

Xantomatosis Cerebro-tendinosa: *Una revisión actual*

**Leire Romero López (1), Alba Salgado Parente(2),
Montserrat Medina Díaz (2), Adriano Jiménez Escrig
(2), Juan S Martínez San Millán (2).**

Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real
(Cádiz) (1).

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (2).

OBJETIVO DOCENTE

1. Hacer un breve repaso de la herencia, fisiopatología y del proceso diagnóstico-terapéutico de esta entidad.
2. Mostrar los hallazgos más representativos en neuroimagen y su correlación neuropatológica a través de casos de nuestro hospital.

REVISIÓN DEL TEMA

Fisiopatogenia y herencia

- La xantomatosis cerebro-tendinosa (XCT) es una enfermedad rara de **herencia autosómica recesiva (AR)** producida por un **déficit** de la enzima mitocondrial **esterol 27-hidroxilasa**, codificada en humanos por el **gen CYP27A1**.
- Esta enzima es **clave** en la **degradación del colesterol**, interviniendo en la conversión del colesterol en ácidos biliares primarios.
- Como consecuencia, se generará reducción de la síntesis de ácido quenodeoxicólico, con **sobreproducción de β -colestanol** y de otros precursores de ácidos biliares, **acumulándose en el plasma y en diversos tejidos**.

REVISIÓN DEL TEMA

Clínica



- Cursa con aparición de **cataratas bilaterales** en edad temprana, **diarrea crónica** y **xantomas tendinosos aquíleos**.
- También provocará **alteraciones neurológicas de evolución lenta y progresiva**, siendo las más frecuentes los **signos del tracto piramidal, ataxia espino-cerebelosa y el retraso mental**. Como síntomas menos frecuentes, nos encontraremos con demencia, epilepsia, polineuropatía y/o síndrome parkinsoniano.
- Muchos de estos pacientes, serán derivados al especialista sin diagnóstico de sospecha o con sospecha de otro diagnóstico erróneo (Parkinson, Esclerosis Múltiple ...).

REVISIÓN DEL TEMA

Diagnóstico

- Debido al amplio espectro de síntomas que presenta esta enfermedad, como en la severidad y en la edad de inicio, el **diagnóstico de sospecha en etapas tempranas resulta difícil**, siendo este fundamental para la instauración de un tratamiento precoz.
- La XCT se **diagnostica** en función de :

NEUROIMAGEN

BIOQUÍMICA

GENÉTICA

CLÍNICA

REVISIÓN DEL TEMA

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación se basa en

MEDICIÓN EN PLASMA O SUERO DE β -COLESTANOL.

MUTACIÓN HOMOCIGOTA DE CYP27A1 POR PCR-ADN.

REVISIÓN DEL TEMA

Diagnóstico

Los **hallazgos** en **neuroimagen** son característicos, y por tanto:

- Suponen una **herramienta diagnóstica muy útil**.

- Adquiere un papel fundamental en el **diagnóstico diferencial** de otras enfermedades de depósito lipídico.

REVISIÓN DEL TEMA

Diagnóstico por imagen

- La **RM es la técnica de imagen más sensible** para evidenciar las alteraciones, lo que permite un diagnóstico precoz.
- Se escogerá, por tanto, como **técnica de elección**.

LESIONES BILATERALES E HIPERINTENSAS EN SECUENCIAS DE PULSO T2 y T2 FLAIR

- Sustancia blanca cerebelosa profunda.
- Núcleos dentados.
- *Son los marcadores más sensibles de XCT en imagen.*
- *No captantes con Gadolinio iv.*

Ocasionalmente, existirá alteración de la señal con hiperintensidad en T2 y T2 FLAIR en:

- Sustancia blanca periventricular (hallazgo inespecífico).
- Brazo posterior de ambas cápsulas internas.
- Olivas bulbares.

LESIONES HIPOINTENAS EN TODAS LAS SECUENCIAS DE PULSO

- Núcleo dentado y en perifería de las lesiones cerebelosas, por pequeñas hemorragias, depósito de hemosiderina o calcificaciones.
- Intraventriculares, en relación con xantomas de los plexos coroideos.

