

Se realizó biopsia de piel para estudio histopatológico y se solicitó un laboratorio completo. El servicio de neurología ya había pedido una tomografía axial computarizada (TAC) de encéfalo con contraste, una resonancia nuclear magnética (RNM) de miembros inferiores y estudios neurometabólicos en orina.

La histología fue compatible con xantoma, observándose células espumosas, ésteres de colesterol que adoptaban forma espiculada y células gigantes multinucleadas (*Figura 3*). Los estudios de laboratorio, incluyendo el perfil lipídico y serologías, fueron normales. La TAC de encéfalo mostró marcada atrofia del lóbulo frontal y en la RNM se observaron lesiones compatibles con xantomas (*Figura 4*). Finalmente, los estudios neurometabólicos en orina fueron positivos para ácidos biliares.

Junto con la clínica, los métodos complementarios y los antecedentes heredofamiliares, se llegó al diagnóstico de XCT. Se indicó tratamiento con AQDC 750 mg/día y simvastatina 20 mg/día para el paciente y control de los familiares afectados.

DISCUSIÓN

La XCT fue descripta por primera vez en 1937 por Van Bogaert et al. y se clasifica dentro de las xantomatosis normolipémicas.^{2-4,7}

Existen pocos datos sobre la prevalencia de esta enfermedad, se calcula una de cada 50,000-70,000 personas

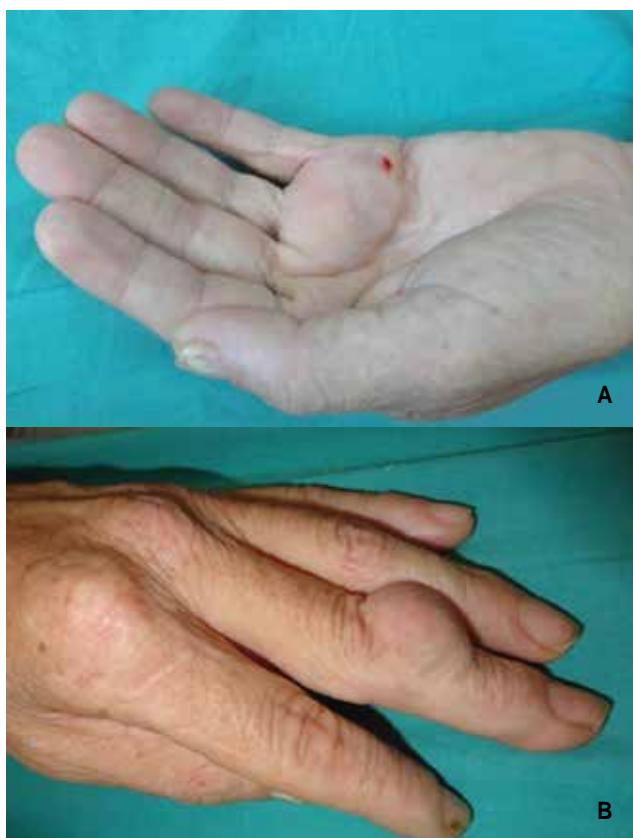


Figura 1. Xantomas tendinosos: A) en palma izquierda, B) dedo medio de mano izquierda.



Figura 2. Las flechas señalan xantomas tendinosos en zona infrapatelar derecha y tendón de Aquiles izquierdo.

en el mundo. Encontrándose la mayoría de los casos en Japón y en judíos de África del norte. Hasta la actualidad se conocen alrededor de 300 casos.⁸⁻¹⁰

Se debe a una mutación en el gen CYP27A1, que se encuentra en el cromosoma 2. Se describieron varias mutaciones que derivan en la manifestación de la XCT, pero nunca se demostró una relación genotipo-fenotipo específica. El CYP27A1 codifica la enzima mitocondrial hepática esterol 27-hidroxilasa. La consecuencia de su alteración es un déficit en la oxidación del colesterol a ácidos biliares. Esto da como resultado una disminución de la síntesis de ácidos biliares, especialmente de AQDC y acumulación de colesterol y β-colestanol, metabolito

intermediario, en cerebro, médula espinal, cristalino y tendones.^{2,4,7}

Existen múltiples manifestaciones clínicas, y las mismas pueden variar incluso entre miembros de una misma familia.^{11,12} Los pacientes con niveles más elevados de colestanol presentan manifestaciones más severas de la enfermedad, lo cual determinaría el fenotipo de la XCT.⁴

