

脑腱黄瘤病的早期识别和干预

余婷 聂淑科 张振涛

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)05-0531-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.020

脑腱黄瘤病(Cerebrotendinous xanthomatosis, CTX)是一种少见的常染色体隐性遗传性脂质贮积病,由 Bogaert 在 1937 年首次报道^[1]。CTX 是由 CYP27A1 基因突变引起的脂质代谢障碍性疾病。CYP27A1 又称细胞色素 P450 27A1,其功能是催化多种甾醇的羟基化,参与胆汁酸和维生素 D 的合成^[2-4]。CYP27A1 基因突变会影响 CYP27A1 的酶活性,导致胆汁酸合成障碍,两种主要的胆汁酸包括胆酸(Cholic acid, CA)和鹅去氧胆酸(Chenodeoxycholic acid, CDCA)生成减少。CDCA 的减少会激活胆汁酸合成途径中的关键酶 CYP7A1,促进中间产物 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one 的生成,此中间产物进一步代谢形成胆甾烷醇和其他甾醇类物质,蓄积在脑、跟腱、晶状体及其它器官中,引起进行性加重的神经系统症状、肌腱黄色瘤、双侧早发性白内障等^[5-10]。

CTX 的全球发病率不详,美国白人 CTX 的发病率为 3:100000~5:100000,男性发病率略高于女性(55% vs 45%)^[11-12]。CTX 出现症状的平均年龄 14~19 岁,一般需要 17~19 年的时间才能确诊,确诊的年龄在 35 岁左右。由于 CTX 存在高度的临床异质性,诊断较为困难,因此推测存在大量未确诊的病例。部分患者儿童期发病,常见症状包括腹泻、青少年白内障和发育迟缓等。青少年到成人发病的患者特征性的表现是肌腱和脑黄色瘤。随着疾病的进展,患者开始出现严重的神经系统症状。有 95%~97% 的患者在确诊时已经出现神经系统症状,而且患者往往死于神经系统受累^[10,13]。由于 CTX 是可治疗的疾病^[12],早期识别患者并进行及时干预可延缓疾病进展,改善生活质量^[14-15]。因此,本研究对 CTX 的早期识别和干预研究进展加以综述。

1 CTX 的早期识别

1.1 CTX 的症状评估

CTX 典型的症状包括婴儿期和儿童期顽固性腹泻、双侧白内障,青春期晚期或成年早期出现肌腱黄瘤,之后出现进行性加重的共济失调和锥体束征,晚期出现神经系统症状如认知功能障碍、痉挛性截瘫、小脑性共济失调、锥体束损害、延髓麻痹、锥体外系症状(肌张力障碍、帕金森病症状群)、周围神经病、癫痫及精神症状等,如果甾醇类物质沉积在脊髓、血管、骨骼等器官中,还会出现脊髓受压、动脉粥样

硬化、骨质疏松等症状,部分患者还会出现新生儿胆汁淤积性黄疸、内分泌异常、肝功能异常等症状^[5,16-18]。不同国家的 CTX 患者最常见的症状不同,在中国 CTX 患者最常见的症状为锥体束征(88.5%)、黄色瘤(84.6%)、小脑性共济失调(57.7%)、认知功能障碍(57.7%)、白内障(38.5%)和周围神经病变(30.8%)^[19]。许多 CTX 患者在接受了白内障手术后数年才确诊,据估计双侧白内障儿童的 CTX 患病率高达 1.8%,这表明眼科医生对双侧早发性白内障患者进行 CTX 的相关筛查有助于 CTX 的早期诊断^[20-21]。患者一旦出现神经系统症状,即使治疗也往往不能阻止疾病的进展^[22],这就要求我们最好能在神经系统症状出现之前识别 CTX,并进行早期干预。