REVISIÓN DEL TEMA

Diagnóstico por imagen: otros hallazgos.

- La médula espinal puede presentar afectación de los cordones posteriores y laterales.
- **La espectroscopia-RM es muy característica, pero inespecífica.**
- En el plano músculo-esquelético, el hallazgo de **xantomas en el tendón de Aquiles** es típico. Se visualizarán como **engrosamiento uniforme** de modo **simétrico y bilateral** de ambos tendones Aquíleos, con alteración de señal asociada, pudiendo presentar señal intermedia en secuencias potenciadas en T1 y T2 o bien ser **marcadamente hiperintensos en secuencias potenciadas T1 y T2.**

REVISIÓN DEL TEMA

Diagnóstico por imagen

La **TC es menos sensible**, y las alteraciones suelen pasar desapercibidas hasta estadios avanzados.

LESIONES HIPODENSAS
NO CAPTANTES DE
CONTRASE IV EN
AMBOS HEMISFERIOS
CEREBELOSOS.

FOCOS HIPERDENSOS
GROSEROS EN PLEXOS
COROIDEOS EN
RELACIÓN CON
XANTOMAS.

SIGNOS INSPECÍFICOS
DE ATROFIA SUPRA E
INFRATENTORIAL.

REVISIÓN DEL TEMA

Tratamiento

- La terapia de elección es el **ácido quenodesoxicólico oral**.
- Este tratamiento ha **demostrado reducir significativamente los niveles de β -colestanol** en plasma, con la **desaparición total o casi total de síntomas** como los signos piramidales y cerebelosos, la demencia o la neuropatía periférica.

CONCLUSIONES

- La xantomatosis cerebro-tendinosa es **una rara enfermedad hereditaria** del metabolismo lipídico, tratable, pero **devastadora si no se detecta precozmente**.
- Los **hallazgos clínicos** junto con los **hallazgos en neuroimagen** nos ayudarán a una correcta aproximación diagnóstica, siendo este **último crucial para ver el grado de afectación, monitorizar la respuesta al tratamiento y realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras entidades**.

BIBLIOGRAFÍA

- Salen G, Steiner R. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). J Inherit Metab Dis 2017; 40:771–781.
- Baghbanian SM, Mahdavi Amiri MR, Majidi H. Pract Neurol 2021;21:243– 245.
- Nie et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:179.
- Barton Duell P, Salen G, Eichler F, DeBarber A, Sonja C, Casaday L et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. Journal of Clinical Lipidology 2018; 12(2):1169-11781.
- Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis. GeneReviews. 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=ctx>.
- Salen G, Grundy SM. The Metabolism of Cholestanol, Cholesterol, and Bile Acids in Cerebrotendinous Xanthomatosis .J Clin Invest. 1973;52(11):2822-2835.



FIGURA 1- Representación esquemática del corte del cerebelo en dirección de los pedúnculos cerebelosos superiores. En el recuadro se muestran los núcleos grises del cerebelo.

1. 1 = Núcleo dentado principal.
2. 2 = Núcleo emboliforme.
3. 3 = Núcleo globoso.
4. 4 = Núcleo fastigial.
5. 5 = Pedúnculo cerebeloso Superior.

Con el numero 6 se representa la sustancia blanca profunda.