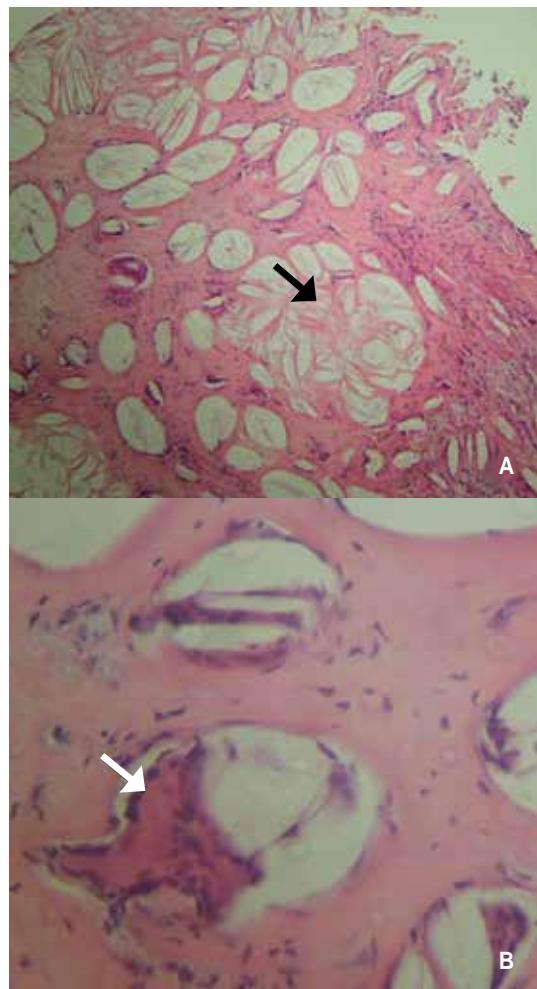


Figura 3. Imagen histopatológica de los xantomas. Se observan células espumosas, ésteres de colesterol que adoptan forma espiculada y células gigantes multinucleadas. A) H/E 10x, B) H/E 40x.

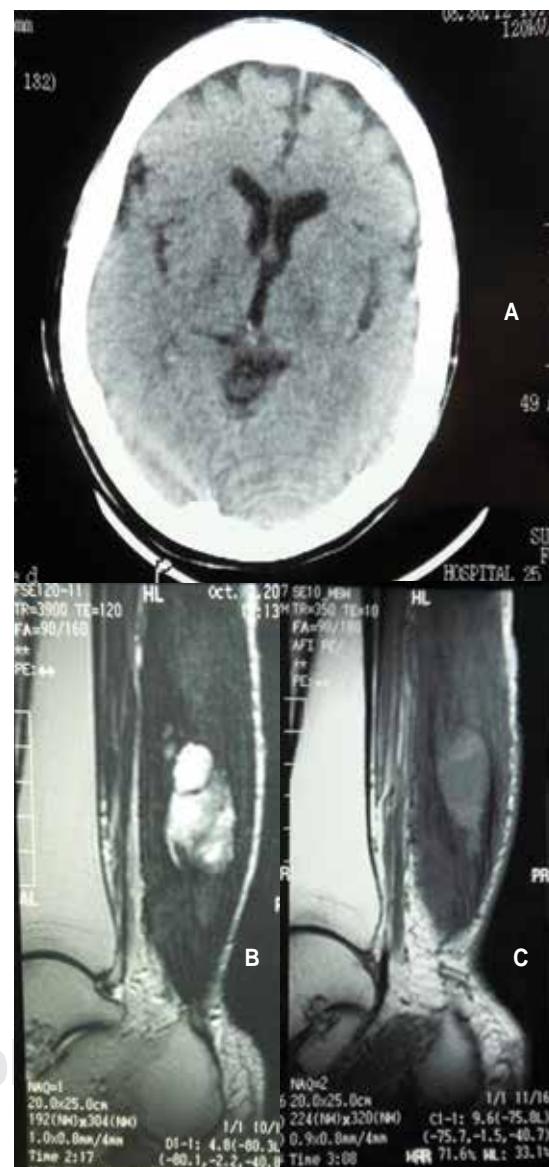


Figura 4. A) TAC de encéfalo con contraste muestra marcada atrofia del lóbulo frontal. B y C) RMN de miembros inferiores, en T1 y T2 respectivamente, se observan imágenes compatibles con xantomas tendinosos.

