

Premium Selection

StudienÜbersicht

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)

Aktuelle Informationen zu einer seltenen
hereditären Stoffwechselkrankheit

Reprint
Publications



Einleitung

Die cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Durch den genetisch bedingten Mangel an Sterol-27-Hydroxylase, einem Enzym des Gallensäuresyntheseweges, kommt es bei den Betroffenen zu einer reduzierten Bildung von Chenodesoxycholsäure (CDCA) und einer vermehrten Synthese von Cholestanol. Letzteres lagert sich zusammen mit Cholesterin in verschiedenen Körpergeweben ab und führt dort zu progredienten degenerativen Veränderungen. Eine CTX ruft somit nicht nur belastende Symptome wie chronische Diarrhoe, Katarakt, multiple Xanthome, beschleunigte Arteriosklerose und zunehmende, teils schwere neurologische Krankheitserscheinungen hervor, sondern schränkt auch die Lebenserwartung der Patienten deutlich ein.

Die CTX ist durch orale Substitution von CDCA – beginnend möglichst bald nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome – einfach und wirksam behandelbar. Dies setzt allerdings eine frühzeitige Diagnosestellung voraus, was in der Praxis aber oft nicht der Fall ist. Denn die Krankheit beginnt schleichend – meist in Kindheit und Adoleszenz –

und kann mit unspezifischen Symptomen einhergehen, die auch bei anderen, sehr viel häufigeren Krankheitsbildern auftreten. Vor allem wenn das Leitsymptom „Sehnenxanthome“ anfangs fehlt, kann eine CTX bei vorherrschender neuropsychologischer Symptomatik als multiple Sklerose, periphere Neuropathie oder mentale Retardierung fehlgedeutet werden.¹

Obgleich die Diagnose einer CTX durch die Bestimmung des Cholestanolspiegels im Blut, ergänzt durch eine molekulargenetische Analyse, relativ einfach möglich ist, wird eine CTX oft erst im Erwachsenenalter, zumeist im 4. Lebensjahrzehnt, diagnostiziert.² Leider ist davon auszugehen, dass die meisten Fälle überhaupt nicht erkannt werden. Denn einer geschätzten Inzidenz, die je nach Weltregion zwischen 1:263.222 und 1:36.072 liegt,³ stehen lediglich einige Hundert publizierte Fälle von CTX gegenüber.

Um dieser Problematik entgegenzutreten und damit den Patienten die erforderliche Behandlung mit CDCA nicht vorzuenthalten, ist vor allem bei den Kinder- und Jugendärzten eine besondere Sensibilität für diese hereditäre Erkrankung gefragt.

¹ Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inherit Metab Dis* 2017;40:771–81

² Mignarri A et al. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:421–9

³ Appadurai V et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab* 2015;116:298–304

Inhaltsverzeichnis

Mit der vorliegenden Premium Selection soll das Bewusstsein für die Erkrankung gefördert werden. Hier gibt zunächst Robert D. Steiner von der University of Wisconsin School of Medicine and Public Health in Madison, Wisconsin, einen ausführlichen Überblick zur Krankheit mitsamt Pathogenese, Klinik und Diagnostik. Die Arbeit einer israelischen Forschungsgruppe um Vladimir M. Berginer vergleicht nach Art einer Fall-Kontrollstudie bei vier Patienten einer Drusen-Familie einen frühen Therapiebeginn im asymptomatischen Stadium mit einem späten Therapiebeginn bei bereits bestehender Krankheitssymptomatik. Die Religionsgemeinschaft der Drusen stellt eine besondere Risikogruppe für CTX dar, möglicherweise (mit)bedingt durch die häufigen Ehen zwischen Verwandten. Schließlich stellen Claudia B. Catarino und Mitarbeiter von der Ludwig-Maximilians-Universität in München zwei weitere CTX-Patienten vor; die Autoren kommen zu dem ermutigenden Fazit, dass sich durch eine Therapie mit CDCA selbst bei spätem Beginn im dritten Lebensjahrzehnt noch deutliche Besserungen erzielen lassen.

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX): Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie

Steiner RD,
Medscape 2017

4

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX): Gute Prognose bei frühzeitiger Diagnose und Therapie

Berginer VM et al.,
Pediatrics 2009;123:143–7

8

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX): Reversion zerebraler MRT-Anomalien unter Behandlung einer CTX nach später Diagnosestellung

Catarino CB et al.,
J Neurol 2018;265:388–93

11

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX):

Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie

Steiner RD

Einleitung

Der cerebrotendinösen Xanthomatose (CTX) liegt eine genetische Störung des Cholesterin- und Gallensäurestoffwechsels zugrunde, die mit einem progredienten systemischen und neurologischen Krankheitsverlauf einhergeht. Unbehandelt versterben die Patienten zumeist im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Mit der Gallensäure Chenodesoxycholsäure (CDCA) steht jedoch eine wirksame Therapie zur Verfügung, die vor allem bei frühzeitigem Einsatz den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann.

Genetik und Pathophysiologie

- Die CTX ist eine Erkrankung mit autosomal-rezessivem Erbgang. Die Inzidenz ist dabei geschlechtsunabhängig. Für die Krankheit verantwortlich sind Mutationen des *CYP27A1*-Gens (Chromosomenregion 2q33-qter) im Bereich der Exons 1–8. Inzwischen sind mehr als 50 verschiedene Mutationen bekannt. Bei den meisten Patienten sind beide Allele betroffen. Es besteht keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation.
- Die Genmutation führt zur Bildung einer in ihrer Funktion beeinträchtigten Sterol-27-Hydroxylase in den Mitochondrien. Dieses Enzym ist von zentraler Bedeutung für die Synthese der Gallensäuren aus Cholesterin. Bei seinem Ausfall können die Endprodukte dieses Stoffwechselweges – insbesondere CDCA und Cholsäure – nicht mehr gebildet werden. Dadurch entfällt auch die Feedback-Hemmwirkung von CDCA auf das geschwindigkeitslimitierende Enzym des Gallensäuresyntheseweges, die Cholesterin-

7 α -Hydroxylase. Die Aktivität dieses Enzyms wird gesteigert und führt zur vermehrten Bildung von Cholestanol aus dem Intermediärprodukt 7 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on.

