

ARTIGO ORIGINAL

Xantomatose cerebrotendinosa: casuística da consulta de Doenças Metabólicas do CHUC e revisão da literatura

Cerebrotendinous xanthomatosis: Casuistry of the CHUC Metabolic Disorders consult and a review of the literature

Rui Araújo¹, Sónia Batista¹, Ana Ribeiro², Carla Valongo³, Dulce Quelhas³, Laura Vilarinho³, Maria Carmo Macário¹

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra; 2-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada; 3-Unidade de Bioquímica Genética, Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge, Lisboa.

Resumo

Introdução: A xantomatose cerebrotendinosa é uma doença rara do metabolismo, classificada como um defeito na síntese dos ácidos biliares, de transmissão autossómica-recessiva, causada por uma mutação da enzima *CYP27A1*. Estão descritas mais de 50 mutações, condicionando elevada heterogeneidade molecular e fenotípica. Os achados clínicos mais descritos incluem cataratas juvenis, paraparésia espástica, deterioração cognitiva e sinais cerebelosos. A clínica diversa e a raridade da doença condicionam um atraso significativo entre as primeiras manifestações e o diagnóstico final.

Objetivos: Caracterizar os doentes com CTX seguidos em consulta de Doenças Metabólicas do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e apresentar uma breve revisão da literatura.

Metodologia: Revisão dos processos clínicos dos doentes seguidos na consulta de Doenças Metabólicas do Serviço de Neurologia do CHUC; revisão da literatura através de pesquisa na MEDLINE de 1980-2015 usando as palavras-chave “cerebrotendinous xanthomatosis”.

Resultados: Apresentamos três casos com manifestações clínicas heterogêneas, mas todos eles com paraparésia espástica e cataratas juvenis. Um dos casos não apresentava alterações imagiológicas, em exame de rotina, sugestivas de paraparésia espástica. Todos os casos apresentam doseamento de colestanol elevado e mutação da enzima *CYP27A1*, destacando-se a presença de duas variantes previamente não descritas em heterozigotia composta. A introdução terapêutica de ácido quenodesoxicólico levou a melhoria clínica e funcional nos três casos descritos.

Conclusões: A CTX é uma doença rara, habitualmente apresentando-se ao neurologista sob a forma de uma paraparésia espástica, possivelmente com uma RMCE normal. Deverá considerar-se este diagnóstico na presença de cataratas juvenis e sinais cerebelosos, e a presença de xantomas tendinosos, por si, justifica o doseamento sérico de colestanol. A importância da exclusão atempada de CTX prende-se essencialmente com a existência de tratamento específico modificador de doença.

Abstract

Introduction: Cerebrotendinous xanthomathosis (CTX) is a rare metabolic disorder, classified as a biliary acid synthesis defect. It is of autosomal-recessive inheritance, and it is caused by a mutation of the *CYP27A1* gene. Over 50 mutations of the enzyme are currently described, which causes significant molecular and phenotype heterogeneity. Clinical signs suggesting CTX include juvenile cataracts, spastic paraparesis, cognitive impairment and cerebellar dysfunction. The rarity of the condition, as well as its clinical heterogeneity, often lead to a significant delay in diagnosis.

Objetives: To clinically characterize patients in CHUC Metabolic Disorders consult and to present a brief review of the literature.

Methodology: Revision of the clinical files of patients in CHUC Metabolic Disorders consult with a diagnosis of Cerebrotendinous Xanthomathosis and review of the literature through MEDLINE using the key words “cerebrotendinous xanthomathosis”.

Results: We present three cases with heterogeneous clinical features with both spastic paraparesis and juvenile cataracts as presenting signs. One of the cases did not display typical imagiologic features on standard MRI. All our cases had raised colestanol seric levels and a *CYP27A1* mutation, with one of the patients displaying two previously undescribed variants in compound heterozygosity. Therapeutic administration of chenodesoxycholic acid lead to a clinical and functional improvement in all three cases.

Conclusions: CTX is a rare condition, usually presenting itself to the neurologist as a spastic paraparesis, often with a normal MRI. Its diagnosis should be considered if either juvenile cataracts, cerebellar signs or tendinous xanthomas are present. The presence of some of these signals per se should prompt colestanol quantification. The importance of an early diagnosis is paramount due to the presence of specific treatment.

