

Xantomatosis cerebrotendínea: Una causa de aumento de volumen bilateral del tendón de Aquiles. Caso clínico

Jorge Filippi N¹, Sebastián Irrarrázaval D¹, Pilar Peredo O²,
Patricio Mellado T³.

Cerebrotendinous xanthomatosis. Report of one case

Cerebrotendinous xanthomatosis is an inherited autosomal recessive disease caused by a mutation in the gene for the sterol 27-hydroxylase enzyme, which determines the accumulation of plasmatic cholestanol in various tissues. The natural history of this disease is characterized by chronic diarrhea beginning in childhood, cataract in youth, tendinous xanthomas in adulthood and later progressive neurological dysfunction manifested as dementia, psychiatric disorders, cerebellar, pyramidal or extrapyramidal signs or seizures. We report a 39 year-old male with a history of diarrhea during childhood and bilateral cataracts requiring surgery at 20 years of age, who evolves later with psychiatric disorders and bilateral increased volume in Achilles tendons. High levels of plasmatic cholestanol and magnetic resonance imaging confirmed the diagnosis of this disease (Rev Méd Chile 2009; 137: 815-20).

(Key words: Xanthomatosis, cerebrotendinous; Cholestanol; Achilles tendon)

Recibido el 5 de marzo, 2008. Aceptado el 4 de marzo, 2009.

¹Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. ²Departamento de Neurología, Universidad de Valparaíso, Chile. ³Departamento de Neurología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

La xantomatosis cerebrotendínea (XCT) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva del metabolismo lipídico. Su prevalencia estimada es de 1 en 50.000 para población caucásica y está causada por una mutación en el gen CYP27A1 (esterol 27-hidroxilasa) del cromosoma 2^{1,2}. Esta enzima es requerida para la oxidación del coleste-

rol a ácidos biliares. Su deficiencia produce la acumulación de colestanol plasmático y su depósito en diversos tejidos: cristalino, tendones y sistema nervioso central, lo que determina sus manifestaciones clínicas.

Esta enfermedad puede presentarse inicialmente con aumento de volumen bilateral de los tendones aquilianos³. El diagnóstico precoz es fundamental ya que existe tratamiento médico capaz de detener la progresión de la enfermedad y revertir parcialmente sus manifestaciones neurológicas y sistémicas.

Correspondencia a: Dr. Jorge Filippi N. Marcoleta 352, 1^{er} piso.
Teléfono: 3546846. Fax: 3546847. E mail: jfilippi@med.puc.cl

CASO CLÍNICO

Paciente hombre de 39 años, hijo único, con padres sanos, soltero y sin hijos. Presentaba antecedentes de diarrea crónica al año de vida, catarata bilateral operada a los 20 años y enfermedad psiquiátrica desde la adolescencia, catalogados de enfermedad bipolar y esquizofrenia. Había recibido múltiples neurolépticos, carbamazepina y litio. Desde hacía 5 años presentaba deterioro cognitivo progresivo, hacía 6 meses se agregaron inestabilidad de la marcha, incontinencia urinaria y aumento de volumen en ambos tobillos. Debido al aumento de volumen bilateral de la región posterior de ambos tobillos consultó en Traumatología. El inicio del aumento de volumen fue insidioso, sin trauma asociado y su evolución progresiva e indolora.

Al examen físico destacaba un aumento del área de sustentación asociado a espasticidad y *clonus* de ambas extremidades. Se evidenció también un aumento de volumen fusiforme en la región posterior de ambos tobillos, en relación a los tendones aquilianos, desde su inserción distal hasta la unión músculo-tendínea. A la palpación era indolora y de consistencia firme. La piel en la zona del aumento de volumen estaba sana y el examen articular era normal (Figura 1).

Con el diagnóstico presuntivo de xantomatosis cerebrotendínea se solicitó la evaluación de Neurología.

