

Resolución del caso

Dr. Juan Pablo Ghisi*Argus Diagnóstico Médico**Jefe del Servicio de Resonancia Magnética, Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina***Dr. Adrián Trache***Médico de Staff del Servicio de Resonancia Magnética, Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández",**Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina**Argus Diagnóstico Médico*

Presentación del caso en la página 314.

DIAGNÓSTICO

Xantomatosis cerebrotendinosa.

DISCUSIÓN

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT), también conocida como enfermedad de Van Bogaert-Scherer-Epstein, es un raro trastorno congénito autosómico recesivo del metabolismo de los ácidos biliares, debido a mutaciones en el gen *CYP27A1* (ubicado en el cromosoma 2q33-qter) que codifica para la enzima mitocondrial 27-esterol hidroxilasa. Esta enzima participa en el metabolismo del colesterol y otros esteroides, especialmente en el proceso de la síntesis de ácidos biliares. Cataliza el paso inicial en la oxidación de la cadena lateral de esteroides intermedios en la formación de ácidos biliares. Las mutaciones con efecto funcional en el gen *CYP27A1* determinan una disminución en la cantidad de enzima o su actividad defectuosa, lo que provoca la disminución de la síntesis de ácidos biliares (principalmente del ácido quenodesoxicólico), y el aumento de colesterol y colestanol en el plasma y en múltiples tejidos.

Los pacientes con XCT presentan diversas manifestaciones con compromiso de múltiples órganos, y un amplio espectro de síntomas neurológicos y no neurológicos. La diarrea de inicio infantil y el retraso psicomotor suelen ser características clínicas comunes que, muchas veces, coexisten. La media de la edad al comienzo de los síntomas en pacientes con XCT es de 19 años, pero la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 35 años, lo que representa un retraso diagnóstico de 16 años (rango 2-34).

Los síntomas y signos del sistema nervioso central suelen constituir las manifestaciones iniciales en pacientes con XCT. La epilepsia y el parkinsonismo pueden ser las características neurológicas iniciales. Las manifestaciones neurológicas pueden dividirse en dos subgrupos clínicos principales, la forma clásica (síntomas cerebelosos y supratentoriales) y la forma espinal (mielopatía crónica). La sintomatología neurológica es amplia y puede incluir discapacidad intelectual, demencia, síntomas psiquiátricos (cambios de comportamiento, depresión, agitación, alucinaciones e intentos de suicidio), signos piramidales, ataxia progresiva, distonía y mioclono palatino.

Los estudios de RM de cerebro en pacientes con XCT pueden mostrar anomalías focales o difusas de la sustancia blanca, y diferentes grados de atrofia cerebral y cerebelosa. Estos hallazgos de RM no son específicos, y se pueden encontrar en muchos trastornos neurometabólicos. Sin embargo, la señal anormal en T2 y FLAIR alrededor de los núcleos dentados y en la sustancia blanca circundante puede orientar más hacia el diagnóstico de XCT. Los diagnósticos diferenciales de hiperintensidad en T2 bilateral del núcleo dentado incluyen la toxicidad por metronidazol y la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

Dr. JUAN PABLO GHISI • jpghisi@gmail.com 

Cómo citar este artículo: Ghisi JP, Trache A. Instrucción Ortopédica de Posgrado - Imágenes. Resolución del caso. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2019;84(4):434-436. <http://dx.doi.org/10.154117/issn.1852-7434.2019.84.4.1023>

En la RM, la rara xantomatosis espinal suele visualizarse como lesiones extensas de la sustancia blanca en los tractos corticoespinales laterales y en los tractos gráciles.

Las cataratas de comienzo en la infancia son un signo común de XCT. Esto se ha enfatizado como un síntoma temprano que puede incluso preceder a los signos neurológicos y a los xantomas de tendones, y se considera útil para el diagnóstico temprano. Las cataratas y la palidez del disco óptico también son características oculares comunes en adultos con XCT.

