

# LA XANTHOMATOSE CÉRÉBRO-TENDINEUSE, UNE MALADIE MÉTABOLIQUE RARE, GRAVE MAIS CURABLE

S. DELSTANCHE (1), T. DEFLANDRE (2), B. OTTO (3), L. TSHIBANDA (4), P. SIMONI (5), G. MOONEN (6)

**RÉSUMÉ :** La xanthomatose cérébrotendineuse (XCT) est une maladie autosomique récessive rare mais curable. Le diagnostic doit être évoqué en présence d'une triade clinique suggestive, à savoir cataracte dès l'enfance, xanthomes tendineux et symptômes et signes neurologiques dont les plus fréquents sont une ataxie cérébelleuse, un retard mental et un syndrome pyramidal. Le diagnostic est posé par le dosage du cholestanol sanguin, éventuellement complété par la génétique moléculaire. L'IRM cérébrale démontre, dans les cas typiques, la présence d'une hyperintensité des noyaux dentelés dans un contexte d'atrophie cérébrale et de leucoencéphalopathie. Le traitement consiste en l'administration d'acide chénodésoxycholique afin de rétablir, en administrant le produit de la réaction, le rétrocontrôle négatif sur la cascade enzymatique altérée par la mutation du gène CYP27 responsable d'un déficit en 27-hydroxylase.

**MOTS-CLÉS :** Xanthomatose cérébrotendineuse - Xanthomes tendineux - Hyperintensité des noyaux dentelés - Mutation CYP27 - Acide chénodésoxycholique

CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS, A RARE, SEVERE,  
BUT TREATABLE METABOLIC DISORDER

**SUMMARY :** Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is a rare and treatable autosomal recessive disease. The diagnosis should be suspected in the presence of a suggestive clinical triad characterized by early-onset cataract, tendinous xanthomata and neurological symptoms and signs, notably cerebellar ataxia, mental retardation and pyramidal syndrome. The diagnosis is confirmed by demonstrating an increased blood level of cholestanol, or/and by molecular genetic analysis. In typical cases, brain MRI shows bilateral hyperintensity of the cerebellar nucleus dentatus together with cerebral atrophy and leukoencephalopathy. The treatment is based on the administration of chenodeoxycholic acid. The aim is to restore the negative feedback on the enzymatic cascade altered by mutation in the gene CYP27 which induces a 27-hydroxylase deficiency.

**KEYWORDS :** Cerebrotendinous xanthomatosis - Tendinous xanthomata - Hyperintensity of the nucleus dentatus - Mutation in the gene CYP27 - Chenodeoxycholic acid

## INTRODUCTION

La xanthomatose cérébrotendineuse est une maladie métabolique autosomique récessive rare, due à une mutation du gène CYP27 localisé sur le chromosome 2. Le premier cas fut décrit en 1937 par Van Bogaert, Scherrer et Epstein (cités dans 1). Depuis lors, de nombreuses études ont permis de souligner la diversité des tableaux cliniques, responsable du diagnostic souvent tardif de la maladie. Or, il est primordial de poser un diagnostic précoce afin d'instaurer le plus tôt possible le traitement spécifique qui permet d'arrêter l'évolution de la maladie.

Nous allons, à partir d'un cas clinique, discuter la symptomatologie, la mise au point diagnostique ainsi que la prise en charge thérapeutique sans omettre d'aborder les aspects étiopathogéniques.

## CAS CLINIQUE

Monsieur MJ est âgé de 55 ans. Il est suivi à la consultation de neurologie depuis l'âge de 27 ans quand il nous est adressé pour mise au point d'un syndrome ataxo-spasmodique.

L'examen neurologique démontre un syndrome cérébelleux ataxique à nette prédominance vermienne ainsi qu'un syndrome pyramidal bilatéral. On relève aussi l'aspect hypertrophié des tendons achilléens évoquant des xanthomes tendineux (fig. 1). C'est en raison de cet aspect quasi pathognomonique des tendons d'Achille que le diagnostic est évoqué.

Les explorations réalisées démontrent une microcéphalie relative au scanner cérébral. Les potentiels évoqués moteurs révèlent des anomalies en faveur d'une dégénérescence pyramidale bilatérale. L'examen ophtalmologique est normal. La densitométrie osseuse objective une ostéoporose.

