

## 脳髄黄色腫症の病態

小山 信吾<sup>1)\*</sup> 加藤 丈夫<sup>1)</sup>

要旨：脳髄黄色腫症 (cerebrotendinous xanthomatosis; CTX) は常染色体劣性遺伝形式を示す先天性代謝性疾患である。CYP27A1 遺伝子異常によってミトコンドリア 27-水酸化酵素の機能不全をきたし、コレステロールが組織に蓄積する。CYP27A1 遺伝子の変異は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失変異、挿入変異、スプライス変異など多岐にわたりこれまで 50 種類以上の変異が報告されている。CTX の臨床症状は、新生児期黄疸・胆汁うっ滞、難治性下痢、若年性白内障、髄黄色腫、骨粗鬆症、心血管病変などの全身症状と進行性の精神・神経症状からなるが、症状の組み合わせは症例毎に差異が大きい。精神・神経症状として、精神発達遅滞・認知症、精神症状、錐体路徴候、小脳失調、進行性の脊髄症、末梢神経障害、錐体外路徴候、てんかんなどが挙げられる。病初期からのケノデオキシコール酸の補充療法が症状の改善・症状発現の予防となることが報告されている。しかし、重度の精神・神経症状をきたした症例では治療効果は限定的であり、治療によっても症状の進行が認められるため、早期診断が極めて重要になる。

(臨床神経 2016;56:821-826)

Key words：脳髄黄色腫症，コレステロール，ケノデオキシコール酸，CYP27A1

## はじめに

脳髄黄色腫症 (cerebrotendinous xanthomatosis; CTX) (OMIM 213700) は、新生児期の黄疸・胆汁うっ滞、幼児期の下痢、若年性白内障、アキレス腱黄色腫、若年性動脈硬化症、骨粗鬆症などの全身症状や多彩な精神・神経症状を臨床の特徴とする常染色体劣性遺伝形式をとる先天性代謝性疾患である<sup>1)~3)</sup>。CTX の臨床像は多彩であり、患者毎に現れる症状、発症年齢は大きく異なる。本疾患は治療可能な神経疾患であるが、なんらかの神経症状が現れてから診断に至るまで平均 19 年かかっていると報告からも<sup>3)</sup>、未診断例が多く存在している可能性がある。治療開始時期によってその予後は大きく変わるため、早期診断が重要となる。本稿では、CTX の病態・臨床症状を中心に概説する。

## 病因と病態

シトクロム P450 タンパクの一つである 27-hydroxylase (27-水酸化酵素) をコードする CYP27A1 遺伝子が疾患責任遺伝子として同定された<sup>4)</sup>。アセチル Co-A からコレステロールを経て胆汁酸が合成される経路を Fig. 1 に示す。CTX では 27-水酸化酵素の機能障害により胆汁酸のコール酸やケノデオキシコール酸 (chenodeoxycholic acid; CDCA) の合成障害をき

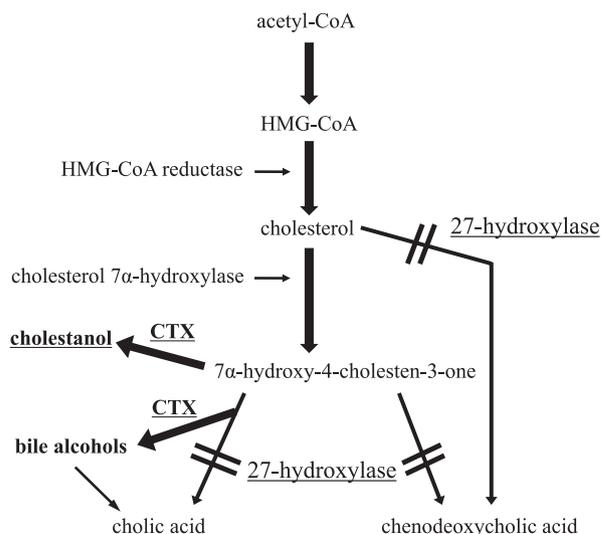


Fig. 1 Impaired bile acid synthesis in cerebrotendinous xanthomatosis (CTX).

In CTX, a deficiency of sterol 27-hydroxylase leads to reduced production of chenodeoxycholic acid and upregulation of the rate-limiting enzyme in bile acid synthesis, cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. Increased levels of serum cholestanol and urinary bile alcohols are diagnostic in CTX. HMG-CoA; 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA.