La aterosclerosis prematura y la enfermedad cardiovascular se han reportado entre las múltiples manifestaciones clínicas de XCT. El análisis de lípidos en sangre de pacientes con XCT suele revelar niveles altos de 27-hidroxi-colesterol y bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, lo que coloca a los pacientes con XCT en un alto riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

Se pueden detectar acumulación de células espumosas y gigantes llenas de colestanol en fluidos de lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar de pacientes con XCT. No obstante, los pacientes con XCT y compromiso pulmonar pueden no tener síntomas pulmonares clínicos y las pruebas de función pulmonar no están alteradas.

Entre el 50% y el 90% de los pacientes, suele tener diarrea crónica e intratable, que comienza en la infancia. Sin embargo, los exámenes gastrointestinales en muchos de los pacientes con diarrea son normales.

Hasta un 75% de los pacientes con XCT puede presentar anomalías en nervios periféricos. Pueden verse signos de degeneración axonal, con desmielinización y remielinización. También puede haber cambios miopáticos leves y anormalidades ultraestructurales en las mitocondrias, en las lesiones musculares.

Los xantomas tendinosos tienden a aparecer entre la segunda y tercera década de la vida, y los sitios afectados con más frecuencia son los tendones de Aquiles, los tendones extensores de codo y mano, y los rotulianos. Estos xantomas contienen tejido conectivo y células espumosas en cuyo interior hay principalmente colestanol y colesterol.

Por RM se ha descrito un patrón reticulado difuso en las imágenes axiales como un hallazgo característico del xantoma tendinoso. Es probable que las áreas de baja intensidad de señal representen fascículos residuales de colágeno de los haces tendinosos, visualizados como estructuras redondeadas o puntiformes en el plano axial y trabeculaciones lineales en el plano sagital. La baja intensidad de señal reticulada también se compone de colesterol libre y ésteres de colesterol que producen una señal de RM que es hipointensa en relación con el músculo esquelético. La mayor intensidad de señal circundante entre las fibras de colágeno representa los triglicéridos infiltrantes. También se cree que el edema interfascicular o la inflamación en respuesta a la deposición infiltrante de colesterol contribuyen a la aparición del patrón reticular por RM con áreas de alta señal en ponderaciones STIR, T2 y T2*. La presencia de una reacción inflamatoria asociada está respaldada por el realce que suele observarse en la secuencia T1 luego de utilizar gadolinio.

El diagnóstico diferencial de esta apariencia punteada incluye a la tendinopatía traumática o degenerativa que puede tener una apariencia similar. Sin embargo, el tendón engrosado de una tendinopatía de Aquiles, por lo general, tiene un patrón más heterogéneo, no uniforme con regiones geográficas de intensidad de señal intermedia en las imágenes ponderadas en T1. Las roturas parciales del tendón pueden diferenciarse por regiones geográficas de alta señal lineal dentro de la sustancia tendinosa, discontinuidad focal del tendón o edema en el paquete adiposo de Kager. La infección o la neoplasia del tendón de Aquiles son raras. En realidad, estos diagnósticos, a menudo, no se consideran cuando los xantomas están presentes. El compromiso bilateral y simétrico del tendón, con apariencia reticulada típica, está a favor de la enfermedad por depósito de colesterol, y el diagnóstico suele ser sencillo.

Cabe destacar que la presencia de xantomas de tendón no es necesaria para el diagnóstico de XCT, porque no todos los pacientes tienen xantomas de tendón visibles. Por el contrario, cuando aparecen tampoco son patognomónicos de XCT, porque pueden observarse en otros trastornos de almacenamiento de lípidos, como la hipercolesterolemia familiar y la sitosterolemia. Estos son diagnósticos diferenciales basados en los hallazgos de las imágenes. No obstante, pese al aumento de la síntesis de colesterol en pacientes con XCT, los niveles plasmáticos de colesterol no suelen aumentar, lo que puede ayudar a diferenciar entre esta enfermedad y otros trastornos de almacenamiento de lípidos. Es decir que las anormalidades bioquímicas que distinguen a la XCT de otras enfermedades con xantomas incluyen: concentración plasmática alta de colestanol, concentración plasmática de colesterol de normal a baja, disminución del nivel de ácido quenodesoxicólico y aumento de los niveles de colestanol y apolipoproteína B en el líquido cefalorraquídeo.