Les analyses biologiques sont, à l'époque, d'emblée orientées vers le dosage de cholestanol dans le sang et surtout le liquide céphalorachidien. Les valeurs mesurées sont nettement pathologiques (6.210 nmol/l de cholestanol dans le LCR pour des valeurs normales de 25-80 nmol/l et 114 µmol/l de cholestanol dans le sang pour des valeurs normales de 3,3 - 12,5 µmol/l).

(1) Candidate Spécialiste, Service de Neurologie, CHU de Liège.

(2) Etudiant, Université de Liège.

(3) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service de Neuro-Imagerie, CHU de Liège.

(5) Chef de Service, Service d'Imagerie de l'Appareil Locomoteur, CHU de Liège.

(6) Professeur Ordinaire Emérite, Université de Liège.



Figure 1. Xanthomes tendineux au niveau des tendons d'Achille où ils sont le plus évidents.

Dans les antécédents, on retient un retard mental dès l'enfance considéré à l'époque comme d'étiologie indéterminée. Il s'agit d'un patient né de parents consanguins (fig. 2), à 7 mois d'une grossesse gémellaire. L'accouchement s'est déroulé sans dystocie. Le frère est décédé à 10 jours de vie dans un contexte qualifié de «souffrance foetale aiguë». Aucun retard initial du développement locomoteur n'est par ailleurs rapporté chez notre patient.

Au cours de l'enfance, il est régulièrement traité pour diarrhée chronique et à l'âge de 6 ans transitoirement par Epipropane® et Diphantoïne® en raison de 2 épisodes d'hémiconvulsions gauches. L'électroencéphalogramme avait révélé des anomalies paroxystiques bilatérales sur les régions antérieures.

Dès l'âge de 27 ans, un traitement par acide chénodésoxycholique (Chenofalk®) a été instauré à la dose de 750 mg/j, ce qui a permis une amélioration, certes partielle, mais significative, particulièrement sur le plan cognitif et une absence ultérieure d'aggravation clinique. En quelques mois, le taux de cholestanol sérique s'est normalisé et maintenu à des valeurs normales depuis lors.

L'évolution très récente est toutefois marquée par une aggravation progressive de l'ataxie. Une IRM cérébrale démontre la présence d'une hypointensité T2 des noyaux dentelés compatible avec des calcifications ou une accumulation de matériel ferromagnétique (fig. 4 a-b). On y démontre également la présence d'une leucoencéphalopathie anormale pour l'âge. L'électroencéphalogramme, par contre, s'est normalisé. L'étude des tendons achilléens par IRM démontre la présence de xanthomes tendineux caractérisés par un épaississement hétérogène en pondérations T1 et T2 (fig. 3).

## DISCUSSION

La xanthomatose cérébro-tendineuse (XCT) est une pathologie certes rare (prévalence 1/50.000) mais curable, tout du moins si le traitement est initié précocement. Il est donc indispensable de poser le diagnostic le plus tôt possible.

### BIOCHIMIE PATHOLOGIQUE

C'est une maladie de surcharge, autosomique, récessive, et due à une mutation du gène CYP27 localisé sur le chromosome 2 et codant pour la 27 $\alpha$ -hydroxylase. La mutation est dite «nulle» ce qui signifie que l'enzyme mutée est inactive. Cette enzyme fait partie de la voie de biosynthèse des sels biliaires (fig. 5). L'anomalie induit donc, d'une part, un déficit en sels biliaires et, particulièrement, en acide chénodésoxycholique et, d'autre part, une accumulation des intermédiaires plus précoces dans la voie biosynthétique. Ces derniers favorisent l'activation de voies secondaires conduisant à un excès de production de cholestanol et d'alcools biliaires. Le premier, ne pouvant être éliminé par l'organisme, s'accumule dans les tissus (principalement le cerveau, les tendons et le cristallin) tandis que les seconds sont éliminés par voie urinaire. Ces anomalies biochimiques sont, par ailleurs, amplifiées par le déficit en acide chénodésoxycholique qui assure le rétrocontrôle négatif de l'activité de la 7 $\alpha$ -hydroxylase, enzyme intervenant au début de la cascade enzymatique (2). On retrouve ici un mécanisme fréquent en biologie, à savoir l'inhibition par le produit final de la voie biosynthétique de l'enzyme initial ou étape dite limitante.

