

## Overzichten

### Cerebrotendineuze xanthomatosis

A. VERRIPS<sup>1</sup>, R.A. WEVER<sup>2</sup>, L.P.W.J. van den HEUVEL<sup>2</sup>, B.G.M. van ENGEL<sup>3</sup>,  
A. KEYSER<sup>3</sup> en F.J.M. GABREELS<sup>1</sup>

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van cerebrotendineuze xanthomatosis (CTX). Tot nu toe zijn er ongeveer 200 patiënten beschreven. In Nederland is de diagnose bij 41 patiënten gesteld. Deze ziekte is in Nederland in de jaren tachtig bestudeerd door de Groningse groep, de resultaten van deze studie zijn beschreven in het proefschrift van Koopman (1). Door onbekendheid met deze ziekte wordt de diagnose CTX nog te weinig gesteld. Naast een kort historisch overzicht worden de klinische verschijnselen van deze ziekte, de pathofysiologie, diagnostiek, aanvullend onderzoek, genetica en therapie besproken.

*Trefwoorden: Galzuurbiosynthese; sterol 27-hydroxylase*

De eerste beschrijving door van Bogaert van cerebrotendineuze xanthomatosis dateert van 1937 (2). Menkes meldde in 1968 dat het centrale zenuwstelsel een verhoogd gehalte aan cholestanol bevat (3). Salen ontdekte in 1971 een abnormale galsamenstelling, dat wil zeggen zeer lage concentraties chenodeoxycholzuur (CDCZ) (4). Deze bevinding leidde tot de ontdekking van het defect in de galzuursynthese (5) en de start van de therapie met CDCZ welke een remmend effect bleek te hebben op de synthese van cholesterol en cholestanol bij CTX patiënten (6). Oftebro et al. vonden in 1980 in een leverbiopt bijna geen activiteit van het mitochondriële enzym sterol 27-hydroxylase (7). In 1991 beschreef Cali de cDNA sequentie en de aminozuur volgorde van het enzym sterol 27-hydroxylase met de localisatie van het gen op chromosoom 2. Tevens vond hij in dat jaar de eerste mutaties in dit gen bij CTX patiënten (8, 9). De structuur van het humane sterol 27-hydroxylase gen werd opgehelderd door Leitersdorf (10).

#### Kliniek

Cerebrotendineuze xanthomatosis (CTX) is een erfelijke stofwisselingsziekte in de galzuursynthese welke auto-

---

*Interdisciplinair Kinderneurologisch Centrum<sup>1</sup>, Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie<sup>2</sup>, Instituut voor Neurologie<sup>3</sup>, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen*