\*Corresponding author: 山形大学医学部第 3 内科 [〒 990-9585 山形市飯田西 2-2-2]

<sup>1)</sup> 山形大学医学部第 3 内科

(Received September 12, 2016; Accepted October 11, 2016; Published online in J-STAGE on November 12, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000962

たす。コール酸は胆汁アルコールを介して合成されるが、CTX では CDCA は著明に低下する。7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one を経て血中コレスタノールが上昇し、組織中に蓄積する。CDCA の低下によって 7 $\alpha$ -水酸化酵素に対するネガティブフィードバックが減少し、上述の代謝異常はさらに助長される<sup>5)</sup>。本疾患の治療は CDCA の補充療法が中心となるが、これにより尿中胆汁アルコールや血清コレスタノールは低下する。

### CYP27A1 遺伝子変異

CYP27A1 遺伝子が唯一の疾患責任遺伝子である。変異は多岐にわたり、ミスセンス変異が 65%、ナンセンス変異が 20%、欠失・挿入変異が 16%、スプライス変異が 18% を占める<sup>2)</sup>。これまで 50 種類以上の変異が報告されている<sup>2)3)</sup>。オランダでは p.T339M、日本では p.R474Q や p.R474W、イタリアでは p.A216P、スペインでは p.R395C や p.R405W というように人種によって頻度の高い変異は異なるが、明らかな遺伝型と表現型との相関はないとされている<sup>2)3)</sup>。

### 疫学

本疾患の正確な疾患頻度は不明であるが、Lorincz らは p.R362C 変異の頻度をもとに 10 万人当たり 3~5 人と推定した<sup>6)</sup>。一方、スペイン国内における症例数と人口からの推定では、180 万人に 1 人の疾患頻度と報告された<sup>3)</sup>。しかし、診断未確定の症例が多数存在することは十分に予想され、実際の頻度より低く見積もられている可能性が高い<sup>6)</sup>。Appadurai らの報告によると、エクソーム解析データから推定される疾患頻度は、ヨーロッパでは約 13 万~45 万人に 1 人、東アジアでは約 65,000 人に 1 人とされている<sup>7)</sup>。CTX の報告が本邦から多い理由は人種によって疾患頻度が異なることも一因と考えられる。臨床疫学調査とバイオインフォマティクスとのすり合わせは今後の課題である。

### 臨床症状

CTX の臨床症状は、難治性下痢、若年性白内障、黄色腫、若年性動脈硬化症、骨粗鬆症といった全身症状と、精神発達遅滞・認知症、小脳失調、痙性歩行、てんかん、脊髄障害、末梢神経障害、錐体外路症状といった精神・神経症状に大別される。それぞれの症状には好発年齢があるが、症例によればらつきがあることを認識する必要がある<sup>8)</sup>。

### 全身症状

新生児期の黄疸・胆汁うっ滞はときに致命的となる<sup>9)10)</sup>。頻度は 15% とされているが、CTX の診断に至る最初の契機となりうる<sup>8)</sup>。幼児期からの慢性的な下痢も CTX を疑う早期の臨床症状となりうる。本疾患の約 1/3 から半数で下痢をきたすとされる。一般に難治性とされるが、程度や発症年齢にも個

人差がある。直腸生検ではコレスタノールやコレステロールの蓄積はなく、脂肪便は認められない。下痢の機序は不明であるが、腸管内の胆汁アルコールの存在あるいは腸管内の CDCA 欠乏が原因と推定されている。下痢は CDCA の投与により速やかに改善することが特徴である<sup>11)</sup>。若年性白内障は約 90% の症例で認められる。本疾患の約 75% の症例で初発症状となるとされ、しばしば 10 歳までに生じる。腱黄色腫や神経症状に先立つことが強調されており、特に慢性的な下痢との組み合わせは早期診断の契機としても重要である<sup>12)</sup>。黄色腫は 10 歳代以降に生じることが多く、アキレス腱に代表されるが、手指の伸筋腱、上腕三頭筋、膝蓋腱などにもみられることがある (Fig. 2)。肺、骨、中枢神経にも生じうる。黄色腫は疾患名にもあるように特徴的な所見であるが、必須の症状ではないことに注意すべきである。Verrips らの 32 例のレビューでは診断時に明らかな黄色腫を認めるのは約 40% のみであったとしている。それまでの既報告例 181 例では、黄色腫は約 90% であることから黄色腫を認めない CTX 症例が見逃されている可能性を指摘している<sup>13)</sup>。明らかなアキレス腱の肥厚を認めなくても、ガリウムシンチでアキレス腱での異常集積が確認された報告もある<sup>14)</sup>。若年性動脈硬化症や心血管病変も本疾患で生じ、致命的なイベントとなりうる<sup>15)</sup>。Kuriyama らのレビューでは、約 10% の症例でなんらかの心血管あるいは動脈硬化性病変を伴うとされている<sup>16)</sup>。CTX における骨粗鬆症の病態は十分に解明されていないが、CDCA による治療で骨密度が増加したとする報告もある<sup>17)</sup>。