Le tropisme particulier du cholestanol pour le cerveau, les tendons et le cristallin induit les principaux signes cliniques de la maladie.

### SYMPTOMATOLOGIE

Les signes cliniques principaux composent une triade à laquelle il faut être attentif (1, 3). Il s'agit de la présence d'une cataracte dès l'enfance, associée à des xanthomes tendineux et des symptômes neurologiques dont les plus fréquents sont l'ataxie cérébelleuse, le retard mental et le syndrome pyramidal. Néanmoins, aucun de ces symptômes n'est à lui seul pathognomonique et la triade n'est pas complète dans tous les cas.

Une diarrhée inexplicée est fréquemment observée durant l'enfance tandis que les symptômes neurologiques apparaissent le plus sou-

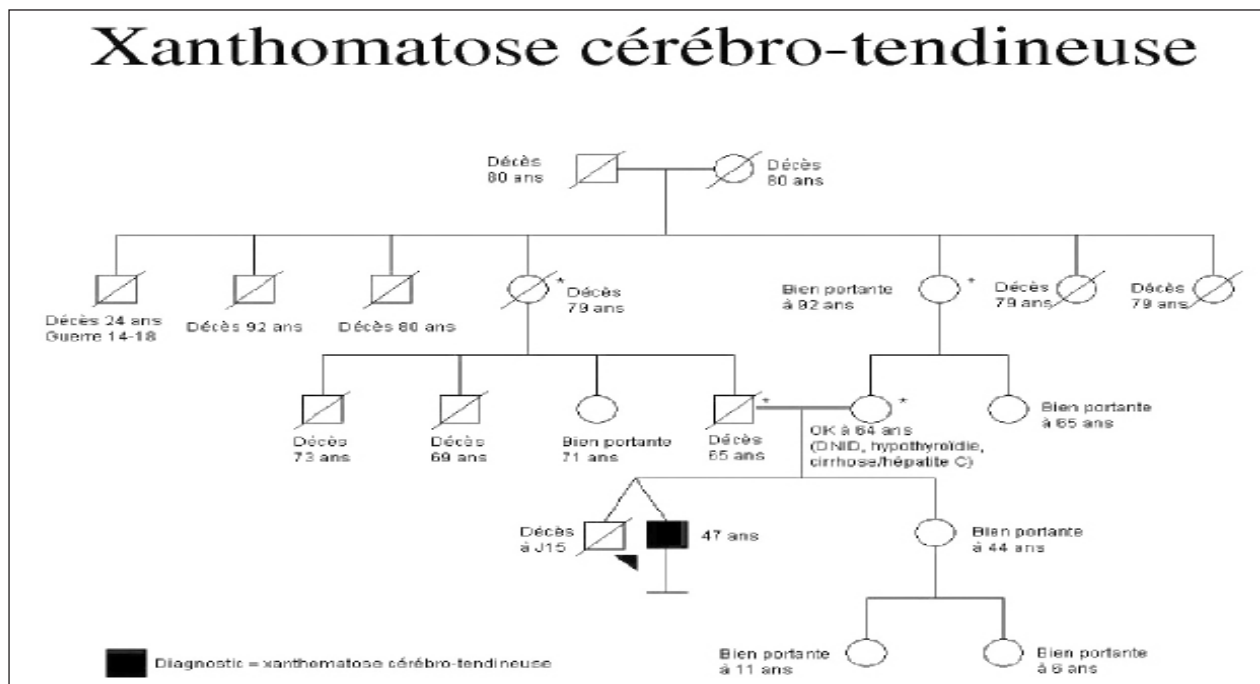


Figure 2. Arbre généalogique.

