

Xantomatose cerebrotendínea: uma doença rara e multissistêmica ainda pouco conhecida. Quando devemos suspeitar?

Elisa Gutman Gouveia¹ , Francisco Ramon Canale Ferreira¹ , Deborah Santos Sales¹ , Rayanne da Silva Souza² , Mariana Beiral Hammerle¹ , Karina Lebeis Pires¹ 

RESUMO

Xantomatose cerebrotendínea (XCT) é uma doença congênita autossômica recessiva rara multissistêmica do metabolismo do ácido biliar que leva ao acúmulo de intermediários do colesterol em diversos tecidos. A principal manifestação da doença é o acometimento neurológico progressivo e irreversível, que inicia na infância e evolui com disfunção neurológica grave na fase adulta. Sintomas não neurológicos característicos como xantomas tendíneos, cataratas de início na infância e diarreia crônica infantil também podem estar presentes. No Brasil, não existe terapia medicamentosa para a doença. A principal abordagem terapêutica para retardar a progressão do quadro é o acompanhamento multidisciplinar com o objetivo de melhorar a qualidade de vida. Apesar dos sintomas iniciarem na infância, a maioria dos pacientes demora em média 16 anos para receber o diagnóstico, fase na qual o dano neurológico já é extenso e as abordagens terapêuticas não são mais eficazes. Neste estudo é relatado o caso de paciente de 47 anos com XCT que iniciou os sintomas na infância, com piora neurológica aos 38 anos e diagnóstico aos 44 anos, fase na qual a neurodegeneração já era grave e irreversível. Os testes laboratoriais e Imagem de Ressonância Magnética indicaram alterações características da doença. Ressalta-se a importância de ter a XCT como diagnóstico diferencial na presença de um quadro neurológico progressivo, amplo e variado, associado com xantomas tendíneos e outros sinais e sintomas específicos. Por tratar-se de doença crônica e degenerativa, o diagnóstico precoce é essencial para que se possa instituir medidas que melhorem a qualidade de vida.

Palavras-chave: Neurologia, Doenças neuromusculares, doenças neurodegenerativas, doenças raras.

INTRODUÇÃO

Xantomatose cerebrotendínea (XCT) é doença congênita autossômica recessiva envolvendo o metabolismo do ácido biliar devido à mutação do gene da enzima esteroil 27-hidroxiase (CYP27A1)^{1,2}. A deficiência do CYP27A1 leva à redução da produção de ácido quenodesoxicólico e ao acúmulo de colestanol e colesterol em diversos tecidos, especialmente no tecido nervoso, ocular e tendíneo^{3,4,5}. Não existe consenso nos dados sobre a prevalência de XCT, sendo a prevalência estimada de <5/100,000 em todo o mundo⁶. Apesar de ser uma doença rara, a incidência pode ser substancialmente maior do que é preconizado⁶, devido à dificuldade do diagnóstico e a falta de conhecimento sobre a desordem da sociedade e dos profissionais de saúde.

Pacientes com XCT apresentam ampla variedade de sintomas neurológicos e não neurológicos

que podem ser expressos na infância, juventude ou na fase adulta⁷. Os sintomas neurológicos são as manifestações clínicas mais comuns da doença³, incluindo alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). Além das manifestações neurológicas, XCT pode cursar com envolvimento sistêmico, sendo as principais apresentações não neurológicas xantoma tendinoso, catarata de início na infância e diarreia crônica de início na infância^{2,3}. Faz-se necessário o reconhecimento dessas características pois o diagnóstico precoce está relacionado com a eficácia do tratamento e melhor prognóstico¹.