En el examen neurológico destacaba un paciente pueril y con apraxia ideomotora, el examen de nervios craneanos era normal, presentaba una tetraparesia espástica con aumento de los reflejos osteotendíneos, *clonus* bilateral de extremidades inferiores y signo de Babinski bilateral. En el examen sensitivo destacaba una severa alteración de la sensibilidad postural y vibratoria. Los signos meníngeos estaban ausentes y el examen cerebeloso mostraba una severa ataxia de la marcha, requería de la ayuda de dos personas para caminar y existía una disimetría leve de 4 extremidades. El fondo de ojo era normal.

Se solicitó una resonancia magnética (RM) de encéfalo y de médula espinal además de la determinación de colestanol plasmático (enviado a la Clínica Mayo en Rochester, Estados Unidos de Norteamérica).

La secuencia de FLAIR de la resonancia magnética de encéfalo mostró una hiperintensidad de los núcleos dentados del cerebelo bilateralmente (Figura 2) además de múltiples lesiones hiperintensas supratentoriales inespecíficas. La RM de médula espinal mostró una extensa lesión hiperintensa de las columnas posteriores (Figura 3).



Figura 1. Fotografía que muestra el aumento de volumen bilateral en relación a los tendones aquilianos.

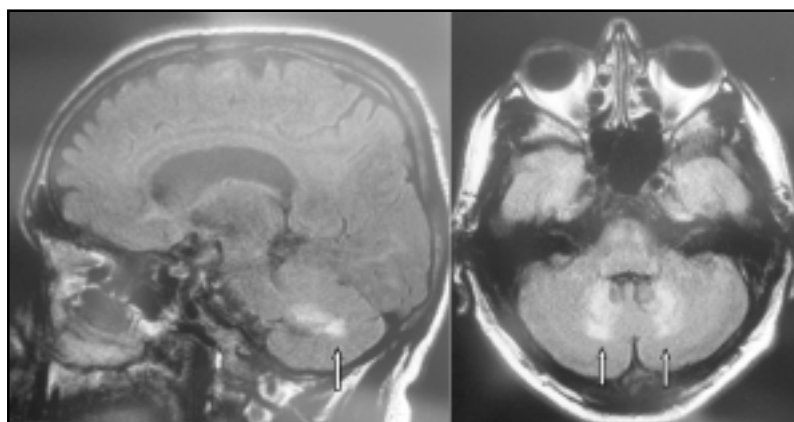


Figura 2. Resonancia magnética de encéfalo en secuencia FLAIR. Lesiones hiperintensas en ambos núcleos dentados (flechas blancas).



Figura 3. Resonancia magnética de médula espinal mostró hiperintensidad de los cordones posteriores (flecha blanca).

Tanto las lesiones cerebelosas como las de médula espinal eran características de la xantomatosis cerebrotendínea.

El nivel de colestanol fue de 45 mmol/ml (valor normal menor a 13 Mmol/ml), confirman-

do el diagnóstico de xantomatosis cerebrotendínea.

Se inició tratamiento con ácido quenodeoxicólico (250 mg cada 8 h). A los 8 meses de tratamiento el paciente presentaba una vida autovaleante, logra deambular solo, persiste con incontinencia urinaria y no presentaba problemas psiquiátricos. Los xantomas tendíneos presentaron una disminución de tamaño.

DISCUSIÓN

La xantomatosis cerebrotendínea fue descrita en 1937 por van Bogaert et al⁴. La causa es una mutación del gen CYP27A1 que codifica la enzima mitocondrial hepática esterol 27-hidroxilasa, que oxida la cadena lateral del colesterol, paso metabólico necesario para la formación de ácidos biliares.

La deficiencia de esta enzima da lugar a un bloqueo en la síntesis de los ácidos biliares, lo que resulta en una acumulación de productos intermedios como el colestanol y colesterol en los tejidos.

El gen para la esterol 27-hidroxilasa se encuentra en el locus cromosómico 2q33-qter y se han descrito varias mutaciones que pueden producir la enfermedad, sin haber una relación genotipo-fenotipo demostrada.

