

**! Pitfall**

脳腫黄色腫症で上昇するのはコレステロールの代謝産物であるコレスタノール。コレステロールは必ずしも高値とは限らない。

表1 脳腫黄色腫症の病型による症状の出現頻度

	古典型	脊髄型
腫黄色腫	94.1%	14%
白内障	86.6%	100%
下痢	50%	29%
認知機能障害	84.8%	21%
小脳症状	73.3%	36%
錐体路徴候	84.2%	100%
後索障害	まれ(頻度不明)	100%

として、家族性高コレステロール血症とシトステロール血症があるが、これらの疾患では進行性の神経症状を呈することはない。脳腫黄色腫症では血清コレスタノール/コレステロール比が0.3%以上となることが目安となる。

**3 臨床像**

本症は、多彩な臨床症状を呈する古典型(classical form)と痙性対麻痺を主徴とする脊髄型(spinal form)の2病型に分類される(表1)。

a 古典型.....

小児期に慢性の下痢と白内障で発症する例が多く、下痢の平均発症年齢は9歳、白内障の平均発症年齢は18歳と報告されている。腫黄色腫は10歳以降に生じることが多く、アキレス腱に好発する(図2)。このほかに、若年性の骨粗鬆症や動脈硬化による冠動脈疾患の合併も多い。本症における神経症状は、精神発達遅滞、認知機能障害、小脳性運動失調、ジストニアやパーキンソンニズムなどの錐体外路症状、錐体路障害による痙性歩行、てんかん、末梢神経障害など多彩である。脳MRIでは両側性の小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髓路の病変が特徴的であり、T2強調像およびFLAIR画像で高信号を呈する(図3)。

b 脊髄型.....

古典型とは別に、下肢の痙性や感覚障害

F 遺伝性代謝性疾患

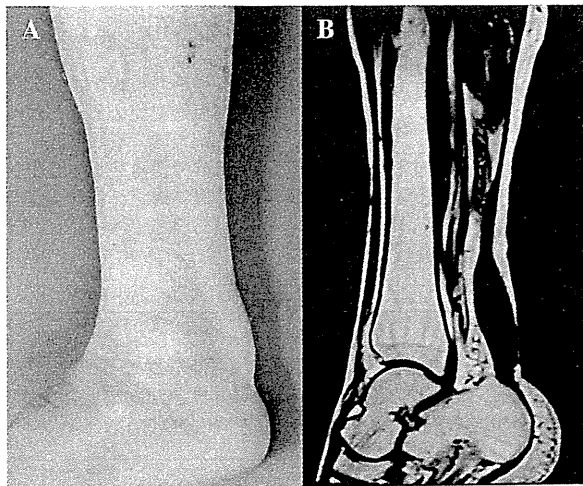


図2 脳腫黄色腫症患者のアキレス腱黄色腫(口絵 No.13)  
A:肉眼像, B:アキレス腱MRI(T1強調像)。

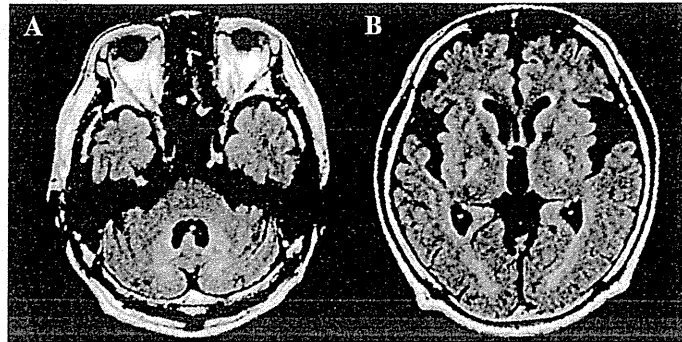


図3 脳髓黄色腫症患者の脳MRI (FLAIR画像)。  
小脳歯状核および淡蒼球に異常信号を認める。

などの慢性に進行するミエロパチーを主症状とする脊髄型の報告がある。脊髄型では、髓黄色腫、下痢、認知機能障害、小脳症状を呈する例は比較的少なく、古典型に比べ予後が良好であることが報告されている。画像所見としては、頸髄～胸髄の側索および後索にT2強調画像高信号の長大な病変を呈することが特徴である。