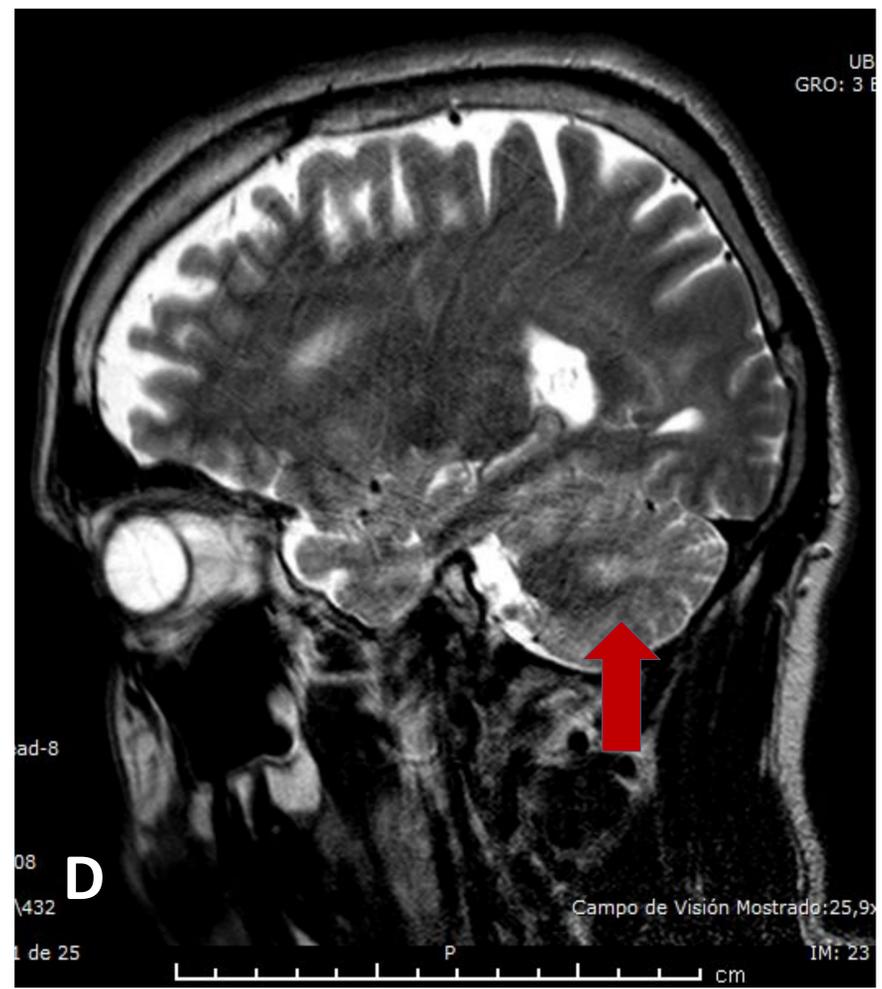