Como a Xantomatose Cerebrotendínea é uma doença rara, há um número limitado de casos na maioria dos centros de saúde⁷. Por conseguinte, é essencial a análise de relatos de caso, assim como revisões de literatura a fim de reunir mais informações sobre essa doença⁷. Mediante o apresentado, o objetivo deste estudo é relatar

¹ Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, (RJ), Brasil

² Casa Hunter, São Paulo, (SP), Brasil



um caso de XCT e fornecer uma breve revisão de literatura sobre as características clínicas e possíveis mecanismos fisiopatológicos de outros casos reportados. É necessário que os profissionais de saúde saibam identificar os sintomas associados a XCT para que esta seja mais facilmente reconhecida e assim o paciente receba o acompanhamento adequado com tomada de medidas que melhorem a qualidade de vida. Por ser uma doença rara, a XCT torna-se muitas vezes negligenciada e o paciente pode ser submetido a exames e tratamentos muitas vezes desnecessários.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino iniciou, aos 29 anos, quadro de parkinsonismo, com rigidez e bradicinesia, com piora progressiva. Aos 38 anos foi diagnosticada com Doença de Parkinson e tratada com Levodopa com pouca resposta. Após alguns meses, a paciente evoluiu com tetraparesia espástica e quadro demencial sendo, desta vez, feito o diagnóstico de Atrofia de Múltiplos Sistemas.

Nos 6 anos seguintes, a paciente progrediu com afasia, demência, distonia cervical, alterações comportamentais e esfinteriana com necessidade de uso de fraldas e disfagia orofaríngea grave, de difícil gerenciamento, associada a importante perda ponderal tornando-se incapaz de deambular. Após 16 anos do início dos sintomas, aos 45 anos, a paciente foi encaminhada ao ambulatório de doenças neuromusculares raras do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, no Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

O exame físico demonstrou caquexia grave, distonia cervical e sialorréia que dificultavam a alimentação por via oral e xantomas bilaterais nos tendões de Aquiles (Figura 1). O exame neurológico mostrou arreflexia global, exceto pelo tricipital bilateral. A paresia era discretamente pior no dimídio esquerdo. Não foi possível avaliar o comprometimento cognitivo, devido à notável disartria e incapacidade da paciente de escrever ou estender o pescoço. A paciente também apresentou paresia do orbicular do olho bilateral. A motricidade ocular estava preservada.

Na história patológica pregressa apresentava catarata de início na infância e diversas crises

convulsivas na infância. Não há história de consanguinidade e sintomas semelhantes na família.

Os exames laboratoriais mostraram altos níveis séricos de beta-colestanol, 7-dehidrocolesterol e 8(9)-colesterol, junto a concentrações séricas normais de colesterol. A Imagem de Ressonância Magnética (IRM) mostrou intensa atrofia cerebral e cerebelar (Figura 2), além de focos de hipersinal nas sequências T2 e FLAIR sem captação de contraste no centro semioval, coroa radiata, substância branca periventricular e periaquedutal, cápsula externa, mesencéfalo e parênquima cerebelar, incluindo o núcleo dentado (Figura 3).

Houve a suspeição de doença metabólica hereditária, com o diagnóstico confirmado através de análise genética, que mostrou mutação no gene CYP27A1.

Apesar de ser preconizado o tratamento com ácido quenodesoxicólico (CDCA), ele não está disponível no Brasil, sendo disponibilizado somente tratamento de suporte para esses pacientes. Neste caso, foi iniciado Prolopa BD como medicamento sintomático, pois melhorava o parkinsonismo da paciente, mesmo que em baixo grau. Além disso, foi feito o encaminhamento para os cuidados paliativos. A paciente recebeu avaliação e acompanhamento multidisciplinar, com nutricionista, fonoaudióloga, neuropsicóloga, psicóloga e fisioterapeuta, a fim de dar suporte ao quadro crônico e degenerativo da paciente e, dessa forma, melhorar sua qualidade de vida.

Este relato foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Hospital Universitário Gaffrée e Guinle do Rio de Janeiro, RJ, com o número do CAAE: 29230920.0.0000.5258. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi apresentado a paciente e à sua responsável legal, a qual assinou o termo, pois a paciente encontrava-se impossibilitada de assinar, devido à tetraparesia.