1.2 CTX 的早期筛查方法

CTX 符合遗传病筛查的标准,理应列入新生儿遗传病筛查范围^[23]。胆甾烷醇在不同部位的沉积是导致 CTX 患者多系统受累的直接原因,因此胆甾烷醇水平的检测对于 CTX 的早期识别和早期诊断意义重大。CTX 患者在新生儿期往往表现为胆汁淤积性黄疸,但单靠临床症状很难与其它疾病相鉴别,可通过抽取血液,利用液相色谱-电喷雾电离串联质谱(Liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry, LC-ESI-MS/MS)、气相色谱法(Gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)等方法检测胆甾烷醇的水平以进行早期筛查^[13,24]。胆甾烷醇水平的检测方法在国内尚未见报道,本课题组利用(LC-MS)方法开发了国内的胆甾烷醇检测技术,并利用该技术对 19 例对照组和 2 例 CTX 患者的血清胆甾烷醇水平进行了检测,结果显示对照组的血清平均胆甾烷醇水平为 2.289 $\mu\text{mol/L}$ (1.178~3.283 $\mu\text{mol/L}$),2 例 CTX 患者的血清胆甾烷醇水平分别为 9.879 $\mu\text{mol/L}$ (有 CDCA 服用史)和 19.330 $\mu\text{mol/L}$ (无 CDCA 服用史)。尽管该方法可有效区别 CTX 患者和对照组,但该方法与国外报道的正常人群血清胆甾烷醇水平(<14.2 $\mu\text{mol/L}$)相差较大^[25]。由于国内目前无其他可行的血清胆甾烷醇检测手段,我们尚无法明确该差异是由于不同国家人群的差异,还是检测方法的差异,我们的检测技术仍需要大量的样本进行验证,以明确其可行性,并更好地应用于中国人群。

1.3 CTX 的病理学检查

病理检查是诊断 CTX 的金标准。甾醇沉积在跟腱和脑内形成黄色软组织团块,形似肿瘤,分别称为跟腱黄瘤和脑黄瘤。对跟腱黄瘤组织行伊红-苏木素染色可见胶原纤维组织变性,胆固醇结晶堆积,出现多核巨细胞和泡沫细胞(图

基金项目:国家重点研发计划(2019YFE0115900)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[余婷 聂淑科 张振涛(通信作者)]

1)。人脑组织和脊髓病理学检查可见髓鞘和轴突缺失,神经胶质增生和血管周围巨噬细胞积聚,脑桥和小脑可见许多脂质晶体和巨噬细胞^[26]。一些 CTX 病例通过肌电图或活检也确定了周围神经病变^[27]。然而,关于 CTX 的神经病变是起源于脱髓鞘还是轴突,仍存在争议,中国的 CTX 患者的周围神经病变以感觉运动型脱髓鞘型为主^[28]。

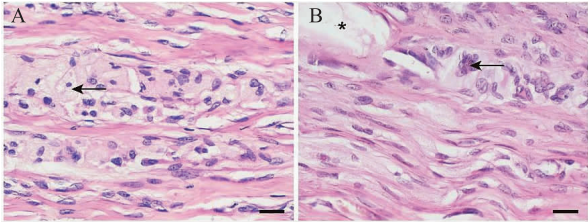


图 1 脑腱黄瘤病患者跟腱活体组织检查显示跟腱致密纤维结缔组织内可见胆固醇晶体裂隙,散在多核巨细胞,泡沫细胞 A 为箭头示泡沫细胞;B 为星号示胆固醇晶体裂隙,箭头示多核巨细胞;HE 染色,标尺为 20 μm

1.4 CTX 的影像学评估

有跟腱黄瘤的患者行跟腱部正电子发射断层扫描/X 射线计算机断层成像(Positron emission tomography-computed tomography,PET-CT)检查可以看到跟腱部位放射性增强、局部软组织增厚(图 2)。磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)显示长 T_1 、短 T_2 的软组织影^[10]。脑部 MRI 显示小脑半球、中脑、双侧内囊后肢(图 3)及其他多个脑区如齿状核、脑室周围异常信号^[10-11,16,29]。也有研究利用 PET 扫描发现 CTX 患者纹状体中 6-氟-L-多巴的摄取减少、壳核多巴胺转运体(Dopamine transporter,DAT)减少,表明 CTX 患者可能存在黑质-纹状体多巴胺能神经通路受损^[30-31]。