Informações:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 15, Número 1, Maio de 2015.

Versão eletrónica em www.spneurologia.com
© 2015 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Xantomatose cerebrotendinosa
Paraparésia
Catarata
Colestanol
Xantoma

Key-words:

Cerebrotendinous xanthomatosis
Spastic paraparesis
Cholestanol
Xanthoma

Correspondência com o autor:

Rui Araújo
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto –
Praceta Professor Mota Pinto
Santo António dos Olivais
3000-075 Coimbra, Portugal
rmma22@gmail.com

Introdução:

A xantomatose cerebrotendinosa (CTX; OMIM #213700) é uma doença rara do metabolismo classificada como um defeito na síntese dos ácidos biliares.¹ É uma doença autossômica recessiva, de prevalência ainda desconhecida, mas estimada em <5/100.000 casos, apesar de evidência recente sugerir que esta possa ter uma prevalência superior ao esperado em indivíduos de etnia caucasiana.^{2,3} A doença é causada por uma mutação da enzima *CYP27A1*, localizada na mitocôndria, levando à diminuição da síntese dos ácidos biliares, com consequente acumulação de derivados do colesterol. Isto leva a um aumento da síntese de álcoois biliares e colestanol passíveis de serem detectados no plasma e urina.¹

Encontram-se descritas mais de 50 mutações da enzima *CYP27A1*, o que condiciona elevada heterogeneidade molecular e enzimática.⁴ Consequentemente, será de considerar que esta heterogeneidade molecular condicione uma também elevada heterogeneidade fenotípica, ilustrada pelas diferenças encontradas nas diferentes séries publicadas em relação à CTX. Os sinais clínicos mais consistentemente encontrados na literatura incluem catarata juvenil, diarreia infantil, aterosclerose precoce, xantomias tendinosas e osteoporose. Os sinais neurológicos descritos incluem sinais piramidais bilaterais de predomínio nos membros inferiores (classicamente sob a forma de paraparésia espástica), deterioração cognitiva, perturbação desenvolvimento psicomotor, sinais cerebelosos, epilepsia, polineuropatia, e menos frequentemente parkinsonismo.¹ A clínica diversa e a raridade da doença levam a um diagnóstico tardio, estimando-se um atraso de 16 anos entre as primeiras manifestações clínicas e o diagnóstico final.⁵ Recentemente foi publicado um índice de suspeição diagnóstica que após aplicação retrospectiva levou a uma diminuição significativa no tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico final.⁵

A CTX é uma doença que importa considerar precocemente, dado a existência de tratamento modificador de doença - o ácido quenodesoxicólico (CDA). Quando administrado precocemente e a longo prazo, não só é capaz de parar a progressão da doença assim como reverter alguns dos seus efeitos.¹

A CTX é uma doença de prevalência desconhecida em Portugal. Neste momento, são seguidos três doentes com CTX na consulta de Doenças Metabólicas do Serviço de Neurologia do CHUC.

Objetivos

Caracterizar os doentes com CTX seguidos em consulta de Doenças Metabólicas do Serviço de Neurologia do CHUC e apresentar uma breve revisão da literatura.

Metodologia

Revisão dos processos clínicos dos doentes seguidos na consulta de Doenças Metabólicas do Serviço de Neurologia do CHUC; revisão da literatura através de pesquisa na MEDLINE de 1980-2015 usando a palavra chave “cerebrotendinous xanthomatosis”. Foram analisados arti-

gos de revisão e séries clínicas com dimensão amostral superior a 10 doentes.

Resultados

Apresentamos um resumo dos três casos clínicos com seguimento em consulta (Tabela I).

Caso clínico 1:

Doente do sexo feminino de 45 anos, com história de alteração da articulação verbal e com compromisso da deglutição, em particular para líquidos, com alterações do equilíbrio e compromisso da marcha a partir dos 24 anos de idade. O quadro clínico terá progredido, ficando a doente progressivamente dependente. Aos 34 anos já estava acamada, completamente dependente de terceiros.

