

Door: Willem Kuijkhoven (willemkuijkhoven@gmail.com), Cello-zorg, Haaren en Erasmus MC, Rotterdam; Aad Verrips<sup>1</sup>, neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; Eva Brilstra, klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht; Gerda Graveland, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Oosterhout/Heeze.

# Cerebrotendineuze xanthomatose

**‘Hij móet wel een genetische afwijking hebben. Ik weet alleen niet wat’. Op het spreekuur zien artsen die werken met patiënten met een verstandelijke beperking en epilepsie regelmatig patiënten bij wie gedacht wordt aan een genetische afwijking. Ze hebben bijvoorbeeld een combinatie van epilepsie, dysmorfe kenmerken, snelle veroudering of neurologische achteruitgang. Uit de hier beschreven casus blijkt dat het loont om een duidelijke diagnose te stellen.**

Bij een onbegrepen (progressief) beeld is het zinvol om te blijven zoeken naar een onderliggende oorzaak van de verscheidenheid aan klachten en symptomen. Deze casus gaat over een man bij wie het stellen van de genetische diagnose zijn leven veranderde. Cerebrotendineuze xanthomatose is een zeldzame, ernstige en progressieve ziekte, maar is goed behandelbaar.

## Casus

Patiënt A is een 49-jarige man met een licht verstandelijke beperking, epilepsie, paraparese en chronische diarree. Zijn cognitief en neurologisch functioneren vertonen al decennialang een achteruitgang. Sinds de diagnose en behandeling van de ziekte ‘cerebrotendineuze xanthomatose’ is het klinisch beeld van patiënt A gestabiliseerd en zelfs verbeterd.

## Voorgeschiedenis

De geboorte van patiënt A verliep zonder problemen. Hij liep op zijn tweede jaar, maar de spraakontwikkeling verliep vertraagd. Vanwege leerproblemen ging hij naar het speciaal onderwijs. Op twaalfjarige leeftijd kreeg hij een lensimplantatie vanwege een juveniel cataract beiderzijds. In datzelfde jaar kreeg hij zijn eerste gegeneraliseerde insulten. Na zijn twintigste levensjaar werd neurologische achteruitgang vastgesteld. Er was een toename van ataxie en hij ontwikkelde holvoeten beiderzijds, spastische tetraparese (benen meer dan armen) en zwakte van de vingeradductoren en teenheffers. In de loop van de jaren was een elektroscooter nodig en later zelfs een elektrische rolstoel. De epilepsie verslechterde: er was een toename van gegeneraliseerde insulten, myoclonieën en absences ondanks behandeling met diverse anti-epileptica (valproïnezuur, rivotril, levetiracetam). Ook het cognitief functioneren en de sociale zelfredzaamheid gingen verder achteruit.

## Diagnostiek

Gedurende het verloop van de ziekte waren er diverse specialisten betrokken bij de diagnostiek en behandeling van patiënt A. Dit alles zonder resultaat. Beeldvormend onderzoek middels CT en MRI leverde geen bijzonderheden op. Door middel van een EMG werd een gemengde axonale demyeliniserende (motore) polyneuropathie vastgesteld, maar deze diagnose verklaarde niet het gehele beeld. Het EEG vertoonde diffuse en trage golven met veel theta-activiteit. Bij karyotypering werd een normaal mannelijk chromosoompatroon gezien. En als ogenschijnlijke toevalsbevindingen werden een verhoogd C4-carnitine en een milde hyperbilirubinemie bij chronische icterus vastgesteld.

## Diagnose

Als patiënt A 49 jaar oud is wordt door de behandelend neuroloog een klinisch geneticus ingeschakeld. Zij stelt op basis van de anamnese en de peesxanthomen de diagnose cerebrotendineuze xanthomatose (CTX). De diagnose wordt bevestigd met aanvullend urineonderzoek (galzurenprofiel). De cliënt wordt verwezen naar een gespecialiseerd neuroloog, die hem behandelt met chenodeoxycholzuur en simvastatine. Hierdoor verandert zijn leven: hij wordt aanvalsvrij en anti-epileptica kunnen worden gestaakt, de ontlasting normaliseert, spierkracht en energie nemen toe en zijn cognitief en verbaal functioneren verbeteren.

## Het ziektebeeld

CTX is een zeldzame, autosomaal recessieve stofwisselingsziekte. De prevalentie wordt geschat op 0,13 op 100.000 mensen. In Nederland zijn er tientallen mensen met de diagnose CTX (Verrips, 2001; Kleijne, 2018). De eerste klachten kunnen al vanaf de geboorte ontstaan (icterus) met toename van klachten tot op volwassen leeftijd (progressieve neurologische problemen).

<sup>1</sup>Aad Verrips is consultant bij Leadiant Biosciences Ltd UK en Leadiant Biosciences Inc. USA. Hij ontvangt hiervoor honoraria.