#### 4 診断

臨床症状から本症を疑い、血清コレステロールが著明に上昇していれば脳髓黄色腫症と診断できる。原因遺伝子である *CYP27A1* の解析も診断の確認に有用である。

#### ! Pitfall

腫瘍性の髓黄色腫を多発形成する典型例では診断は容易だが、髓黄色腫を認めない症例も少なくない。

る。*CYP27A1* 遺伝子変異に hot spot や common mutation は認められず、これまでに50種類以上の変異が報告されている。

#### 5 治療

ケノデオキシコール酸 (チノカプセル<sup>®</sup>) を投与することで血清中コレステロール値の正常化が得られ、下痢や神経症状の改善が期待できる。HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) の併用の有効性も報告されている。

#### 💡 ツ

脳髓黄色腫症では、脳や脊髄のMRIで異常信号を認めることが多い。小脳歯状核、淡蒼球、皮質脊髄路、脊髄側索・後索に異常信号を認める小脳失調、痙性麻痺、錐体外路症状を呈する症例では本症を疑おう。

#### DON'Ts

- 脳髓黄色腫症は、病態に基づいた原因療法が可能な疾患であり、見逃してはならない。
- 髓黄色腫がないからといって本症を否定してはいけない。

信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 吉長恒明, 関島良樹

## 執筆者一覧

### [シリーズ総監修者]

永井良三 自治医科大学学長

### [兼任編集者]

鈴木則宏 慶應義塾大学医学部神経内科教授

### [編集者]

荒木信夫 埼玉医科大学神経内科

神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授

吉良潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授

塩川芳昭 杏林大学医学部脳神経外科教授

西野一三 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部部長

水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター病院院長

### [編集協力者]

瀧水利彦 慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

### [執筆者] (執筆順, 肩書略)

鈴木則宏 慶應義塾大学医学部神経内科

水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター病院

荻野美恵子 北里大学医学部神経内科学

大生定義 立教大学社会学部社会学科

高橋祐二 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

村井弘之 九州大学大学院医学研究院神経内科学

荒木信夫 埼玉医科大学神経内科

高橋一司 埼玉医科大学神経内科

柴田 護 慶應義塾大学医学部神経内科

森まどか 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

田中恵子 金沢医科大学神経内科学

海田賢一 防衛医科大学校内科学講座3 神経・抗加齢血管内科

川井元晴 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

高里良男 国立病院機構災害医療センター脳神経外科

谷口 真 東京都立神経病院脳神経外科

星野晴彦 東京都済生会中央病院神経内科

島谷直希 東京逓信病院放射線科

土屋一洋 東京逓信病院放射線科

中山貴博 横浜労災病院神経内科

佐藤栄志 杏林大学医学部脳神経外科

百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科放射線医学講座核医学分野

高橋美和子 東京大学医学部附属病院放射線科

石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

大石 実 日本大学医学部神経内科

金子 裕 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科

叶内 匡 東京医科歯科大学医学部附属病院検査部

山元敏正 埼玉医科大学神経内科

西野一三 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

中野雄太	山口大学医学部附属病院神経内科	北川一夫	東京女子医科大学医学部神経内科学
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学	卜部貴夫	順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科
原 行弘	日本医科大学大学院医学研究科リハビリテーション学分野	野川 茂	東海大学医学部付属八王子病院神経内科
松尾秀徳	国立病院機構長崎川棚医療センター	佐々木貴浩	埼玉医科大学神経内科
近藤清彦	公立八鹿病院脳神経内科	瀧澤俊也	東海大学医学部内科学系神経内科
伊藤義彰	大阪市立大学大学院医学研究科老年科・神経内科	太田晃一	立川病院神経内科