A sua história médica progressiva revelava um desenvolvimento psicomotor normal até aos 3 anos de idade. Desde então revelou dificuldade na aprendizagem, tendo concluído apenas o quarto ano de escolaridade. Aos 15 anos de idade, e na sequência de queixas visuais, foi-lhe diagnosticada catarata juvenil bilateral com necessidade de intervenção cirúrgica. Aos 20 anos apresentou perda completa da dentição. Aos 29 anos de idade foi-lhe diagnosticada litíase biliar com necessidade de colecistectomia.

Não havia achados relevantes em termos de história familiar.

Ao exame neurológico revelava uma bipolarésia facial, quadro bulbar severo com anartria e disfagia predominantemente para líquidos apesar de compreensão preservada. Apresentava também sinais piramidais exuberantes, com uma tetraparésia espástica de predomínio nos membros inferiores (membros superiores grau 3, membros inferiores grau 2) com hiperreflexia e clônus aquiliano bilateral, e ataxia da linha média. O exame físico inicialmente não revelava alterações significativas, em particular a presença de xantomias tendinosas.

O exame cranioencefálico por RM 1.5T revelava hiperdensidades nos núcleos dentados bilateralmente, lesões periventriculares simétricas com atingimento também dos gânglios da base, atrofia supratentorial e leucodistrofia difusa (Figura 1). Apresentava osteoporose ao estudo por osteodensitometria. O doseamento de colestanol plasmático revelou-se elevado (117umol/L; valores normais entre 3.53-23.8 umol/L) e iniciou tratamento com CDA 250mg/dia, não tendo tolerado doses mais elevadas por diarreia. Apresentou melhoria clínica com capacidade de flexão pescoço e melhoria em termos de deglutição. Os xantomias tendinosos surgiram posteriormente. Foi detectada uma mutação do gene *CYP27A1* em homozigotia (c.1183C>T;p.R395C).

Caso clínico 2:

Doente do sexo feminino de 29 anos, com história de alterações da marcha, notadas pela primeira vez em corrida aos 26 anos, com alteração do equilíbrio e quedas frequentes, com caráter progressivo e atingimento da marcha em passo normal.

A sua história médica prévia revelava cataratas bilate-

Tabela 1. Quadro síntese dos três casos clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Primeiro sintoma (idade)	24	26	43
1ª consulta (idade)	34	29	48
1ª consulta – Diagnóstico (tempo em anos)	8	2	1
Consanguinidade parental	Não	Não	Não
Diarreia crônica infantil	Não	Não	Não
Cataratas	Sim	Sim	Sim
Osteoporose	Sim	Não	Não
Xantomas	Sim, tardios	Não	Sim, precoces
Litíase biliar	Sim	Não	Não
Aterosclerose	Não	Não	Sim
Sinais piramidais	Sim	Sim	Sim
Sinais cerebelosos	Sim	Não	Sim
Sinais cognitivos	Sim	Não	Sim
Doença psiquiátrica	Não	Não	Não
Epilepsia	Não	Não	Não
Neuropatia periférica	Não	Não	Não
Parkinsonismo	Não	Não	Sim
História familiar	Não	Não	Possível
RMCE - lesões periventriculares	Sim	Não	Sim
RMCE - lesões dentados	Sim	Sim (3T)	Sim
RMCE - atrofia cortical	Sim	Não	Sim
Colestanol sérico (umol/L)	117	86,7	60,6
CDA (dose/dia)	750	250	750
Melhoria clínica	Sim	Sim	Sim
Mutação <i>CYP27A1</i>	Homozigotia (c.1183C>T;p.R395C)	Homozigotia (c.1016C>T;p.T339M)	Heterozigotia composta (c.1016C>T) com duas variantes: c.545T>C (p.Ile182Thr) e c.563G>C (p.Arg188Pro)
Score diagnóstico Mignarri (1ª consulta)	275	100	325
Score diagnóstico Mignarri (final)	375	150	375

