

Tidig diagnos och behandling med gallsyra avgörande vid cerebrotendinös xantomatos

Cerebrotendinös xantomatos är en autosomalt recessiv lipidinlagringssjukdom med uppkomst av xantom i senor och hjärna [1]. Sjukdomen är extremt ovanlig men anses vara underdiagnostiserad i de flesta länder [2]. Såvitt vi känner till har bara ett 10-tal fall diagnostiserats i hela Skandinavien de senaste 30 åren.

Kliniska symtom

Den kliniska bilden vid cerebrotendinös xantomatos är heterogen; i några fall är symtomen relativt lindriga och uppträder först sent i livet. Vanligast är att patienten får diagnosen först i 35-årsåldern med en symptomdebut cirka 15 år tidigare [3].

De viktigaste kliniska symtomen är följande [4]:

1. Senxantom, särskilt i akillessenorna (cirka 80 procent av patienterna).
2. Tidig katarakt på grund av kolestanolinlagringar i linsen (cirka 80 procent av patienterna).
3. Kognitiv nedsättning (cirka 75 procent av patienterna).
4. Psykiska symtom (cirka 50 procent av patienterna).
5. Ataxi (cirka 50 procent av patienterna).
6. Motorneuronpåverkan med svaghet och spasticitet.
7. Kronisk diarré.
8. Osteoporos och osteomalaci.
9. I neonatalperioden utvecklar patienter med cerebrotendinös xantomatos ibland en kolestas som kan vara livshotande [5, 6].

Biokemi

Sjukdomen beror på en eller flera mutationer i genen kodande för cytokrom P 450-enzymet sterol 27-hydroxylas, CYP27A1 [7, 8]. Ett 50-tal mutationer har beskrivits [9].

Enzymet CYP27A1 katalyserar ett viktigt steg vid bildning av gallsyror i levern. Om detta steg bortfaller minskar bildningen av gallsyror, framför allt den gallsyra som har störst betydelse för den normala negativa feedbackregleringen av gallsyrasyntesen: kenodeoxicholsyra. Det hastighetsreglerande enzymet i denna syntes är kolesterol-7-alfa-hydroxylas, CYP7A1.

Gösta Eggertsen, professor, överläkare, klinisk kemi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Andreas Puschmann, docent, överläkare, VO neurologi och rehabiliteringsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund

Sara Hall, med dr, överläkare, VE minnessjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Anna-Karin Wärme, överläkare, neurologmottagningen; medicinkliniken

Ole Kvorning, överläkare, radiologiska kliniken; de båda sistnämnda Mälarsjukhuset, Eskilstuna

Maria Olin, biomedicinsk analytiker, klinisk kemi

Mats Eriksson, professor, överläkare, medicinkliniken

Ingemar Björkhem, senior professor, klinisk kemi; de tre sistnämnda Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

● Ingemar.bjorkhem@ki.se

Aktiviteten av detta enzym hämmas av återflödet av gallsyror, särskilt kenodeoxicholsyra, från tarmen till levern (Figur 1, övre bilden). Om bildningen av kenodeoxicholsyra minskar, som vid cerebrotendinös xantomatos, uppregleras CYP7A1 och man får en ökad ackumulering av intermediärer i gallsyrbildningen (Figur 1, undre bilden). En av dessa intermediärer, benämnd C4, omvandlas då till kolestanol. Hos patienter med cerebrotendinös xantomatos är produktionen av kolestanol kraftigt ökad och ger bildning av xantom. Dessa xantom uppstår särskilt i akillessenorna och hjärnan, framför allt i cerebellum.

Laboratorieanalyser

- Förhöjd plasmanivå av kolestanol.
- Förutom mutationsanalys (se nedan) är den mest specifika analysen bestämning av oxisteroler med gaskromatografi-masspektrometri [4]. Nivån av 27-hydroxikolesterol är markant sänkt hos patienter med cerebrotendinös xantomatos.
- Vid obehandlad cerebrotendinös xantomatos är plasmanivåerna av 7-alfa-hydroxikolesterol och C4 markant förhöjda.
- Genetisk analys med identifiering av mutationen i CYP27A1.

Datortomografi och MRT

Magnetisk resonanstomografi, MRT, kan visa inlagringar i cerebellum kombinerat med cerebellär atrofi och bilaterala lesioner i nucleus dentatus. Hyperintensiva förändringar på platsen för nucleus dentatus är karakteristiska fynd (Figur 2). Volymen av både grå och vit substans kan vara reducerad vid cerebrotendinös xantomatos [3].

Behandling

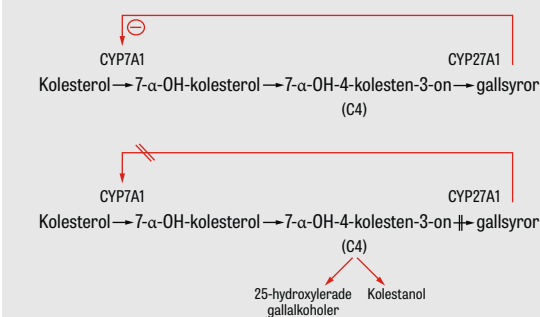
Cerebrotendinös xantomatos är en sjukdom med gallsyrabrist, och det är logiskt att behandlingen är substitution med gallsyra. Kenodeoxicholsyra har störst kapacitet att hämma CYP7A1 och behandling med denna gallsyra är vanligast.