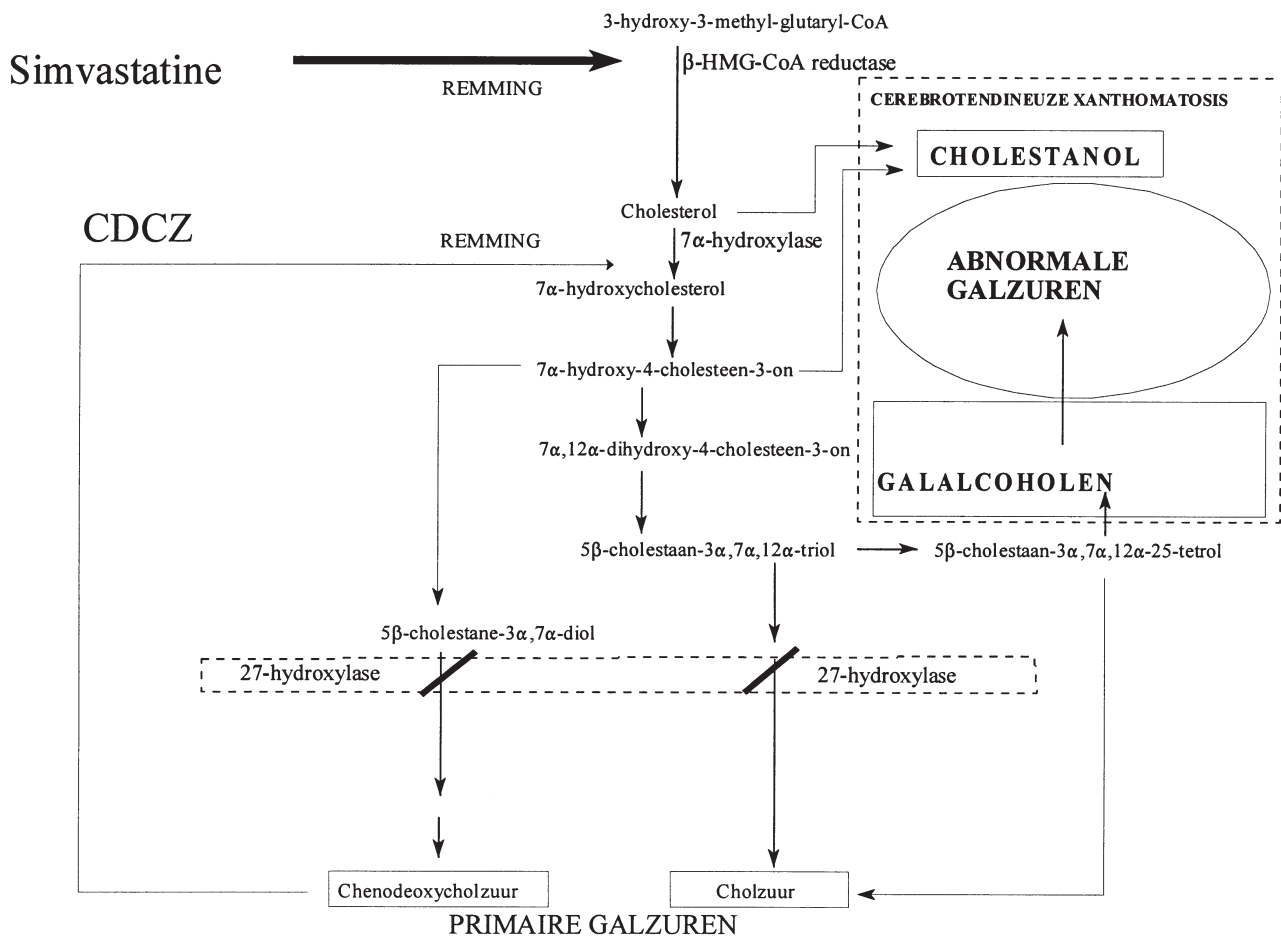
Correspondentie: A. Verrips, Interdisciplinair Kinderneurologisch Centrum, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

E-mail: A.Verrips@czzoneu.azn.nl

Ingekomen: 16.11.98

somaal recessief wordt overgeërfd. De beginsymptomen treden meestal op in de tweede levensdecade, maar een debuut beneden de leeftijd van tien jaar is ook beschreven (11). Het defect in de galzuursynthese is terug te voeren op een deficiëntie van het mitochondriële enzym sterol 27-hydroxylase (zie figuur 1). Het defect leidt tot productie van cholestanol en cholesterol welke metabolieten accumuleren in diverse weefsels, met name in de ooglen, de witte stof van het centrale zenuwstelsel (CZS) en in pezen (12). De toenemende accumulatie van deze sterolen leidt tot de karakteristieke klachten en symptomen van deze ziekte. Uiteindelijk leiden de progressieve neurologische functiestoornissen tot de dood indien de patiënt niet behandeld wordt (12).