La prevalencia publicada de esta condición es mayor en la etnia japonesa y en las comunidades

judías de África del Norte; sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos⁵. Nuestro paciente no corresponde a ninguno de esos grupos étnicos. Recientemente se reportaron los primeros 2 casos de XCT en Argentina⁶ y hay descritos 2 hermanos brasileños con XCT⁷. No hay casos chilenos reportados hasta ahora.

La forma de presentación de la enfermedad en este paciente coincide con la historia natural descrita en la literatura. La diarrea crónica se inicia característicamente en la infancia, pudiendo ser la manifestación más precoz^{8,9}, sin embargo, hasta en 75% de los pacientes la manifestación inicial es la aparición de cataratas durante la primera década de la vida¹⁰, los xantomas tendíneos aparecen en la segunda o tercera década y se pueden observar en el tendón de Aquiles, tendones extensores de codo y mano, patelar y del cuello¹⁰, la disfunción neurológica puede presentarse a cualquier edad, pero es más clara después de la pubertad, describiéndose en hasta 50% de los pacientes un deterioro cognitivo progresivo a partir de los 20 años¹¹, los signos cerebelosos y piramidales se presentan invariablemente entre los 20 y 30 años¹². Son frecuentes las alteraciones neuropsiquiátricas, extrapiramidales¹³, convulsiones¹⁴ y neuropatía periférica, provocando deformidad secundaria o úlceras¹⁵⁻¹⁷. También se ha descrito osteoporosis¹⁸⁻²⁰.

El diagnóstico de la xantomatosis cerebrotendínea puede ser difícil porque los análisis bioquímicos rutinarios de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo son a menudo normales.

Las principales alteraciones de laboratorio son la concentración elevada de colestanol plasmático, colesterol plasmático normal o bajo, aumento de los alcoholes biliares urinarios y plasmáticos^{21,22}, y aumento de la concentración de colestanol y apolipoproteína B en líquido cefalorraquídeo por cambios en la barrera hematoencefálica. Nuestro paciente presentaba niveles plasmáticos de colestanol aproximadamente 4 veces sobre el valor normal, compatibles con el diagnóstico de xantomatosis cerebrotendínea.

Apoyan al diagnóstico en nuestro paciente los hallazgos en la RM de encéfalo. Característicamente se describe atrofia difusa, hiperintensidad bilateral de los núcleos dentados, globo pálido, sustancia *nigra*, oliva inferior y sustancia blanca cerebelosa y cerebral, en secuencia T2 y FLAIR. La

RM de médula espinal en secuencia T2 presenta aumento de señal en columnas laterales y dorsales²³. La espectroscopia por RM muestra disminución de n-acetilaspártato y aumento de lactato, indicadores de disfunción mitocondrial²⁴.

En un paciente que se presenta con xantomas tendíneos el diagnóstico diferencial incluye patologías genéticas como: 1) Sitosterolemia, producida por depósito de esterol. Cursa con ateromatosis prematura y no se describen catarata ni signos neurológicos primarios²⁵. 2) Hipercolesterolemia e hiperlipemia, en las cuales los niveles de colestanol son normales. En los casos de XCT sin xantomas evidentes, el diagnóstico diferencial incluye todas las formas de deterioro neurológico progresivo¹¹. La primera causa genética de catarata de inicio precoz es la distrofia miotónica tipo 1 y la segunda la XCT. La asociación de catarata juvenil, diarrea crónica y deterioro mental progresivo, sugieren fuertemente una XCT¹¹. Esta fue la forma de presentación en nuestro paciente.

El estudio diagnóstico puede complementarse con la determinación de la actividad enzimática de la esterol 27-hidroxilasa en fibroblastos o leucocitos, la que está disminuida en individuos afectados²⁶. Es posible la confirmación diagnóstica mediante estudio genético molecular con la secuenciación del gen, que permite detectar 90% a 100% de las mutaciones responsables de la enfermedad⁵. En nuestro paciente no fue necesario realizar el estudio molecular por lo característico del cuadro clínico y los niveles de colestanol.

