

Xantomas del tendón de Aquiles y aterogénesis

Josep Ribalta

Unidad de Investigación de Lípidos y Arteriosclerosis. Facultad de Medicina. Universitat Rovira i Virgili. Reus. España.

La xantomatosis tendinosa está normalmente asociada a la hiperlipemia y consiste en la acumulación de colágeno y macrófagos repletos de ésteres de colesterol, es decir, de células espumosas. Puede presentarse en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de las manos y del codo. Su localización en la zona de los tendones la distingue de otras formas, como los xantomas tuberosos, eruptivos, palmares o los xantelasmas. La xantomatosis del tendón de Aquiles (XTA), sin embargo, tiene unas características que la diferencian del resto de xantomas y que la hacen especialmente interesante en relación con el estudio de la arteriosclerosis.

La condición más frecuentemente asociada a los xantomas tendinosos es la hipercolesterolemia familiar (HF). En estos pacientes, el grosor del xantoma se correlaciona con el grado de hipercolesterolemia. Hay una correlación positiva entre el grosor del XTA y la concentración de colesterol plasmático como la edad. Esto ha llevado a proponer un *score* colesterol-año, que es el parámetro que mejor correlación guarda con el grosor del tendón de Aquiles en pacientes homocigotos HF¹.

La XTA también puede encontrarse en otras condiciones clínicas asociadas a hipercolesterolemia, como la acumulación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) beta en la disbetalipoproteinemia familiar; la HF autosómica recesiva o la hipercolesterolemia inducida por terapia antirretroviral. Es muy raro encontrar XTA en sujetos normolipidémicos.

¿Cómo se forma la XTA? Los resultados de numerosos estudios indican que los lípidos depositados en el tendón de Aquiles provienen de la circulación y no son producto de síntesis local, secreción o muerte celular². Las lipoproteínas de baja densi-

dad (LDL) plasmáticas son retenidas por la matriz extracelular del tendón donde se oxidan. Posteriormente los macrófagos las captan dando lugar a las células espumosas características de la XTA. Cabe destacar que las concentraciones de anticuerpos anti-LDL oxidada están aumentadas en pacientes con xantomas en el tendón de Aquiles.

La composición lipídica específica de los xantomas es de un 55% de colesterol libre, un 28% de ésteres de colesterol y un 13% de fosfolípidos. Esta composición es comparable a la de una placa de ateroma o una estría grasa³ y, sin embargo, es distinta a la de otras lesiones xantomatosas.

La principal causa de muerte entre pacientes con XTA es la enfermedad isquémica coronaria, y diversos estudios han descrito mayor incidencia de enfermedad coronaria en los pacientes con HF que presentan XTA que en los que no la presentan⁴. El tratamiento de la hiperlipemia con estatinas o fibratos, la LDL aféresis e incluso el antiguo tratamiento con probucol son capaces de disminuir el grosor de los xantomas. El hecho de que el probucol tenga una importante capacidad antioxidante refuerza el papel de la oxidación de las LDL en la formación de los xantomas.

Hay un claro paralelismo entre el proceso de acumulación de lípidos en la xantomatosis y la formación de las placas de ateroma. El hecho de que tanto los pacientes con arteriosclerosis como aquellos con XTA compartan características clínicas y bioquímicas, y el gran parecido en la composición lipídica de ambas lesiones, sugiere la existencia de mecanismos patogénicos comunes.

Todo ello convierte a la XTA en un muy interesante modelo para conocer mejor los mecanismos de deposición lipídica esenciales en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Este atractivo planteamiento supone el punto de partida del estudio de Martín-Fuentes et al en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS⁵. Los autores plantean la pregunta de porqué unos pacientes con HF desarrollan XTA y otros no. Trabajos pre-

Correspondencia: J. Ribalta.
Unidad de Investigación de Lípidos y Arteriosclerosis.
Facultad de Medicina. Universitat Rovira i Virgili.
C/ Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. España.
Correo electrónico: josep.ribalta@urv.cat

vios del mismo grupo indican que, en función de que los pacientes desarrollen o no XTA, sus macrófagos responden de manera distinta a la exposición a LDL oxidada⁶. Basándose en esto, plantean la hipótesis de que este distinto comportamiento pueda traducirse en un patrón diferencial de expresión génica que se correlacione con la presencia de XTA. Para comprobar esta hipótesis han estudiado a 10 pacientes con HF, de los que disponen del diámetro anteroposterior del tendón de Aquiles medido mediante ecografía de alta resolución, y de los que obtuvieron monocitos que posteriormente fueron diferenciados a macrófagos e incubados con LDL oxidada. Es en este punto donde los autores analizan la expresión de los genes de las citocinas proinflamatorias (PPAR- γ , IL-8, IL-1 β , CXCL3, triptasa, NF- κ BIA y TNF- α). Los resultados muestran como el gen de CXCL3 no sólo se sobreexpresa a todos los tiempos de incubación en macrófagos de pacientes con xantomas, sino que muestra una correlación muy significativa con el tamaño del tendón de Aquiles. También se detecta una elevación no significativa del gen de la IL-8. Tanto CXCL3 como IL-8 se unen al receptor CXCR2 y promueven la quimiotaxis y adhesión de monocitos al endotelio y la acumulación de macrófagos en la íntima.