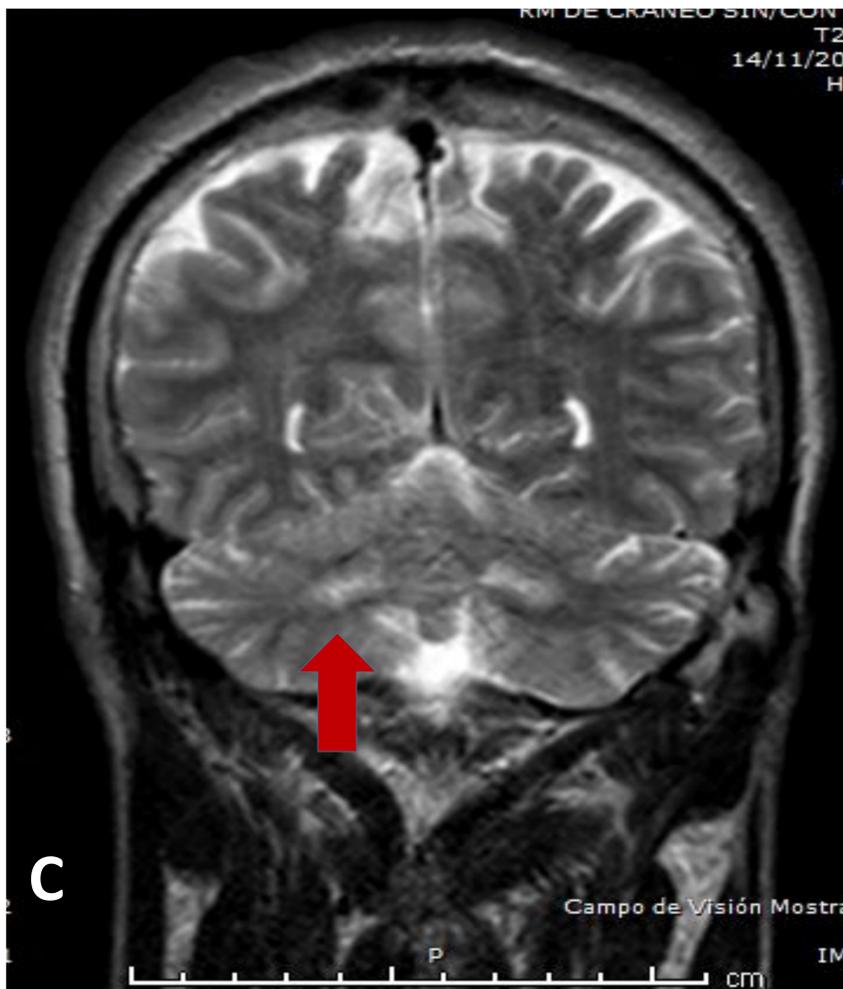
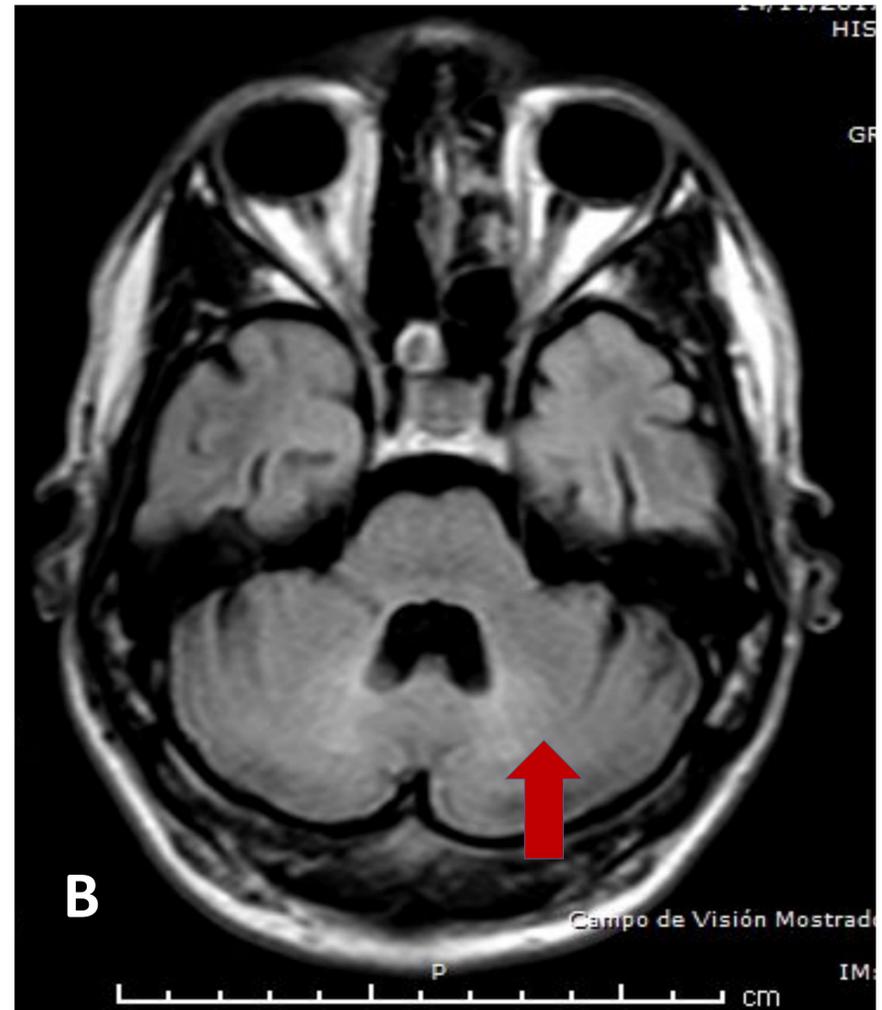