De hoofdsymptomen van de ziekte bestaan uit preseniel bilateraal cataract, peesxanthomen en neurologische symptomen. Deze laatste betreffen het perifere zenuwstelsel (polyneuropathie) maar met name het centrale zenuwstelsel: gedragsstoornissen, dementie, pyramidale en cerebellaire stoornissen, en epilepsie. Daarnaast is een vroeg optredende atherosclerose (13) en osteoporose (14) bij deze patiënten beschreven. Bij jongere kinderen met CTX is de combinatie beschreven van bilateraal cataract en diarree welke therapieresistent is (11). Niet alle hoofdsymptomen worden bij patiënten met CTX gezien. Bij slechts 35% van de CTX patiënten wordt in het beginstadium van de ziekte een cataract gevonden, bij 33% peesxanthomen (15). Op het moment van diagnose zijn deze percentages respectievelijk 86% en 95% (15). Met name het ontbreken van de karakteristieke peesxanthomen leidt nogal eens tot een vertraging in het stellen van de diagnose bij een nog onbekende CTX patiënt met neurologische symptomen, zoals wij bij een groot deel van onze patiënten hebben kunnen vaststellen. Bij iedere patiënt die twee van de drie hoofdsymptomen heeft moet aan CTX worden gedacht. In Nijmegen hebben wij bij zeven patiënten vastgesteld dat zij lijden aan een variant van CTX; de zogenaamde "spinale xanthomatosis". Bij deze patiënten werden afwijkende galalcohol- en cholestanolwaarden in lichaamsvloeistoffen gevonden die ook gebaseerd bleken op mutaties in het sterol 27-hydroxylase gen. Klinisch betreft het hier een combinatie van langzaam progressieve, dubbelzijdige, achterstreng- en pyramidebaansymptomatologie bij patiënten ouder dan 20 jaar bij afwezigheid van cerebellaire symptomatologie. Dit beeld werd aanvankelijk abusievelijk



**Figuur 1.** Sterk vereenvoudigd schema van de defecte galzuursynthese, en de biochemische gevolgen hiervan bij CTX. Weergegeven is de "auxiliary pathway". Het snelheidsbepalende enzym in de galzuursynthese, het  $7\alpha$ -hydroxylase, wordt in de normale situatie geremd (negatieve feedback) door het CDCZ. Wanneer deze remming wegvalt, door een deficiënt sterol 27-hydroxylase, worden grote hoeveelheden cholestanol en galalcoholen geproduceerd. De negatieve feedback op het  $7\alpha$ -hydroxylase is te herstellen door het CDCZ per os te geven (15 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur). Tevens kan de instroom in de galzuursynthese worden beperkt door een  $\beta$ -HMG-CoA reductase remmer te geven zoals simvastatine.

gediagnosticeerd als multiple sclerose, spinale arterioveneuze malformatie, of primaire lateraalsclerose. Dit gecombineerde strengsyndroom kan gedurende jaren (5 tot 8 jaar) blijven bestaan alvorens cerebellaire symptomen ontstaan. Met behulp van myelum MRI-scans hebben we specifieke signaalveranderingen kunnen vaststellen in de fasciculus gracilis en tractus corticospinalis lateralis. Van belang is dat er bij een patiënt met een chronische myelopathie, zeker in combinatie met cataract, gedacht wordt aan CTX.

Daarnaast bemerkten wij bij een aantal CTX patiënten een opvallend snelle spraak, ook wel tachylalie genoemd. De spraak kent bij CTX patiënten een leeftijd gerelateerde snelheid: normaal bij patiënten jonger dan 20 jaar, verhoogd (meer dan twee maal de standaarddeviatie van de gemiddelde spraaksnelheid van de normale populatie), en vertraagd (met dysartrie) bij patiënten ouder dan veertig jaar. Voor het "positieve" symptoom tachylalie hebben wij geen verklaring. Voor de door de Italiaanse groep gemelde myopathie bij CTX (16) hebben wij bij onze patiënten geen klinische, electromyografische, histologische en biochemische onderbouwing kunnen vinden.

### Pathofysiologie

Vanwege het feit dat CTX patiënten nauwelijks

CDCZ synthetiseren, valt de negatieve feedback van de galzuren op de eerste en snelheidsbepalende enzymstap van de galzuurbiosynthese (het  $7\alpha$ -hydroxylase, figuur 1) weg en worden abnormale precursormetabolieten geproduceerd, onder andere cholestanol en galalcoholen (1,7,12). Het cholestanolgehalte in het serum stijgt en de geproduceerde galalcoholen worden met de gal en de urine uitgescheiden.