### 精神・神経症状

精神・神経症状の中核症状は精神発達遅滞・認知症、錐体路徴候、小脳失調である。このため痙性対麻痺や脊髄小脳変



Fig. 2 Tendon xanthoma.

Patellar tendon xanthoma in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX).

性症, Marinesco-Sjögren syndrome などと診断されてしまう場合もある<sup>13)</sup>. うつ, 行動変化, 気分障害, 神経症などの精神症状もきたしうる<sup>18)</sup>.

### 脊髄障害

テント上の病変が主体の古典型に対して, 錐体路徴候と後索症状の脊髄症状を主症状とし, これらの症状を呈した時点では認知症, 小脳症状, 末梢神経障害を認めない慢性進行性の脊髄症を呈する病型は脊髄型 CTX とされている<sup>19)</sup>. 軽度の小脳白質病変を伴うことが多いとされるが<sup>14)19)</sup>, 脳 MRI で異常を指摘できない症例も報告されており<sup>20)</sup>, 脊髄症の鑑別疾患として念頭に置く必要がある. Verrips らによると脊髄型 CTX は, 確定診断が得られるまで, 多発性硬化症, 遺伝性痙性対麻痺, 頸椎症といった誤診を受けていたとしている<sup>19)</sup>. 側索・薄束が病変の主体であり, 脊髄 MRI (T<sub>2</sub>強調画像) の水平断では同部位が高信号病変として認められ, 長軸方向に長い病変をとることが多く, 脊髄の萎縮性変化は認めない. しかし, 脊髄 MRI で明らかな異常を指摘できない症例もあり, 遺伝性痙性対麻痺の鑑別疾患として念頭に置く必要がある<sup>21)</sup>. 病理学的にも皮質脊髄路, 薄束におけるミエリンの脱落および軸索消失を認める<sup>19)</sup>.

### 末梢神経障害

軸索障害と脱髄とでどちらが主体であるかは症例によって異なるようであり一定していない<sup>22)~24)</sup>. 重症度についても症例毎に多彩であり, 多くは subclinical であるとするものから, 症例報告レベルではあるが重度の末梢神経障害をきたす

例も報告されている<sup>22)~25)</sup>. 馬尾の腫大をきたす症例も報告されている<sup>26)</sup>.

### てんかん

CTX ではてんかんでなくとも脳波異常は高率で認められる. 背景活動はデルタ~シータ波と徐波化し, とくに高振幅徐波が混入する. 脳波所見は CDCA の治療により改善する. てんかんの頻度は報告により様々であるが, 10% から 1/3 程度の症例で認められる<sup>27)28)</sup>. てんかんが初発症状あるいは診断の契機となることもある<sup>29)30)</sup>.

### 錐体外路徴候

パーキンソン症状やジストニアなどの錐体外路徴候をきたす例も報告されている<sup>31)~33)</sup>. 大脳皮質基底核症候群の臨床像も呈しうる<sup>26)</sup>. これらの症例では CTX で認められる認知機能障害, 錐体路徴候など他の神経症状を伴うことが多いとされるが<sup>34)</sup>, パーキンソン症状が唯一の神経症状である場合もありうる<sup>35)</sup>. 脳 MRI (T<sub>2</sub>強調画像) では中脳黒質に高信号病変を指摘できる場合がある<sup>26)34)35)</sup>. パーキンソン症状に対応してドパミントランスポーターの取り込み低下が報告されている<sup>34)35)</sup>. L-ドーパに対して反応を示してもその効果は軽度であり, CDCA の治療にもかかわらず進行性の経過をとる例が多いとされている<sup>26)</sup>.

