



Neurologische Manifestation einer zerebrotendinösen Xanthomatose – Klinik und kraniale Bildgebung im Niederfeld-MRT

Ekkehard Klippel · Volker Moshagen

Neurozentrum Schlosscarree, Braunschweig, Deutschland

Fallbeschreibung

Ein 29-jähriger Diplombetriebswirt stellt sich mit einer erstmaligen mittelgradigen schweren depressiven Episode mit Suizidgedanken vor. Neben der zum negativen Pol ausgelenkten Stimmung fallen ein Antriebsdefizit und ein visköser Gedankengang auf. Der neurologische Befund mit sockenförmiger taktiler Hypästhesie sowie Hypoalgesie und erloschenen Achillessehnenreflexen entspricht einer längenabhängigen Polyneuropathie der Beine; elektro-neurographisch ist diese aufgrund reduzierter Amplituden der Muskelsummenaktionspotentiale des Nervus tibialis sowie reduzierter Amplituden der sensiblen Nervenaktionspotentiale des Nervus suralis als primär axonal einzuordnen. An medizinischen Vorerkrankungen sind eine bilaterale Katarakt und ein Zustand nach Orchiektomie rechts aufgrund eines Seminoms bekannt.

Bereits seit dem 12. Lebensjahr litt der Patient unter chronischen Durchfällen.

Die erweiterte Labordiagnostik ergab Normwerte für Nüchternblutzucker, HbA1c, CRP, Diff-Bild, GOT, GGT, GPT, AP, Na, K, Cl, Ca, Krea, Harnstoff, CK, Eiweiß- und Immunelektrophorese, TSH, Vitamin B12, Folsäure, Rheumafaktor, ANA, ANCA, Hepatitisserologie. Auffällig waren ein erhöhtes Gesamtcholesterin (333 mmol/l) sowie LDL (220 mmol/l) und eine Hypertriglyzeridämie (352 mmol/l).

Therapie und weiterer Verlauf

Unter 75 mg Venlafaxin remittierte die depressive Phase vollständig. Die kognitiven Leistungen nahmen hingegen ab, insbesondere die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Kurzzeitgedächtnisleistungen. Im DemTect erzielte der Patient einen Score von 8, entsprechend einer milden kognitiven Beeinträchtigung, wobei Defizite vor allem in der semantischen Wortflüssigkeit (Angabe von Tiernamen), der verzögerten verbalen Reproduktion (erneutes Abfragen der Wortliste) und der Konzentration (Zahlenfolge rückwärts) auffielen. Die visuokonstruktiven Fähigkeiten (geprüft im Uhrentest) waren normal.

Neurologisch fielen 1 Jahr nach der Eingangsuntersuchung eine Dysarthrophonie, bilaterale Achillessehnenanschwellungen, eine distale Paraparese (Kraftgrad IV der Fuß- und Zehenhebung) sowie bilateral positive Pyramidenbahnzeichen auf. Elektroneurographisch sahen wir eine deutliche Abnahme der MSAP-Amplituden des N. tibialis (Ausgangswert 3 mV rechts, 4 mV links, nunmehr 0,3 mV bds.), eine Reduktion der motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten auf 33 m/s links und 31 m/s rechts mit erhöhter Potenzialdispersion sowie auf 8 ms verlängerten DML als Ausdruck einer kombinierten axonalen und demyelinisierenden Polyneuropathie. Die magnetresonanztomographische Untersuchung des Kopfes im geschlossenen MRT lehnte der Patient aufgrund klaustrophobischer Beschwerden ab.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