Een vereenvoudigd schema van de galzuursynthese in de lever bij CTX patiënten is weergegeven in figuur 1. Cholesterol wordt gemetaboliseerd in de mitochondria van de lever. Het snelheidsbepalende enzym is het  $7\alpha$ -hydroxylase. Er zijn twee belangrijke wegen voor de 27-hydroxylering van cholesterol (17). De eerste is de zogenaamde "auxiliary pathway" een cascade van omzettingen welke uitsluitend in de lever plaatsvindt. Het substraat  $5\beta$ -cholestaan- $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -triol wordt omgezet in  $5\beta$ -cholestaan- $3\alpha,7\alpha,12\alpha,27$ -tetrol via het sterol 27-hydroxylase (18). De tweede hoofdroute betreft de "acidic" of "regulatory pathway", een zowel hepatisch als ook extra-hepatisch aanwezige weg waar via het sterol 27-hydroxylase het cholesterol direct in 27-hydroxycholesterol wordt omgezet (deze route is niet in de figuur getekend) (17,19). Het 27-hydroxycholesterol, via deze route gevormd, wordt gehydroxyleerd op de  $7\alpha$ -plaats door een ander

**Tabel 1.** Mutaties en allelfrequenties in de Nederlandse CTX populatie (41 patiënten, 20 families). Notatie volgens Antonarakis, 1998 (43).

Auteurs Literatuur	cDNA-sequentie	type	nucleotide substitutie	aminozuur substitutie	frequentie N	%
<i>Reshef A. et al. 1994 (38)</i>	<i>E5P 1016</i>	<i>missense</i>	<i>C → T</i>	<i>T 339 M</i>	<i>11/40</i>	<i>27,5</i>
<i>Cali J. et al. 1991 (9)</i>	<i>E6P 1183</i>	<i>missense</i>	<i>C → T</i>	<i>R 395 C</i>	<i>8/40</i>	<i>20</i>
<i>Garuti R. et al. 1996 (39)</i>	<i>I7P 1263 +1</i>	<i>3' splice donor</i>	<i>G → A</i>	<i>deletie exon 7</i>	<i>6/40</i>	<i>15</i>
Segev H. et al. 1995 (40)	E1I 5/6	frameshift + p.s.c.	insertie C	N 179 X	4/40	10
Meiner V. et al. 1994 (41)	E5P 850 <sup>#</sup>	p.s.c.	A → T	K 284 X	1/40	2.5
Ahmed M. et al. 1997 (42)	E4P 808 <sup>#</sup>	p.s.c.	C → T	R 270 X	1/40	2.5
In ons onderzoek	I4P 844 + 1	3' splice donor	G → A	skipping exon 4	3/40	7.7
gevonden mutaties (34,35)	E3Δ 525/526	p.s.c.	deletie G	T 175 + 5 amino- zuren + p.s.c.	2/40	5
	E3P 475 <sup>#</sup>	p.s.c.	C → T	Q 159 X	1/40	2.5
	Een drietal nog niet gepubliceerde mutaties				6/40	15

p.s.c.: prematuur stopcodon; #: deze mutaties zijn tot op heden alleen in gemengd heterozygote patiënten gevonden.

enzym dan welke betrokken is bij de 7 $\alpha$ -hydroxylatie van cholesterol via de "auxiliary pathway" (19-21). De "acidic pathway" is recent ontdekt. Het gaat hier waarschijnlijk om de meest belangrijke weg voor de omzetting van cholesterol: er worden grote hoeveelheden cholesterol buiten de lever omgezet (22). Het 27-hydroxycholesterol heeft een sterk negatief terugkoppelingseffect op de enzymactiviteit van het  $\beta$ -HMG CoA reductase, het snelheidsbepalende enzym van de cholesterol synthese (dit is niet in de figuur getekend). Via de "acidic pathway" wordt op deze wijze controle uitgeoefend op de cholesterol synthese (23). De "acidic pathway" is een belangrijk, pas recent ontdekt oxidatie-mechanisme voor de eliminatie van intracellulair cholesterol.