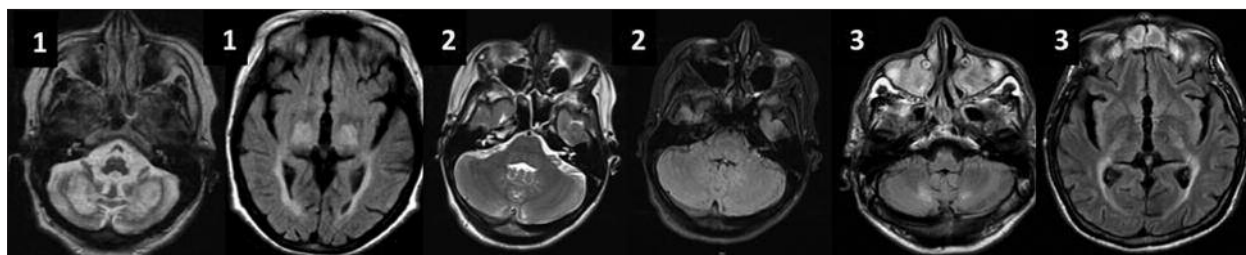


Figura 1. RMCE dos três casos clínicos

rais juvenis, de intervenção aos 25 anos de idade, litíase renal diagnosticada aos 19 anos de idade.

A sua história familiar não revelava achados relevantes.

O seu exame neurológico revelava uma paraparesia espástica grau 4 com hiperreflexia e clônus bilateral. O exame físico não revela, até à data, a presença de xantomas tendinosos.

O exame cranioencefálico por RM 1.5T não revelava

alterações; porém, o exame por RM 3T revelava hiperintensidade a nível dos núcleos dentados, sem outras alterações (Figura 1). O doseamento do colestanol sérico estava acima dos valores normais (83.6 umol/L), tendo iniciado tratamento com CDA 750mg/dia com boa tolerabilidade. Não mostra, à data, progressão da doença, com melhoria dos défices motores. Foi detectada uma mutação em homozigotia do gene *CYP27A1* (c.1016C>T;p.T339M).

Caso clínico 3

Doente do sexo masculino, de 48 anos, com história de dificuldades na marcha e desequilíbrio desde os 43 anos. A história médica prévia revelava um quadro cognitivo pouco esclarecido (enquadrado como possível atraso do desenvolvimento psicomotor) e cataratas bilaterais com intervenção aos 24 anos de idade.

A história familiar revelava um irmão mais velho que teria o mesmo fenótipo que o doente, que terá falecido de forma súbita e sem causa conhecida aos 44 anos de idade. O pai do doente havia falecido de acidente vascular cerebral (AVC) aos 61 anos de idade, e a mãe tinha antecedentes de um AVC de etiologia aterotrombótica aos 67 anos de idade.

O seu exame revelava uma paraparésia espástica grau 4, com hiperreflexia sem clônus, ataxia cinética bilateral e da marcha, com diminuição do balanceio à esquerda e fadigabilidade no membro superior esquerdo nas tarefas motoras. Apresentava xantomias tendinosas localizadas na região calcânea bilateralmente (Figura 2).



Figura 2. Xantomias tendinosas do caso clínico 3

O seu exame por RM 1.5T crânio encefálica revelava atrofia generalizada supra e infratentorial, com hiperdensidades a nível dos núcleos dentados bilateralmente, lesões periventriculares simétricas com envolvimento cápsula interna, coroa radiada, protuberância e bulbo (Figura 1). Apresentava também elevação dos triglicéridos plasmáticos (212mg/dL) e placas ateroscleróticas sem significado hemodinâmico no exame por doppler carotídeo. O doseamento de colestanol sérico encontrava-se elevado (60.6 umol/L) tendo iniciado tratamento com CDA 750mg/dia com melhoria clínica e ausência de progressão da doença. Foi detectada uma mutação em dupla heterozigotia do gene *CYP27A1* (c.1016C>T). Foram detectadas também duas novas variantes previamente não descritas, ambas em heterozigotia - c.545T>C (p.Ile182Thr) e c.563G>C (p.Arg188Pro), sendo o quadro clínico provocado por uma heterozigotia composta. De acordo com análise bioinformática, a variante c.563G>C (p.Arg188Pro) será provavelmente patogénica.