### 脳 MRI

脳 MRI では両側性の小脳歯状核病変が特徴的である. 淡蒼

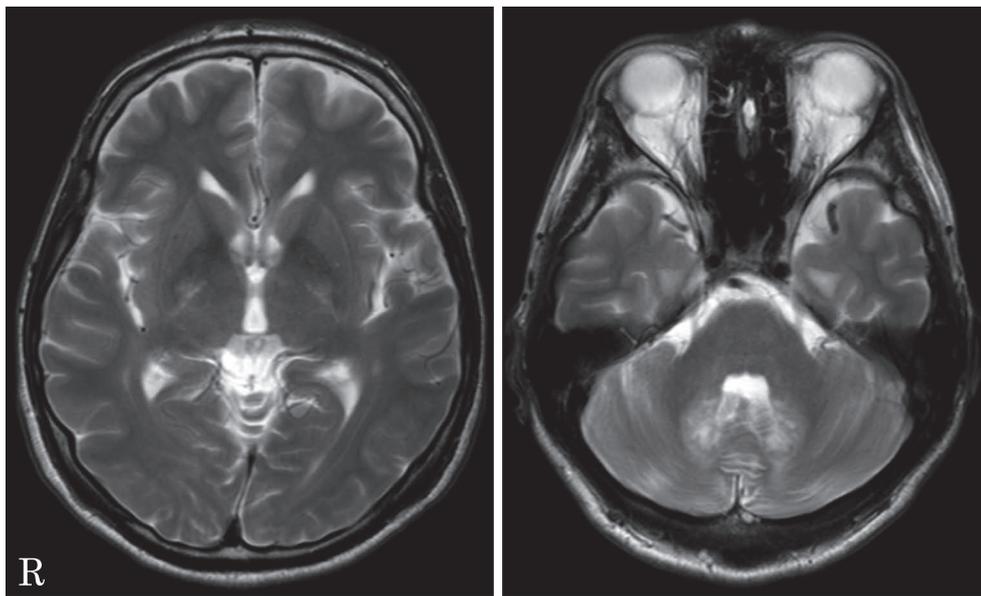


Fig. 3 Brain MRI.

Axial T<sub>2</sub>-weighted magnetic resonance imaging of the brain showing hyperintense lesions in the globus pallidus (left panel), internal capsules (left panel), and dentate nuclei (right panel).

球や錐体路病変、様々な程度の大脳・小脳の萎縮、白質病変をきたしうる<sup>36)</sup> (Fig. 3)。傍側脳室の白質病変は若年の症例でも認められ、病初期から認められる所見とされている<sup>37)</sup>。しかし、病初期あるいは脊髄型CTXでは明らかな異常を指摘できない場合もあるため、脳MRIで異常を指摘できないことはCTXを否定する根拠とはなりえない<sup>3)</sup>。MRスペクトロスコピーではN-アセチルアスパラギン酸ピークの低下と乳酸ピークの上昇が報告されており、広範な軸索障害とミトコンドリア機能障害が示唆されている<sup>36)</sup>。

## 病 理

病理学的には大脳、小脳、基底核に神経細胞脱落、血管周囲の泡沫細胞の出現、反応性グリオシス、脱髄病変、lipid crystal cleftなどの所見を呈することが報告されている<sup>38)</sup>。臍黄色腫からの生検でlipid crystal cleftが認められる<sup>39)</sup>。

## 鑑別診断

代表的な症状であるアキレス臍黄色腫をきたす鑑別診断として家族性高コレステロール血症、シトステロール血症が挙げられる<sup>40)</sup>。前者はLDL受容体遺伝子異常によりLDLコレステロールが高値を示す。後者は植物ステロールの蓄積により黄色腫、若年性冠動脈疾患を引き起こす。常染色体劣性遺伝性疾患であり、ABCG5遺伝子、ABCG8遺伝子が責任遺伝子として同定されている。神経症状や下痢はCTXの重要な特徴であり家族性高コレステロール血症、シトステロール血症では認められない。

## 診 断

幼児期の下痢、若年性白内障、黄色腫などの全身症状や、精神発達遅滞・認知症、失調、錐体路障害などの精神・神経症状から本疾患を疑い血清コレステロール値の上昇を確認する。Verripsらは下痢、白内障、黄色腫、神経症状のうち二つ以上を認めればCTXを考慮すべきとしている<sup>13)</sup>。閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症、家族性高コレステロール血症、シトステロール血症といった病態でもコレステロールが上昇しうるため鑑別が必要である。脳MRIにおける特徴的な所見はCTXを支持する所見となりうるが、前述のように明確な異常を指摘できない例もある。病初期の症例や他疾患との鑑別が臨床上一困難である場合にはCYP27A1遺伝子検査により確定診断を行うことが望ましい<sup>8)</sup>。