El tratamiento de la xantomatosis cerebrotendínea se basa en la normalización de la síntesis de ácidos biliares con ácido quenodeoxicólico, logrando la reducción de los niveles de metabolitos anormales del plasma, bilis y orina. También suprime la biosíntesis de colestanol, normalizándose sus concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo. Este tratamiento mejora las manifestaciones neurológicas^{27,28}, manifestaciones sistémicas como los xantomas²⁹⁻³² e incluso la osteoporosis³³. Desafortunadamente no hay disponibilidad del medicamento en Chile por lo que en este caso fue necesario importarlo. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sola o en combinación con ácido quenodeoxicólico también han demostrado ser eficaces en disminuir los niveles de colestanol y mejorar los signos clínicos^{32,34}.

El paciente que presentamos recibió tratamiento con ácido quenodeoxicólico, revirtiendo par-

cialmente su sintomatología neurológica y sus xantomas tendíneos.

REFERENCIAS

1. LEE MH, HAZARD S, CARPTEN JD, YI S, COHEN J, GERHARDT GT ET AL. Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in U.S. pedigrees. *J Lipid Res* 2001; 42: 159-69.
2. BJORKEN I, BOBERG KM, LEITERSDOEF E. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: Scriver CR, Beaudet AL, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 2970-8.
3. BRODSKY JW, BEISCHER AD, ANAT D, EAST C, SOLTERO E, TINT GS ET AL. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare cause of bilateral Achilles tendon swelling and ataxia. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1340-4.
4. VAN BOGAERT L, SCHERER HJ, EPSTEIN E. Une forme cérébrale de la cholestérolémie généralisée: (type particulier de lipidose à cholestérine). Paris: Masson et Cie; 1937.
5. MEINER V, MEINER Z, RESHEF A, BJORKHEM I, LEITERSDORF E. Cerebrotendinous xanthomatosis: molecular diagnosis enables presymptomatic detection of a treatable disease. *Neurology* 1994; 44: 288-90.
6. SZLAGO M, GALLUS GN, SCHENONE A, PATIÑO ME, SFAELO Z, RUFA A ET AL. The first cerebrotendinous xanthomatosis family from Argentina : a new mutation in CYP27A1 gene. *Neurology* 2008; 70: 402-4.
7. LANGE MC, ZÉTOLA VÉ, TEIVE HA, SCOLA RH, TRENTIN AP, ZAVALA JA ET AL. Cerebrotendinous xanthomatosis: report of two Brazilian Brothers. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 1085-9.
8. CRUYSBERG JR, WEVERS RA, TOLBOOM JJ. Juvenile cataract associated with chronic diarrhea in pediatric cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 606-7.
9. CRUYSBERG JR. Cerebrotendinous xanthomatosis: juvenile cataract and chronic diarrhea before the onset of neurologic disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1975.
10. CRUYSBERG JR, WEVERS RA, VAN ENGELEN BG, PINCKERS A, VAN SPREEKEN A, TOLBOOM JJ. Ocular and systemic manifestations of cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 597-604.
11. VERRIPS A, VAN ENGELEN BG, TER LAAK H, GABREELS-FESTEN A, JANSSEN A, ZWARTS M ET AL. Cerebrotendinous xanthomatosis. Controversies about nerve and muscle: observations in ten patients. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 407-14.
12. VERRIPS A, NIJEHOLT GJ, BARKHOF F, VAN ENGELEN BG, WESSELING P, LUYTEN JA ET AL. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999; 122: 1589-95.
13. GRANDAS F, MARTÍN-MORO M, GARCÍA-MUNOZGUREN S, ANAYA F. Early-onset parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis. *Mov Disord* 2002; 17: 1396-7.
14. ARLAZOROFF A, ROITBERG B, WERBER E, SHIDLO R, BERGINER VM. Epileptic seizure as a presenting symptom of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsia* 1991; 32: 657-61.
15. KURITZKY A, BERGINER VM, KORCZYN AD. Peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurology* 1979; 29: 880-1.
16. KURIYAMA M, FUJIYAMA J, YOSHIDOME H, TAKENAGA S, MATSUMURO 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.
17. KATZ DA, SCHEINBERG L, HOROUIPIAN DS, SALEN G. Peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Neurol* 1985; 42: 1008-10.
18. BERGINER VM, SHANY S, ALKALAY D, BERGINER J, DEKEL S, SALEN G ET AL. Osteoporosis and increased bone fractures in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1993; 42: 69-74.
19. CHANG WN, LUI CC. Failure in the treatment of long-standing osteoporosis in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 225-7.
20. KURIYAMA M, FUJIYAMA J, KUBOTA R, NAKAGAWA M, OSAME M. Osteoporosis and increased bone fractures in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1993; 42: 1497-8.
21. BOUWES BAVINCK JN, VERMEER BJ, GEVERS LEUVEN JA, KOOPMAN BJ, WOLTHERS BG. Capillary gas chromatography of urine samples in diagnosing cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1269-72.
22. WOLTHERS BG, VOLMER M, VAN DER MOLEN J, KOOPMAN BJ, DE JAGER AE, WATERREUS RJ. Diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) and effect of chenodeoxycholic acid therapy by analysis of urine using capillary gas chromatography. *Clin Chim Acta* 1983; 131: 53-65.
23. BARKHOF F, VERRIPS A, WESSELING P, VAN DER KNAAP M, VAN ENGELEN B, GABREËLS F ET AL. Cerebrotendinous Xanthomatosis: The Spectrum of Imaging Findings and the Correlation with Neuropathologic Findings. *Radiology* 2000; 217: 869-76.
24. DE STEFANO N, DOTTI MT, MORTILLA M, FEDERICO A. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001; 124: 121-31.