赤松直樹	国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科	伊藤康男	埼玉医科大学神経内科
辻 貞俊	国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科	杉山達也	昭和大学脳神経外科学講座
古和久典	鳥取大学脳神経内科	水谷 徹	昭和大学脳神経外科学講座
中島健二	鳥取大学脳神経内科	池田俊貴	埼玉医科大学国際医療センター脳卒中外科
安部貴人	慶應義塾大学医学部神経内科	栗田浩樹	埼玉医科大学国際医療センター脳卒中外科
福田倫也	北里大学医療衛生学部老人地域作業療法学	柴田碧人	埼玉医科大学国際医療センター脳卒中外科
金 正門	岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野	小松潤史	金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学（神経内科学）
寺山靖夫	岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野	山田正仁	金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学（神経内科学）
望月仁志	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	玉岡 晃	筑波大学医学医療系神経内科
宇川義一	福島県立医科大学神経内科	高橋 真	関東中央病院神経内科
伊東大介	慶應義塾大学医学部神経内科	織茂智之	関東中央病院神経内科
高嶋修太郎	富山大学附属病院神経内科	下 泰司	順天堂大学脳神経内科
山口啓二	一宮西病院神経内科	服部信孝	順天堂大学脳神経内科
鈴木重明	慶應義塾大学医学部神経内科	森 秀生	順天堂大学越谷病院神経内科
中里良彦	埼玉医科大学神経内科	饗場郁子	国立病院機構東名古屋病院神経内科
出口一郎	埼玉医科大学国際医療センター神経内科	長谷川一子	国立病院機構相模原病院神経内科
棚橋紀夫	埼玉医科大学国際医療センター神経内科	松島理明	北海道大学神経内科
		佐々木秀直	北海道大学神経内科

石川諒也	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科）	松川敬志	東京大学医学部神経内科学
瀧山嘉久	山梨大学医学部神経内科	辻 省次	東京大学医学部神経内科学
林 健太郎	東京都立神経病院脳神経内科	関島良樹	信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
中野今治	東京都立神経病院脳神経内科	吉長恒明	信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
斎藤加代子	東京女子医科大学付属遺伝子医療センター	小林千夏	信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
鈴木啓介	名古屋大学医学部神経内科	吉田邦広	信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
祖父江 元	名古屋大学医学部神経内科	諏佐真治	山形大学医学部第三内科
三井 純	東京大学医学部神経内科学	杉江秀夫	自治医科大学小児科（現 常葉大学浜松キャンパス保健医療学部）
吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学	馬場正之	青森県立中央病院 神経内科
長山成美	金沢医科大学神経内科学	猪狩龍佑	山形大学医学部第三内科
松茸 真	金沢医科大学神経内科学	加藤丈夫	山形大学医学部第三内科
大矢 寧	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科	大越教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科
飯塚高浩	北里大学神経内科	安藤哲朗	安城更生病院神経内科
綾部光芳	久留米大学医学部看護学科	小池春樹	名古屋大学医学部神経内科
石川晴美	日本大学医学部内科学系神経内科学分野	杉江和馬	奈良県立医科大学神経内科
鷲井 聡	日本大学医学部内科学系神経内科学分野	上野 聡	奈良県立医科大学神経内科
小島美紀	埼玉医科大学総合医療センター神経内科	山下 賢	熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科	安東由喜雄	熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野
清水優子	東京女子医科大学医学部神経内科	木澤真努香	藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学
三浦義治	都立駒込病院脳神経内科	水谷泰彰	藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学
岸田修二	柏水会初石病院神経内科	武藤多津郎	藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学
中川正法	京都府立医科大学附属北部医療センター	加藤修明	信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科）	原 英夫	佐賀大学神経内科