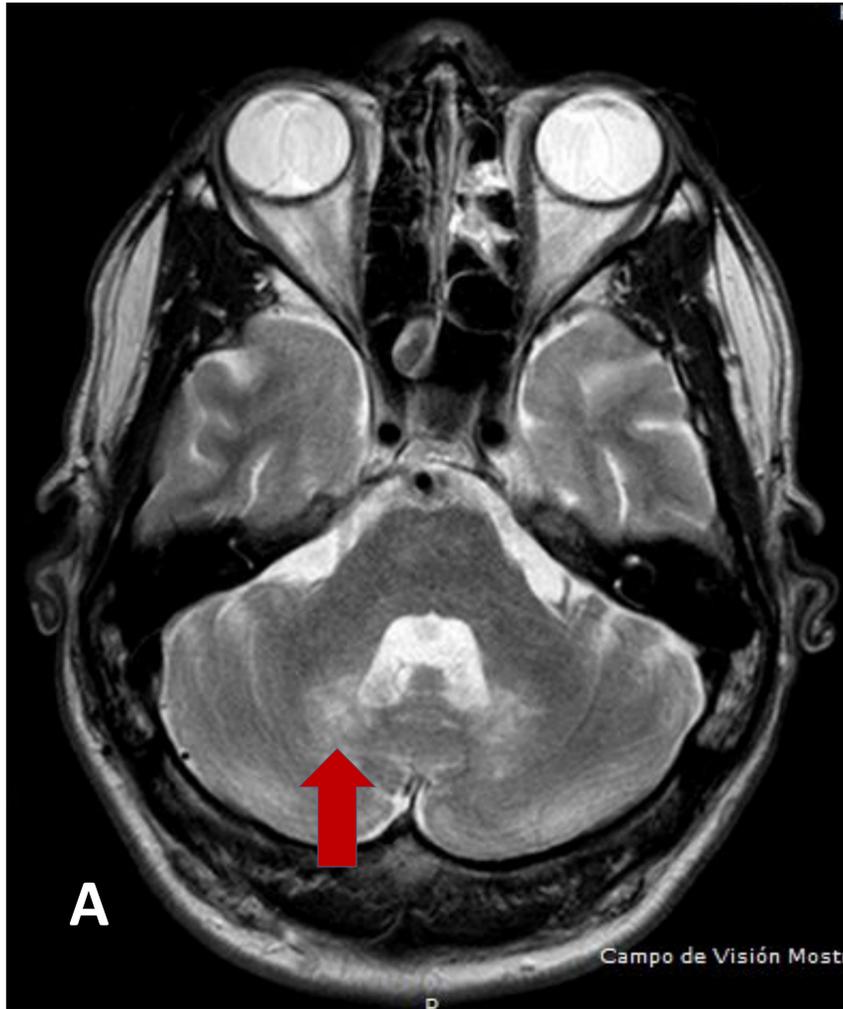