Om behandlingen sätts in tidigt kan man räkna med att patienten slipper kliniska symtom. Om behandlingen sätts in på ett sent stadium med redan

HUVUDBUDSKAP

- Cerebrotendinös xantomatos är en sällsynt metabolsjukdom med en mutation i genen som kodar för sterol-27-hydroxylas, som är ett viktigt enzym i gallsyrasyntesen.
- Som konsekvens av mutationen minskar syntesen av gallsyror. Ansamling av intermediärer i denna syntes ger ökad bildning av kolestanol som tillsammans med kolesterol bildar xantom i hjärna och senor.
- Patienternas symtom inkluderar katarakt, diarré, ataxi, mental retardation och psykiska symtom.
- Tidig diagnos och behandling med gallsyra förhindrar de allvarliga symtomen.
- Vi beskriver två nydiagnostiserade patienter som visar att denna sjukdom bör övervägas när det gäller oklara fall inom flera olika specialiteter.

FIGUR 1. Biokemin vid cerebrotendinös xantomatos



► Övre bilden visar det normala förhållandet där gallsyrorna som bildas i levern och utsöndras till tarmen sedan återresorberas och via portblodet når levern och hämmar det hastighetsreglerande enzymet kolesterol-7-alfa-hydroxylas, CYP7A1 (negativ feedback-reglering). Om bildningen av gallsyror minskar på grund av defekt CYP7A1 minskar hämningen av CYP7A1 och man får en kraftig ökning av produktionen av 7-alfa-hydroxikolesterol och 7-alfa-hydroxi-4-kolesten-3-on (C4) (undre bilden). Den senare föreningen kan metaboliseras till 25-hydroxylerade gallalkoholer och kolestanol. Under normala förhållanden bildas mycket litet av dessa föreningar.

etablerade neurologiska symtom leder den sällan till påtagliga förbättringar.

FALLBESKRIVNINGAR

Vi beskriver här två svenska patienter med cerebrotendinös xantomatos.

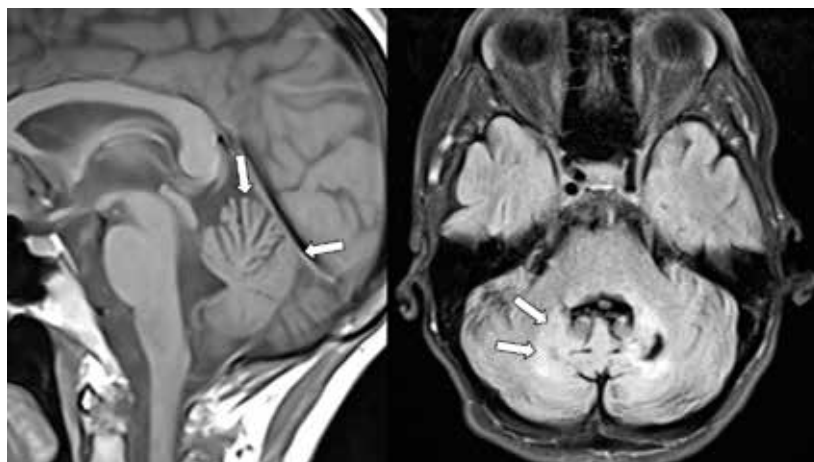
Fall 1

Det första fallet rör en kvinna i 40-årsåldern med normal psykomotorisk utveckling som barn, men som i vuxen ålder fick diagnosen »lindrig utvecklingsstörning«. Kvinnan uppgav att hon alltid varit »lös i magen«. Hon fick tidigt katarakt och gjorde en bilateral kataraktoperation redan i 10-årsåldern. Hon var även drabbad av ångest- och tvångssyndrom som behandlades med SSRI-preparat. De senaste 3 åren hade hon haft tilltagande balanssvårigheter, bredspårig gång och ataktiskt tal, och vid en neurologisk utredning konstaterades ataxi i både övre och nedre extremitet med vänstersidig övervikt. Senreflexerna var livliga, men Babinski negativ. Tydligt uppdrivna akillesenor noterades (Figur 3). MRT visade måttlig cerebellär atrofi samt hyperintensiva signalförändringar bilateralt i nucleus dentatus och nucleus olivarius inferior. Man utförde också en bendensitometri som visade gränsvärde för osteopeni och benskörhet.

En analys av plasma visade normala nivåer av kolesterol (5,9 mmol/l) men kraftigt ökade nivåer av kolestanol. Oxisterolanalys visade sänkta nivåer av 27-hydroxikolesterol (4 ng/ml, normalt > 83 ng/ml). Nivån av 7-alfa-hydroxikolesterol var kraftigt förhöjd (6 200 ng/ml, normalt < 250 ng/ml).