De belangrijkste symptomen, die zijn weergegeven in het kader in de linkerkolom van deze pagina, zijn: diarree vanaf jonge kinderleeftijd, cataract vanaf kinderleeftijd, peesxanthomen vanaf adolescentenleeftijd en vanaf de volwassenheid ontwikkeling van progressieve neurologische en psychiatrische problemen. Neurologische problemen kunnen onder andere bestaan uit piramidale en cerebellaire dysfunctie, dystonie, atypisch parkinsonisme, perifere neuropathie en epilepsie. Het intellect is bij het merendeel normaal of licht verminderd tot aan de puberteit. Daarna ontstaat bij 50% een achteruitgang in cognitief functioneren.

#### Symptomen cerebrotendineuze xanthomatosis:

- 1 Progressieve neurologische achteruitgang:
  - a Epilepsie
  - b Cerebellaire en piramidale stoornis
  - c Polyneuropathie
  - d Cognitieve achteruitgang
- 2 Juveniel cataract beiderzijds
- 3 Peesxanthomen
- 4 Chronische diarree

Het ziektebeeld ontstaat door een tekort van het enzym 27-sterolhydroxylase (CYP27A1), werkzaam in de galzuursynthese. Door deze verstoring maakt met name de lever cholestanol aan dat samen met cholesterol gaat stapelen in de weefsels. Deze stapeling treedt op in onder andere de ooglenzen, pezen en het centrale zenuwstelsel. De diagnose wordt gesteld op basis van de combinatie van verloop van de klachten, biochemische afwijkingen en het vinden van een pathogene variant CYP27A1 op beide allelen. De biochemische diagnostiek (serum cholestanolgehalte en/of galalcoholsecretie in de urine) wordt onder andere verricht in de academische ziekenhuizen in Amsterdam, Utrecht, Groningen en Nijmegen. Gezien de autosomaal recessieve overerving geldt voor broers en zussen van een geïdentificeerde patiënt in principe een kans van 25% om ook de aanleg voor de aandoening in tweevoud te hebben. Gezien de behandelconsequenties is het aan te bevelen om ook bij hen biochemisch en/of DNA-onderzoek te doen. Dit DNA-onderzoek en verdere erfelijkheidsvoorlichting is een reden voor verwijzing naar de klinisch geneticus.

#### Behandeling

De behandeling bestaat uit het langdurig gebruik van chenodeoxycholzuur (CDCA) (Federico et al., 2016; Berginer et al., 1984). Dit normaliseert de galzuursynthese en de concentratie van cholestanol in plasma en hersenvocht en verbetert het neurologisch functioneren. Het toevoegen van een HMG-CoA reductaseremmer (zoals simvastatine) kan ook de cholestanolconcentraties verlagen en daarmee de symptomen doen verminderen of stabiliseren (Berginer et al., 2009). Een vroege diagnose en snelle behandeling kan het fenotype zelfs geheel voorkomen (Berginer et al., 2009).

#### Tot slot

De casus van patiënt A illustreert dat het na meerdere decennia nog zinvol is om aanvullend (genetisch) onderzoek te doen bij een onbegrepen ziektebeeld. Het leven van patiënt A verbeterde op meerdere vlakken toen hij een adequate behandeling kreeg. Cerebrotendineuze xanthomatose is een zeldzame, ernstige en progressieve ziekte, maar is goed behandelbaar.

#### Referenties

- Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, Falik-Zaccai TC (2009) Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics*. 123:143-7.
- Berginer VM, Salen G, Shefer S (1984) Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*. 311:1649-52.
- Federico A, Dotti MT, Gallus GN (Update 14 April 2016) Cerebrotendinous xanthomatosis. *GeneReviews* [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409).
- Kleijne I (2018) Bruins staat achter zelfbereiding door AMC. *Medisch Contact*; april <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/bruins-staat-achter-zelfbereiding-door-amc.htm>.
- Maassen H (2018) Magistrale bereiding CDCA in de kiem gesmoord. *Medisch Contact*; augustus <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/magistrale-bereiding-cdca-in-de-kiem-gesmoord.htm>.
- Verrips A (2001) Cerebrotendineuze xanthomatosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 145: 1673-1677.

#### Actueel

In april 2018 was het geneesmiddel CDCA in het nieuws (Kleijne, 2018). Het Amsterdam UMC te Amsterdam besloot dit dure geneesmiddel zelf te gaan maken (<https://www.igi.nl/documenten/standpunten/2018/08/20/inspectieonderzoek-naargeneesmiddel-cdca-van-amsterdam-umc>). De fabrikant had dit middel als weesgeneesmiddel laten registreren en de prijs fors verhoogd. Hierop hadden de zorgverzekeraars aangegeven het middel niet langer te vergoeden. Minister Bruins (Medische Zorg en Sport) heeft aangegeven akkoord te gaan met deze magistrale bereiding. In augustus 2018 bleek een zeer kleine onzuiverheid waarvan niet achterhaald kon worden wat het precies is. Mogelijk leverde het gevaar op voor de patiënten. De capsules mochten niet meer worden gebruikt. De fabrikant levert weer het geneesmiddel, dat voorlopig weer vergoed wordt door de zorgverzekeraar (Maassen, 2018). Hierdoor kunnen de 50 mensen met CTX in Nederland worden behandeld. Het landelijk expertisecentrum voor CTX is gevestigd in het CWZ (Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis) te Nijmegen.