

Żółtakowatość ścięgno-mózgowa — opis przypadku

Grzegorz Dalek¹, Jacek Zwiernik¹, Krzysztof Nosek¹, Grzegorz Wasilewski², Andrzej Tutaj¹

¹Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie

²Zakład Radiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie

STRESZCZENIE

Żółtakowatość ścięgno-mózgowa charakteryzuje się tetradą objawów — przewlekłą biegunką, zaćmą, żółtakami ścięgien i postępującą ataksją rdzeniowo-mózdkową. Choroba jest uwarunkowana genetycznie; dochodzi w niej do zaburzenia syntezy kwasów żółciowych i gromadzenia ich prekursorów w tkankach. Objawy neurologiczne występują w czwartej dekadzie życia, postępują i rokują niekorzystnie.

Autorzy przedstawili opis przypadku pacjenta z rozpoznaniem żółtakowatości ścięgno-mózgowej potwierdzonym w badaniu genetycznym, u którego leczenie farmakologicznie spowodowało ustabilizowanie stanu neurologicznego.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (3): 136–141

Słowa kluczowe: żółtakowatość, ataksja rdzeniowo-mózdkowa, otępienie, zaćma, przewlekła biegunka, CYP27A1

Wprowadzenie

Żółtakowatość ścięgno-mózgowa (CTX, *cerebrotendinous xanthomatosis*) jest bardzo rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której w wyniku defektu syntezy cholesterolu dochodzi do odkładania się jego prekursorów w tkankach. Choroba rozpoczyna się już w wieku niemowlęcym przewlekłą biegunką, która stanowi problem przez całe życie. W wieku dziecięcym pojawiają się także kamica pęcherzyka żółciowego

oraz zaćma. W drugiej lub trzeciej dekadzie życia pojawiają się żółtaki — złogi cholesterolu na ścięgnach przyczepiających się do kości długich (najczęściej w okolicy kolan, pięt i łokci). W czwartej dekadzie życia występują objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, pod postacią powoli postępującej ataksji rdzeniowo-mózdkowej, zespołu rzekomoopuszkowego, spastyczności i otępienia. Chorzy umierają unieruchomieni w łóżku w piątej lub szóstej dekadzie życia.

W pracy przedstawiono przypadek pacjenta, u którego pewne rozpoznanie żółtakowatości ścięgno-mózgowej ustalono w 45. roku życia na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań dodatkowych oraz badania genetycznego, które ujawniło pierwszą tego typu mutację genetyczną na świecie.

Wyniki obserwacji prawie 2-letniego okresu leczenia sugerują zahamowanie postępu choroby.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 45 lat został przyjęty do szpitala z powodu postępującego od kilku lat otępienia, dyzartrycznych zaburzeń mowy oraz ataksji.

Przy przyjęciu w badaniu stwierdzono wychudzenie, pochylenie do przodu, twarde guzy deformujące oba ścięgna piętowe i okolice rzeppek (ryc. 1, 2), a w badaniu neurologicznym: dyzartrię, dysfagię, drobnofalisty poziomy oczopląs III stopnia, ataksję, spastyczny niedowład czterokończynowy z wygórowanymi odruchami ścięgnistymi, bez objawu Babińskiego. Chód był spastyczno-ataktyczny. W badaniu z zastosowaniem *Mini Mental State Examination* (MMSE) pacjent uzyskał 18 punktów, co odpowiadało otępieniu średniego stopnia.