Bij CTX patiënten leidt de deficiëntie van het sterol 27-hydroxylase tot diverse processen:

- Vanwege de afwezigheid van het negatieve terugkoppelingseffect op de activiteit van het 7 $\alpha$ -hydroxylase (auxiliary pathway), tengevolge van de afwezigheid van CDCZ, wordt het cholesterol voornamelijk via het 7 $\alpha$ -hydroxycholesterol en het 7 $\alpha$ -4-hydroxycholesteen-3-on (figuur 1), omgezet in cholestanol (12).
- Via de weg van 23-, 24- en 25-hydroxylering, welke in de normale situatie maar een geringe rol speelt met betrekking tot dit deel van het metabolisme, worden galalcoholen geproduceerd in CTX: 5 $\beta$ -cholestaan-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,24-tetrol, 5 $\beta$ -cholestaan-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,25-tetrol, 5 $\beta$ -cholestaan-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,23,25 pentol en 5 $\beta$ -cholestaan-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,24,25 pentol. Via dezelfde weg worden naast kleine hoeveelheden cholzuur tevens abnormale galzuren (onder andere 23-nor-cholzuur, 23-hydroxycholzuur) gevormd (7,12,24).
- Vanwege de afwezigheid van 27-gehydroxyleerde metaboliëten is de activiteit van het  $\beta$ -HMG CoA reductase verhoogd, hetgeen leidt tot een verhoogde cholesterol synthese (12,23). Bij sommige patiënten met CTX leidt dit tot hypercholesterolemie van met name het LDL-cholesterol.

Het cholestanol wordt uitgescheiden in de gal en treedt de circulatie binnen door resorptie in het termi-

nale ileum (entero-hepatische kringloop); het stapelt samen met cholesterol in vele weefsels, met name in de ooglenzen, het centrale zenuwstelsel en de pezen. Het exacte mechanisme van deze stapeling is nog onbekend. Galalcoholen worden na uitscheiding in de gal en resorptie in de darm in geglycuronideerde vorm uitgescheiden via de urine. Verhoogde serumspiegels van deze galalcoholen zijn gevonden bij CTX patiënten (25).

#### Klinisch-chemische bevestiging van de diagnose en controle na aanvang van de therapie

De diagnose CTX kan gesteld worden door de bepaling van galalcoholen in een urineportie (de belangrijkste diagnostische parameter) en door de bepaling van het serum cholestanol. Zowel voor galalcoholen in urine als voor cholestanol in bloed zijn bepalings-technieken met behulp van capillaire gas chromatografie beschreven door de Groningse collegae (26,27). Deze technieken zijn in enkele van de Nederlandse Klinisch Genetische Centra beschikbaar. Ter verdere karakterisering van het defect kan de mutatie in het gen worden vastgesteld (zie verder). Bij homozygote a- of oligosymptomatische familieleden van een CTX patiënt kan dit onderzoek tot de diagnose leiden voordat zij progressieve neurologische symptomen krijgen. De ontwikkeling van deze symptomen kan voor een belangrijk deel worden voorkomen wanneer de diagnose in een vroege fase wordt gesteld; de therapie met CDCZ kan dan in een vroege fase worden gestart (28). Wanneer een nieuwe CTX patiënt wordt gediagnosticeerd is het dan ook zinvol alle broers en zusters eveneens biochemisch te onderzoeken. Vanaf het moment dat de therapie met CDCZ is gestart, is het zinvol om na ongeveer een maand te controleren of de galalcohol excretie in urine (vrijwel) genormaliseerd is. De cholestanolspiegel in bloed kan de eerste twee jaar met halfjaarlijkse controles en daarna jaarlijks worden vervolgd.

#### Aanvullend technisch onderzoek

Dit bestaat voornamelijk uit een cerebrale CT-scan (29), tegenwoordig veelal MRI-scan (29,30), elektro-

myografie (31), elektroencefalografie (32) en evoked potentials (SSEP, VEP, BAEP) (33).

De cerebrale CT-scan toont bij een uitgesproken klinisch beeld corticale en cerebellaire atrofie alsmede hypodensiteiten in de witte stof. Dit laatste kan beter zichtbaar worden gemaakt met MRI-onderzoek. Symmetrisch in de witte stof worden op de T2-gewogen opnamen hyperintense signalen gezien, welke geduid worden als demyelinisatie. Deze demyelinisatie wordt met name aangetroffen in het cerebellum en de basale ganglia.