DISCUSSÃO

Pacientes com XCT possuem mutação no gene que produz a esteroide 27-hidroxilase, enzima que é expressa em quase todas as células do corpo e é essencial nas vias clássica e alternativa da síntese de ácido biliar¹. Essa deficiência leva à redução na produção CDCA e, subsequentemente

te, ao aumento de colesterol 7 α -hidroxilase. Isso resulta em níveis elevados de metabólitos 7 α -hidroxilados do colesterol, especialmente 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona, que é convertido em colestanol e alcoóis biliares^{1,5}.

Os sinais e sintomas neurológicos constituem as manifestações clínicas mais comuns dos pacientes com XCT³. Essas manifestações podem ser divididas em dois subgrupos principais, a forma clássica, composta por sintomas cerebelares e supratentoriais, e a forma espinhal, composta por sintomas de mielopatia crônica^{4,5}. A paciente do caso apresentou a forma clássica, a qual a variedade de manifestações neurológicas incluem epilepsia, parkinsonismo, deficiência intelectual, déficit cognitivo, demência, sintomas psiquiátricos, sinais piramidais (por exemplo: paresia, hiperreflexia, sinal de Babinski e espasticidade), distonia e neuropatia periférica (por exemplo: anormalidades sensoriais motoras, arreflexia e paresia)^{3,7,8}. Seu quadro clínico foi bastante característico, apesar de não apresentar a maioria dos sinais piramidais e distonia. Não foi possível avaliar se ela apresentava sintomas psiquiátricos ou alterações sensitivas. Seus sintomas neurológicos iniciais foram crises convulsivas com início na infância, seguido de Parkinsonismo na idade adulta, achado compatível com a literatura^{1,7}.

Além das manifestações neurológicas, XCT pode apresentar-se com envolvimento de múltiplos sistemas, incluindo ocular, cardiovascular, esquelético, pulmonar, entero hepático e muscular. Os sinais e sintomas não-neurológicos mais típicos são xantomas tendíneos e catarata de início na infância, que nossa paciente apresentou, assim como diarreia crônica de início na infância^{2,3}. Também é importante salientar outras manifestações como osteoporose, que junto a alteração de marcha predis põe o paciente a fraturas ósseas de repetição, icterícia neonatal, aterosclerose grave e prematura, insuficiência pulmonar e doença cardiovascular, apesar das concentrações séricas de colesterol normais¹.

As anormalidades bioquímicas na XCT incluem concentração plasmática de colestanol 5 a 10 vezes maior que o normal ($330 \pm 30 \mu\text{g/dL}$), concentração de álcool biliar na urina de $14,000 \pm 3,500 \text{ nmol/L}$, e concentração plasmática de álcool biliar 500-1,000 vezes maior que o normal

($8.48 \pm 3.67 \text{ nmol/L}$), com concentrações plasmáticas de colesterol normais ou baixas.

A RMI é uma parte essencial do diagnóstico. A sequência T2 e FLAIR da nossa paciente mostrou hiperintensidade no núcleo denteado, um dos principais achados da XCT, junto a atrofia cortical e/ou cerebelar¹. Isso pode ocorrer devido à vulnerabilidade do núcleo denteado à injúria isquêmica, metabólica e inflamatória⁹.

Outros achados da RMI incluem lesões hiperintensas em T2 e FLAIR na substância branca periventricular, cápsula interna, mesencéfalo, região anterior da ponte e no parênquima cerebelar, consistente com os achados da literatura comuns da RMI de pacientes com XCT³. Esses sinais ocorrem devido ao acúmulo de lipídio em células nervosas com desmielinização e degeneração axonal, especialmente nos estágios mais tardios da doença^{3,9,10}.