## 治療と予後

CDCAの補充療法が中心となる(750 mg/日あるいは15 mg/kg/日)。CDCAの長期投与により脳波所見の改善に加えて、認知機能、痙性麻痺、小脳症状、末梢神経障害などの神経症状の改善が期待できることが報告された<sup>41)42)</sup>。その一方

で、精神・神経症状が確立してしまうと、CDCAを投与しても症状の改善は限定的であり、QOLの改善にはつながらない<sup>3)43)</sup>。診断年齢が平均38歳の25症例の解析では治療により神経症状が安定しているのはわずか28%であり、60%の症例は症状の増悪をきたしている<sup>3)</sup>。Yahalomらは治療開始時期の違いが予後を規定することを報告しており、早期診断・早期治療の重要性を示している<sup>44)</sup>。精神・神経症状が発現する前の幼児期よりCDCAを投与することによって発症予防効果も期待できることが報告されている<sup>43)</sup>。CDCAとスタチン製剤との併用療法の有効性も報告されているが、長期的な予後改善効果については明確なエビデンスは確立されていない<sup>45)~48)</sup>。また、併用療法からスタチン製剤単独へ変更することで、コレステロール値の再上昇とともに臨床症状の増悪をきたす報告もされている<sup>46)47)</sup>。

## おわりに

CTXは臨床的に多彩な症状を呈することが特徴である。全身症状や精神・神経症状から本疾患を疑うことが重要である。治療開始時期によりその後のQOLが大きく異なるため早期診断が極めて重要である。治療可能な疾患であるため、CTX症例の同胞については無症状であっても罹患している可能性について積極的に検討すべきである<sup>8)</sup>。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Nie S, Chen G, Cao X, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:179.
- 2) Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* 2006;27:143-149.
- 3) Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* 2011;10:1203-1211.
- 4) Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, et al. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991;266:7779-7783.
- 5) DeBarber AE, Luo J, Star-Weinstock M, et al. A blood test for cerebrotendinous xanthomatosis with potential for disease detection in newborns. *J Lipid Res* 2014;55:146-154.
- 6) Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: possible higher prevalence than previously recognized. *Arch Neurol* 2005;62:1459-1463.
- 7) Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW, et al. Apparent underdiagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab* 2015; 116:298-304.