Discussão/Conclusões

Descrevem-se três casos clínicos com seguimento na consulta de Doenças Metabólicas do serviço de Neurologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. A epidemiologia da doença em Portugal é desconhecida. Não obstante ser uma doença rara, encontra-se provavelmente subdiagnosticada. Um estudo epidemiológico espanhol registou 25 casos de 19 famílias diferentes ao longo de um período de 18 anos.³

Os nossos casos ilustram a heterogeneidade fenotípica da doença, com um doente acamado e com elevado grau de dependência e dois doentes autónomos e com défices minor.

Apresentamos uma breve revisão dos achados mais frequentemente reportados em séries internacionais com número total superior a 10 doentes (Tabela II).

A idade de início da doença varia consoante as séries publicadas cifrando-se nos 19 anos em média.⁵ Os nossos três casos reportaram início mais tardio. Nenhum dos nossos casos reportou consanguinidade parental, o que está de acordo com a revisão das séries descritas, em que se reporta consistentemente uma prevalência baixa (0-33%), não obstante a natureza autossómica-recessiva da doença.⁵⁻⁸ Nenhum dos nossos doentes tem história familiar declarada, porém o caso 3 apresenta uma forte possibilidade (ainda que impossível de se comprovar) de história familiar (dado que a família reporta o mesmo fenótipo ao irmão mais velho, entretanto falecido). A presença de diarreia crónica em idade infantil não estava presente em nenhum dos nossos casos, contrastando com séries internacionais em que se reporta prevalência entre 35-92%³⁻⁶, podendo refletir uma subreferenciação deste tipo de doentes ou o número reduzido da amostra.

As cataratas juvenis foram um achado transversal aos nossos doentes e uma forte pista em termos diagnósticos. As cataratas são dos achados físicos mais consistentes em termos de estudos internacionais (71-96%)^{3,5-8}, e a nossa casuística também reflete essa quase-universalidade. A presença de cataratas juvenis, para além da CTX, deve levar também à consideração de diagnósticos alternativos, como a galactosemia (que também apresenta diarreia e icterícia), síndrome Marinesco-Sjogren e distrofia miotónica tipo I.⁵

Apenas um dos nossos doentes foi submetida a osteodensitometria com comprovação de osteoporose (caso 1), sendo disso evidência a perda precoce de dentição. Não é um achado procurado em todos os estudos de revisão, e as duas séries que o fazem cifram-na em 21% e 67%.^{5,7} Os xantomias tendinosos são provavelmente o achado mais característico da doença, emprestando-se ao nome da doença. Apenas um dos nossos doentes (caso 3) apresentou xantomias tendinosas na primeira consulta, e outro (caso 1) desenvolveu-os ao fim de anos de seguimento. As séries internacionais cifram a presença de xantomias entre 50-100%^{3,5-8}, e dois estudos referenciam a possibilidade de este ser um achado tardio, surgindo na prática 10 a 20 anos após o início dos sintomas neurológicos^{5,6}. Apesar de ser um achado fortemente sugestivo de CTX não é 100% específico: encontra-se igualmente na sitosterolemia e na hipercolesterolemia familiar, com que a CTX faz habitualmente diagnóstico diferencial.^{1,5} A doença aterosclerótica, em particular coronária, em relação com a CTX também está descrita, ainda que não tenha sido alvo de tratamento epidemiológico consistente.⁹ Na nossa casuística estava presente num doente (caso 3), em que é de realça resistência de doença cerebrovascular nos pais e morte precoce e súbita no irmão mais velho (possivelmente cardiovascular).

Os sinais piramidais foram universais na nossa casuís-

Tabela II. Revisão séries internacionais de doentes com CTX com número superior a 10 doentes (adaptado de Mignarri 2014⁵)