W wywiadzie stwierdzono przedłużającą się żółtaczkę noworodków po urodzeniu oraz objawy

Adres do korespondencji: Grzegorz Dalek
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn
tel.: 89 538 62 73

e-mail: gdalek@gmail.com

Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 3, 136–141

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2012 Via Medica

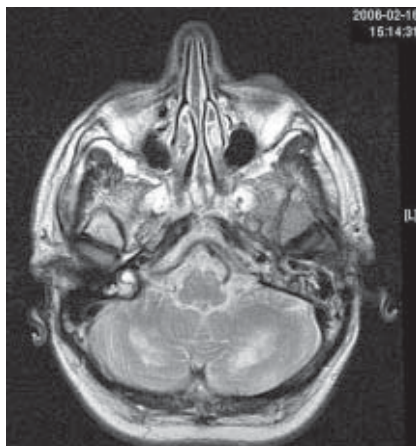


Rycina 1. Żółtaki okolicy rzepki

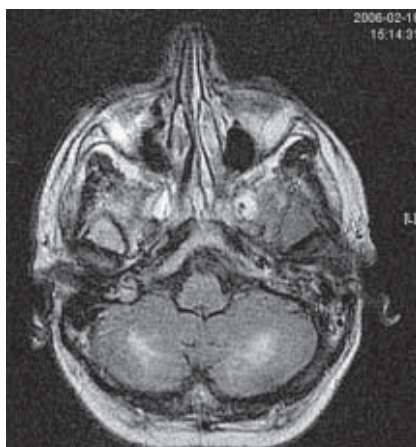


Rycina 2. Żółtaki ścięgna Achillesa

kamicy dróg żółciowych w 7. roku życia. W 25. roku życia rozpoznano u tego chorego obuczną zaciemę przedmiotorebkową. W wieku młodzieńczym pojawiły się u niego zgrubienia na ścięgnach w okolicach ich przyczepów do kości piętowych i kolanowych. W 38. roku życia zgrubienia usunięto chirurgicznie z prawego ścięgna Achillesa i z lewej rzepki oraz ponownie, po 4 latach, ze ścięgna Achillesa. W usuniętych masach badanie histopatologiczne wykazało złogi cholesterolopodobne. Począwszy od 40. roku życia, u chorego pojawiły się problemy z pamięcią, wystąpiły zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi i chodu. Pacjent nie założył rodziny; zdobył średnie wykształcenie. Dolegliwości bardzo szybko uniemożliwiły wykonywanie pracy (sanitariusz w pogotowiu ratunkowym). W badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), wykonanym w 2006 roku, wykazano zaniki podkorowe kresomózgowia oraz zmiany hiperintensywne w istocie białej obu półkul mózdku i pniu mózgu (ryc. 3, 4).



Rycina 3. Badanie wykonane w 2006 roku, obraz T2-zależny: nieprawidłowe ogniska wysokosygnałowe w obu półkulach mózdku



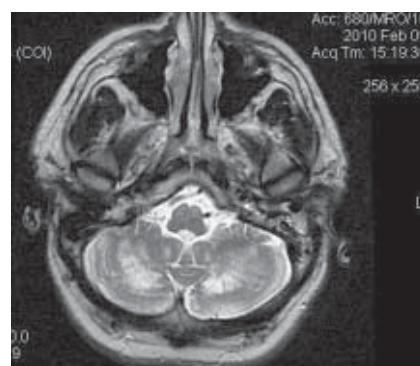
Rycina 4. Badanie wykonane w 2006 roku, obraz w sekwencji FLAIR: wyraźnie separujące się nieprawidłowe obszary w półkulach mózdku

Badania laboratoryjne ujawniły podwyższone stężenie bilirubiny (całkowitej 3,7 mg/dl; bezpośredniej 0,76 mg/dl), prawidłowy lipidogram (stężenie cholesterolu 193 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL [*low-density lipoprotein*] 110 mg/dl, stężenie triglicerydów 165 mg/dl) i transaminazy (stężenie aminotransferazy alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*] 22 U/l, stężenie aminotransferazy asparaginianowej [AspAT, *aspartate aminotransferase*] 15 U/l).

Wynik badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego był prawidłowy. Ponieważ odczyn w surowicy krwi przeciwko *Borellia burgdorferi* były słabo dodatnie, zastosowano kilkutygodniową antybiotykoterapię, która nie spowodowała poprawy. Wyniki innych badań pomocniczych były prawidłowe.