### Genetica

Inmiddels is van alle 20 Nederlandse families (41 patiënten) het genotype bekend. De mutaties zijn met behulp van Single Stranded Conformational Polymorphism (SSCP), gevolgd door sequencing gevonden (34,35). In totaal werden er bij de Nederlandse families 12 verschillende mutaties vastgesteld. Dit zijn deels in de literatuur bekende mutaties, deels nieuwe. In tabel 1 staan de verschillende mutaties met hun allelfrequenties in Nederland: drie mutaties worden in tweederde van de allelen aangetroffen; deze zijn in de tabel *cursief* weergegeven. Ook van een aantal (elf) buitenlandse families is in Nijmegen het genotype gevonden. Vergelijking van de fenotypes met de gevonden mutaties laat geen eenduidige correlatie zien.

### Therapie

Op dit moment bestaat de therapie met name uit het oraal toedienen van CDCZ (chenofalk, drie maal daags 250 mg, 15 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur) (28). Gedurende de behandeling met CDCZ treedt er over een periode van één tot twee jaar een vrijwel volledige normalisering op van de serumspiegel van cholestanol. De uitscheiding in de urine van galalcoholen daalt zeer sterk in een tijdsbestek van één of enkele weken na aanvang van de therapie. De neurologische verschijnselen verbeteren of stabiliseren. De negatieve feedback op het 7 $\alpha$ -hydroxylase en het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase wordt weer gedeeltelijk hersteld door het CDCZ. Er is sprake van een gedeeltelijk herstel, want ondanks deze behandeling blijft de concentratie van cholestanol in het serum hoog normaal of licht verhoogd.

Onze groep heeft in een trial bij 7 CTX patiënten die langer dan 7 jaar met CDCZ zijn behandeld, bewezen dat met de toevoeging van simvastatine (Zocor®) aan de medicatie een verdere verlaging van de serum cholestanol concentratie mogelijk is (36). In de literatuur is therapie met een statine bij enkele patiënten gegeven met gunstig biochemisch en klinisch effect (37). Of deze combinatie behandeling op de lange termijn klinisch effectief is moet nog worden bewezen.

### Conclusie

Cerebrotendineuze xanthomatosis is een zeldzame, maar goed te behandelen ziekte. Teneinde invaliderende neurologische afwijkingen en atherosclerose zoveel mogelijk te voorkomen is het echter noodzakelijk de diagnose in een zo vroeg mogelijk stadium te stellen.