25. HATANAKA I, YASUDA H, HIDAKA H, HARADA N, KOBAYASHI M, OKABE H ET AL. Spinal cord compression with paraplegia in xanthomatosis due to normocholesterolemic sitosterolemia. *Ann Neurol* 1990; 28: 390-3.
26. MOGHADASIAN MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med* 2004; 27: 42-50.
27. MONDELLI M, ROSSI A, SCARPINI C, DOTTI MT, FEDERICO A. Evoked potentials in cerebrotendinous xanthomatosis and effect induced by chenodeoxycholic acid. *Arch Neurol* 1992; 49: 469-75.
28. MONDELLI M, SICURELLI F, SCARPINI C, DOTTI MT, FEDERICO A. Cerebrotendinous xanthomatosis: 11-year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001; 190: 29-33.
29. NAKAMURA T, MATSUZAWA Y, TAKEMURA K, KUBO M, MIKI H, TARUI S. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholesterol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1991; 40: 741-6.
30. 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.
31. WATTS GF, MITCHELL WD, BENDING JJ, RESHEF A, LEITERSDORF E. Cerebrotendinous xanthomatosis: a family study of sterol 27-hydroxylase mutations and pharmacotherapy. *QJM* 1996; 89: 55-63.
32. PEYNET J, LAURENT A, DE LIEGE P, LECOZ P, GAMBERT P, LEGRAND A ET AL. Cerebrotendinous xanthomatosis: treatments with simvastatin, lovastatin, and chenodeoxycholic acid in 3 siblings. *Neurology* 1991; 41: 434-6.
33. FEDERICO A, DOTTI MT, LORE F, NUTI R. Cerebrotendinous xanthomatosis: pathophysiological study on bone metabolism. *J Neurol Sci* 1993; 115: 67-70.
34. VERRIPS A, WEVERS RA, VAN ENGELEN BG, KEYSER A, WOLTERS BG, BARKHOF F ET AL. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999; 48: 233-8.