FIGURA 2- ALTERACIÓN SEÑAL NÚCLEO DENTADO. SIGNO MÁS ESPECÍFICO

Hiperintensidades de señal T2 (imágenes A,B,D) y T2 FLAIR (imagen B) bilaterales y simétricas en ambos núcleos dentados (flechas rojas), que traccionan levemente el IV ventrículo.

Asocia leve atrofia cerebelosa y parenquimatosa supratentorial bilateral y simétrica de predominio frontal.

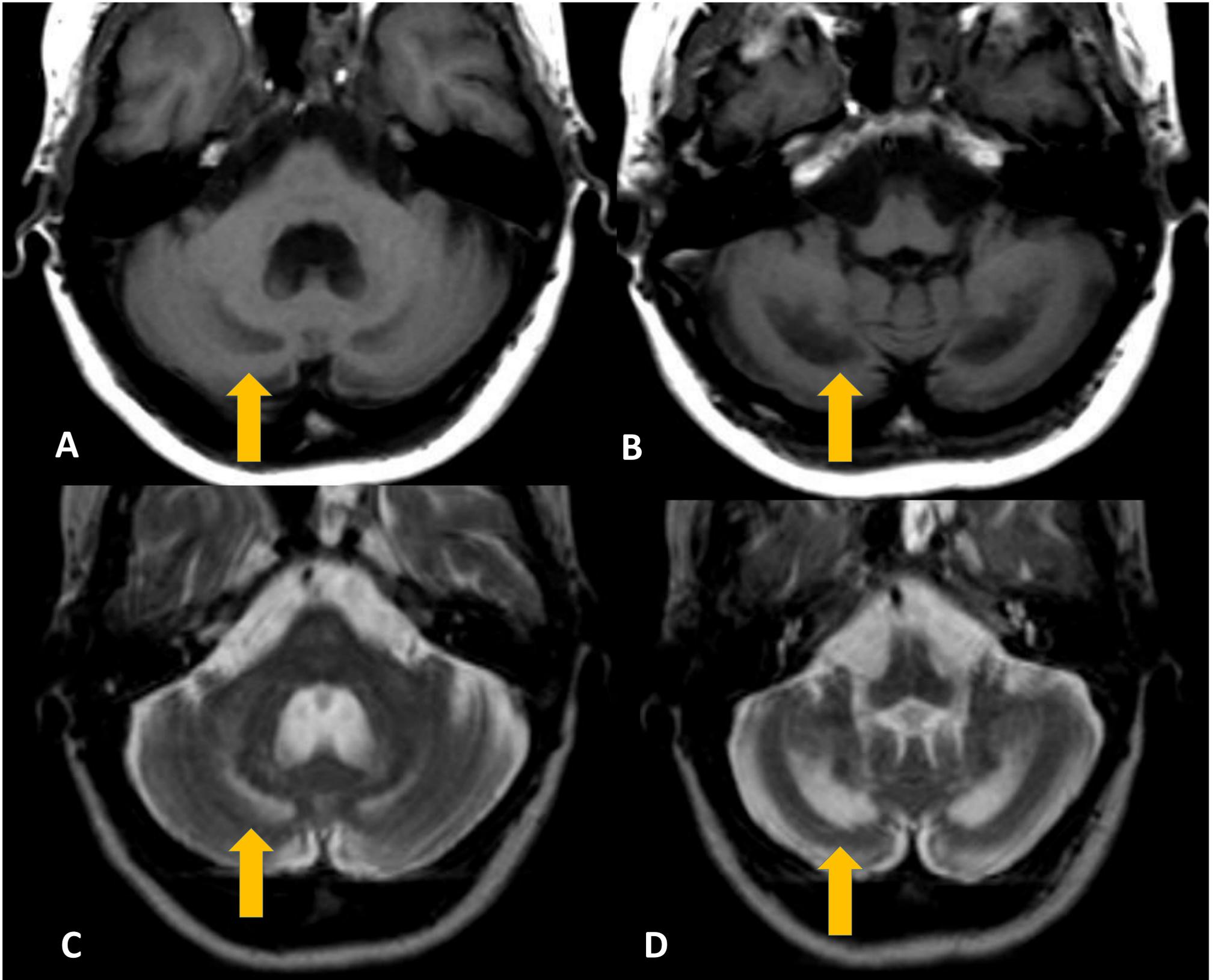


FIGURA 3- ALTERACIÓN DE SEÑAL DE SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL PROFUNDA.

Alteración sustancia blanca cerebral profunda (flechas amarillas), hipointensas en secuencias potenciadas en T1(imágenes A,B) e hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 (imágenes C,D), en probable relación con áreas de desmielinización crónica en el contexto de su enfermedad de base.