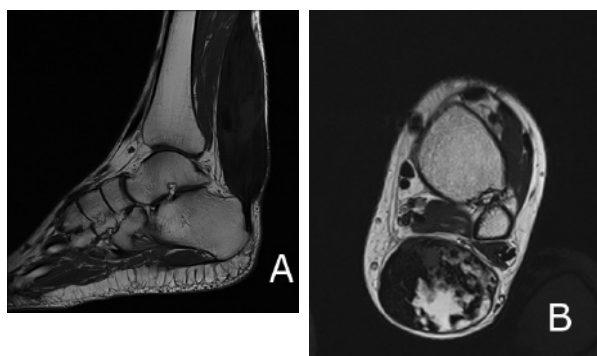


Figure 3. IRM des tendons achilléens  
 (A) Coupe sagittale en pondération T1 Turbo Spin-Echo (TSE). On note sur un long segment un épaississement marqué du tendon d'Achille.  
 (B) Coupe axiale en pondération T2 TSE. Le tendon d'Achille a une forme anormalement ronde. Il est majoritairement hyperintense par rapport au tissu musculaire et est entremêlé avec des îlots de fibres tendineuses saines apparaissant en hyposignal.

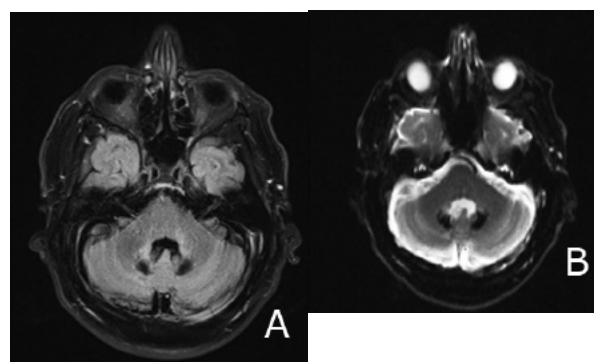


Figure 4. IRM cérébrale de la fosse postérieure. (A) Coupe axiale en pondération T2 FLAIR. Lésions hyperintenses en avant des noyaux dentelés (eux-même hypointenses), compatibles avec une dégénérescence wallérienne. (B) Coupe axiale en pondération T2 TSE. Hypointensité des noyaux dentelés compatible avec des dépôts d'hémossidérine et/ou des calcifications focales.

vent plus tardivement, quoiqu'ils puissent être observés dès la première décennie (1).

Le premier symptôme peut également être une épilepsie. On retrouve aussi des atteintes du système nerveux périphérique (neuropathie axonale, démyélinisante ou mixte) (4), une myopathie ou le développement d'un parkinsonisme précoce (<50 ans) à la suite d'une atteinte de la voie présynaptique nigrostriée. Ceci reste néanmoins rare, mais est peut-être sous-estimé (5).

Finalement, une variante spinale a également été décrite (6), caractérisée par un tableau clinique initial de myélopathie secondaire à une

atteinte de la substance blanche des faisceaux latéraux et postérieurs de la moelle épinière réalisant un tableau proche des scléroses combinées de la moelle.

Les formes cliniques de XCT sont donc variables et les symptômes neurologiques exprimés sont multiples, ce qui rend le diagnostic difficile et explique la longue errance diagnostique hélas fréquente. C'est bien l'anomalie biochimique qui est l'élément commun et assure l'unité de l'affection.

Des signes non neurologiques sont également relevés et secondaires à l'accumulation de cholestérol dans d'autres tissus (ostéoporose,