### Literatuur

1. Koopman BJ. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) and other inborn errors of metabolism in bile acid synthesis. 1987; Thesis Groningen.
2. Bogaert L, Scherer H, Epstein E. Une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée. Paris: Masson et Cie, 1937.
3. Menkes JH, Schimschock JR, Swanson PD. Cerebrotendinous xanthomatosis. The storage of cholestanol within the nervous system. Arch Neurol 1968; 19: 47-53.
4. Salen G. Cholestanol deposition in cerebrotendinous xanthomatosis. A possible mechanism. Ann Intern Med 1971; 75: 843-851.
5. Setoguchi T, Salen G, Tint GS, Mosbach EH. A biochemical abnormality in cerebrotendinous xanthomatosis. Impairment of bile acid biosynthesis associated with incomplete degradation of the cholesterol side chain. J Clin Invest 1974; 53: 1393-1401.
6. Salen G, Meriwether TW, Nicolau G. Chenodeoxycholic acid inhibits increased cholesterol and cholestanol synthesis in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Biochem Med 1975; 14: 57-74.
7. Oftebro H, Björkhem I, Stormer FC, Pedersen JJ. Cerebrotendinous xanthomatosis: defective liver mitochondrial hydroxylation of chenodeoxycholic acid precursors. J Lipid Res 1981; 22: 632-640.
8. Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. J Biol Chem 1991; 266: 7774-7778.
9. Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. J Biol Chem 1991; 266: 7779-7783.
10. Leitersdorf E, Reshef A, Meiner V, Levitzki R, Schwartz SP, Dann EJ, Berkman N, Cali JJ, Klapholz L, Berginer VM (1993) Frameshift and splice-junction mutations in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of Moroccan origin. J Clin Invest 1993; 91: 2488-2496.
11. Cruysberg JR, Wevers RA, Tolboom JJ. Juvenile cataract associated with chronic diarrhea in pediatric cerebrotendinous xanthomatosis. Am J Ophthalmol 1991; 112: 606-607.
12. Björkhem I, Boberg KM. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, Inc. 1995: 2273-2299.
13. Fujiyama J, Kuriyama M, Arima S, Shibata Y, Nagata K, Takenaga S, Tanaka H, Osame M. Atherogenic risk factors in cerebrotendinous xanthomatosis. Clin Chim Acta 1991; 200: 1-11.
14. Federico A, Dotti MT, Lore F, Nuti R. Cerebrotendinous xanthomatosis: pathophysiological study on bone metabolism. J Neurol Sci 1993; 115: 67-70.
15. Kuriyama M, Fujiyama J, Yoshidome H, Takenaga S, Matsumuro K, Kasama T, Fukuda K, Kuramoto T, Hoshita T, Seyama Y, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical and biochemical evaluation of eight patients and review of the literature. J Neurol Sci 1991; 102: 225-232.
16. Federico A, Dotti MT, Volpi N. Muscle mitochondrial changes in cerebrotendinous xanthomatosis. Ann Neurol 1991; 30: 734-735.
17. Javitt NB. Bile acid synthesis from cholesterol: regulatory and auxiliary pathways. FASEB J 1994; 8: 1308-1311.
18. Björkhem I, Gustafsson J, Johansson G, Persson B. Biosynthesis of bile acids in man. Hydroxylation of the C27-steroid side chain. J Clin Invest 1975; 55: 478-486.
19. Martin KO, Budai K, Javitt NB. Cholesterol and 27-hydroxycholesterol 7 alpha-hydroxylation: evidence for two different enzymes. J Lipid Res 1993; 34: 581-588.