O diagnóstico precoce e tratamento multidisciplinar são cruciais para prevenir a progressão da doença e disfunção neurológica irreversível¹¹. Todavia, o que é visto na realidade dos pacientes com XCT é um preocupante atraso no diagnóstico. Cataratas bilaterais, retardo mental e diarreia crônica aparentam ser os primeiros sintomas na infância, porém eles são frequentemente negligenciados até o aparecimento dos sintomas neurológicos, levando a um atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento³. *Pilo-de-la-Fuente B, et al.* 2011 mostrou que a idade média do início dos sintomas é 19 anos, porém a média de idade no momento do diagnóstico é de 35 anos, representando um atraso diagnóstico de 16 anos⁴. Nossa paciente possuía cataratas bilaterais e crises convulsivas desde a infância, com piora dos sintomas aos 38 anos e diagnóstico apenas aos 44 anos. No momento da descoberta, a paciente já apresentava manifestações neurológicas graves e irreversíveis.

O diagnóstico da XCT é desafiador devido à notável heterogeneidade na apresentação clínica e idade de início dos sintomas³. Com o intuito de facilitar esse processo, *Mignarri et al.* 2014 desenvolveu um eficaz índice de suspeição para o diagnóstico precoce da XCT, composto por escores ponderados baseados em suspeição clínica, achados de imagem e história familiar (TABELA 1)¹². Esse índice, junto à avaliação do colestanol sérico e análise genética molecular, compõe uma ferramenta diagnóstica

confiável para identificar e tratar os pacientes com XCT nos estágios iniciais da doença¹². O diagnóstico de XCT deveria ser considerado e o colesterol plasmático testado em todos os sujeitos com espasticidade, demência de início precoce, ataxia e parkinsonismo de causa incerta, particularmente quando associado a xantomias tendíneas, cataratas infantis e/ou diarreia crônica⁶.

O tratamento preconizado para pacientes com XCT é feito com CDCA 250mg 3 vezes ao dia¹¹. A reposição exógena de ácidos biliares promove o feedback negativo e inibição da produção de ácido biliar, cessando a produção endógena de intermediários do colesterol¹¹. Isso resulta em melhora ou estabilização da maioria dos sintomas. Todavia o tratamento precoce é essencial, uma vez que a maioria dos sintomas neurológicos se tornam irreversíveis com o tempo. Isso ocorre, pois a lesão evolui da deposição de colestanol para apoptose irreversível³. Nossa paciente foi incapaz de iniciar esse tratamento, pois esse medicamento não está disponível no Brasil. Da mesma forma, ao diagnóstico a paciente já estava em um estágio grave e tardio, o qual o tratamento com CDCA não conseguiria reverter.

Diante dessa situação, a melhor abordagem é o tratamento de suporte e sintomatológico, a depender das manifestações do paciente. No caso apresentado, a paciente fazia uso de Prolopa BD, que apesar de não agir na fisiopatologia da doença, melhorava o parkinsonismo da paciente. Ademais, a terapia multidisciplinar, com profissionais de diversas áreas da saúde, é essencial para retardar a progressão da doença, com complicações mais graves e possível morte.

CONCLUSÃO

A Xantomatose Cerebrotendínea é uma doença autossômica recessiva rara que leva ao acúmulo de colestanol e metabólitos do colesterol em diversos tecidos. Apesar de ser manejável através do acompanhamento multidisciplinar, a raridade da doença, assim como suas diversas possíveis apresentações resultam em um preocupante atraso diagnóstico que impede o início do tratamento e gera progressão irreversível das manifestações neurológicas. A suspeição clínica da doença deve