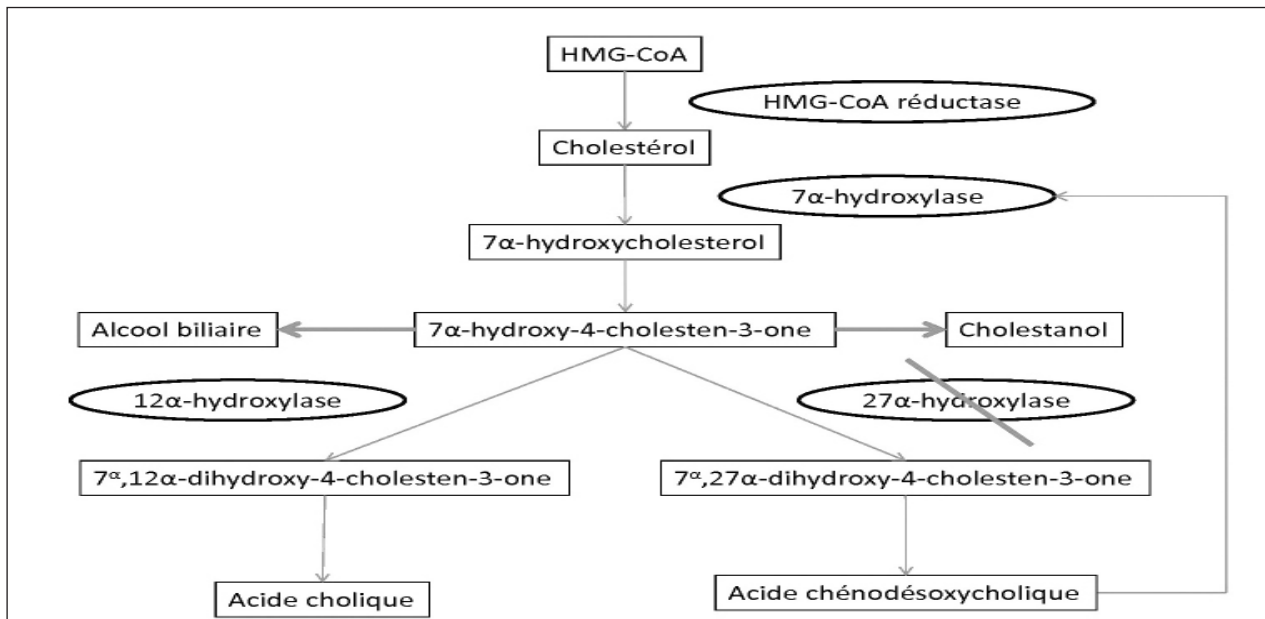


Figure 5. Catabolisme du cholestérol et métabolisme des acides biliaires. Illustration de la conséquence biochimique du déficit en 27 $\alpha$ -hydroxylase

athérosclérose précoce, insuffisance respiratoire et diverses anomalies endocriniennes) (1).

#### MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE

Lorsque le diagnostic est soupçonné, il doit être confirmé par un dosage du cholestanol sanguin et dans les tissus atteints. On peut également doser le taux d'alcools biliaires excrétés dans les urines. L'augmentation de la production de ces deux substances est, en effet, la conséquence directe de l'anomalie biochimique (fig. 5).

Lorsque ces premières analyses sont positives, on peut désormais réaliser, en outre, une analyse génétique moléculaire à la recherche de la mutation du gène CYP27. 37 mutations ont été répertoriées lors d'une étude réalisée en 2000 (7) mais aucune corrélation génotype-phénotype n'a pu être démontrée qui rendrait compte de la diversité des tableaux cliniques (7).

#### Exploration des lésions cérébrales

L'IRM cérébrale objective, dans la plupart des cas, une atteinte non spécifique de la substance blanche et l'apparition, au fil du temps, d'un certain degré d'atrophie corticale (8). Celle-ci est présente au niveau cérébral et cérébelleux. Au niveau infratentorial, on observe, en outre, une atteinte bilatérale et symétrique des noyaux dentelés qui apparaissent alors hyperintenses en pondération T2 et iso-intenses,

voire hypointenses, en T1. Les lésions des noyaux dentelés sont présentes dans 79% des cas et sont considérées comme très suggestives de la XCT (9). D'autres structures peuvent être atteintes avec la progression de la pathologie : globes pâles, substance noire, noyaux olivaires inférieurs, pédoncules cérébraux et faisceaux cortico-spinaux (9). Lorsque la moelle épinière est touchée, les mêmes anomalies de signal sont retrouvées dans les cordons postérieurs et latéraux. Ces lésions, bien que contenant des lipides, ne sont pas hyperintenses en pondération T1. Ceci est probablement dû au fait qu'il s'agit de dépôts de stérols et non d'acides gras (9). Des rehaussements après injection de gadolinium ont également été décrits. Le caractère bilatéral et symétrique des lésions observées dans la XCT est typique des affections métaboliques héréditaires.