Rycina 5. Badanie wykonane w 2008 roku, obraz T2-zależny: ewolucja ognisk w półkulach mózdzku, artefakty ruchowe obniżają jakość obrazowania



Rycina 6. Kontrolne badanie wykonane w lutym 2010 roku, obraz T2-zależny: wielkość nieprawidłowych obszarów wysokosygnałowych w obu półkulach mózdzku porównywalna z uwidocznionymi w badaniu z 2008 roku

W badaniu MR głowy wykazano rozlane zmiany hiperintensywne w obrazowaniu T2 i FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) w istocie białej obu półkul mózdzku oraz w jądrach podkorowych i konarach mózgu (ryc. 5). Zmiany te były bardziej zaawansowane w porównaniu z badaniem wykonanym 2 lata wcześniej.

Badanie elektromiograficzne (EMG, *electromyography*) wykazało polineuropatię ruchowo-czuciową o typie aksonalno-demielinizacyjnym.

Ustalono wstępne rozpoznanie żółtakowatości ścięgno-mózgowej. Badanie genetyczne przeprowadzono w Centralnym Laboratorium *Centogene* w Rostocku w Niemczech. Zidentyfikowano dwie heterozygotyczne mutacje w genie *CYP27A1* — jedną, która już była opisywana w piśmiennictwie, oraz nową, dotychczas nieopisaną mutacją R127W. Przeprowadzono także badania genetyczne u rodziców, u których potwierdzono obecność wyżej wymienionej mutacji recesywnej.

Po ustaleniu rozpoznania podjęto leczenie simwastatyną w dawce 40 mg/dobę oraz kwasem chenodezoksycholowym (CDCA, *chenodeoxycholic acid*), w dawce 3 razy 250 mg. Po 2 latach leczenia stan neurologiczny i internistyczny pacjenta ustabilizował się.

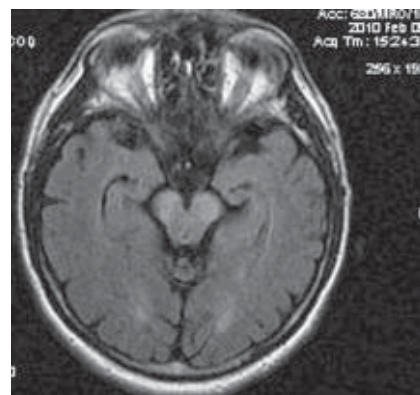
W badaniu MR (ryc. 6–9) nie wykazywano nasilenia zmian. W badaniu MR odcinka szyjnego kręgosłupa uwidoczniono zmiany w obrębie rdzenia kręgowego — pasma podwyższonego sygnału położone w kolumnach bocznych rdzenia kręgowego (ryc. 10).

Omówienie

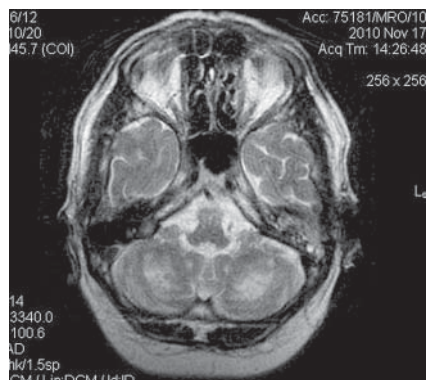
Żółtakowatość ścięgno-mózgowa jest schorzeniem genetycznym o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym i zalicza się ją do chorób spichrze-



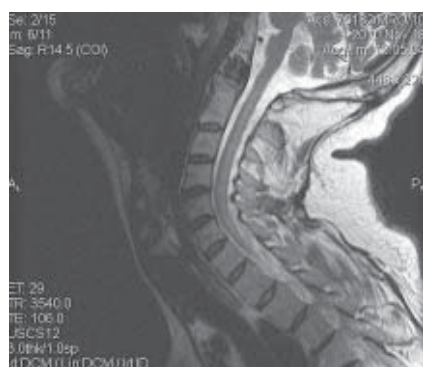
Rycina 7. Badanie wykonane w lutym 2010 roku, obraz w sekwencji FLAIR: ewolucja zmian w półkulach mózdzku w porównaniu z badaniem z 2006 roku



Rycina 8. Nieprawidłowe podwyższenie sygnału w obrębie konarów mózdzku bardzo dobrze widoczne w sekwencji FLAIR (podobne ogniska w tej okolicy były widoczne także we wcześniejszych badaniach).