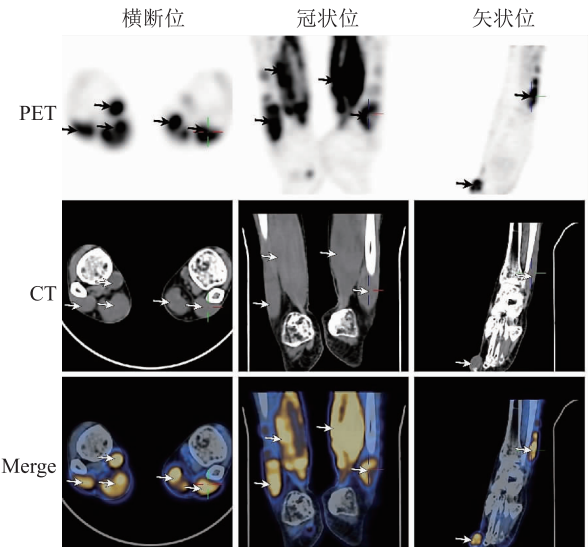


图 2 脑腱黄瘤病患者跟腱的 PET 和 CT 成像的横断位、冠状位和矢状位;箭头表示 PET 和融合窗口中的高放射性以及 CT 窗口中的异常软组织增厚

1.5 CTX 的生化指标

CTX 患者存在胆汁酸合成障碍,胆汁酸中的两大主要成分 CA 和 CDCA 减少,而血清中胆甾烷醇的水平增高^[32],因此血清胆甾烷醇是 CTX 的重要生物标志物。但血清中胆甾烷醇的水平与疾病严重程度和治疗效果往往并不一致^[21]。

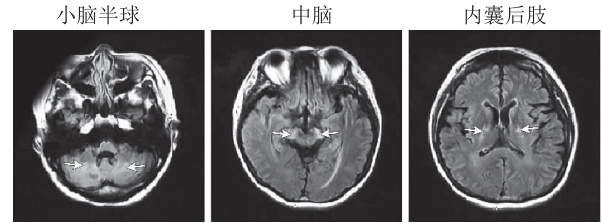


图 3 脑腱黄瘤病患者大脑不同脑区的 MRI 表现 $[T_2$ 加权液体衰减反转恢复序列(T_2 -weighted-Fluid-attenuated inversion recovery, T_2 WI-FLAIR)];箭头表示双侧小脑半球、中脑和双侧内囊后肢的异常信号

1.6 基因检测

James 于 1991 年首次报道 CYP27A1 突变是 CTX 的发病基础^[3]。人群中 CYP27A1 突变的携带者的携带率目前尚无报道。目前已经发现多种 CYP27A1 基因突变的位点,但尚未发现 CYP27A1 基因型与临床特征之间的相关性^[15]。不同国家的 CTX 患者 CYP27A1 基因突变的位点不尽相同,在中国 CYP27A1 基因最常见的突变是 c. 410G>A(p. R137Q,22.7%)、c. 379C>T(p. R127W,18.2%)和 c. 1435C>T(p. R479C,9%)^[19]。CYP27A1 基因突变包括纯合突变和复合杂合突变,患者如有 CTX 的典型表型,可行单基因测序进行验证。患者如表现为遗传异质性表型,可行多基因测序或新一代测序对一类或者多类遗传病相关基因进行测序,进行筛查或鉴别 CTX 和其它遗传性疾病^[33]。

2 CTX 的早期干预

CTX 是可治疗的疾病,早期干预至关重要^[12]。对 CTX 患者生活质量影响最大的是神经系统症状如痴呆、小脑性共济失调和脊髓损伤等^[8]。尽早识别并进行治疗可明显改善患者的神经系统症状,延缓疾病进展速率^[14-15]。一项临床研究对患者进行了长达 25 年的随访,发现及早开始治疗的 CTX 患者脑部病变进展较慢,因此早期识别、早期治疗对 CTX 具有重要的意义^[34]。

2.1 药物治疗

CTX 患者胆汁酸中几乎没有 CDCA,Berginer 等人首次报道使用 CDCA 能明显缓解患者的临床症状,在目前 CDCA 仍然是 CTX 患者最有效的治疗药物^[35]。目前国内外比较常见的 CDCA 口服剂量是 750 mg/d,比较常见的副作用是肝功能异常,可根据疗效和副作用调整 CDCA 的用量。CDCA 可以抑制肝脏限速酶 CYP7A1 的活性,从而减少胆汁酸合成过程中的前体物质,进而减少胆甾烷醇的水平,起到治疗作用^[6,8]。由于 CTX 患者出现神经系统症状后往往疗效不佳,因此目前主张及早采用 CDCA 来预防神经系统症状