松浦英治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学		センター
出雲周二	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター分子病理病態研究分野	池田修一	信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
賞田浩志	久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科	園生雅弘	帝京大学神経内科
谷脇孝恭	久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科	高橋正紀	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
久永欣哉	国立病院機構宮城病院神経内科	倉重毅志	県立広島病院脳神経内科
熊本俊秀	九州看護福祉大学看護福祉学部看護学科	井上岳司	京都大学大学院医学研究科臨床神経学
上田昌美	近畿大学医学部神経内科/リハビリテーション科	松本理器	京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座
楠 進	近畿大学医学部神経内科	池田昭夫	京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座
千葉厚郎	杏林大学第1内科（神経内科学）	清水利彦	慶應義塾大学医学部神経内科
古賀道明	山口大学大学院医学系研究科神経内科学	竹島多賀夫	富永病院神経内科・頭痛センター
宮城 愛	徳島大学神経内科	今井 昇	静岡赤十字病院神経内科
梶 龍兒	徳島大学神経内科	藤木直人	国立病院機構北海道医療センター神経内科
桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院神経内科学	永田栄一郎	東海大学医学部内科学系神経内科
橋口昭大	鹿児島大学神経内科	住谷昌彦	東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部/麻酔科・痛みセンター
高嶋 博	鹿児島大学神経内科	松平 浩	東京大学医学部附属病院22世紀医療センター 運動器疼痛メデイカルリサーチ&マネジメント講座
小森哲夫	国立病院機構箱根病院神経筋・難病医療センター	大熊壮尚	東海大学医学部付属八王子病院神経内科
長谷川 修	横浜市立大学附属市民総合医療センター総合診療科	北川泰久	東海大学医学部付属八王子病院神経内科
三井隆男	埼玉医科大学総合医療センター神経内科	安富大祐	国立病院機構東京医療センター神経内科
木田耕太	東京都立神経病院脳神経内科	高橋慎一	慶應義塾大学医学部神経内科
清水俊夫	東京都立神経病院脳神経内科	平田幸一	獨協医科大学神経内科
芳川浩男	兵庫医科大学内科学講座神経・脳卒中科	白水洋史	国立病院機構西新潟中央病院機能脳神経外科
福島和広	信州大学医学部附属病院難病診療		

轟山茂樹	国立病院機構西新潟中央病院機能 脳神経外科	古谷博和	高知大学医学部老年病・循環器・神 経内科学講座神経内科部門
壇田 浩	国立病院機構西新潟中央病院機能 脳神経外科	重藤寛史	九州大学神経内科
伊藤陽祐	国立病院機構西新潟中央病院機能 脳神経外科	横田裕行	日本医科大学大学院医学研究科救 急医学分野
園田真樹	国立病院機構西新潟中央病院機能 脳神経外科	森田明夫	日本医科大学大学院医学研究科器 官疾患制御学分野脳神経外科学
徳本敬介	獨協医科大学脳神経外科	大平雅之	水戸赤十字病院神経内科/仁邦法律 事務所
樋口英未	獨協医科大学脳神経外科	國本雅也	くにもとライフサポートクリニック
松前光紀	東海大学脳神経外科	高尾昌樹	東京都健康長寿医療センター高齢 者ブレインバンク

- ・ **JCOPY** (社出版者著作権管理機構 委託出版物)  
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます) する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにおいて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

けんしゅう  
研修ノートシリーズ  
しんけいない か けんしゅう  
神経内科研修ノート

ISBN978-4-7878-2079-2

2015年1月5日 初版第1刷発行

総監修者 永井良三  
 責任編集者 鈴木則宏  
 編集者 荒木信夫, 神田 隆, 吉良潤一, 塩川芳昭, 西野一三, 水澤英洋  
 発行者 藤実彰一  
 発行所 株式会社 診断と治療社  
 〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4階  
 TEL: 03-3580-2750(編集) 03-3580-2770(営業)  
 FAX: 03-3580-2776  
 E-mail: hen@shindan.co.jp(編集)  
 eigyobu@shindan.co.jp(営業)  
 URL: http://www.shindan.co.jp/

表紙デザイン ジェイアイ  
印刷・製本 広研印刷 株式会社

©Norihiro SUZUKI, 2015. Printed in Japan.

[検印省略]

乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

『研修ノート』は、株式会社診断と治療社の登録商標です。



Research article

# Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion

Ryuta Abe<sup>1</sup>, Yoshiki Sekijima<sup>1,2</sup>, Tomomi Kinoshita<sup>1</sup>, Tsuneaki Yoshinaga<sup>1</sup>, Shingo Koyama<sup>3</sup>, Takeo Kato<sup>3</sup>, Shu-ichi Ikeda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan, <sup>2</sup>Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University, Matsumoto, Japan, <sup>3</sup>Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology, and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine, Japan

**Context:** Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is an autosomal recessively inherited lipid storage disease caused by mutation in the *CYP27A1* gene. Spinal form CTX is a rare clinical subgroup of CTX and only 14 patients from 11 families have been reported to date. Here, we report the first Asian patient with spinal form CTX showing characteristic radiological findings.