El compromiso del sistema esquelético también puede incluir osteoporosis y fracturas óseas a repetición. Los metabolitos séricos de calcio, fosfato y vitamina D en pacientes con XCT son normales, pero la densidad mineral ósea total del cuerpo es baja y está disminuida la absorción intestinal de calcio, cuya patogenia aún se desconoce. No existe correlación entre la gravedad de la osteoporosis y los parámetros bioquímicos.

Pueden encontrarse anomalías en los exámenes neurofisiológicos, como los potenciales evocados visual, somatosensorial y auditivo del tronco encefálico, y la velocidad de conducción nerviosa.

El pilar para el tratamiento de la XCT es el ácido quenodesoxicólico que proporciona retroalimentación negativa para la vía de biosíntesis de los ácidos biliares, suprimiendo así la producción de colestanol y alcoholes biliares. Además, se ha demostrado que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa son útiles. Cuanto antes se inicie este tratamiento, más eficaz será para prevenir el daño y el deterioro neurológicos. Los pacientes que comienzan el tratamiento después de los 25 años tienen un peor resultado que aquellos que lo hacen más temprano, y su condición puede continuar deteriorándose clínicamente.

RESUMEN

La XCT es un trastorno autosómico recesivo infrecuente caracterizado por una deposición anormal de colesterol y colestanol en múltiples tejidos blandos, secundario a una biosíntesis defectuosa de los ácidos biliares.

La mutación subyacente se encuentra en el gen *CYP27A1*, que codifica la esterol 27-hidroxilasa, una enzima clave en la conversión del colesterol en los ácidos biliares ácido cólico y quenodesoxicólico. El diagnóstico bioquímico de la XCT se basa en niveles elevados de colestanol en suero y niveles excesivos de alcohol biliar en orina.

Las características clínicas incluyen cataratas juveniles, disfunción neurológica progresiva, xantomas de tendones, aterosclerosis y diarrea crónica.

Los hallazgos de las neuroimágenes más frecuentes en pacientes con XCT son inespecíficos e incluyen atrofia cerebral y cerebelosa, y lesiones periventriculares de la sustancia blanca. Se observan lesiones más características en los ganglios basales, los pedúnculos cerebrales y los núcleos dentados. Se puede observar hiperintensidad de los núcleos dentados bilaterales y la sustancia blanca cerebelosa profunda circundante.

Los xantomas de tendones se observan en otros trastornos de almacenamiento de lípidos, como la hipercolesterolemia familiar y la sitosterolemia. Estos son posibles diagnósticos diferenciales basados en la apariencia por radiología convencional y por RM.

La fisiopatología de la XCT está bien aclarada y hay opciones de tratamiento disponibles. Se demostró que la terapia de reemplazo con ácido quenodesoxicólico provoca la retroalimentación negativa en la síntesis de colestanol. Aunque los síntomas somáticos disminuyen, el diagnóstico y el tratamiento tempranos son de suma importancia, ya que existe una respuesta deficiente de los síntomas psicomotores al tratamiento una vez instalados.

Es por ello que el reconocimiento temprano de la enfermedad es fundamental en esta patología poco frecuente, se han descrito 300 casos en el mundo. De allí la importancia de que el radiólogo considere la posibilidad de la XCT y sus principales rasgos, ya que arribar al diagnóstico puede implicar la vinculación de hallazgos de imágenes de múltiples sistemas. Porque las características observadas en las imágenes de cerebro y tobillo plantean múltiples diagnósticos diferenciales cuando se consideran por separado. Sin embargo, la combinación de los hallazgos suele conducir al diagnóstico de XCT, más aún cuando se la correlaciona con el perfil bioquímico.

El estudio genético es, en este contexto, lo más aconsejable para las familias: no solo posibilita detener la progresión de la enfermedad, sino que también permite prolongar la esperanza de vida del paciente.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

ORCID de A. Trache: <http://orcid.org/0000-0002-5111-3828>