- Cholesterin und Cholestanol reichern sich bei CTX-Patienten in verschiedenen Körpergeweben wie Gehirn und Rückenmark, Muskeln inkl. Herzmuskel, Sehnen, Blutgefäßen und Augen an. Dort kommt es zu degenerativen Prozessen, die die Funktion der betroffenen Organe und Gewebe bei ausbleibender Therapie fortschreitend beeinträchtigen.

Epidemiologie

- Weltweit wurden bislang mehr als 300 Fälle von CTX diagnostiziert. Die Prävalenz wird allerdings in der europäischen Bevölkerung auf 1:50 000 geschätzt, sodass von weitaus höheren Fallzahlen auszugehen ist. Eine große Zahl Betroffener bleibt somit undiagnostiziert und unbehandelt.
- In bestimmten Bevölkerungsgruppen ist die CTX-Prävalenz deutlich erhöht (z. B. 1:440 bei den Drusen in Israel, möglicherweise bedingt durch eine hohe Blutsverwandtschaft innerhalb dieser Population).
- Unbehandelte CTX-Patienten haben eine verminderte Lebenserwartung. Manche Betroffene versterben bereits im Säuglings- und Kleinkindalter, doch die Mortalitätsspitze liegt zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt.

Klinik

- Die Krankheit kann in jedem Alter manifest werden, unmittelbar nach der Geburt bis jenseits des 50. Lebensjahres. Unbehandelt nimmt die Krankheit im Allgemeinen einen progredienten Verlauf.
- Die klinische Diagnostik stützt sich auf vier Kriterien:
 - Anhaltende Diarrhoe
 - Präsenile Katarakt
 - Tendinöse Xanthome
 - Neurologische Symptome
- Liegen zwei dieser Kriterien vor, ist eine genetische Diagnostik sinnvoll. Da die CTX behandelbar ist, scheint die diagnostische Abklärung aber auch schon bei einem einzigen Symptom vertretbar.

Häufige Befunde

- Eine **chronische Diarrhoe** tritt typischerweise schon in den ersten Lebensjahren auf und bleibt bei unbehandelten Patienten bis ins Erwachsenenalter bestehen. Auch eine neonatale/infantile **Cholestase** kann diagnoseweisend sein.
- Die **ophthalmologische Symptomatik** setzt oft zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr ein. Charakteristisch ist die Ausbildung einer bilateralen Katarakt; diese kann ein Erstsymptom einer CTX sein. Die Trübungen können kortikonukleär, am vorderen Pol oder besonders dicht im hinteren Bereich der Linse entstehen. Häufig liegt auch eine Abblassung der Papille vor. Die Netzhautgefäße altern vorzeitig, und in der Nachbarschaft der Gefäße lagern sich Lipide ab.

- **Xanthome** bilden sich selten vor dem 20. Lebensjahr aus. Betroffen ist in der Regel die Achillessehne, aber auch Patella, Ellbogen, Hände und die Sehnen am Hals können befallen sein. Auch von Xanthomen in Lunge, Gehirn und Knochen wurde berichtet.
- **Neurologische Symptome** entwickeln sich schwerpunktmäßig im dritten Lebensjahrzehnt. Allerdings haben oft schon Kinder und junge Erwachsene eine unterdurchschnittliche Intelligenz – gelegentlich sogar eine schwere geistige Retardierung –, die sich in der dritten Lebensdekade weiter verschlimmert. Neben Intelligenzminderung und Demenz kann es zu extrapyramidalen Symptomen (Dystonie, oromandibuläre Dyskinesie), Spastik, zerebellären Symptomen und Ataxie, früh einsetzendem Morbus Parkinson und peripherer Polyneuropathie kommen. Krampfanfälle sind zwar nicht häufig, können aber Erstsymptom einer CTX sein.
- **Muskuläre Krankheitszeichen** sind eine Facies myopathica (Sphinxgesicht) und allgemeine Muskelschwäche.

Seltenerer Befunde

- Weniger häufig sind schwere **vaskuläre Veränderungen** an Koronargefäßen und Karotiden, granulomatöse **Knochen- und Lungenläsionen**, **Osteopenie und Osteoporose** sowie pathologische Frakturen. Die ossären Granulome treten typischerweise an Femur und Lendenwirbelsäule auf. Auch Kyphosen der Brustwirbelsäule wurden beschrieben.

- Zu den wenigen endokrinologischen Krankheitserscheinungen kann auch eine **Hypothyreose** gehören.

Differenzialdiagnose

- Differenzialdiagnostisch sind folgende Erkrankungen in Betracht zu ziehen:
 - Hypercholesterinämie Typ II
 - Leukodystrophien
 - Morbus Niemann-Pick Typ C
 - andere Störungen der Gallensäuresynthese oder -konjugation
 - andere Hyperlipidämien
 - Sitosterolämie
 - Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
 - Morbus Wolman
 - Xanthome anderer Ursache

Diagnostische Untersuchungen und Befunde

- Typisch für die CTX ist ein **um das 3- bis 15-fache erhöhter Serum- und Plasmaspiegel von Cholestanol** (1,3–15 mg/dl) bei niedrigem bis normalem Cholesterinspiegel. Aufgrund dessen wird gelegentlich ein **erhöhter Cholesterin/Cholestanol-Quotient** als der bessere Krankheitsindikator angesehen. Ein solcher Laborbefund ist bei entsprechender klinischer Symptomatik diagnoseweisend.
- Zur Sicherung der Diagnose werden **weitere Untersuchungen** empfohlen: Bestimmung der Gallensäurevorstufen in Trockenblut (evtl. auch im Rahmen des Neugeborenen Screenings), von Gallenalkoholen im Urin (Massenspektrometrie) und von Cholestanol (erhöht) und

CDCA (erniedrigt) in der Gallenflüssigkeit. **Liquoruntersuchungen** werden nicht routinemäßig durchgeführt.