Dans le cas qui nous intéresse, l'IRM cérébrale montre une atrophie supra- et infratentorielle ainsi que des lésions de leucoencéphalopathie. On observe, fait remarquable, une nette hypointensité des noyaux dentelés non seulement en T1, mais également en T2 et FLAIR (fig. 4 a,b). Ceci pourrait correspondre histologiquement à des dépôts d'hémossidérine et/ou des calcifications focales, témoignant d'une dégénérescence avancée de ces noyaux (9). Ces calcifications peuvent être mises en évidence en tomographie. L'atrophie et l'hypointensité des noyaux dentelés sont donc les témoins de l'évolution de

la maladie compte tenu de l'âge de notre patient (55 ans).

#### *Exploration des xanthes tendineux*

Les xanthes tendineux sont, quant à eux, bien visibles à l'inspection (fig. 1). Une exploration par IRM confirme l'élargissement symétrique des tendons. Le signal est hétérogène et d'apparence réticulée. Cette hétérogénéité du signal est secondaire à l'accumulation de cholestérol, et de cholestanol (10). Une prise de contraste suggère la présence d'une réaction inflammatoire locale. Élément important : les anomalies sont limitées aux seuls tendons, sans envahissement des tissus voisins (fig. 3).

Lorsqu'ils sont présents, ces xanthes tendineux achilléens sont un élément sémiologique déterminant pour l'orientation diagnostique (10).

#### **TRAITEMENT**

Les patients atteints de XCT doivent être traités par acide chénodésoxycholique avec une efficacité tant clinique que biologique démontrée sur le long terme (11). En effet, ce traitement, via le rétrocontrôle négatif sur la 7 $\alpha$ -hydroxylase (fig. 5), permet un retour aux valeurs normales des taux de cholestanol sérique ainsi qu'une amélioration clinique (diminution de la diarrhée, des syndromes pyramidal et cérébelleux et du retard mental) avec, pour certains, une disparition des signes cliniques.

Certains patients continuent cependant à se détériorer sur le plan neurologique et ce, malgré le traitement. D'autres études ont donc tenté une association de l'acide chénodésoxycholique avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, étape limitante dans la synthèse du cholestérol dont le cholestanol est un catabolite. Dans le cas de la simvastatine (12), cette association thérapeutique ne montre pas d'efficacité clinique. Par contre, on observe une modification du profil lipidique qui induit une diminution du risque d'athérosclérose précoce. Le taux de cholestanol sérique diminue également. Il persiste néanmoins une controverse quant à l'augmentation de l'expression du récepteur aux LDL qui pourrait induire une accumulation tissulaire supplémentaire de cholestanol. Néanmoins, dans cette étude, le taux de lathostérol a également été dosé. Il s'agit en fait d'un marqueur de la synthèse endogène du cholestérol. Ce taux est également diminué lors du traitement par simvastatine. L'inhibition de la syn-

thèse endogène du cholestérol semble donc être prépondérante par rapport à l'augmentation des récepteurs aux LDL, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

L'expérience démontre, par contre, que le facteur prépondérant dans l'efficacité thérapeutique reste l'instauration précoce du traitement, c'est-à-dire, avant le début des symptômes neurologiques. En effet, le cholestanol est synthétisé dans les neurones et les cellules gliales à partir de précurseurs capables de passer la barrière hémato-encéphalique. Il se forme alors des dépôts lipidiques mixtes responsables de phénomènes apoptotiques. Au fil du temps, une gliose (particulièrement marquée au niveau du faisceau pyramidal et du cervelet), ainsi qu'une démyélinisation et une atrophie cérébrale vont se manifester à la suite de la perte neuroaxonale (13, 14).

Malheureusement, le plus souvent, le diagnostic de XCT est tardif car les symptômes initiaux sont aspécifiques et l'affection peu connue. Ainsi, le délai moyen avant le diagnostic peut atteindre 19 ans, à un moment où les symptômes neurologiques sont déjà manifestes (8). Rappelons que, chez notre patient, le diagnostic a été posé à l'âge de 27 ans.

#### **CONCLUSION**

La xanthomatose cérébro-tendineuse est une thésaurismose autosomique récessive, rare, mais traitable avec une efficacité d'autant plus grande que le traitement est initié précocement.

