

# *Xantomatosis cerebrotendinosa*

**Andrea Vargas**

**Luis Alfonso Gómez**

**Fernando Vallejo**

## RESUMEN

**P**RESENTAMOS un paciente de cuarenta y dos años de edad con síndrome convulsivo, cataratas, retardo mental, paraparesia espástica de miembros inferiores, xantomas tendinosos, consanguinidad en sus padres, y hermanos con alteraciones similares. Su perfil lipídico era normal, atrofia cerebelosa y biopsia con diagnóstico de xantomas, con lo cual se hace diagnóstico de una xantomatosis cerebrotendinosa.

**Palabras clave:** xantomas tendinosos, xantomatosis cerebrotendinosa.

## HISTORIA CLÍNICA

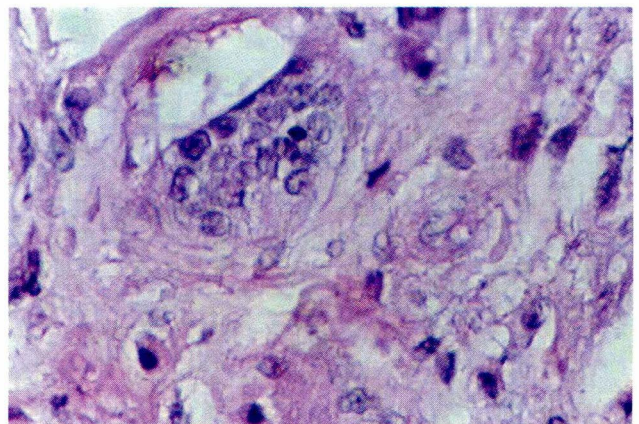
Paciente de sexo femenino de cuarenta y dos años de edad, con dos meses de evolución de convulsiones tónico-clónicas generalizadas de quince minutos de duración, con relajación de esfínteres, asociadas con hipoglicemias y que cedían a la administración de dextrosa. Antecedentes de retardo mental, cirugía de cataratas en la infancia, estrabismo, consanguinidad en sus padres, padre con epilepsia y dos de ocho hermanos con retardo mental, cataratas y xantomas tendinosos. Se hospitaliza para estudio de síndrome neurometabólico.

Examen físico: ataxia cerebelosa, marcha atáxica, hiperreflexia rotuliana, Babinski bilateral (+), paraparesia espástica en miembros inferiores, exotropía izquierda, y unas masas grandes de 10 cm x 15 cm de diámetro, localizadas

en ambos tendones de Aquiles, fijas, firmes, de color amarillo, sin signos de inflamación y cubiertas por piel sana (Figura 1).



**Figura clínica 1:** Masas de gran tamaño, amarillas, firmes, que siguen los movimientos del tendón de Aquiles.



**Figura patología 2:** (40X) Agregados de células espumosas y hendiduras de colesterol, que van reemplazando el colágeno y se encuentran engolfadas por macrófagos.

**Andrea Vargas, RII, Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.**

**Luis Alfonso Gómez. Docente Dermatopatología Universidad de Antioquia.**

**Fernando Vallejo, Docente Dermatología Universidad de Antioquia.**

## Xantomatosis cerebrotendinosa

### PARACLÍNICOS

EMG-VCN: normal, cuerpos cetónicos en orina y suero negativos, gases arteriales: normales, cortisol sérico normal, VDRL no reactivo; glicemia sérica, 37 mg/dl; citoquímico de orina y urocultivo: infección de tracto urinario; HDL: 33 mg/dl, colesterol total: 153 mg/dl, LDL: 82.3 mg/dl, triglicéridos: 188 mg/dl; transaminasas normales, bilirrubinas normales, fosfatasas alcalinas normales, HLG normal, PCR y VSG normales, CPK total normal, BUN y creatinina normales, DHL: normal, TP y TTPa normales, albúmina: 3.5 g/dl; ionograma normal, TSH y T4 libre: normales, Hb glicosilada e insulina normales. TAC simple de cráneo: atrofia cerebelosa y cerebral del hemisferio izquierdo, resonancia magnética de cráneo: atrofia cerebelosa, alteración de la sustancia blanca, microadenoma de hipófisis; resonancia magnética de abdomen normal; biopsia de piel: depósito de cristales de colesterol y colestanol en el panículo adiposo con células gigantes multinucleadas engolfándolos. (Figura 2) Diagnóstico: xantomas tendinosos.

No se realizó medición de colestanol en sangre ni en orina, ya que la prueba no está disponible en nuestra ciudad.