ocorrer frente a um quadro neurológico amplo, que reúna diferentes síndromes como parkinsonismo, demência, síndrome epiléptica e síndrome do primeiro neurônio motor, associado a manifestações não neurológicas, como xantomias tendíneas, osteoporose precoce e aterosclerose grave e precoce. A história clínica de icterícia neonatal, catarata infantil e diarreia crônica intratável de início na infância corrobora com o diagnóstico, que deve ser confirmado através do exame genético da mutação no gene CYP27A1, como foi feito em nossa paciente. Achados laboratoriais do colesterol e seus metabólitos e IRM podem auxiliar na investigação diagnóstica. Dessa forma, os clínicos devem estar cientes das características mais comuns da XCT para que seja possível rastrear os pacientes nos estágios iniciais da doença e possibilitar a instituição de medidas que melhorem a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):179.
2. Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inherit Metab Dis* 2017; 40:771–81
3. Ma C, Ren Y-D, Wang J-C, Wang C-J, Zhao J-P, Zhou T, et al. The clinical and imaging features of cerebrotendinous xanthomatosis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(9):e24687.
4. Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol*. 2011;18(10):1203–11.
5. Takasone K, Morizumi T, Nakamura K, Mochizuki Y, Yoshinaga T, Koyama S, Sekijima Y. A Late-onset and Relatively Rapidly Progressive Case of Pure Spinal Form Cerebrotendinous Xanthomatosis with a Novel Mutation in the CYP27A1 Gene. *Intern Med*. 2020 Oct 15;59(20):2587–2591.
6. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Fink JK: Cerebrotendinous xanthomatosis - Possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol* 2005, 62:1459–1463.
7. Wong JC, Walsh K, Hayden D, Eichler FS. Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul;41(4):647–656.
8. Zhang S, Li W, Zheng R, Zhao B, Zhang Y, Zhao D, Zhao C, Yan C, Zhao Y. Cerebrotendinous xanthomatosis with peripheral neuropathy: a clinical and neurophy-

- siological study in Chinese population. *Ann Transl Med.* 2020 Nov;8(21):1372. Erratum in: *Ann Transl Med.* 2021 Mar;9(5):442. PMID: 33313117; PMCID: PMC7723652.
9. Mignarri A, Dotti MT, Federico A, De Stefano N, Battagliani M, Grazzini I, Galluzzi P, Monti L. The spectrum of magnetic resonance findings in cerebrotendinous xanthomatosis: redefinition and evidence of new markers of disease progression. *J Neurol.* 2017 May;264(5):862-874.
 10. Barkhof F, Verrips A, Wesseling P, van Der Knaap MS, van Engelen BG, Gabreëls FJ, Keyser A, Wevers RA, Valk J. Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology.* 2000 Dec;217(3):869-76.
 11. Raymond GV, Schiffmann R. Cerebrotendinous xanthomatosis: the rare "treatable" disease you never consider. *Neurology* 2019;92:61-2.
 12. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A: A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2014, 37:421-429.

REQUISITOS DE AUTORIA

- 1- Contribuição substancial no esboço do estudo ou na interpretação dos dados; EGG, FRCF, DSS, RSS, MBH, KLP
- 2- Participação na redação da versão preliminar; EGG, KLP
- 3- Participação na revisão e aprovação da versão final; EGG, KLP
- 4- Conformidade em ser responsável pela exatidão ou integridade de qualquer parte do estudo. EGG, FRCF, DSS, RSS, MBH, KLP

Não recebemos financiamento para desenvolvimento deste artigo

Autor Correspondente:
Elisa Gutman Gouvea
gutman811@gmail.com

Editor:
Prof. Dr. Paulo Henrique Manso

Recebido: 19/08/2021
Aprovado: 04/04/2022

FIGURAS



FIGURA 1: Paciente do sexo feminino com Xantomatose Cerebrotendínea. A e C demonstram a caquexia e distonia cervical. B e D apresentam os xantomas tendíneos esquerdo (b) e direito (d).