- Nach der biochemischen Bestätigung der Diagnose ist eine **Mutationsanalyse** empfehlenswert.
- Durch elektrophysiologische Tests (Nervenleitgeschwindigkeit, evozierte Potenziale) und bildgebende Verfahren lassen sich außerdem detaillierte Informationen zum peripheren und zentralen **neurologischen Status** gewinnen. Typische Befunde im MRT und CT des Schädels sind eine diffuse Hirnatrophie und fokale Läsionen (Demyelinisierungsherde, selten Xanthome) in Kleinhirn, Basalganglien und Großhirn. Ein charakteristischer MRT-Befund ist ferner eine T2-Hyperintensität im Nucleus dentatus, aber auch in anderen Hirnregionen. Hyperintensitäten wurden auch im Rückenmark beschrieben. Mittels MRT lassen sich anhand einer Sehnenverdickung auch tendinöse Xanthome nachweisen.
- Eine **pränatale Diagnostik** ist nur angezeigt, wenn ein Familienmitglied an CTX erkrankt ist. Im Rahmen des Neugeborenen Screenings wird in Deutschland derzeit nicht routinemäßig auf CTX getestet.
- Charakteristische **histologische Veränderungen** lassen sich in verschiedenen Strukturen des Gehirns (Xanthome und Granulome), an peripheren Nerven (Zwiebelschalenformationen), in Muskeln (Atrophie und pyknotische Zellkerne)

und in der Leber (amorphe und kristalloide Pigmenteinlagerungen im glatten endoplasmatischen Retikulum) finden. In Xanthomen sind doppelbrechende Kristalle erkennbar, die von Riesenzellen mit schaumartigem Zytoplasma umgeben sind.

Krankheitsmanagement

- Der Behandlungserfolg bei CTX hängt von einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung ab. In die Behandlung sollten in Abhängigkeit vom Krankheitsbild Spezialisten verschiedener Fachdisziplinen eingebunden werden.
- Eine bestehende Katarakt ist ggf. chirurgisch zu behandeln, dagegen ist die operative Entfernung von Xanthomen nicht zu empfehlen. Auch eine cholesterinarme Ernährung ist nur von begrenztem Wert und bei kausaler Therapie der Erkrankung auch nicht erforderlich.
- Die Therapie der Wahl besteht in der oralen **Substitution von Chenodesoxycholsäure (CDCA)** (750 mg/Tag oder 10–15 mg/kg/Tag, verteilt auf 3 tägliche Dosen). Als Ergänzung zu CDCA können bei persistierender Hypercholesterinämie HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) verabreicht werden. In seltenen Fällen wurde als Alternative zu CDCA bei Kindern mit CTX die **Cholsäure (CA)** eingesetzt, doch die Belege zur Wirksamkeit dieser Substanz reichen nicht aus, um sie für die klinische Routine empfehlen zu können. Denn die Behandlung mit Cholsäure scheint keinen Einfluss auf die neurologischen Symptome zu haben.

- Die Behandlung mit CDCA kann innerhalb von 4 Monaten zu einer Normalisierung des Gallensäurestoffwechsels und der Cholestanolspiegel führen. In klinischen Studien wurde die Progredienz von Xanthomen und Katarakt verlangsamt oder gestoppt, die neurologischen Krankheitserscheinungen – vor allem auch die Demenz und die zerebralen MRT- und EEG-Veränderungen – sowie die Knochenmineralisierung besserten sich.
- Die CDCA-Substitution hat sich zumeist als sicher erwiesen. In Einzelfällen wurde über eine Hepatotoxizität berichtet, die aber mittels Dosisreduktion beherrschbar war.

Nachsorge

- Ambulante Kontrolluntersuchungen sollten einmal im Jahr erfolgen. Dazu gehören immer eine neurologische und neuropsychologische Befunderhebung sowie die Bestimmung des Cholestanol-Plasmaspiegels, je nach Bedarf auch ein zerebrales MRT, eine Echokardiographie und die Messung der Knochenmineraldichte.
- Unter der Therapie mit CDCA haben die Patienten überwiegend eine normale Lebenserwartung.

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX):

Gute Prognose bei frühzeitiger Diagnose und Therapie

Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, Falik-Zaccai TC

Einleitung

Zu den Frühsymptomen einer cerebrotendinösen Xanthomatose (CTX) gehören eine bereits nach der Geburt oder in den ersten Lebensjahren einsetzende Diarrhoe (gelegentlich auch eine neonatale Cholestase) und die Ausbildung einer Katarakt in Kindesalter oder Adoleszenz. Dem Kinderarzt kommt daher eine Schlüsselrolle bei der Früherkennung dieser seltenen genetischen Erkrankung zu. Die rechtzeitige Diagnosestellung ist somit extrem wichtig, da die CTX durch eine frühzeitige Substitutionstherapie mit Chenodesoxycholsäure (CDCA) gut behandelbar ist.