### DISCUSIÓN

La xantomatosis cerebrotendinosa es un trastorno del metabolismo de los lípidos que se hereda de forma autosómica recesiva y que cursa con normolipemia. Fue descrito por primera vez por Van Bogaert en 1937, y consiste en una mutación en la enzima 27 esterol hidroxilasa hepática del citocromo P450.<sup>1</sup> Posteriormente Cali y colaboradores en 1991 reportaron la mutación en el brazo largo del cromosoma 2 (2q33).<sup>6</sup>

La enzima es fundamental para la oxidación de la cadena 27 esteroidea del colesterol, reacción que finalmente produce el ácido quenodeoxicólico y ursodeoxicólico, fundamentales para la retroalimentación negativa sobre la enzima 7 hidroxilasa, lo cual produce grandes cantidades de colesterol y colestanol que finalmente se acumulan en los tejidos<sup>2</sup> y encuentran niveles circulantes elevados en sangre de colestanol con niveles normales de colesterol.

Se desconoce el mecanismo exacto de acumulación del colestanol en los tejidos, pero se ha observado una relación proporcional entre los niveles circulantes y la gravedad de las manifestaciones clínicas. Se cree que las LDL transportan el colestanol a los tejidos y que adicionalmente

al trastorno del metabolismo del colesterol hay cierta disfunción de las barreras hemato-encefálica, célula-endotelio, sangre-cristalino, sangre-tendón y sangre-nervios, sitios en los cuales se acumula el colestanol.<sup>2</sup>

Las manifestaciones precoces son las cataratas en la infancia y la diarrea intratable. Luego de la primera década aparecen los signos clásicos como el deterioro neurológico progresivo, caracterizado por convulsiones, retardo mental, demencia, paresias, espasticidad, ataxia y otros signos cerebelares, signos extrapiramidales y neuropatía axonal periférica, explicados por inducción de apoptosis neuronal,<sup>2</sup> con ayudas diagnósticas que muestran atrofia cerebelosa, cerebral y medular, para lo cual es ideal la resonancia magnética.

Las marcas dermatológicas son los xantomas tendinosos, que son masas de gran tamaño, amarillas, localizadas en los tendones y en las superficies extensoras como la tibia, el codo y la rodilla, que empiezan a aparecer luego de la primera década de la vida y pueden llegar a causar disfunción articular. Las biopsias muestran acúmulo de cristales de lípidos; en este caso, colestanol.<sup>1</sup>

Otros hallazgos importantes son la aterosclerosis prematura, que constituye la principal causa de muerte, y asociaciones como osteoporosis e hiperinsulinemia transitoria.<sup>1</sup>

El diagnóstico se basa en los antecedentes familiares, los signos clínicos mencionados, un perfil lipídico normal, hallazgos imaginológicos clásicos y finalmente con la determinación urinaria de colestanol o análisis genético de la mutación enzimática.<sup>3</sup>

El tratamiento se realiza con la reposición de ácidos biliares, idealmente el ursodeoxicólico o el quenodeoxicólico, a una dosis de 250 mg cada 8 horas. Este tratamiento detiene la progresión de la enfermedad pero no revierte el deterioro neurológico.<sup>4</sup>

También se han utilizado los inhibidores de la HMGCoA reductasa asociados con aféresis de LDL con respuestas variables.<sup>5</sup>

### CONCLUSIÓN

Se reporta un caso ilustrativo de una paciente con xantomatosis cerebrotendinosa, entidad de ocurrencia muy escasa y que presentó todos los signos clásicos de la enfermedad. Importante para los dermatólogos porque típicamente presenta xantomas tendinosos sin alteraciones en los lípidos plasmáticos y la instauración rápida del tratamiento evita la progresión en la enfermedad.

**Xantomatosis cerebrotendinosa**

Se le realizó tratamiento con lovastatina, 40 mg/ día, previo a la normalización del ácido quenodeoxicólico.

**SUMMARY**

A forty-two year-old patient with convulsive syndrome, cataracts, mental retardation, inferior spastic paraparesia, tendinous xanthoma, consanguinity on their parents, and

siblings with similar affection is presented. He had normal lipid profile, atrophy cerebellar and a skin biopsy with xanthomas. A cerebrotendinous xanthomatosis diagnostic was made.

**Key words:** Tendinous xanthoma, cerebrotendinous xanthomatosis.

**Bibliografía**

1. Bel S, García V, Rodríguez L, *et al.* Cerebrotendinous xantomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:292-295.
2. Verrips A, Hoefsloot L, Steenbergen H, *et al.* Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000; 123(5):908-919.
3. Chloe M M, Karem SL Lam, Kathryn CB Tan, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in a Hong Kong Chinese kinship with a novel splicing site mutation IVS6-1G>T in the esterol 27-hydroxylasa gene. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004;81:144-146.
4. Mondelli M, Sicurelli F, Scarpini Ch, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: 11 year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001; 190:29-33.
5. Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, *et al.* Combined treatment with LDL apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductasa inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 2003; 216:179-182.
6. Cali J, Hsieh C, Francke U, Russell D. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underle cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Biol Chem* 1991; 266: 7779-7783.