Rycina 9. Badanie wykonane w listopadzie 2010 roku, obraz T2-zależny: stabilny obraz zmian w półkulach mózdzku



Rycina 10. Badanie wykonane w listopadzie 2010 roku, obraz T2-zależny: nieprawidłowe pasmo podwyższonego sygnału w obrębie odcinka szyjnego rdzenia kręgowego — pierwsze badanie odcinka szyjnego kręgosłupa u pacjenta

niowych. Częstość występowania określa się na 1:50 000. Na świecie opisano dotychczas około 300 przypadków.

Chorobę opisał Van Bogaert w latach 30. XX wieku, natomiast w 1968 roku Menkes odkrył główną spichrzaną substancję — cholestanol. W kolejnych badaniach u chorych ujawniono deficyt kwasu dezoksycholowego w żółci, a także podjęto próby wykorzystania go w leczeniu tego schorzenia.

Żółtakowość ścięgno-mózgowa to choroba metaboliczna, którą cechuje brak enzymu wątrobowego hydroksylazy 27-sterolowej uczestniczącej w szlaku syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu. Powoduje to zmniejszenie produkcji kwasu dezoksycholowego — ważnego składnika prawidłowej żółci, którego obecność hamuje zwrotnie syntezę kwasów żółciowych. Dochodzi do gromadzenia prekursorów żółci, w tym cholestanolu, którego podwyższone stężenie obserwuje się w surowicy

chorych, z równoczesnym brakiem lub niskim stężeniem kwasu dezoksycholowego. Przyczyną braku enzymu jest, wykryta w 1991 roku, mutacja w genie *CYP27A1*.

Gromadzące się cholestanol i inne sterole odkładają się w tkankach, w ścięgnach tworzą charakterystyczne żółtaki, a także zmieniają skład żółci, sprzyjając tworzeniu się kamieni żółciowych. Choroba dotyczy wielu układów, w tym pokarmowego, sercowo-naczyniowego, ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, mięśniowo-szkieletowego oraz narządu wzroku.

Choroba może się ujawnić już w wieku noworodkowym przedłużającą się żółtaczką i/lub zapaleniem wątroby, które mogą mieć przebieg letalny. Przewlekła biegunka pojawia się w wieku niemowlęcym, zazwyczaj trwa całe życie i trudno poddaje się leczeniu.

Zajęcie narządu wzroku obserwuje się u większości pacjentów; łagodna obustronna zaćma, mimo postępującego od pierwszej dekady życia procesu, rzadko doprowadza do pełnej ślepoty. U niektórych chorych istnieją wskazania do leczenia operacyjnego. Dokładne badanie okulistyczne ujawnia również złogi cholesterolowe w błonie naczyniowej oraz cechy przedwczesnej miażdżycy — stwardnienie tętniczek z ich krzyżowaniem się i wybroczyny płomykowate. Żółtaki powiek, bardziej charakterystyczne dla innych ksantomatoz, także są stwierdzane w CTX [1].

Żółtaki pojawiają się w drugiej i trzeciej dekadzie życia i lokalizują w przyczepach ścięgien Achillesa. Można je także znaleźć w rzepkach, stawach łokciowych po stronie wyprostnej, w ścięgnach dłoni i karku. Mogą powodować deformacje oraz ograniczenie ruchomości stawów. Poza ścięgnami żółtaki znajduje się w podścielisku płucnym, w mózgu i kościach. Histologicznie odpowiadają złogom cholesterolopodobnych kryształów z obecnością komórek olbrzymich i piankowatych.