的出现^[5]。

胆汁酸合成减少还能反馈激活胆固醇合成途径的限速酶-羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (Hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶, 引起胆固醇水平的升高。有研究认为 CDCA 与 HMG-CoA 还原酶抑制剂联用既可降低胆甾烷醇的水平, 又可降低胆固醇的水平, 减小跟腱黄瘤体积、改善神经系统症状, 比单独使用 CDCA 的效果更理想^[36-37], 但也有研究对 HMG-CoA 还原酶抑制剂的疗效存疑^[38]。

2.2 手术治疗

对于 CTX 出现的各种并发症如跟腱黄瘤、脑黄瘤、白内障、癫痫等, 可根据病情需要采取相应的手术治疗。

3 总结与展望

综上所述, CTX 是一种易被漏诊的可以治疗的疾病, 应当引起临床工作者的高度重视, 尽早识别 CTX 并进行相应的干预手段对改善患者的预后至关重要。也必须指出, 由于 CYP27A1 基因突变的类型和生化指标与疾病的进展速率之间的关联尚未完全阐明, 因此当前还没有针对 CTX 的个体化治疗策略^[23]。因此, 迫切需要对这些人群进行长期随访, 明确该病的发病规律, 从而指导临床选择合适的治疗时机和治疗方式。目前 CDCA 价格昂贵, 并且有可能引起肝功能障碍, 因此有待进一步研制出替代药品, 并在随机双盲临床研究中验证新的药物对疾病的疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] Van BL, Scherer H, Froehlich A, et al. Une deuxième observation de cholesterinose tendineuse symétrique avec symptômes cérébraux[J]. Ann Med, 1937, 42: 69-101.
- [2] Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. A mitochondrial cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reaction in bile acid biosynthesis[J]. J Biol Chem, 1991, 266(12): 7774-7778.
- [3] Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, et al. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis[J]. Journal of Biological Chemistry, 1991, 266(12): 7779-7783.
- [4] Gascon-Barré M, Demers C, Ghrab O, et al. Expression of CYP27A, a gene encoding a vitamin D-25 hydroxylase in human liver and kidney[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 54(1): 107-115.
- [5] Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis[J]. Brain, 2000, 123 (Pt 5): 908-919.
- [6] Björkhem I, Hansson M. Cerebrotendinous xanthomatosis: an inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(1): 46-49.
- [7] Björkhem I, Skrede S, Buchmann MS, et al. Accumulation of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one and cholesta-4, 6-dien-3-one in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: effect of treatment with chenodeoxycholic acid[J]. Hepatology, 1987, 7(2): 266-271.
- [8] Panzenboeck U, Andersson U, Hansson M, et al. On the mech-

anism of cerebral accumulation of cholestanol in patients with cerebrotendinous xanthomatosis[J]. J Lipid Res, 2007, 48(5): 1167-1174.

- [9] Moghadasian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds[J]. Clin Invest Med, 2004, 27(1): 42-50.
- [10] Nie SK, Chen GQ, Cao XB, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 179.
- [11] Lorincz MT, Rainier S, Thomas D, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: possible higher prevalence than previously recognized[J]. Arch Neurol, 2005, 62(9): 1459-1463.
- [12] Verrips A, Van EB, Wevers RA, et al. Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis[J]. Arch Neurol, 2000, 57(4): 520.
- [13] DeBarber AE, Luo J, Star-Weinstock M, et al. A blood test for cerebrotendinous xanthomatosis with potential for disease detection in newborns[J]. J Lipid Res, 2014, 55(1): 146-154.
- [14] Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis[J]. Clin Neuropharmacol, 2013, 36(3): 78-83.
- [15] Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start[J]. Neurology, 2019, 92(2): e83-e95.
- [16] Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy[J]. J Child Neurol, 2003, 18(9): 633-638.
- [17] 叶博闻, 王凌椿, 戴号. 脊髓型脑髓黄瘤病一例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 04(01): E02454-E02454.
- [18] Höflinger P, Hauser S, Theurer Y, et al. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) patient's fibroblasts carrying a R395S mutation[J]. Stem Cell Res, 2016, 17(2): 433-436.
- [19] Tao QQ, Zhang Y, Lin HX, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with cerebrotendinous xanthomatosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 282.
- [20] Tibrewal S, Duell PB, DeBarber AE, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: early diagnosis on the basis of juvenile cataracts[J]. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2017, 21(6): 505-507.
- [21] Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey: cerebrotendinous xanthomatosis in Spain[J]. European Journal of Neurology, 2011, 18(10): 1331-1468.
- [22] Mondelli M, Sicurelli F, Scarpini C, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: 11-year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study[J]. J Neurol Sci, 2001, 190(1/2): 29-33.
- [23] Hollak CEM. Expanding the clinical spectrum of cerebrotendinous xanthomatosis: implications for newborn screening, follow-up and treatment[J]. J Intern Med, 2021, 290(5): 942-943.
- [24] Salen G. Cholestanol deposition in cerebrotendinous xanthoma-