Il convient donc de l'évoquer face à une triade clinique caractérisée par une cataracte précoce, des xanthes tendineux et des troubles neurologiques (le plus souvent ataxie et/ou retard mental).

Le traitement est efficace puisqu'il restitue le produit final de la cascade enzymatique et, ainsi, le rétrocontrôle négatif en amont de la synthèse des substances s'accumulant dans les tissus. Cette pathologie est connue depuis de nombreuses années. Néanmoins, on s'interroge toujours sur l'origine de la variété des tableaux cliniques à partir d'une même mutation, ce qui rend, bien entendu, le diagnostic précoce difficile.

Finalement, des interrogations persistent quant à l'identification rapide des moins bons répondeurs et à l'alternative thérapeutique à leur proposer. Il semble que le traitement par statine puisse avoir un certain effet, mais des études sur des nombres suffisamment importants de patients sont nécessaires afin de vérifier qu'il

n'existe pas de majoration de l'accumulation de cholestanol tissulaire, d'une part, et d'effets secondaires à long terme, d'autre part.

Cette observation clinique est aussi l'occasion d'insister sur le problème que posent les maladies rares. Ce terme n'est pas synonyme de maladie incurable - pas plus d'ailleurs que de maladie génétique. L'ensemble des maladies rares constitue un groupe non négligeable qui, selon une enquête récente, comprendrait 6 à 10% des individus, soit une prévalence proche de celle du diabète de type 2. Seule, une sémiologie analytique précise, y compris l'établissement d'un arbre généalogique, permet d'aboutir au diagnostic. Les outils informatiques actuels, par exemple orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) ou OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) sont ici d'une très grande utilité.

## BIBLIOGRAPHIE

- Federico A, Dotti M.— Cerebrotendinous xanthomatosis : clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis and therapy. *J Child Neurol*, 2003, **18**, 633-638.
- Blorkhem I, Hansson M.— Cerebrotendinous xanthomatosis : an inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **396**, 46-49.
- Rafiq M, Sharrack N, Shaw PJ, et al.— A neurological rarity not to be missed : cerebrotendinous xanthomatosis. *Pract Neurol*, 2011, **11**, 296-300.
- Chen S, Tsai N, Chang Ch, et al.— Neuromuscular abnormality and autonomic dysfunction in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *BMC Neurology*, 2011, **11**, 63-71.
- Su Ch, Chang W, Huang Sh, et al.— Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism : clinical characteristics and neuroimaging findings. *Mov Disord*, 2010, **25**, 452-458.
- Verrips A, Lycklama A, Nijeholt G, et al.— Spinal xanthomatosis : a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain*, 1999, **122**, 1589-1595.
- Verrips A, Hoefsloot L, Steenbergen G, et al.— Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain*, 2000, **123**, 908-919.
- Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo J, et al.— Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain : Clinical, prognostic and genetic survey. *Eur J Neurol*, 2011, **18**, 1203-1211.
- Barkhof F, Verrips A, Wesseling P, et al.— Cerebrotendinous Xanthomatosis: The Spectrum of Imaging Findings and the Correlation with Neuropathologic Findings. *Radiology*, 2000, **217**, 3, 869-876.
- Smithard A, Lamymann M, McCarthy L, et al.— Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with bilateral Achilles tendon xanthomata. *Skeletal Radiol*, 2007, **36**, 171-175.
- Berginer V, Salen G, Shefer S.— Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*, 1984, **311**, 1649-1652.
- Verrips A, Wevers R, Van Engelen B, et al.— Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*, 1999, **48**, 233-238.
- Mignarri A, Dotti M, Del Puppo M, et al.— Cerebrotendinous xanthomatosis with progressive cerebellar vacuolation, six year MRI follow-up. *Neuroradiol*, 2012, **54**, 649-651.
- Pilo de la Fuente B, Ruiz I, Lopez de Munain A, et al.— Cerebrotendinous xanthomatosis : neuropathological findings. *J Neurol*, 2008, **255**, 839-842.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G. Moonen, Professeur Ordinaire Emérite, Université de Liège, Belgique.  
E-mail : G.Moonen@ulg.ac.be