- 8) Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, et al. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 2014;37:421-429.
- 9) Clayton PT, Verrrips A, Sistermans E, et al. Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 2002;25:501-513.
- 10) Pierre G, Setchell K, Blyth J, et al. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inher Metab Dis* 2008;31:S241-S245.
- 11) van Heijst AF, Wevers RA, Tangerman A, et al. Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Acta Paediatr* 1996;85:932-936.
- 12) Cruysberg JR, Wevers RA, Tolboom JJ. Juvenile cataract associated with chronic diarrhea in pediatric cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:606-607.
- 13) Verrrips A, van Engelen BG, Wevers RA, et al. Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Neurol* 2000;57:520-524.
- 14) Abe R, Sekijima Y, Kinoshita T, et al. Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion. *J Spinal Cord Med Advance Publication*, 2015; <http://doi.org/10.1179/1079026815Z.000000000409>.
- 15) Valdivielso P, Calandra S, Duran JC, et al. Coronary heart disease in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Intern Med* 2004;255:680-683.
- 16) Kuriyama M, Fujiyama J, Yoshidome H et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical and biochemical study of 8 patients and review of the literature. *J Neurol Sci* 1991;102:225-322.
- 17) Martini G, Mignarri A, Ruvio M, et al. Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif Tissue Int* 2013;92:282-286.
- 18) Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry* 2013;3:e302.
- 19) Verrrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, et al. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999;122:1589-1595.
- 20) Yanagihashi M, Kano O, Terashima T, et al. Late-onset spinal form xanthomatosis without brain lesion: a case report. *BMC Neurol* 2016;16:21.
- 21) Nicholls Z, Hobson E, Martindale J, et al. Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol* 2015;15:280-283.
- 22) Ginanneschi F, Mignarri A, Mondelli M, et al. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid. *J Neurol* 2013;260:268-274.
- 23) Pilo B, de Blas G, Sobrido MJ, et al. Neurophysiological study in cerebrotendinous xanthomatosis. *Muscle Nerve* 2011;43:531-536.
- 24) Verrrips A, van Engelen BG, ter Laak H, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. Controversies about nerve and muscle: observations in ten patients. *Neuromuscul Disord* 2000;10:407-414.
- 25) Wang Z, Yuan Y, Zhang W, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis with a compound heterozygote mutation and severe polyneuropathy. *Neuropathology* 2007;27:62-66.
- 26) 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.
- 27) 松室健士, 高橋兼久, 松本秀也ら. 痙攣発作を合併した cerebrotendinous xanthomatosis. *臨床神経* 1990;30:207-209.
- 28) Verrrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000;123:908-919.
- 29) Koyama S, Kawanami T, Tanji H, et al. A case of cerebrotendinous xanthomatosis presenting with epilepsy as an initial symptom with a novel V413D mutation in the CYP27A1 gene. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:1021-1023.
- 30) Arlazoroff A, Roitberg B, Werber E, et al. Epileptic seizure as a presenting symptom of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsia* 1991;32:657-661.
- 31) Wakamatsu N, Hayashi M, Kawai H, et al. Mutations producing premature termination of translation and an amino acid substitution in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis associated with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:195-198.
- 32) Dotti MT, Federico A, Garuti R, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis with predominant parkinsonian syndrome: further confirmation of the clinical heterogeneity. *Mov Disord* 2000;15:1017-1019.
- 33) Yoshinaga T, Sekijima Y, Koyama S, et al. Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 gene. *Intern Med* 2014;53:2725-2729.
- 34) Su CS, Chang WN, Huang SH, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism: clinical characteristics and neuroimaging findings. *Mov Disord* 2010; 25:452-458.
- 35) Mignarri A, Falcini M, Vella A, et al. Parkinsonism as neurological presentation of late-onset cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:99-101.
- 36) De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001;124:121-131.
- 37) Barkhof F, Verrrips A, Wesseling P, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* 2000;217: 869-876.
- 38) Pilo de la Fuente B, Ruiz I, Lopez de Munain A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: neuropathological findings. *J Neurol* 2008;255:839-842.
- 39) Tian D, Zhang ZQ. 2 Novel deletions of the sterol 27-hydroxylase gene in a Chinese family with cerebrotendinous xanthomatosis. *BMC Neurol* 2011;11:130.
- 40) Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol* 2002;59:527-529.
- 41) Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N*

- Engl J Med 1984;311:1649-1652.
- 42) van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, et al. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* 1998;157:313-316.
- 43) Berginer VM, Gross B, Morad K, et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics* 2009;123:143-147.
- 44) Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:78-83.
- 45) Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *J Neurol Sci* 1994;125: 22-28.
- 46) Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, et al. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1991;40:741-746.
- 47) Luyckx E, Eyskens F, Simons A, et al. Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:9-11.
- 48) Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999;48: 233-238.

### Abstract

#### Pathophysiology of cerebrotendinous xanthomatosis

Shingo Koyama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Takeo Kato, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology, and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is a rare autosomal-recessive lipid storage disease caused by mutations in the *CYP27A1* gene, which lead to deficiency of the mitochondrial enzyme, sterol 27-hydroxylase, resulting in the accumulation of cholestanol in the serum and many affected lesions. To date, more than 50 different *CYP27A1* mutations, including missense mutations, frameshifts, and splice site mutations, have been reported worldwide in patients with CTX. Clinical presentation is characterized by neonatal jaundice or cholestasis, refractory diarrhea, juvenile cataracts, tendon xanthomas, osteoporosis, coronary heart disease, and progressive neuropsychiatric disturbances; however, combinations of symptoms vary from patient to patient. Neuropsychiatric abnormalities include mental retardation or dementia, psychiatric symptoms, cerebellar signs, pyramidal signs, progressive myelopathy, peripheral neuropathy, extrapyramidal manifestations, and seizures. Replacement treatment with chenodeoxycholic acid in the early stage of the disease has been reported to improve or even prevent clinical symptoms of CTX. After significant neurological pathology is established, the effect of the treatment is limited and the deterioration of clinical manifestations may continue; therefore, early diagnosis of CTX is crucial.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:821-826)

**Key words:** cerebrotendinous xanthomatosis, cholestanol, chenodeoxycholic acid, *CYP27A1*