En mutationsanalys visade en homozygot missense-mutation i exon 3 i CYP7A1-genen (c.646G>C, p.Ala216Pro). Denna patogena mutation har beskrivits tidigare [2].

Patienten behandlades med peroral kenodeoxicholsyra (250 mg 1 × 3). Efter behandling i 3 månader normaliserades nivån av 7-alfa-hydroxikolesterol till 42



Figur 2. MRT som visar lillhjärnsatrofi (vänster) och karakteristiska hyperintensiva förändringar av nucleus dentatus bilateralt (höger) (patient 1).



Figur 3. Senxantom hos patient 1.

ng/ml. Efter 7 månaders behandling hade varken patient eller anhörig noterat någon säker förändring av tillståndet men vid undersökning med ataxiskattningsskalan SARA [10] kunde en lätt förändring iakttagas.

Fall 2

En man i 45-årsåldern remitteras till neurolog för bedömning av progredierande neurologiska symtom. Han hade då haft kontakt med psykiatrisk öppenvård i 15 år och fått en autismspektrumdiagnos. 2012 och 2013 opererades ett öga i taget för katarakt. 2014 utredes han på minnesmottagning på grund av viss kognitiv försämring. Man noterade dysartri och påverkan på finmotorik och koordination. 2015 ådrog han sig en underbensfraktur och man konstaterade då osteoporos. Vid nybesök på neurologmottagningen 2016 har de neurologiska symtomen progredierat med en generell ataxi och påverkan på kortikospinala banor med reflexstegring, positiv Babinski och cirkumduktion av höger ben vid gång samt dysfagi och viktneidgång. Det fanns inga tydliga xantom i sträcksenorna.

En MRT av hjärnan visade jämfört med tidigare undersökning progredierande cerebral och cerebellär atrofi, bilaterala förändringar kring nucleus dentatus i cerebellum och signalförändringar i pyramidbanan. Fyndet var förenliga med cerebrotendinös xantomatos och resulterade i analys av oxisteroler. Som förväntat hade patienten kraftigt sänkt plasmanivå

av 27-hydroxikolesterol (6 ng/ml, normalt > 83 ng/ml). Nivån 7-alfa-hydroxikolesterol var kraftigt förhöjd till 7164 ng/ml (normalt < 250 ng/ml). Även C4-nivån var kraftigt förhöjd.

En mutationsanalys visade heterozygoti för en deletion på 8 baser i exon 8 samt heterozygoti för samma missense-mutation i exon 3 som hittades hos patient 1.

Patienten behandlades med kenodeoxicholsyra 250 mg 1 × 3 vilket resulterade i normalisering av C4-nivån. Kliniskt märkte man också viss förbättring med mindre dysartri, bättre balans, mindre hjälpbehov och viktuppgång. Tyvärr fortsatte sväljfunktionen att försämrans och mannen har nu fått en PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi) för nutrition.

DISKUSSION

De två beskrivna patienterna följer ett mönster som ofta återkommer i publicerade fall med diagnos först i 40-årsåldern trots symtom som kommit väsentligt tidigare. Tyvärr erhålles diagnosen då oftast efter debut av allvarliga neurologiska eller psykiska symtom. Behandlingseffekten av kenodeoxicholsyra är tyvärr

begränsad i dessa fall. Om xantombildning i akilles-senan är den primära anledningen till att patienten uppsöker sjukvården är chanserna större att diagnosen kan ställas innan de allvarliga neurologiska förändringarna inträffar. En av de ovanstående patienterna tillhör dock den mindre grupp av patienter med cerebrotendinös xantomatos (cirka 20 procent) som inte utvecklar senxantom.

Patienter med senxantom i kombination med normala eller bara lätt förhöjda kolesterolnivåer bör alltid utredas med misstanke på cerebrotendinös xantomatos. Vinsten med tidig upptäckt och behandling kan knappast överskattas vad gäller denna behandlingsbara sjukdom.

Förutom senxantom är katarakt en möjlig inkörsport till tidig diagnos och behandling. Båda de beskrivna patienterna var opererade för katarakt – en av dem redan i 10-årsåldern. Upptäckt av katarakt vid tidig ålder bör alltid leda tanken till cerebrotendinös xantomatos. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:E9YY

REFERENSER

1. Björkhem I, Hansson M. Cerebrotendinous xanthomatosis: an inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396(1):46-9.
2. Appadural 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(4):298-304.
3. 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.
4. Mignarri A, Magni A, DelPuppo M, et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(1):75-83.
5. Clayton PT, Verrisp 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(6):501-13.
6. Von Bahr S, Björkhem I, Van't Hooft, F et al. Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(4):481-6.
7. Oftebro H, Björkhem I, Skrede S, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a defect in mitochondrial 26-hydroxylation required for normal biosynthesis of cholic acid. *J Clin Invest*. 1980;65(6):1418-30.
8. 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(12):7779-83.
9. 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(2):143-9.
10. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006;66(11):1717-20.