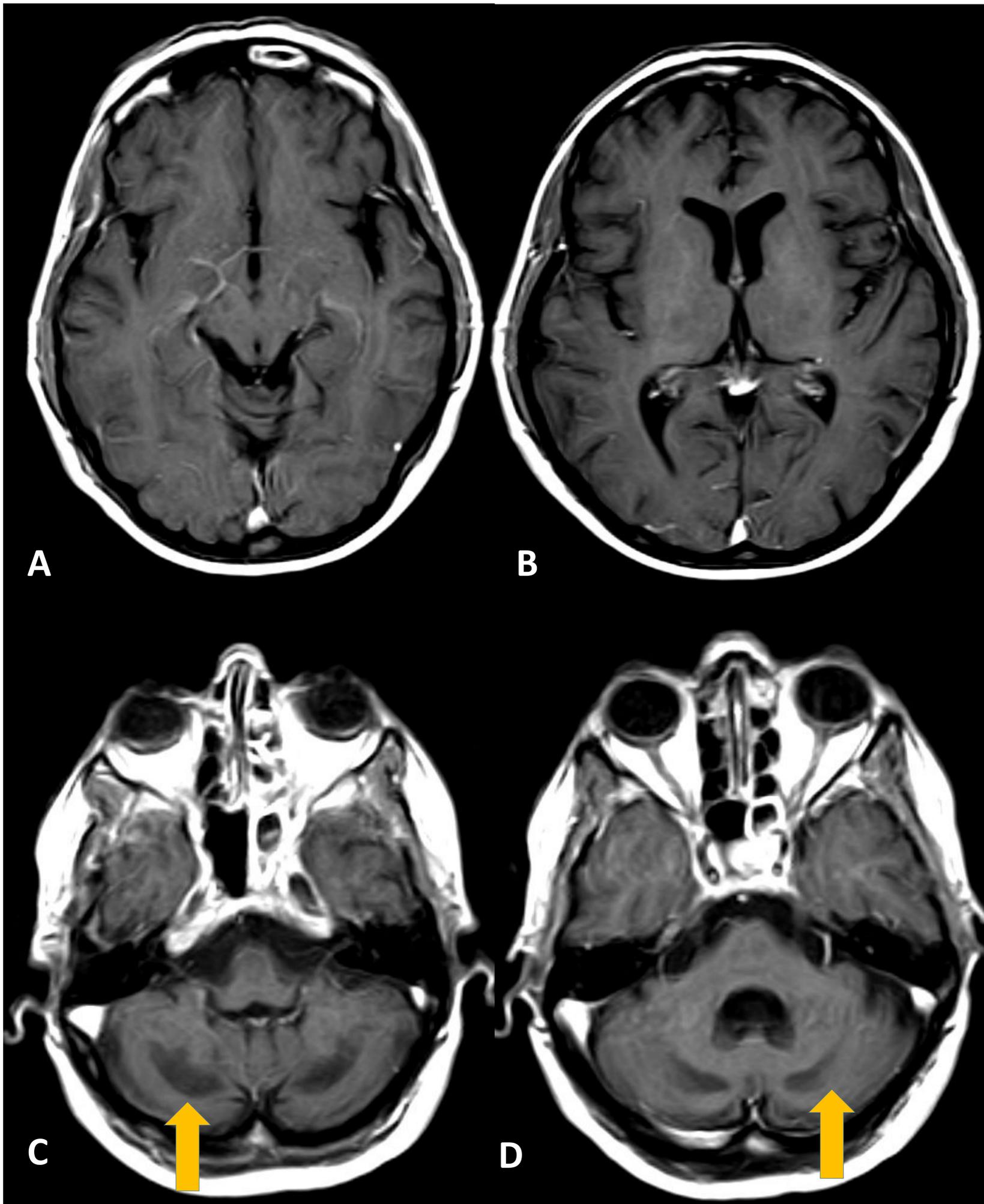


FIGURA 4- Cortes axiales secuencia T1 post Gadolinio iv.

No se observan realces meníngeos, ni parenquimatosos de aspecto patológico en las secuencias T1 postcontraste. Como se aprecia en las imágenes C y D, la hipodensidad en sustancia blanca cerebral profunda no es captante.