20. Martin KO, Reiss AB, Lathe R, Javitt NB. 7 alpha-hydroxylation of 27-hydroxycholesterol: biologic role in the regulation of cholesterol synthesis. *J Lipid Res* 1997; 38: 1053-1058.
21. Lee C, Martin KO, Javitt NB. Bile acid synthesis: 7 alpha-hydroxylation of intermediates in the sterol 27-hydroxylase metabolic pathway. *J Lipid Res* 1996; 37: 1356-1362.
22. Reiss AB, Martin KO, Javitt NB, Martin DW, Grossi EA, Galloway AC. Sterol 27-hydroxylase: high levels of activity in vascular endothelium. *J Lipid Res* 1994; 35: 1026-1030.
23. Axelson M, Larsson O. Low density lipoprotein (LDL) cholesterol is converted to 27-hydroxycholesterol in human fibroblasts. Evidence that 27-hydroxycholesterol can be an important intracellular mediator between LDL and the suppression of cholesterol production. *J Biol Chem* 1995; 270: 15102-15110.
24. Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, Nagel GT, Rutgers H, Strijveen B, Kaptein B. Increased (23R)-hydroxylase activity in patients suffering from cerebrotendinous xanthomatosis, resulting in (23R)-hydroxylation of bile acids. *Biochim Biophys Acta* 1986; 883: 585-592.
25. Batta AK, Salen G, Shefer S, Tint GS, Batta M. Increased plasma bile alcohol glucuronides in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: effect of chenodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 1987; 28: 1006-1012.
26. Wolthers BG, Volmer M, van der Molen J, Koopman BJ, Jager AE de, Waterreus RJ. Diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) and effect of chenodeoxycholic acid therapy by analysis of urine using capillary gas chromatography. *Clin Chim Acta* 1983; 131: 53-65.
27. Koopman BJ, van der Molen JC, Wolthers BG, Jager de AE, Waterreus RJ, Gips CH. Capillary gas chromatographic determination of cholestanol/cholesterol ratio in biological fluids. Its potential usefulness for the follow-up of some liver diseases and its lack of specificity in diagnosing CTX (cerebrotendinous xanthomatosis). *Clin Chim Acta* 1984; 137: 305-315.
28. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984; 311: 1649-1652.
29. Dotti MT, Federico A, Signorini E, Caputo N, Venturi C, Filisomi G, Guazzi GC. Cerebrotendinous xanthomatosis (van Bogaert-Scherer-Epstein disease): CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1721-1726.
30. 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.
31. Tokimura Y, Kuriyama M, Arimura K, Fujiyama J, Osame M. Electrophysiological studies in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 52-55.
32. Arlazoroff A, Roitberg B, Werber E, Shidlo R, Berginer VM. Epileptic seizure as a presenting symptom of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsia* 1991; 32: 657-661.
33. Mondelli M, Rossi A, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. Evoked potentials in cerebrotendinous xanthomatosis and effect induced by chenodeoxycholic acid. *Arch Neurol* 1992; 49: 469-475.
34. Verrips A, Steenbergen-Spanjers GCH, Luyten JAFM, van den Heuvel LPWJ, Keyser A, Gabreëls FJM, Wevers RA. Two new mutations in the sterol 27-hydroxylase gene in two families lead to cerebrotendinous xanthomatosis. *Hum Genet* 1996; 98: 735-737.
35. Verrips A, Steenbergen-Spanjers GCH, Luyten JAFM, Wevers RA, Wokke JHJ, Gabreëls FJM, Wolthers BG, van den Heuvel LPWJ. Exon skipping in the sterol 27-hydroxylase gene leads to cerebrotendinous xanthomatosis. *Hum Genet* 1997; 100: 284-286.
36. Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, Stalenhoef A, De Graaf R, Janssen Zijlstra FS, van Spreeken A, Gabreëls FJM. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999; 48: 233-238.
37. Lewis B, Mitchell WD, Marenah CB, Cortese C, Reynolds EH, Shakir R. Cerebrotendinous xanthomatosis: biochemical response to inhibition of cholesterol synthesis. *Br Med J Clin Res Ed* 1983; 287: 21-22.
38. Reshef A, Meiner V, Berginer VM, Leitersdorf E. Molecular genetics of cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of north African origin. *J Lipid Res* 1994; 35: 478-483.
39. Garuti R, Lelli N, Barozzini M, Tiozzo R, Dotti MT, Federico A, Ottomano AM, Croce A, Bertolini S, Calandra S. Cerebrotendinous xanthomatosis caused by two new mutations of the sterol-27-hydroxylase gene that disrupt mRNA splicing. *J Lipid Res* 1996; 37: 1459-1467.
40. Segev H, Reshef A, Clavey V, Delbart C, Routier G, Leitersdorf E. Premature termination codon at the sterol 27-hydroxylase gene causes cerebrotendinous xanthomatosis in a French family. *Hum Genet* 1995; 95: 238-240.
41. Meiner V, Marais DA, Reshef A, Björkhem I, Leitersdorf E. Premature termination codon at the sterol 27-hydroxylase gene causes cerebrotendinous xanthomatosis in an Afrikaner family. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 193-194.
42. Ahmed MS, Afsar S, Hentati A, Ahmad A, Pasha J, Juna T, Wu-Yen Hung MS, Ahmad A, Choudri A, Saya S, Siddique T. A novel mutation in the sterol 27-hydroxylase gene of a Pakistani family with autosomal recessive cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurology* 1997; 48: 258-260.
43. Antonarakis SE. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. *Human Mutation* 1998; 11: 1-3.

---

## Summary

*Cerebrotendinous xanthomatosis. Verrips A, Wevers RA, Heuvel LPWJ van den, Engelen BGM van, Keyser A and Gabreëls FJM. Ned Tijdschr Klin Chem 1999; 24: 166-170.*

In this paper we give a summary of data on cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). In The Netherlands 41 patients have been diagnosed until now. The disease has been studied in the Eighties in Groningen resulting in the thesis of Koopman (1). Two-hundred CTX cases have been described in the literature. The diagnosis is missed in many patients because clinicians insufficiently recognize the clinical signs and symptoms. The paper gives a historical overview of the clinical symptoms and deals with the pathophysiology of CTX, the methodology to diagnose CTX, the underlying genetic defect, and the therapy for CTX.

*Key-words: Bile acid biosynthesis; sterol 27-hydroxylase*