La colestasis neonatal puede ser la primera alteración, aunque generalmente comienza en la infancia con diarrea crónica de difícil manejo y en el 85% de los casos con cataratas antes de los cinco-seis años de edad. En el 75% de los pacientes, el trastorno ocular marca la primera manifestación de la enfermedad.^{8,11,13-15} En la adultez se acompaña de alteraciones cardiovasculares como aterosclerosis y enfermedad coronaria temprana y mayor riesgo de osteoporosis y fracturas.^{11,15}

Los xantomas tendinosos aparecen desde la segunda o tercera década en el 90-95% de los pacientes. Se presentan como nódulos subcutáneos suaves y firmes sin cambios en la piel que los recubre. Se pueden observar sobre tendones aquilianos, rotulianos, metacarpianos y metacarpo-falángicos, patelares, extensores de dedos, codos, músculos de cuello, tríceps y cuádriceps.^{4,7,9,14,16,17}

A nivel del SNC se puede detectar retraso mental, demencia, alucinaciones, depresión y cambios en el comportamiento. La disfunción neurológica puede aparecer a cualquier edad, pero es más marcada después de la pubertad. En casi la totalidad de los casos se manifiesta síndrome cerebeloso y piramidal, el extrapiramidal es infrecuente. El 50% de los adultos presenta crisis epilépticas, y el porcentaje es aún mayor con respecto a demencia y déficit intelectual. El compromiso medular sin afectación cerebral es muy raro.^{9,11,18,19}

Con el tiempo, se han publicado casos con déficit pulmonar, endocrinopatía, cálculos hepáticos y renales y un único caso asociado con trombocitopenia autoinmune.^{14,15}

En cuanto al diagnóstico, éste se realiza principalmente con la clínica y de manera adicional con laboratorio, imágenes y estudios genéticos.^{20,21} Con dos o más de las manifestaciones descriptas, el paciente debe ser evaluado para XCT (*Tabla 1*). Asimismo, se debe sospechar la patología en todo paciente con xantomas tendinosos y valores normales de colesterol y triglicéridos en sangre.^{4,12,22,23} De cumplirse todos los criterios

antes mencionados, no sería indispensable la toma de biopsia, pero de realizarse observaríamos que su lesión característica, el xantoma, consiste en un agregado de células espumosas separadas por bandas de colágeno, sin atipia ni mitosis. Distintos autores difieren en cuanto a la composición lipídica de estos xantomas, algunos sostienen que están compuestos en un 90% de colesterol y sólo en un 7-10% de colestanol, mientras que otros describen, en cambio, altos niveles de colestanol y bajos de colesterol.^{4,7}

Lamentablemente, aunque los síntomas aparecen entre los 14-19 años, el diagnóstico se realiza por lo regular alrededor de los 35 años, cuando el 95% de los pacientes ya presenta manifestaciones neurológicas irreversibles. El retraso en el diagnóstico quedó evidenciado en el trabajo publicado recientemente por Bertrand Degos et al. realizado con 13 casos de XCT.^{6,7,22,24}

Si bien existe el estudio molecular del gen mutado para el diagnóstico prenatal, éste no es de rutina en familias no afectadas. Algunos autores plantean la posibilidad de screening para XCT a todos los recién nacidos.^{7,13}

Los diagnósticos diferenciales deben realizarse con entidades que pueden acompañarse de xantomas tendinosos como hipercolesterolemia familiar, disbeta-lipoproteinemia y colestasis hepática. Otra entidad a tener en cuenta es el síndrome de Marinesco-Sjögren caracterizado por la tríada ataxia cerebelosa, cataratas y retraso mental.^{10,16,20,25,26}

El AQDC es el tratamiento de primera línea en la XCT que estabiliza y disminuye los síntomas. Se ha demostrado que el inicio temprano de la terapia de reemplazo puede prevenir el desarrollo de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente. La dosis recomendada es de 15 mg/kg/día.^{1,4,12} Se ha sugerido además la asociación de estatinas, drogas que tendrían un efecto sinérgico con el AQDC. Se realizaron estudios donde se combinó AQDC con pravastatina 10 mg/día y simvastatina 10-40 mg/día con buenos resultados.^{2,4} Con respecto a las cataratas y los xantomas se indica tratamiento quirúrgico.¹⁷

Los pacientes con manifestaciones clínicas severas presentan un mal pronóstico, fallecen alrededor de la quinta década. Las causas de muerte son deterioro neurológico, parálisis pseudobulbar e infarto agudo de miocardio.⁴

Los familiares de un paciente con diagnóstico confirmado deben ser evaluados. Se indica el estudio genético en los asintomáticos para un diagnóstico temprano que permita iniciar el tratamiento de reemplazo y detener la evolución de la enfermedad.¹⁷

Tabla 1. Criterios diagnósticos de XCT.

Síntomas y signos clásicos
↑ Colestanol en plasma (VN: 330 ± 30 µg/dL)
Colesterol en sangre normal
↑ Alcoholes biliares en orina (VN: 14000 ± 3500 nmol/L)
RNM encéfalo con anomalías focales o difusa en sustancia blanca, atrofia cerebral y cerebelosa
Mutación del gen CYP27A1 confirmada con PCR
VN: Valor Normal

CONCLUSIONES

La XCT es una rara enfermedad con una prevalencia probablemente mucho mayor que la estimada en la actualidad. El diagnóstico oportuno representa aún hoy un desafío y lamentablemente en nuestro rol de dermatólogos encontrarnos con esta patología implica una falla en su reconocimiento previo.