Séries	Mignarri (2014) ⁵	Verrips (2000) ⁶	Fuente (2011) ³	Lee (2001) ⁷	Berginer (1984) ⁸
n	55	54	25	19	17
Idade início	9,5	14	19,2	ND	ND
Idade diagnóstico	35,5	33,5	38	ND	ND
Consanguinidade	33%	6%	ND	0%	ND
Xantomas	78%	50%	56%	100%	88%
Cataratas	89%	96%	92%	74%	71%
Diarreia crónica	40%	35%	92%	ND	ND
Icterícia neonatal	15%	ND	ND	ND	ND
Osteoporose	67%	ND	ND	21%	ND
Sinais cerebelosos	36%	65%	83%	89%	76%
Sinais piramidais	64%	72%	92%	89%	100%
Sinais cognitivos	60%	61%	48%	ND	ND
Doença psiquiátrica	44%	ND	61%	ND	ND
Epilepsia	33%	26%	32%	ND	ND
Parkinsonismo	9%	ND	ND	ND	ND
Polineuropatia	70%	79%	67%	63%	41%
Lesões dentado (RM-CE)	77%	82%	61%	ND	ND
Colestanol elevado	100%	100%	100%	100%	100%

ND: não disponível.

tica e constituíram o motivo de vinda ao neurologista, e são também dos achados mais consistentemente encontrados na literatura internacional (64-100%).^{3,5-8} A CTX é habitualmente considerada quando na presença de uma paraparésia espástica de etiologia indeterminada, fazendo por vezes diagnóstico diferencial com paraparésia espástica familiar e leucodistrofias.¹⁰ A RM-CE encontrava-se alterada em todos os doentes, com o detalhe de que as lesões no núcleo dentado do Caso 2 apenas foram visíveis em RM-CE 3T.

A CTX é encontrada em vários algoritmos diagnósticos de paraparésias espásticas.¹⁰ Estas são habitualmente divididas entre paraparésias espásticas com RM-CE alterada ou normal, podendo a CTX ser encontrada classificada no segundo grupo. Será de esperar, com o desenvolvimento tecnológico e com a democratização de novas técnicas que os sinais típicos da CTX sejam mais frequente e precocemente encontrados, podendo levar à suspeição diagnóstica mais cedo. Porém, e com a tecnologia corrente, uma RM-CE normal não invalida o diagnóstico de CTX.

Os sinais cerebelosos encontravam-se em dois dos nossos doentes (Caso 1 e 3), sendo um achado frequente nas séries internacionais (65-89%)^{3,6-8}, encontrando-se em menor frequência no estudo de Mignarri (36%)⁵. Nenhum dos nossos doentes apresentava alterações psiquiátricas ou epilepsia, sendo a primeira cifrada em 44 e 61% em dois estudos^{3,5} e a última em 26-33% em três estudos^{3,5,6}. Alterações cognitivas foram encontradas em dois dos nossos três doentes, traduzindo com grande semelhança os achados dos outros estudos de revisão (48-61%), em que as

etapas de desenvolvimento da infância seriam adquiridas no tempo normal, mas com dificuldades de aprendizagem e com consistentemente mau desempenho escolar.^{3,5,6} Nenhum dos nossos doentes apresentava neuropatia periférica, em contraste com as séries descritas (41-79%).^{3,5-8}

O parkinsonismo relacionado com a CTX é um achado pouco frequente, encontrando-se descrito ocasionalmente (9-20%)^{5,11}, com uma média de idade de aparecimento de 40 anos, podendo ser sinal inaugural da doença.¹¹ Os doentes com CTX e parkinsonismo estudados revelaram sinais cognitivos e piramidais em 93% dos casos, e em 53% dos casos mostraram sinais cerebelosos.¹² A presença de xantomas nestes doentes foi praticamente universal. Encontra-se descrita uma família de CTX cuja manifestação inicial foi um síndrome corticobasal.¹³ O caso 3 é o único doente da nossa casuística com parkinsonismo, com aparecimento dos sintomas mais tardios, mostrando sinais precoces de parkinsonismo assimétrico.

Todos os nossos doentes mostraram elevação do doseamento sérico de colestanol, assim como todos os doentes descritos nas séries referidas. Apesar do nosso doente mais grave apresentar o doseamento sérico de colestanol mais elevado, a literatura não encontra uma correlação linear entre gravidade da doença e nível sérico de colestanol.¹ A nossa casuística mostra também que o valor de colestanol não se correlaciona também linearmente com o tempo de doença. Todos os doentes evidenciam melhoria clínica subjetiva e objetiva com a introdução de CDA, com boa tolerabilidade (excepto o caso 1, em que foi apenas possível a introdução de 250mg por diarreia).