Chociaż objawy neurologiczne pojawiają się po trzeciej dekadzie życia, to szczegółowy wywiad może ujawnić opóźnienie psychoruchowe, które pojawia się już w wieku dziecięcym. W badaniu dominują objawy piramidowe, mózdkowe oraz otępienie. Stwierdza się także zespół rzekomopopuszkowy z dyzartrią i dysfagią. Uszkodzenie kresomózgowia i rdzenia kręgowego powoduje powoli narastający niedowład spastyczny kończyn będący przyczyną unieruchomienia pacjenta. Odkładanie się związków cholesterolu w mózdku i jego drogach jest przyczyną ataksji tułowia i kończyn. Dołączająca się polineuropatia może być

maskowana przez uszkodzenie górnego neuronu ruchowego. Obserwuje się także napady padaczkowe.

Przedwczesny proces miażdżycowy, który jest wynikiem odkładania się złogów cholesterolopodobnych w błonie wewnętrznej tętnic, obserwuje się w naczyniach wieńcowych i tętnicach szyjnych. Zmiany te mogą być przyczyną encefalopatii i kardiomiopatii, a także udaru mózgu lub zawału serca.

W układzie kostnym obserwuje się ubytki w uzębieniu, osteoporozę i zniekształcenia kości — zwłaszcza kości udowych i kręgow, ze zwiększonym ryzykiem złamań patologicznych.

Otępienie, zaćma, miażdżycy, ubytki w uzębieniu i osteoporoza występujące w średnim wieku tworzą obraz przedwczesnego starzenia się.

W badaniach neuroobrazowych stwierdza się zanik mózgu — zwłaszcza mózdzku, jąder podstawy i konarów mózgu, zmiany te są jednak niespecyficzne. Towarzyszą im zmiany demielinizacyjne, żółtaki, rzadziej ziarniniaki w mózdzku, konarach i gałkach białych. Najwcześniej występują charakterystyczne zmiany w postaci obszarów hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych oraz sekwencji FLAIR (bardziej czuła w wykrywaniu niewielkich, wczesnych ognisk) w obrębie jąder zębatych mózdzku (*patrz* ryc. 3, 4). Podobne ogniska stwierdza się także w gałkach białych, istocie czarnej, jądrach dolnych oliwek oraz w istocie białej półkul mózgu, z rozprzestrzenianiem się na sąsiednie obszary w miarę trwania choroby. Opiswane ogniska mogą być izo- lub hipointensywne w obrazach T1-zależnych. U niektórych pacjentów można także uwidocznnić obrączkowate pasma obniżonego sygnału w obrazach T2-zależnych, w obwodowej części obszaru podwyższonego sygnału odpowiadającego obecności żółtaków [2–4].

Histologicznym odpowiednikiem zmian stwierdzanych w badaniach obrazowanych są demielinizacja, złogi cholesterolopodobne, hemosyderyna i zwapnienia. Zmiany stwierdza się również w rdzeniu kręgowym [5].

W spektroskopii MR obserwuje się zwiększenie stężenia mleczanów i zmniejszenie stężenia N-acetylasparaginanu (NAA, *N-acetyl aspartate*) w zajętych obszarach. W przyszłości badanie spektroskopowe z oceną metabolizmu w nieprawidłowych ogniskach może zostać wykorzystane do oceny skuteczności leczenia oraz określenia rokowania u pacjenta [2, 3].

Wczesne rozpoznanie jest niezwykle istotne w związku z możliwością podjęcia leczenia farmakologicznego, które może spowolnić lub zahamować postęp choroby. Wykonanie badania MR u pacjentów z podejrzeniem CTX oraz uwidocznienie zmian w obrębie jąder zębatych może ułatwić prawidłowe rozpoznanie [2].