Um dies zu verdeutlichen, berichten die Autoren der vorliegenden Arbeit über die Behandlungsergebnisse mit CDCA bei 4 Patienten aus einer Drusen-Familie; bei diesen Patienten war die Krankheit unterschiedlich weit fortgeschritten.

Patienten

- Bei den ersten beiden Patienten handelte es sich um Schwestern, die bei Diagnosestellung 2 bzw. 7 Jahre alt waren.
 - Bei dem 2-jährigen Kind (#1) wurde die Diagnose molekulargenetisch und biochemisch im präsymptomatischen Stadium nach einem Familienscreening gestellt (Serumcholestanol 26,9 µg/ml; Normalwert < 6 µg/ml).
 - Bei der älteren Schwester (#2) führten eine chronische Diarrhoe und eine operationsbedürftige Katarakt zur Diagnosestellung; zu diesem Zeitpunkt waren ihr neurologischer Status und ihre psychomotorische Entwicklung aber noch normal (Serumcholestanol 36,2 µg/ml).

– Bei beiden Patientinnen wurde sofort nach Diagnosestellung die Behandlung mit CDCA aufgenommen.

- Die beiden anderen Patienten – Brüder mit einem Alter von 27 bzw. 16 Jahren bei Diagnosestellung – waren Onkel der beschriebenen Schwestern. Beide Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose bei Serumcholestanolwerten von 36,2 bzw. 32,1 µg/ml bereits eine ausgeprägte Krankheitssymptomatik einschließlich schwerer neurologischer Veränderungen:
 - Beim älteren Bruder (#3) bestanden bei Diagnose neben einer bilateralen Katarakt, einem Hohlfuß und Xanthomen der Achillessehne auch eine Demenz, epileptische Anfälle, Pyramiden- und Kleinhirnzeichen. Im CT kamen eine kortikale Atrophie und bilaterale hypodense Areale in der Substantia alba zur Darstellung. Die Behandlung mit CDCA wurde bei diesem Patienten erst sehr viel später, im Alter von 41 Jahren, aufgenommen.
 - Beim jüngeren Bruder (#4) bestanden zum Diagnosezeitpunkt im 16. Lebensjahr eine chronische Diarrhoe, epileptische Anfälle, Hohlfuß, eine bilaterale Katarakt, Pyramiden- und Kleinhirnzeichen sowie im CT eine zerebrale Atrophie. Die Therapie mit CDCA wurde bei diesem Patienten unmittelbar nach Diagnosestellung eingeleitet.

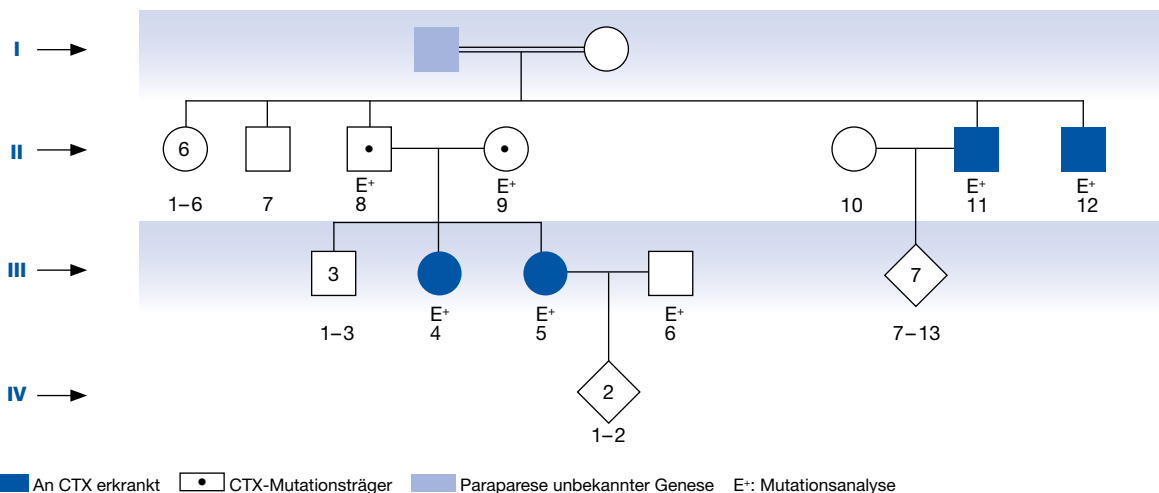


Abbildung 1 Stammbaum einer Drusenfamilie mit 4 an CTX erkrankten Individuen mit der Mutation 355delC

Quelle: Modifiz. Darstellung aus Berginer VM et al., Pediatrics 2009;123:143–7

Genetische Untersuchung

- Alle vier Patienten waren homozygot für die gleiche Mutation 355delC. Die Eltern der betroffenen Schwestern waren für diese Mutation heterozygot. → **Abbildung 1** zeigt den Stammbaum dieser konsanguinen Familie mit vier Erkrankten und weiteren zwei identifizierten Genträgern.

Krankheitsstatus nach 14-jähriger CDCA-Therapie

Patientin #1

- Das Mädchen war im Alter von 16 Jahren, d. h. 14 Jahre nach Beginn der Behandlung mit 750 mg/Tag CDCA, nach wie vor symptomfrei. Ihr Cholestanol-Serumspiegel lag mit 4,3 µg/ml im Normbereich, auch die Befunde von EEG, EMG und Schädel-MRT waren unauffällig, ebenso die Nieren-, Leber- und Lipidwerte. Es gab keine Hinweise auf Lernschwierigkeiten, Xanthome oder eine Katarakt.

