

Nota Clínica: Trastorno bipolar en xantomatosis cerebrotendinosa: a propósito de un caso

Marta Migoya-Borja¹.
Fanny Cegla-Schvartzman¹
Nora Palomar-Ciria^{2*}
Miren Iza¹
María Luisa Barrigón^{1,3}.
Enrique Baca-García^{1,3-9}.

¹ Department of Psychiatry, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain.

² Psychiatry Service, Complejo Asistencial de Soria, Soria, Spain.

³ Department of Psychiatry, Universidad Autónoma, Madrid, Spain.

⁴ Department of Psychiatry, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Spain.

⁵ Department of Psychiatry, Hospital General de Villalba, Madrid, Spain.

⁶ Department of Psychiatry, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Spain

⁷ Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain.

⁸ CIBERSAM (Centro de Investigación en Salud Mental), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain.

⁹ Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

¹⁰ Department of Psychiatry, Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, France

*Corresponding author: Hospital Virgen del Miron (Complejo Hospitalario de Soria). Carretera de Logroño, nº8, 42005. Soria (Spain). Telephone: +34 975 22 08 50. Fax:

0034 975 22 05 47. e-mail: npalomar@saludcastillayleon.es

RESUMEN

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una rara enfermedad autosómica recesiva que puede cursar con manifestaciones psiquiátricas cuyo tratamiento puede resultar complejo. Presentamos el caso de una mujer de 29 años, diagnosticada de XCT, que desarrolló un trastorno bipolar que no respondió a tratamiento farmacológico, precisando terapia electroconvulsiva (TEC), cuyo resultado fue positivo. Al ser la XCT una enfermedad rara, existe poca evidencia sobre el abordaje farmacológico de la sintomatología psiquiátrica que puede aparecer en el curso de la enfermedad. En este sentido, planteamos que la TEC pueda ser una opción de tratamiento segura y eficaz.

Palabras clave. Xantomatosis cerebrotendinosa; trastorno bipolar; terapia electroconvulsiva.

ABSTRACT

Cerebrotendinous X anthomatosis (CTX) is a rare autosomal recessive disorder presenting with possible psychiatric manifestations that, once established, are difficult to control. We present the case of a 29-year-old woman diagnosed with CTX who developed bipolar disorder. Owing to difficulties in pharmacological management, the patient underwent electroconvulsive therapy (ECT), which lead to a favorable

outcome. Little is known about the treatment of psychiatric symptoms of CTX, an uncommon disorder, though ECT may be an effective and safe approach.

Key words. Cerebrotendinous Xanthomatosis; bipolar disorder; electroconvulsive therapy.

INTRODUCCIÓN

La xantomatosis cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad autosómica recesiva poco común, que se debe a una mutación en el gen CYP27A1 que codifica para la 27-esterol-hidroxilasa, enzima implicada en el metabolismo del colesterol. Hay notificados únicamente unos cientos de casos en todo el mundo, con una prevalencia estimada de 2/100.000^{1,2}. La falta de la 27-esterol-hidroxilasa da lugar a un exceso de colesterol y su subproducto, el colestanol. Así, ambos compuestos se acumulan en tendones, sangre, nervios y otras vísceras causando una enfermedad sistémica caracterizada por deterioro neurológico añadido al desarrollo precoz de cataratas bilaterales y diarrea crónica³. En el contexto de la enfermedad también pueden darse síntomas psiquiátricos que generalmente son atípicos e inespecíficos y, en ocasiones, pueden aparecer incluso años antes que otros signos más específicos de esta enfermedad, lo que dificulta un correcto diagnóstico^{4,5}. El tratamiento precoz con ácido quenodeoxicólico (CDCA) podría prevenir el desarrollo de síntomas neurológicos y psiquiátricos difíciles de controlar una vez instaurados^{3,4}.