Dieta polegająca na unikaniu pokarmów z obecnością cholestanolu i cholesterolu (żółtko jaja, masło, żółty ser) obniża stężenie cholestanolu we krwi, jednak postęp choroby zostaje zahamowany dopiero po zastosowaniu leczenia farmakologicznego.

Leczeniem z wyboru jest stosowanie kwasu chenodezoksycholowego (CDCA), który obniża stężenie cholestanolu.

Kwas chenodezoksycholowy usprawnia metabolizm żółci, zmieniając jej nieprawidłowy skład oraz normalizując stężenie cholestanolu w żółci, surowicy, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym już po 4 miesiącach leczenia. Zaobserwowano zatrzymanie, a nawet wycofywanie się objawów neuropsychologicznych i neuropatii oraz osteopatii. Poprawiał się także stan psychiczny większości pacjentów. W badaniu MR stwierdzano zmniejszanie się zmian w mózgowiu. Leczenie nie wpływa na wielkość żółtaków ani na zaćmę [6].

W leczeniu stosuje się również statyny, lecz ich efekt działania jest słabszy niż CDCA.

Inne metody leczenia, takie jak LDL-afereza czy podawanie cholestyraminy, kwasu ursodezoksycholowego, okazały się nieskuteczne.

Kwas chenodezoksycholowy do niedawna produkowano i powszechnie stosowano do rozpuszczania kamieni cholesterolowych. W ostatnich latach zastąpiono go jednak kwasem ursodezoksycholowym, który działa efektywniej i powoduje mniej niepożądanych objawów. Kwas chenodezoksycholowy wycofano z produkcji i nie jest już dostępny w Polsce. W 2007 roku *Food and Drug Administration* zatwierdziła go jako lek sierocy w leczeniu CTX i do niedawna można go było nabyć w Niemczech w umiarkowanej cenie. Zmiana dotychczasowej, przemysłowej technologii produkcji, pozwalająca na przygotowanie leku na indywidualne potrzeby, spowodowała gwałtowny wzrost jego ceny w ostatnim czasie.

Podsumowanie

Przedstawiono opis przypadku pacjenta z przebytą żółtaczką noworodków, przewlekłą biegunką, zaćmą i żółtakami ścięgien kończyn dolnych,

u którego w wieku dorosłym wystąpiły objawy deficytu neurologicznego. Stanowiło to kliniczną podstawę do rozpoznania CTX, potwierdzonego pozytywnym wynikiem badania genetycznego. Progresywny początkowo przebieg choroby uległ stabilizacji po włączeniu do leczenia simwastatyny oraz CDCA.

Właściwie wczesne rozpoznanie tego schorzenia i podjęcie leczenia ma kluczowe znaczenie dla powstrzymania rozwoju objawów uszkodzenia układu nerwowego, dlatego ważne jest rozważenie rozpoznania tej choroby u każdej osoby, u której z nieznanego przyczyny występują wyżej wymienione objawy.

PIŚMIENNICTWO

1. Cruysberg J.R., Wevers R.A., van Engelen B.G., Pinckers A., van Spreken A., Tolboom J.J. Ocular and systemic manifestations of cerebrotendinous xanthomatosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 120: 597–604.
2. Gaikwad S.B., Garg A., Mishra N.K., Gupta V., Srivastava A., Sarkar C. Cerebrotendinous xanthomatosis: neuroimaging findings in two siblings from an Indian family. *Neurol. India* 2003; 51: 401–403.
3. De Stefano N., Dotti M.T., Mortilla M., Federico A. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001; 124: 121–131.
4. Hokezu Y., Kuriyama M., Kubota R., Nakagawa M., Fujiyama J., Osame M. Cerebrotendinous xanthomatosis: cranial CT and MRI studies in eight patients. *Neuroradiology* 1992; 34: 308–312.
5. Verrips A., Nijeholt G.J., Barkhof F. i wsp. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999; 122: 1589–1595.
6. Berginer V.M., Salen G., Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 1649–1652.