Patientin #2

- Im Alter von 21 Jahren war diese Patientin Mutter zweier gesunder Kinder. Trotz suboptimaler Therapiecompliance in den zurückliegenden 14 Jahren – vorgesehen waren 750 mg/Tag CDCA – waren die körperlichen und neurologischen Untersuchungsbefunde unauffällig, ebenso EEG, EMG und Schädel-MRT. Ihr letzter Cholestanol-Serumspiegel war mit 7,7 µg/ml nur leicht erhöht. Bei der Patientin waren niemals weitere Krankheitssymptome wie Xanthome oder motorische Störungen oder sonstige Behinderungen aufgetreten.

Patient #3

- Auch bei diesem Patienten war die Compliance während der 14-jährigen Therapie mit CDCA (regulär 750 mg/Tag) nicht optimal. Zum letzten Untersuchungszeitpunkt mit Mitte 50 hatte er zwar keine körperlichen Beschwerden, war aber arbeitsunfähig bei zunehmender kognitiver

Beeinträchtigung. Die körperliche Untersuchung ergab zahlreiche Auffälligkeiten einschließlich einer Muskelatrophie an den Händen, leichte Muskelschwäche an der unteren Extremität mit einer strumpfförmigen peripheren Neuropathie (mit gestörter Sensibilität für Vibrationen und Nadelstiche), einem Hohlfuß und Xanthomen an der Achillessehne. Die EMG-Befunde entsprachen einer demyelinisierenden motorischen und sensiblen Neuropathie. Die Pyramiden- und Kleinhirnzeichen waren bei den Kontrolluntersuchungen allerdings verschwunden, und der Patient war in der Vergangenheit ohne antiepileptische Behandlung anfallsfrei geblieben. EEG, Serumcholestanol (4,5 µg/ml) und Lipidwerte waren unauffällig.

Patient #4

- Dieser inzwischen 29-jährige Patient war seit seiner Diagnosestellung mit 1.000 mg/Tag CDCA behandelt worden. Seine epileptischen Anfälle waren verschwunden, ebenso die Pyramiden- und Kleinhirnzeichen, EEG und Schädel-MRT waren normal. Zum Untersuchungszeitpunkt arbeitete der Patient nicht, und seine Frau berichtete über aggressives Verhalten. Körperlich auffällig waren eine Muskelatrophie an den Händen und eine leichte Muskelschwäche an der unteren Extremität, eine Reflexminderung, ein Hohlfuß und Achillessehnen-Xanthome. Das EMG ergab eine demyelinisierende und axonale Polyneuropathie. Serumcholestanol (4,9 µg/ml) und Lipidwerte lagen im Normbereich.
- #### **Fazit**
- Die vorliegende Kasuistik an Mitgliedern einer Familie von Drusen – einer ethnischen Gruppe mit deutlich erhöhter CTX-Prävalenz – bot die einzigartige Möglichkeit, den Krankheitsverlauf unter Substitution mit CDCA nach Art einer Fall-Kontrollstudie vergleichend zu analysieren: früher Therapiebeginn im asymptomatischen Stadium vs. später Therapiebeginn bei bereits bestehender Krankheitssymptomatik.
 - Es bestätigten sich die Befunde anderer Untersuchungen, wonach der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit CDCA von entscheidender Bedeutung für den Behandlungserfolg ist: Während sich bei Beginn im asymptomatischen oder frühen symptomatischen Stadium die Ausbildung der typischen Krankheitssymptome der CTX vollständig verhindern lässt und sich die Betroffenen normal entwickeln, kommt es bei Behandlungsbeginn im schweren, fortgeschrittenen Stadium zwar zu Besserungen, aber nicht zur vollständigen Rückbildung der Symptome.
 - Selbst unter der langjährigen Behandlung mit CDCA traten bei keinem der vier Patienten Nebenwirkungen oder Komplikationen auf.
 - Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer frühen Diagnose der CTX durch die Kinderärzte – vor allem anhand von chronischer Diarrhoe und juveniler Katarakt – und die umgehende Behandlung des zugrunde liegenden Stoffwechseldefekts.

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX):

Reversion zerebraler MRT-Anomalien unter Behandlung einer CTX nach später Diagnosestellung

Catarino CB, Vollmar C, Küpper C, Seelos K, Gallenmüller C, Bartkiewicz J, Biskup S, Hörtnagel K, Klopstock T

Einleitung

Je frühzeitiger eine Therapie mit Chenodesoxycholsäure (CDCA) begonnen wird, desto besser sind die Aussichten, die Prognose von Patienten mit cerebrotendinöser Xanthomatose (CTX) nachhaltig zu verbessern. Allerdings kann die Therapie auch bei ungünstigeren Voraussetzungen, d. h. Diagnose im höheren Alter und bei fortgeschrittener Symptomatik, einen positiven Effekt haben. In der vorliegenden Arbeit wurde der Krankheitsverlauf von zwei Patienten aus einer nicht konsanguinen deutschen Familie mit CTX unter Behandlung mit CDCA prospektiv dokumentiert.

Methodik

- Die beiden Patienten wurden vor Therapiebeginn und anschließend alle 6 Monate eingehend untersucht. Dabei lag ein besonderes Augenmerk auf der Identifizierung von Biomarkern des Therapieansprechens in der neurologischen Bildgebung.

Klinisch-neurologische Ausgangsbefunde

Patientin #1

- Die jetzt 30-jährige Patientin hatte seit ihrem 10. Lebensjahr epileptische Anfälle, die erst mit 25 Jahren unter Levetiracetam sistierten. In ihrer Vorgeschichte gab es Lernschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsdefizite, mit 12 Jahren kam eine chronische Diarrhoe hinzu,

später traten Gallensteine auf, mit 27 eine langsam progrediente Steifheit der Beine, mit 28 wurde eine bilaterale Katarakt diagnostiziert. Die neurologische Ausgangsuntersuchung dieser Patientin ergab eine spastische Paraparese mit Schwierigkeiten beim Laufen und Treppensteigen sowie eine leichte Ataxie beim Zehen- und Hackengang.