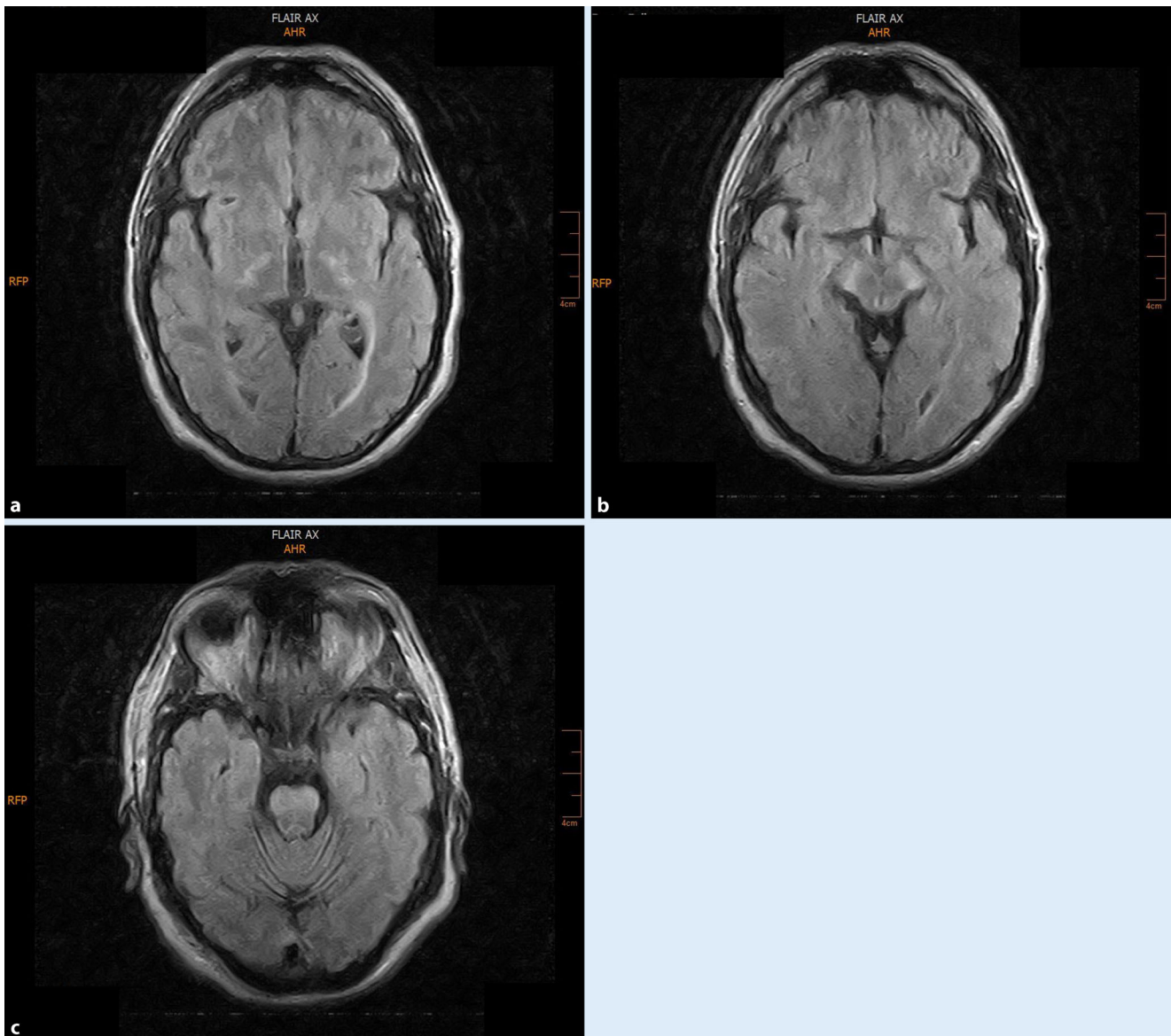


Abb. 1 ▲ FLAIR transversal: Signalsteigerung in Genu und Crus posterior der Capsula interna bds. Bilaterale Pyramidenbahnhyperintensitäten mesenzephal sowie pontin bds

Die erweiterte Labordiagnostik zeigte eine signifikante Erhöhung des Serumcholesteranols (78,5 µmol/l, Referenzbereich unter 15,5) und eine HbA1c-Erhöhung auf 6,8% als Hinweis auf eine diabetogene Stoffwechsellaage.

Kraniale Magnetresonanztomographie (Fuji Aperto Lucent Plus 0,4 T)

Die Untersuchung war aufgrund einer ausgeprägten Klaustrophobie nur in einem offenen MRT möglich.

Hier fanden sich bilateral symmetrische T2-Hyperintensitäten im hinteren Schenkel der Capsula interna, im Kapselknie sowie in den Pyramidenbahnen mesenzephal und pontin. Im Kleinhirn sah man fleckförmige T2-Intensitäten im Marklager beider Hemisphären sowie eine Signalsteigerung im N. dentatus bds. (■ **Abb. 1**).

Humangenetische Diagnostik

Nachweis der Mutationen 1016 C > T sowie 1183 C > T im CYP 27-Gen auf Chromosom 2Q 35.

Diskussion

Bilaterale Xanthome der Achillessehnen, Katarakte und chronische Diarrhö sind die Kardinalzeichen der zerebrotendinöse Xanthomatose, einer Erkrankung des Gallensäurestoffwechsels, welche durch verschiedene Mutationen im Sterol-27-Hydroxylase-Gen hervorgerufen werden. Neurologische Manifestationen sind häufig und umfassen u.a. eine kombiniert axonale und demyelinisierende Polyneuropathie, Pyramidenbahnzeichen, Dysarthrophonie sowie eine zerebelläre Ataxie. Charakteristisch ist eine progrediente de-

menzielle Entwicklung, die auch unter Behandlung mit Chenodesoxycholsäure persistieren kann. In der CMRT sind vor allem Hyperintensitäten im N. dentatus des Zerebellums beschrieben, darüber hinaus symmetrische Signalsteigerungen im periventrikulären Marklager.