**Findings:** The patient, a 46-year-old Japanese male, developed sensory disturbance of the lower legs at 39 and spastic gait at 46 years of age. Spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) revealed a long hyperintense lesion involving lateral corticospinal tracts and gracile tracts in the cervical and thoracic cord on T2-weighted images. Gallium-67 (<sup>67</sup>Ga) scintigraphy revealed abnormal uptake in the Achilles tendons and the serum cholestanol level was elevated. *CYP27A1* gene analysis identified homozygous missense mutation, c.1214G>A (p.R405Q). The patient was treated with atorvastatin monotherapy, which reduced serum cholestanol to less than 50% of the pretreatment level.

**Conclusion:** Spinal form CTX should be considered in the differential diagnosis of cryptogenic myelopathy, especially in patients with a long spinal cord lesion, as treatment with chenodeoxycholic acid and/or competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase reverse the metabolic derangement and prevent the neurologic dysfunction.

**Keywords:** Cerebrotendinous xanthomatosis, Cholestanol, *CYP27A1* gene, Long spinal cord lesion, Myelopathy

## Introduction

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX, MIM# 213700) is an autosomal recessively inherited lipid storage disease caused by mutation in the *CYP27A1* gene encoding sterol 27-hydroxylase (*CYP27A1*, EC 1.14.13.15), a key enzyme in the synthesis of chenodeoxycholic acid (CDCA), a primary bile acid.<sup>1,2</sup> *CYP27A1* catalyzes the initial oxidation in bile acids in the liver, therefore its deficiency results in an impaired bile acid synthesis and increased production of cholesterol metabolites, such as cholestanol, which subsequently accumulate in many tissues, especially the lenses of the eye, brain, tendons, vessels, and bones. Typical disease onset consists of bilateral cataracts and diarrhea in childhood, followed by progressive cerebellar and pyramidal signs, cognitive

impairment, seizures, and the development of tendon xanthomas in late adolescence or early adulthood (classic form). In addition to the classic form, another phenotype of CTX, designated as spinal form, has been reported.<sup>3,4</sup> Patients with spinal form CTX show a slowly progressive myelopathy, including pyramidal and dorsal column signs,<sup>3,4</sup> however, detailed clinical findings of spinal form CTX have not been described yet. Here, we report detailed clinical, neuroradiological, and molecular biological findings of a Japanese spinal form CTX patient homozygous for p.R405Q mutation in the *CYP27A1* gene.

## Case report

The patient, a 46-year-old Japanese male, was the second child of non-consanguineous healthy parents and had a healthy sibling. He was born at term after a normal pregnancy and showed normal development. He graduated from a regular community high school

Corresponding author: Yoshiki Sekijima, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan.  
E-mail: sekijima@shinshu-u.ac.jp

and was employed as a furniture worker. At 39 years of age, he developed dysesthesia of the lower legs, which deteriorated gradually. At 46 years of age, he developed gait disturbance and was admitted to our hospital.

On admission, general examination of the patient was unremarkable with neither cataract nor Achilles tendon xanthomas. On neurological examination, he was alert and well-oriented. There were no abnormal findings in the cranial nerves. Mild weakness was observed in the distal portions of the lower limbs but was absent in the upper limbs. Decreased light touch, pain, and vibration sense were observed in the lower legs. Position sense was intact and Romberg's sign was negative. Increased tendon reflex of the extremities, ankle clonus, and positivity for Wartenberg, Babinski, and Chaddock signs were observed on both sides. His gait was spastic.