Patient #2

- Der 27-jährige Bruder der oben beschriebenen Patientin hatte im Alter von 4 Wochen eine intrazerebrale Blutung infolge eines Vitamin-K-Mangels. Ab dem 6. Lebensmonat litt er unter einer therapierefraktären Epilepsie mit verschiedenen Anfallstypen, seit dem 3. Lebensjahr unter chronischer Diarrhoe. Er hatte leichte Lernschwierigkeiten, mit 22 kam eine progrediente Gangstörung hinzu, und mit 26 wurde eine bilaterale Katarakt festgestellt. Die neurologische Ausgangsuntersuchung zeigte eine spastische Paraparese mit einem spastisch-ataxischen Gangbild.

Genetische Untersuchung

- Bei beiden Geschwistern lag eine komplexe (Compound-)Heterozygotie mit pathogenen *CYP27A1*-Mutationen, d. h. c.1183C>T (p.R395C) bzw. c.1184 + 1G>A (p.?), in beiden Allelen vor. Die beiden Elternteile waren jeweils heterozygot für eine dieser Mutationen.

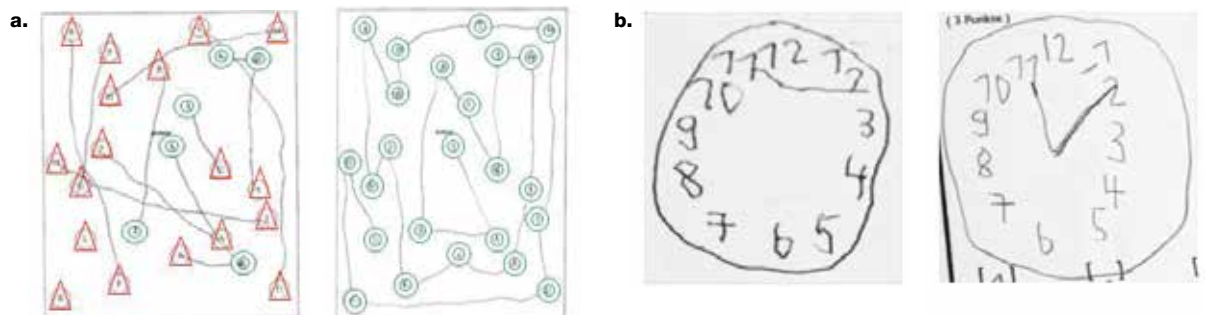


Abbildung 1 Neuropsychologische Testergebnisse des Patienten #2 vor (links) und nach (rechts) 6-monatiger Behandlung mit CDCA im **a.** Trail Making Test (TMT) Teil B und **b.** Uhrentest (Clock-Drawing Task, CDT). Der Patient bewältigte die Aufgaben unter Behandlung mit CDCA schneller und fehlerfrei (ein grüner Kreis im TMT entspricht einem richtigen Ergebnis, ein rotes Dreieck einem falschen Ergebnis).

Quelle: Catarino CB et al., J Neurol 2018;265:388–93. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8711-9>.
Mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

Behandlungsverlauf unter CDCA-Therapie

- In beiden Fällen wurde nach der Diagnosestellung eine Therapie mit täglich 3 x 250 mg CDCA aufgenommen.
- Bereits nach einer Woche sistierten die Durchfälle (vorher 5–6mal täglich). Die Cholestanol-Serumspiegel normalisierten sich innerhalb von 6 bzw. 12 Monaten.
- Bei den Kontrolluntersuchungen war eine zunehmende Besserung der motorischen und kognitiven Fähigkeiten zu erkennen. Schon nach 6 Monaten konnten die Patienten wieder ohne Hilfe laufen und Treppen steigen, das Gangbild besserte sich ebenso wie die neuropsychologischen Testergebnisse. → **Abbildung 1** verdeutlicht am Beispiel von Patient #2 und zwei gängigen Tests (TMT Teil B und CDT) die deutliche Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter Behandlung mit CDCA.

- Aktuell sind beide Patienten seit Beginn der Behandlung bei deutlich reduzierter antiepileptischer Medikation anfallsfrei (#1: Levetiracetam von 1500 auf 1000 mg/Tag; #2: von Dreifach- auf Zweifachmedikation). In den EEGs treten keine interiktalen epileptiformen Entladungen mehr auf, das EEG der Patientin #1 hat sich sogar vollständig normalisiert. Bei ihrem Bruder (#2) besteht weiterhin eine langsame Aktivität im linken Temporalbereich als Folge des neonatalen hämorrhagischen Insults.

In → **Tabelle 1** sind alle klinischen Befunde und Testergebnisse im Behandlungsverlauf zusammengefasst.

Konventionelle MRT

- Das zerebrale 3-Tesla-MRT der Patientin #1 war unauffällig, ohne die krankheitstypischen Veränderungen im Kleinhirn und in der supratentoriellen weißen Substanz. Bei Patient #2 lagen ein linkstemporaler posthämorrhagischer Defekt

Tabelle 1 Ergebnisse der klinischen, neuropsychologischen und biochemischen Untersuchungen beider Patienten vor der Behandlung sowie 6 und 18 Monate nach Beginn der Behandlung mit Chenodesoxycholsäure (CDCA)