- toxic. A possible mechanism[J]. *Ann Intern Med*, 1971, 75(6):843-851.
- [25] Schotsmans K, De Cauwer H, Baets J, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with asymmetric parkinsonism: a case with I-123-FP-CIT SPECT imaging[J]. *Acta Neurol Belg*, 2012, 112(3):287-289.
- [26] Verrips A. Spinal xanthomatosis; a variant of cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Brain*, 1999, 122(8):1589-1595.
- [27] Argov Z, Soffer D, Eisenberg S, et al. Chronic demyelinating peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Ann Neurol*, 1986, 20(1):89-91.
- [28] Zhang S, Li W, Zheng R, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis with peripheral neuropathy: a clinical and neurophysiological study in Chinese population[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21):1372.
- [29] 王帅帅, 周爱红, 纪艾玲, 等. 脑腱黄瘤病的临床特征分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(9):4.
- [30] Kuwabara K, Hitoshi S, Nukina N, et al. PET analysis of a case of cerebrotendinous xanthomatosis presenting hemiparkinsonism[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 138(1/2):145-149.
- [31] Su CS, Chang WN, Huang SH, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism: clinical characteristics and neuroimaging findings: neuroimages in CTX with/without Parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(4):452-458.
- [32] Menkes JH, Schimschock JR, Swanson PD. Cerebrotendinous xanthomatosis. The storage of cholestanol within the nervous system[J]. *Arch Neurol*, 1968, 19(1):47-53.
- [33] 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[J]. *Pract Neurol*, 2015, 15(4):280-283.
- [34] Stelten BML, Lycklama À Nijeholt GJ, Hendriks E, et al. Long-term MRI findings in patients with cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid[J]. *Neurology*, 2022, 99(13):559-566.
- [35] Pedley TA, Emerson RG, Warner CL, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid[J]. *Ann Neurol*, 1985, 18(4):517-518.
- [36] Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 125(1):22-28.
- [37] 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[J]. *Metabolism*, 1991, 40(7):741-746.
- [38] Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BGM, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Metabolism*, 1999, 48(2):233-238.

(2023-01-28 收稿)

(上接第 530 页)

- [21] Verwer JH, Biessels GJ, Heinen R, et al. Occurrence of impaired physical performance in memory clinic patients with cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2018, 32(3):214-219.
- [22] Su N, Liang XY, Zhai FF, et al. The consequence of cerebral small vessel disease: linking brain atrophy to motor impairment in the elderly[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(11):4452-4461.
- [23] Pinter D, Ritchie SJ, Doubal F, et al. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance[Z], 2017: 41637.
- [24] Hou Y, Li Y, Yang S, et al. Gait impairment and upper extremity disturbance are associated with total magnetic resonance imaging cerebral small vessel disease burden[Z], 2021: 640844.
- [25] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9):700-711.
- [26] Shen YT, Li JY, Yuan YS, et al. Disrupted amplitude of low-frequency fluctuations and causal connectivity in Parkinson's disease with apathy[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 683:75-81.
- [27] Zuo XN, Di Martino A, Kelly C, et al. The oscillating brain: complex and reliable[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(2):1432-1445.
- [28] Yang L, Yan Y, Wang Y, et al. Gradual disturbances of the amplitude of low-frequency fluctuations(ALFF) and fractional ALFF in Alzheimer spectrum[Z], 2018: 975.
- [29] Huang L, Chen X, Sun W, et al. Early segmental white matter fascicle microstructural damage predicts the corresponding cognitive domain impairment in cerebral small vessel disease patients by automated fiber quantification[Z], 2021: 598242.
- [30] Rosario BL, Rosso AL, Aizenstein HJ, et al. Cerebral white matter and slow gait: contribution of hyperintensities and normal-appearing parenchyma[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(7):968-973.

(2023-02-10 收稿)