Quizás el principal objetivo sea continuar fomentando el conocimiento de esta enfermedad a fin de identificar a

aquellas personas que deben ser estudiadas y así evitarles una mala calidad de vida y muerte temprana.

Correspondencia:

María Virginia Campoy

Calle 69 Núm. 792, CP 1900, La Plata,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

E-mail: vircampoy@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Preiss Y, Santos JL, Smalley SV, Maiz A. Cerebrotendinous xanthomatosis: physiopathology, clinical manifestations and genetics. *Rev Med Chil.* 2014; 142 (5): 616-622.
2. Bajaj BK, Singh A, Anand KS, Garg J. Cerebrotendinous xanthomatosis: report of two cases and a novel genetic mutation in an Indian patient. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 4 (Suppl 1): S87-S90.
3. Smithard A, Lamyman MJ, McCarthy CL, Gibbons CLMH et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with bilateral Achilles tendon xanthomata. *Skeletal Radiol.* 2007; 36: 171-175.
4. Marini MA, Ubaldini G, Reisin R et al. Xantomatosis cerebrotendinosa. A propósito de un caso. *Dermatol Argent.* 2011; 17 (6): 477-480.
5. Bel S, García-Patos V, Rodríguez L, Selva A et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45 (2): 292-295.
6. DeBarber AE, Luo J, Star-Weinstock M, Purkayastha S et al. A blood test for cerebrotendinous xanthomatosis with potential for disease detection in newborns. *J Lipid Res.* 2014; 55 (1): 146-154.
7. Ferrández-Pulido C, Bartralot R, Girós M, Bassas P et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: report of 4 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100 (3): 222-226.
8. Monson DM, DeBarber AE, Bock CJ, Anadiotis G et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a treatable disease with juvenile cataracts as a presenting sign. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129 (8): 1087-1088.
9. Filippi J, Irarrázaval S, Peredo P, Mellado P. Cerebrotendinous xanthomatosis: report of one case. *Rev Med Chil.* 2009; 137 (6): 815-820.
10. Pudhiavan A, Agrawal A, Chaudhari S, Shukla A. Cerebrotendinous xanthomatosis-the spectrum of imaging findings. *J Radiol Case Rep.* 2013; 7 (4): 1-9.
11. Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. *J Child Neurol.* 2003; 18 (9): 633-638.
12. Jha S, Khateeb M, Sonker K. Cerebrotendinous xanthomatosis, early diagnosis mandatory: Report of a case from North India. *Neurology Asia.* 2008; 13: 125-128.
13. Huidekoper H, Vaz F, Verrips A, Bosch A. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 143-146.
14. El Husseiny NM. Cerebrotendinous xanthomatosis associated with immune thrombocytopenia. *BMJ Case Rep.* 2010.
15. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Flink JK. Cerebrotendinous xanthomatosis: possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol.* 2005; 62 (9): 1459-1463.
16. Massengale WT, Nesbitt LT Jr. *Xanthomas.* In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology. España.* Ed. Mosby Elsevier; 2008. pp. 1411-1419.
17. Vadapalli S. Cerebrotendinous xanthomatosis. *Indian J Orthop.* 2013; 47 (2): 200-203.
18. Yanagihashi M, Kano O, Terashima T, Kawase Y, Hanashiro S, Masahiro S et al. Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC Neurology.* 2016; 16: 21.
19. Luyckx E, Eyskens F, Simons A, Beckx K et al. Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 118: 9-11.
20. Karandikar AA, Pushparajan S, Unni MN, Srinivas R. Case report: cerebrotendinous xanthomatosis. *Indian J Radiol Imaging.* 2009; 19 (4): 314-317.
21. Muhammed K, Nandakumar G, Saritha S. Cerebrotendinous xanthomatosis: need for early diagnosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006; 72 (5): 364-366.
22. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9 (1): 179.
23. Kottahachchi DC, Balasooriya BL, Panangala L, Ranawaka UK. Two siblings with cerebrotendinous xanthomatosis. *Ceylon Med J.* 2012; 57 (3): 128-129.
24. Degos B, Nadjar Y, Amador M, Lamari F, Sedel F, Roze E et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016; 11: 41.
25. Bhowani RA, Khot R. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare genetic disorder. *BMJ Case Rep.* 2011.
26. Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis. A rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol.* 2002; 59: 527-529.