Todos os doentes apresentam mutações do gene *CYP27A1*, sendo que o caso clínico 3 revela duas novas variantes não descritas previamente na literatura - c.545T>C (p.Ile182Thr) e c.563G>C (p.Arg188Pro) – que, de acordo com análise bioinformática poderão ter papel patológico.

Mignarri desenvolveu um score de suspeição diagnóstica para o diagnóstico precoce de CTX, composto por indicadores de probabilidade muito elevada, elevada e moderada.⁵ Os achados de probabilidade muito elevada pontuam 100, os de probabilidade elevada pontuam 50, e de probabilidade moderada 25. Os autores propõem que um score acima de 100 deva levar a doseamento sérico de colestanol e um score superior a 200 ou um doseamento sérico de colestanol elevado deverá levar à pesquisa de mutação. São considerados indicadores de diagnóstico de probabilidade muito elevada: 1. Irmão/irmã com diagnóstico de CTX, 2. Presença de xantomias tendinosos. Os indicadores de probabilidade elevada são: 1. Consanguinidade parental, 2. Catarata juvenil, 3. Diarreia crônica na infância, 4. Icterícia neonatal ou colestase, 5. Ataxia, 6. Paraparesia espástica, 7. Alterações dos nucleos dentados na RMCE, 7.

Referências

1. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9: 179, 1-11
2. Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, Fink JK: Cerebrotendinous xanthomatosis - Possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol* 2005, 62:1459-1463.
3. Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, Duarte J, Muniz-Perez S, Sobrido MJ: Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* 2011, 18:1203-1211.
4. Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous xanthomatosis. 1993. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews*. (Internet). Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993 Lagarde J, Roze E, Apartis E 2003 (last update August 1, 2013)
5. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A: A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2014, 37:421-429.28(9): 1184-99
6. Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GCH, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000;123:908-919.
7. Lee MH, Hazard S, Carpten JD, et al. Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in US pedigrees. *J Lipid Res* 2001 42:159-169
8. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984; 311:1649-1652
9. K. InanlooRahatloo, et al. Mutation in *CYP27A1* identified in family with coronary artery disease, *European Journal of Medical Genetics* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.09.008>
10. Sedel F, Fontaine B, Saudubray JM, Lyon-Caen O. Hereditary spastic paraparesis in adults associated with errors of metabolism: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:855-864
11. Stamelou M, Quinn N, Bhatia K. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy – a diagnostic guide. *Mov Disord*. 2013
12. Mignarri A, Falcini M, Vella A, et al. Parkinsonism as neurological presentation of late-onset cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:99-101.
13. Rubio-Agusti I, Kojovic M, Edwards MJ, et al. Atypical parkinsonism and cerebrotendinous xanthomatosis: report of a family with corticobasal syndrome and a literature review. *Mov Disord* 2012;27:1769-1774

Sinais cognitivos, 8. Doença psiquiátrica. Os achados de probabilidade moderada são: 1. Osteoporose precoce, 2. Epilepsia, 3. Parkinsonismo, 4. Polineuropatia. Este índice de suspeição diagnóstica permitiu a diminuição da idade ao diagnóstico de 36 anos (+- 11.8) para 10,6 (+- 9.8) quando aplicado pelos autores de forma retrospectiva aos casos nas séries descritas.⁵ Nos nossos casos, e aplicando os critérios de Mignarri, seria lícito pedir em primeira consulta de Neurologia o doseamento de colestanol, o que teria antecipado o diagnóstico, em particular no caso clínico 1, encontrando-se, ainda assim, abaixo da média calculada por Mignarri.

Em conclusão, a CTX é uma doença rara, habitualmente apresentando-se ao neurologista sob a forma de uma paraparesia espástica, possivelmente com uma RMCE normal. Deverá considerar-se este diagnóstico na presença de cataratas juvenis, sinais cerebelosos, e a presença de xantomias tendinosos, por si, justifica o doseamento sérico de colestanol. A importância da exclusão atempada de CTX prende-se essencialmente com a existência de tratamento específico modificador de doença. ■