CASO CLÍNICO

La paciente F, de 29 años, es soltera, titulada en económicas y es la segunda de una fratria de 5 hermanos, sin antecedentes de enfermedad mental en la familia. Durante su infancia presentó cataratas bilaterales, que fueron tratadas quirúrgicamente, diarrea crónica, pérdida de audición neurosensorial y síndrome de Gilbert. Además, precisó apoyo psicológico debido a dificultades en el aprendizaje, así como en la socialización.

A la edad de 26 años, en abril, tuvo su primer episodio depresivo leve que se resolvió sin necesidad de tratamiento psicofarmacológico. Le siguió un episodio de hipomanía en septiembre del mismo año, que respondió favorablemente a dosis bajas de ácido valproico (700 mg al día) y olanzapina (10 mg al día). Tras dicho episodio, se estableció el diagnóstico de trastorno bipolar (TB) tipo II. A pesar de mantener dicho tratamiento, a finales del mes de diciembre presentó un nuevo episodio depresivo que precisó la sustitución de olanzapina por quetiapina a dosis bajas (150 mg por día), mejorando tras ello la sintomatología depresiva.

A sus 28 años de edad, y a raíz de diagnóstico de XCT en su hermano mayor, se sometió a estudio para XCT, siendo diagnosticada con la enfermedad. Para entonces, F presentaba signos neurológicos leves (exaltación de los reflejos tendinosos y ligero engrosamiento del tendón de Aquiles) sin ningún cambio reseñable objetivable en las pruebas de imagen. Tras el diagnóstico se inició tratamiento con 750 mg/día de CDCA y simvastatina 20 mg/día.

A la edad de 29 años, precisó atención en el servicio de urgencias por presentar un nuevo episodio maniforme consistente en aumento de la actividad, inquietud psicomotora, verborrea, distraibilidad, expansividad, fuga de ideas, comportamiento inadecuado, gastos excesivos e innecesarios e insomnio total sin sintomatología psicótica acompañante. Para ese momento, la paciente llevaba ocho meses sin tratamiento psicofarmacológico (ácido valproico, 700 mg/día y quetiapina 150 mg/día) tras abandono del mismo a decisión propia. Tras atención en el servicio de urgencias, se reintrodujo tratamiento previo y fue dada de alta con consulta preferente en su Centro de Salud Mental. A pesar del tratamiento, la sintomatología empeoró en días posteriores, añadiéndose desinhibición y una significativa alteración del comportamiento, que dificultaba el manejo ambulatorio precisando ingreso en la unidad de hospitalización breve donde permaneció ingresada un total de 42 días. En la resonancia magnética realizada durante el ingreso bajo sedación se objetivaron cambios simétricos de señal en el núcleo dentado, el tálamo izquierdo y el núcleo pulvinar. Además, se observó en el EEG una actividad de fondo lenta con una implicación cerebral leve y difusa.

Durante el ingreso se inició tratamiento con dosis altas de asenapina (20 mg/día) en combinación con ácido valproico. Ante la persistencia de síntomas tras 10 días de ingreso, el tratamiento anterior fue sustituido gradualmente por olanzapina (20 mg/día) junto a clonazepam (4 mg/día) y litio (800 mg/día) sin evidencia de mejoría sintomática tras el mismo, persistiendo sintomatología maniforme florida consistente en hipertimia, euforia, hiperactividad e insomnio. A dicha sintomatología se sumó la parición de efectos secundarios producidos por la toma de psicofármacos (sedación, sialorrea, disartria, inestabilidad de la marcha y ataxia). Ante la ineficacia de los distintos psicofármacos probados, en el 22º día de ingreso se inició TEC. Tras 3 sesiones de TEC se observó una mejoría marcada, especialmente en el insomnio y la hiperactividad. La hipertimia y la logorrea persistieron hasta la 6ª sesión, mejorando progresivamente a partir de entonces. Los efectos secundarios debidos a psicofármacos también mejoraron. En el momento del alta, se habían administrado 9 sesiones de TEC, logrando para entonces un estado de eutimia. El diagnóstico al alta fue XCT y trastorno bipolar de origen orgánico. Se alcanzaron las 15 sesiones de TEC de forma ambulatoria y se mantuvo el tratamiento farmacológico con

litio 800 mg/día, olanzapina 15 mg/día, CDCA 750 mg/día y simvastatina 20 mg/día.