Die CMRT unseres Patienten zeigt bilateral symmetrische T2-intense Läsionen der Pyramidenbahnen, welche zusätzlich zu der vorliegenden Polyneuropathie die Paraparese des Patienten erklärt und für die positiven Pyramidenbahnzeichen verantwortlich zeichnet. Neben fleckförmigen T2-Intensitäten in beiden Kleinhirnhemisphären finden sich Läsionen des N. dentatus (dessen Befall als pathognomonisch beschrieben wird). Der Patient wies klinisch weder eine Zeigehandgang-, Stand- oder Rumpfataxie auf. Die Magnetresonanztomographie musste aufgrund ausgeprägter Platzangst in einer offenen Niederfeld-MRT erfolgen, welche aufgrund moderner Postprocessingtechnik trotz der geringen Feldstärke eine gute Bildauflösung gewährte.

Fazit für die Praxis

Die zerebrotendinöse Xanthomatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Gallensäurestoffwechsels, welche klinisch sowohl durch eine zerebelläre Ataxie als auch eine Polyneuropathie und einen Befall der Pyramidenbahnen gekennzeichnet sein kann. Magnetresonanztomographisch finden sich typischerweise hyperintense Läsionen im N. dentatus des Zerebellums; darüber hinaus wurden vereinzelt bilateral symmetrische Affektionen der Pyramidenbahnen, die sich von der Capsula interna bis nach medullär erstrecken, beschrieben (vornehmlich in chinesischen Arbeiten). Diese bedingen die zusätzlich zu der axonalen Polyneuropathie vorhandene spastische Paraparese unseres Patienten. Moderne Niederfeld-MRTs (im vorliegenden Fall 0,4T Feldstärke) können hier aufgrund des aufwändigen Postprocessings mittlerweile eine hervorragende Bildauflösung gewährleisten.

Die neurologischen Symptome der zerebrotendinösen Xanthomatose stellen meist eine Spätmanifestation der Erkrankung dar; häufig ist eine demenzielle Entwicklung, aber auch depressive Symptome können – wie bei unserem Patienten – die Betroffenen erstmalig zum Neurologen oder Psychiater führen. Lebenslimitierend sind v. a. kardiale Manifestationen der Erkrankung, (koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkte), welche durch die Cholesterin- und Triglyzeriderhöhung

bedingt sind. Die Behandlung erfolgt mit Chenodesoxycholsäure, wodurch das Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden kann, darüber hinaus führt eine Statintherapie zur Reduktion des HDL-Cholesterols und des Cholestanols.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Ekkehard Klippel
Neurozentrum Schlosscarree
Ritterbrunnen 7, 38100 Braunschweig,
Deutschland
klippel@neurologie-braunschweig.com

Interessenkonflikt. E. Klippel und V. Moshagen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Argov Z, Soffer D, Zimmermann Y (1986) Chronic demyelinating peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis. *Ann Neurol* 20:89–91
2. De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, Federico A (2001) Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brains of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 124:121–131
3. Dotti M, Maneschi L, Federico A (1995) Mitochondrial enzyme deficiency in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 129:106–108
4. Shuke Nie, Guiqin C, Xuebing C, Zhang Y (2014) Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 9:179
5. Dotti MT, Federico A, Signorini E, Caputo N, Venturi C, Fillosomi G, Guazzi GC (1994) Cerebrotendinous xanthomatosis (van Bogaert-Scherer-Epstein disease): CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 15(9):1721–1726
6. Hokezu Y, Kuriyama M, Kubota R, Nakagawa M, Fujiyama J, Osame M (1992) Cerebrotendinous xanthomatosis: cranial CT and MRI studies in eight patients. *Neuroradiology* 34(4):308–312
7. Wong JC, Walsh K, Hayden D, Eichler FS (2018) Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inher Metab Dis* 41(4):647–656
8. Ma, Ren Y-D, Wang J-C, Wang C-J, Zhao J-P, Zhou TH-WS (2021) The clinical and imaging features of cerebrotendinous xanthomatosis. *Medicine* 100(9):e24687
9. Pudhiavan A, Agrawal A, Chaudhari S, Shukla A (2013) Cerebrotendinous xanthomatosis—The spectrum of imaging findings. *J Radiol Case Rep* 7(4):1–9
10. Chiung-Chih C, Chun-Chung L, Jiun-JW, Huang S-H, Cheng-Hsien L, Chen C, Chih-Feng C, Min-Chien T, Huang C-WW-NC (2010) Multi-parametric neuroimaging evaluation of cerebrotendinous xanthomatosis and its correlation with neuropsychological presentations. *BMC Neurol* 10:59
11. Heller R, Grau AJ, Schäbitz WL, Schwanager M (2002) Zerebrotendinöse Xanthomatose – Eine behandelbare Stoffwechselerkrankung. *Nervenarzt* 73:1160–1166