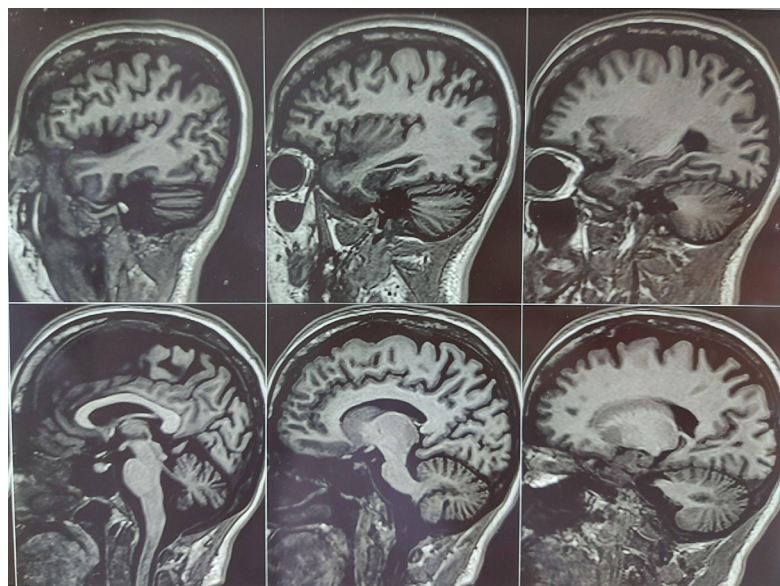


FIGURA 2: Ressonância Magnética em T2 FLAIR em corte sagital da paciente com Xantomatose Cerebrotendínea mostrando atrofia cerebral e cerebelar.

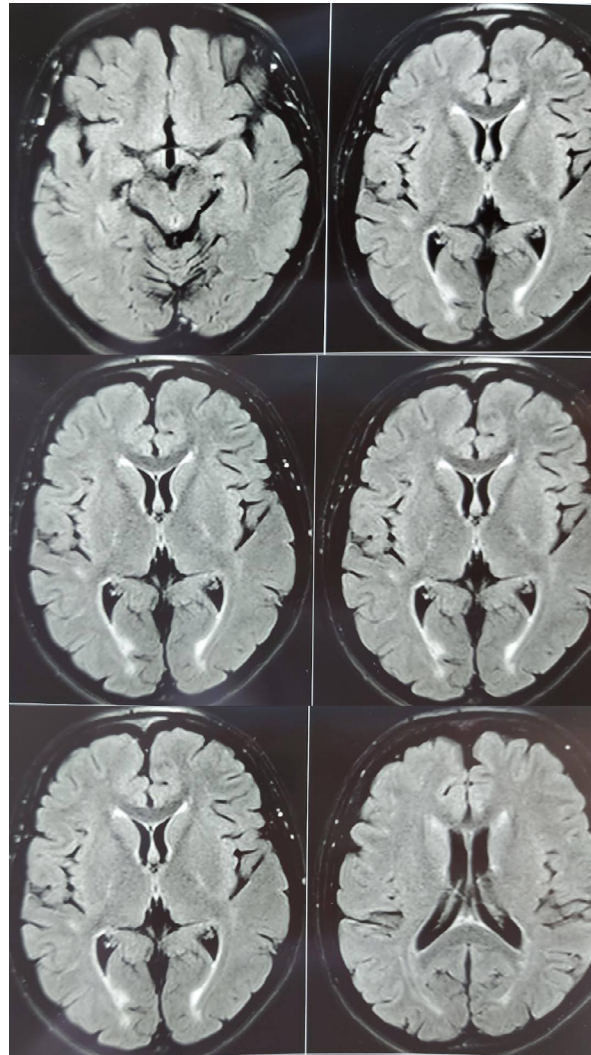


FIGURA 3: Ressonância Magnética em T2 FLAIR em corte axial da paciente com Xantomatose Cerebrotendínea mostrando atrofia cerebral e cerebelar e focos de hipersinal sem captação de contraste no centro semi oval, coroa radiata, substância branca periventricular e periaquedutal, cápsula externa, mesencéfalo e parênquima cerebelar, incluindo o núcleo denteado.

TABELAS

Tabela 1

Índice de Suspeição Clínica de Mignarri et al. traduzido e adaptado

	A: Muito fortes (100pts)	B: Fortes (50pts)	C: Moderados (25pts)
História Familiar	Irmãos com CTX	Pais consanguíneos	
Sintomas Sistêmicos	Xantomas tendinosos	Catarata Infantil Diarreia Crônica Infantil Icterícia Neonatal	Osteoporose precoce
Sintomas Neurológicos	Polineuropatia	Ataxia e/ou Paraparesia Espástica Hiperintensidade do Núcleo Denteado Demência e/ou Sintomas Psiquiátricos	Epilepsia Parkinsonismo