Un año más tarde, la paciente requirió nueva hospitalización por recaída depresiva con riesgo de suicidio, que respondió mal a los ajustes farmacológicos que se realizaron ambulatoriamente. Durante el ingreso se reinició la terapia electroconvulsiva, administrando un total de 6 sesiones durante un ingreso de 22 días, logrando un estado de eutimia previo al alta. Asimismo, se mantuvo el tratamiento farmacológico con litio 800 mg/día, quetiapina 200 mg/día y lorazepam 2 mg/día (sin olvidar el tratamiento somático con simvastatina y CDCA en las dosis previas). En la actualidad, la paciente F se mantiene en remisión sintomática, estable psicopatológicamente y con una adecuada funcionalidad sociolaboral.

CONCLUSIÓN

Los síntomas psiquiátricos entre los pacientes de XCT pueden ser atípicos y no siempre se reportan, por lo que la literatura sobre su manejo es escasa. Además, previamente tampoco se habían vinculado el TB y la XCT². En este caso clínico, destaca especialmente una sintomatología maníaca florida con escasa respuesta al tratamiento psicofarmacológico. El tratamiento somático con 750 mg de CDCA al día en combinación con estatinas parece prevenir la progresión de la XCT⁴. No obstante, una vez establecidas las lesiones, la respuesta al tratamiento es variable y depende principalmente de la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento, así como de los síntomas asociados en el momento del diagnóstico^{3,6}, aunque la progresión de la enfermedad puede continuar a pesar del tratamiento. Lo que parece estar claro es que el tratamiento somático por sí solo no basta para resolver los síntomas psiquiátricos agudos. El uso de antidepresivos para los síntomas depresivos ha sido descrito anteriormente y parece ser efectivo^{5,7}. Los antipsicóticos se han utilizado para síntomas conductuales y psicóticos con resultados inciertos⁵. En nuestro caso, los síntomas maníacos no respondieron a la combinación de tratamiento somático con tratamiento psicofarmacológico a dosis altas. Cabe señalar que el empeoramiento sintomático parecía correlacionarse con los cambios en la resonancia magnética. Esta podría ser una de las razones por las que el tratamiento farmacológico no fue suficiente para resolver el episodio agudo y se precisó de TEC, mostrando ser un tratamiento seguro y eficaz tanto para la sintomatología maniforme como para la sintomatología depresiva. Hasta la fecha, no se ha encontrado evidencia de uso de TEC o estabilizadores del estado de ánimo para las manifestaciones psiquiátricas en la XCT. Por lo tanto, la TEC podría ser una opción terapéutica adecuada para este tipo de trastornos mentales, que tienen como origen la XCT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carson BE, De Jesus O. Cerebrotendinous Xanthomatosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564330/>
2. Bonnot O, Herrera P, Kuster A. [Treatable neurometabolic diseases. Association with schizophrenia spectrum disorders]. *Presse Med.* 2015 Sep;44(9):889–97.
3. Preiss Y, Santos JL, Smalley SV, Maiz A. Xantomatosis cerebrotendinosa: aspectos fisiopatológicos, clínicos y genéticos. *Revista médica de Chile.* 2014 May;142(5):616–22.
4. Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis Presenting with Severe Externalized Disorder: Improvement After One Year of Treatment with Chenodeoxycholic Acid. *CNS Spectrums.* 2010 Apr;15(4):231–7.
5. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry.* 2013 Sep;3(9):e302.
6. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological Outcome in Cerebrotendinous Xanthomatosis Treated With Chenodeoxycholic Acid: Early Versus Late Diagnosis. *Clinical neuropharmacology.* 2013 May 1;36:78–83.
7. Lee Y, Lin P-Y, Chiu N-M, Chang W-N, Wen J-K. Cerebrotendinous Xanthomatosis with Psychiatric Disorders: Report of Three Siblings and Literature Review. 2002;25(5):7.