Por lo tanto, los resultados del estudio de Martín-Fuentes et al sugieren que el desarrollo de xantomas en el tendón de Aquiles podría ser debido a una mayor propensión de los monocitos/macrófagos a adherirse al endotelio e iniciar la secuencia de sucesos moleculares que conducirán a la deposición de lípidos en esos mismos macrófagos convertidos en células espumosas. El trabajo además permite sacar conclusiones de mayor trascendencia clínica. El gran parecido entre los procesos de génesis de los xantomas en el talón de Aquiles y la placa de aterosclerosis permite proponer que las características de los macrófagos descritas en este trabajo en realidad reflejan también una mayor propensión de los pacientes portadores a la aterogénesis. Llegados a este punto, podemos plantearnos algunas cuestiones de interés, como si CXCL3 e IL-8 son los responsables de esta predisposición o si su análisis en macrófagos puede llegar a ser una herramienta de clínica para identificar a sujetos con mayor riesgo, no sólo de xantomatosis, sino también de arteriosclerosis.

La arteriosclerosis es una enfermedad multifactorial y, por lo tanto, excepto en el caso de alteraciones monogénicas poco frecuentes, la predisposición a desarrollarla es el resultado de una combinación de características genéticas y ambientales. En el caso particular de la formación de xantomas en el tendón de Aquiles, aunque algún trabajo previo sugiere que en ciertos casos puede ser un gen concreto el que expli-

que una parte muy significativa de la predisposición a desarrollarlos⁷, parece lógico pensar que otros factores como la capacidad de expresar moléculas de adhesión del endotelio, las características de la matriz extracelular y su capacidad para retener células y macromoléculas y el balance de elementos pro y antioxidantes, pueden atenuar o agravar la predisposición en los macrófagos puesta de manifiesto en este trabajo. Sin duda las futuras investigaciones irán definiendo con detalle todos estos elementos.

A pesar del claro interés que la XTA tiene como modelo de estudio de la arteriosclerosis, especialmente en relación con sus bases moleculares, llama la atención la baja actividad científica reciente al respecto⁸.

Todo ello no hace sino añadir mérito a este estudio que nos plantea de forma convincente que el análisis de los macrófagos circulantes de un paciente puede aportarnos información muy valiosa sobre su riesgo aterogénico, más allá de los depósitos específicos en tendones. Los macrófagos pueden obtenerse de una muestra de sangre y el análisis de la expresión de determinados genes está cada vez más al alcance de los laboratorios clínicos. Este estudio pone la primera piedra para disponer de un marcador directo del riesgo de deposición tisular de lípidos que, junto con los otros marcadores de riesgo cardiovascular disponibles, permita una mejor prevención y monitorización del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1996;77:578-80.
2. Elmaleh DR, Narula J, Babich JW, Petrov A, Fischman AJ, Khaw BA, et al. Rapid noninvasive detection of experimental atherosclerotic lesions with novel 99mTc-labeled diadenosine tetraphosphates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:691-5.
3. Vermeer BJ, Mateysen AA, van Gent CM, van Sabben RM, Emeis JJ. The lipid composition and localization of free and esterified cholesterol in different types of xanthomas. *J Invest Dermatol.* 1982;78:305-8.
4. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation.* 1995;92:290-5.
5. Martín-Fuentes P, Civeira F, Solanas-Barca M, Jarauta E, García-Otín AL, Calmarza P, et al. Sobreexpresión génica de citoquinas proinflamatorias en macrófagos de sujetos con Hipercolesterolemia Familiar y xantomas tendinosos. *Clin Invest Arterioscler.* 2008; 20:14-21.
6. Artieda M, Cenarro A, Junquera C, Lasierra P, Martínez-Lorenzo M, Pocoví M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett.* 2005;579:4503-12.
7. Vergopoulos A, Bajari T, Jouma M, Knoblauch H, Aydin A, Bähring S, et al. A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet.* 1997;5:315-23.
8. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:236-44.