	Patientin #1			Patient #2		
	Ausgangswert	6 Monate	18 Monate	Ausgangswert	6 Monate	18 Monate
Cholestanol-Serumspiegel*, %	1,10	0,20	0,18	2,36	0,36	0,21
Diarrhoe	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Körpergewicht, kg	52	60	63	54	64	70
Myoklonische Anfälle	selten	anfallsfrei	anfallsfrei	anfallsfrei	anfallsfrei	anfallsfrei
Generalisierte tonisch-klonische Anfälle	keine in den letzten 5 J.	anfallsfrei	anfallsfrei	3/Jahr	anfallsfrei	anfallsfrei
Antiepileptische Medikation (mg/Tag)	LEV 1500	LEV 1000	LEV 1000	LEV 2000 VPA 800 STM 150	LEV 2000 VPA 800 STM 150	LEV 2000 VPA 800
MoCA	28/30 (N)	26/30 (N)	29/30 (N)	21/30	27/30 (N)	29/30 (N)
Trail Making Test / A, s	26,0	32,5	25,9	59,0	44,0	43,1
Trail Making Test / B, s	> 300	58,0	50,5	>300	67,0	55,5
Gehtest 2 x 8 m, s	13,0	11,0	11,2	42,0**	27,0	21,2
Laufen 2 x 8 m, s	10,0	7,0	6,2	–	–	–
Treppensteigen†, s	–	6,3	6,1	–	15,0	11,6

* Normalbereich 0,08–0,24%; † 5 Stufen auf und ab; ** der Patient ging einmal 8m in 21 s

Abkürzungen: – = Test nicht durchgeführt/Ergebnisse nicht verfügbar, LEV=Levetiracetam, N = Normal, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, STM = Sultiam, VPA = Valproinsäure

Quelle: Modifiziert nach Catarino CB et al. J Neurol 2018;265:388–93

mit umgebender Gliose und in FLAIR-Sequenz weitere leichte Hyperintensitäten vor, die nicht eindeutig der CTX zuzuordnen waren und sich im Behandlungsverlauf auch nicht veränderten.

Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) und Traktographie

- Die Darstellung der Nervenfaserbahnen mittels diffusionsgewichteter MRT zeigte bei Patient #2 vor Behandlungsbeginn eine verringerte Faserdichte vom Kleinhirn ausgehend und entlang der motorischen Bahnen verlaufender Faserbündel. Unter Behandlung mit CDCA war zahlen- und volumenmäßig eine deutliche Zunahme um bis zu 20% der vom gleichen

Kleinhirnquerschnitt ausgehenden Nervenbahnen zu erkennen. Im Bereich von Kleinhirn, Hirnstamm und Kortikospinaltrakt war die Faserdichte innerhalb der Bahnen erhöht.

→ **Abbildung 2A und B** veranschaulichen die positive Entwicklung bei diesem Patienten am Beispiel der vom Kleinhirn ausgehenden Nervenbahnen im lateralen Schnittbild.

- Die quantitative Analyse der FA-Karten¹ ergab vor Behandlungsbeginn bei beiden Patienten in weiten Hirnarealen geringere Werte als bei

¹ FA = fraktionelle Anisotropie als Maß für die gezielte Ausrichtung eines Diffusionsvorgangs; sie ist bei Nervenbahnen auch ein Maß für Faserdichte, Durchmesser der Axonen und deren Myelinisierung (Anm. d. Red.).

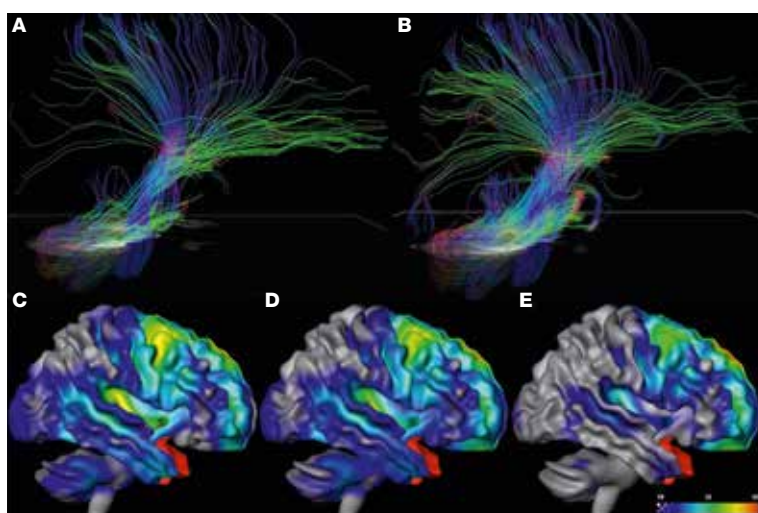


Abbildung 2 A, B DTI-Traktographie mit Ausgangsareal im Kleinhirn (Seitenansicht) bei Patient #2. **A** Die Zahl der Nervenfasern war vor der Behandlung gegenüber gesunden Kontrollen reduziert. **B** Nach 18-monatiger Therapie mit CDCA zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme der vom Kleinhirn ausgehenden Nervenbahnen. Die gleiche Entwicklung war auch bei Patientin #1 nachweisbar, parallel gehend der klinischen Besserung von Koordination, Gang und Kognition.

C-E Quantitative FA-Analyse der rechten Hirnhälfte von Patient #2 (Seitenansicht). Die anfangs bestehenden signifikanten FA-Defizite (**C**) waren bereits nach 6-monatiger Therapie mit CDCA (**D**) gebessert, und vermehrt noch nach 18 Monaten (**E**). Eine ähnliche Entwicklung zeigte Patientin #1.

Quelle: Modifizierte Darstellung aus Catarino CB et al., J Neurol 2018;265:388–93. Mit freundlicher Genehmigung von Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

gesunden Probanden, vor allem im Frontallappen, aber auch im Temporallappen und im Kleinhirn. Unter Behandlung mit CDCA besserten sich die FA-Werte in allen diesen Hirnstrukturen; nach 18 Monaten hatten sich die FA-Werte in etwa der Hälfte der betroffenen Hirnregionen normalisiert, in den übrigen Regionen gebessert. In → **Abbildung 2C bis E** wird diese Entwicklung bei Patient #2 sehr deutlich erkennbar.