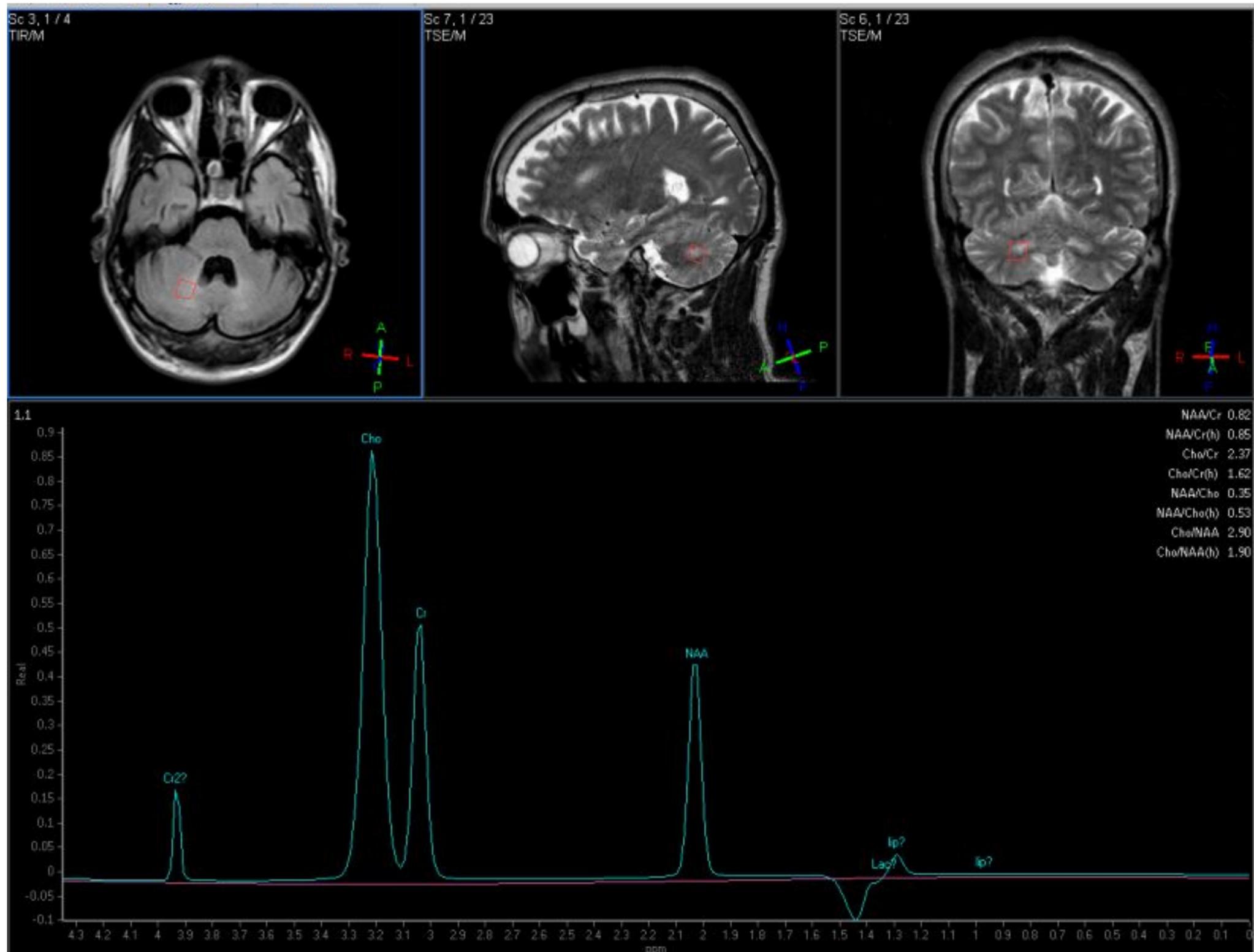


FIGURA 5 - Secuencia de espectroscopia RM con vóxel único centrado en el núcleo dentado derecho.

Solo se evidencia un mínimo pico anómalo de lípidos, sin otros hallazgos significativos.



FIGURA 6 - XANTOMAS AQUÍLEOS (TOBILLO IZQUIERDO)

Reconstrucciones sagitales secuencias T1 TSE (imagen A) y T2 STIR (imagen B).

Se aprecia importante engrosamiento difuso de ambos tendones aquíleos, con alteración de señal asociada, marcadamente hiperintensa en secuencias T2 STIR (imagen B) y de señal intermedia en secuencias T1 TSE (imagen A). Estos cambios son compatibles con xantomas y probable degeneración intrasustancia.

También se visualizan signos de artrosis degenerativa avanzada en las articulaciones tibioastragalina y calcáneo-astragalina, con marcada irregularidad de las superficies articulares con formación de quistes / geodas subcondrales y edema medular óseo asociado. Asociaba fractura conminutaa en la diáfisis distal de la tibia y del peroné izquierdos, con ausencia de consolidación y formación de pseudoartrosis (no mostrada).