Fazit

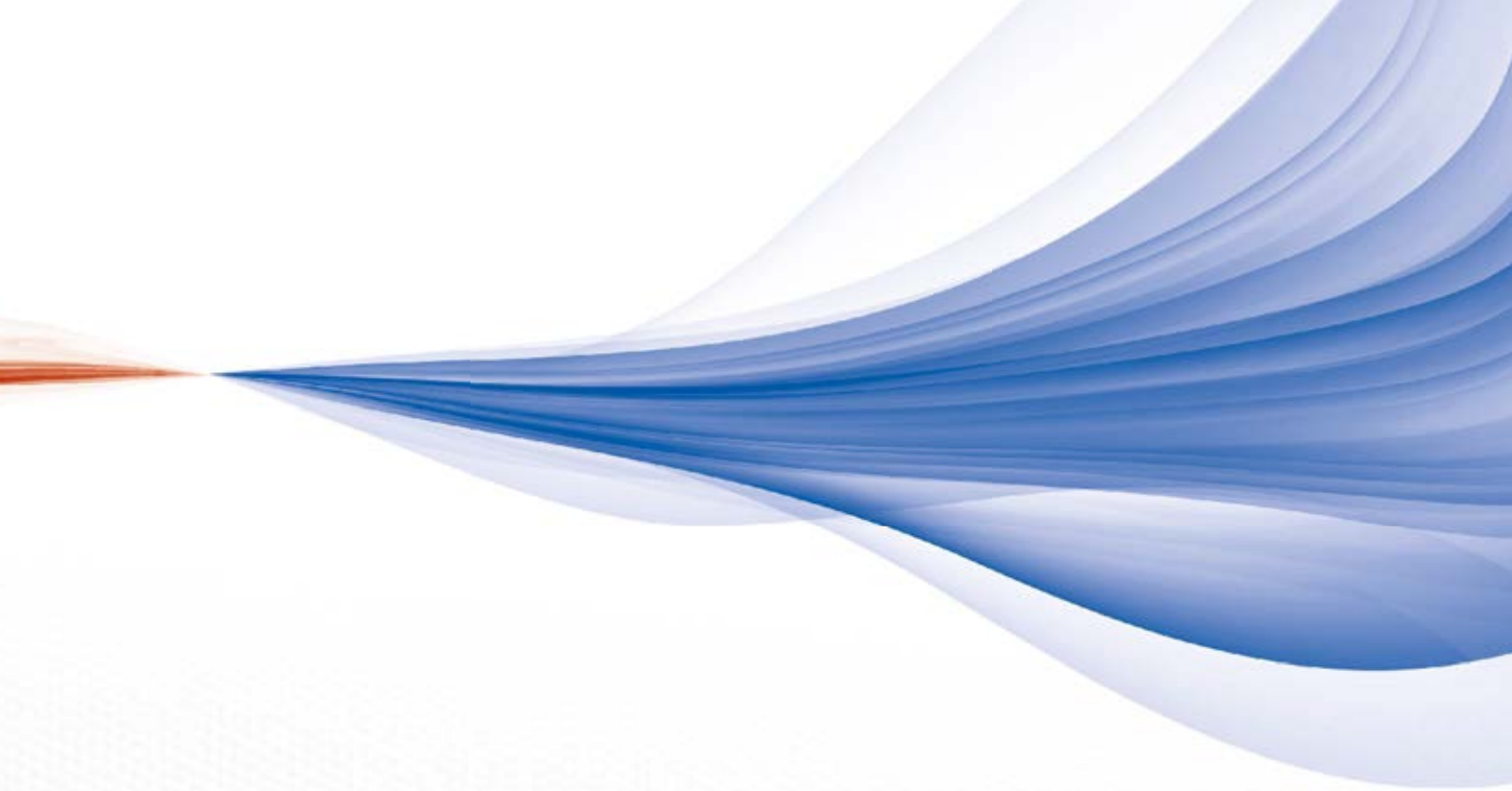
- Die Ergebnisse dieser prospektiven Untersuchung zeigen, dass sich durch die Einleitung einer Substitutionstherapie mit CDCA selbst bei manifester Symptomatik einer CTX bei Patienten im dritten Lebensjahrzehnt noch deutliche klinische, biochemische und neuropsychologische Besserungen erzielen lassen.
- Während anhand konventioneller MRT-Untersuchungen bislang keine Reversibilität struktureller Hirnveränderungen unter Therapie mit CDCA festgestellt werden konnten, besserten sich die mittels DTI-Traktographie nachweisbaren subtilen zerebralen Funktions- und Strukturdefizite im Laufe der Behandlung teilweise deutlich. Dies spricht für die Eignung dieses Verfahrens zur sensitiven, nichtinvasiven Dokumentation eines Therapieansprechens bei CTX-Patienten.
- Die Autoren vermuten, dass durch die Ablagerung von Cholestanol und Cholesterin die Ausrichtung der Nervenfaserbündel gestört wird. Dies würde die reduzierte Faserbündeldichte in der Traktographie und die verringerten FA-Werte bei der Ausgangsuntersuchung erklären. Auch eine Schädigung der Zellmembranen oder axonalen Myelinscheiden durch die metabolischen Veränderungen wäre denkbar.



© 2018 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion oder Wiedergabe dieser Publikation – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.



Premium Selection

Impressum

Reprint Publications GmbH & Co. KG
Seeshaupter Straße 85
82541 Münsing am Starnberger See
Germany
Tel.: +49(0)8801-913149-0
Fax: +49(0)8801-913149-3