Findings of routine blood examination, cerebrospinal fluid, chest roentgenography, and electrocardiography were all normal, but serum cholestanol level was markedly elevated (24.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; normal, 1.91–3.51  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Serum vitamin 12, folic acid, copper, and ceruloplasmin, and plasma very long chain fatty acid were normal. Bone mineral density at the lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry was markedly decreased (0.696  $\text{g}/\text{cm}^2$ , T-score  $-4.1$ ). Gallium-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) scintigraphy revealed abnormal uptake in the Achilles tendons, although xanthoma was not detected on magnetic resonance imaging (MRI) (Figs. 1A–C). Brain MRI revealed slightly increased signal intensity in the bilateral cerebral white matter on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. Spinal cord MRI showed long hyperintense lesions involving lateral corticospinal tracts and gracile tracts in the cervical and thoracic cord extending from C1 to Th4 level on T2-weighted images (Figs. 2A–D).

As clinical findings of the patient were suggestive of spinal form CTX, genetic analysis for this disorder was performed with informed consent. DNA was extracted from peripheral leukocytes of the patient and his parents according to the standard protocol. All nine exons of the *CYP27A1* gene were amplified by polymerase chain reaction (PCR) as described previously.<sup>5</sup> Direct sequence analysis of the PCR-amplified DNA from the patient identified homozygous missense mutation, c.1214G > A, which resulted in amino acid alteration of p.R405Q. The parents were heterozygous for the c.1214G > A (p.R405Q) mutation.

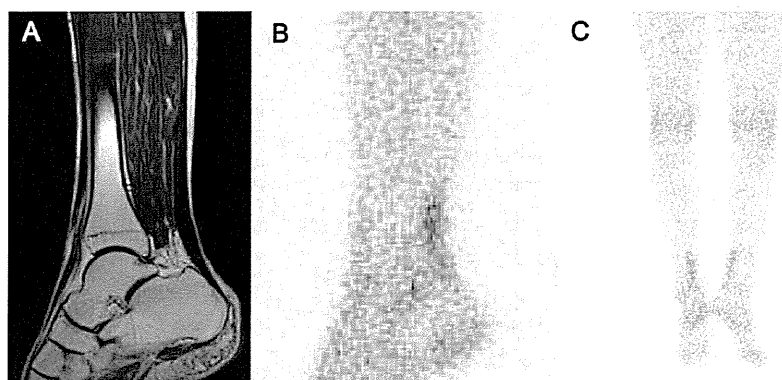
The patient was treated with 750 mg/day of chenodeoxycholic acid (CDCA) and 10 mg/day of atorvastatin calcium hydrate. However, CDCA was discontinued

due to drug-induced liver injury and therefore, the patient was treated with atorvastatin monotherapy. After 2 months of treatment with atorvastatin, the serum concentration of cholestanol decreased to 9.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

## Discussion

Spinal form CTX, also called spinal xanthomatosis, is a rare clinical subgroup of CTX and only 14 patients from 11 families have been reported to date.<sup>3,4</sup> Patients with spinal form CTX show slowly progressive myelopathy, including pyramidal and dorsal column signs, and have a relatively mild clinical course compared with the classic form of CTX, in which most patients show cerebellar ataxia, dementia, and tendon xanthomas in the disease process. Verrips *et al.*<sup>3</sup> reported that extensive white matter lesions in the lateral corticospinal tracts and in the gracile tracts are characteristic MRI findings in spinal form CTX, which were also seen in the present patient (Fig. 2). Pathologically, extensive symmetric loss of myelin and axons accompanied by gliosis and perivascular accumulation of macrophages are present in the white matter of the spinal cord, especially in the lateral corticospinal tracts and gracile tracts.<sup>3</sup> In the present patient, Achilles tendon xanthomas were not observed on physical examination or MRI; however, abnormal uptake of  $^{67}\text{Ga}$  was observed in the Achilles tendons (Fig. 1). The uptake of  $^{67}\text{Ga}$  by xanthoma is considered to result from proliferation of histiocytes that phagocytose transferrin combined with  $^{67}\text{Ga}$ .<sup>6,7</sup> Our observations indicate that  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy may be more sensitive for detecting tiny xanthomas than MRI and may be useful for monitoring the effects of treatment.

Molecular genetic analysis of the *CYP27A1* gene revealed that the patient was homozygous for c.1214G > A (p.R405Q) mutation, confirming the diagnosis of CTX. The R405 residue is located near the adrenodoxin-binding site of the sterol 27-hydroxylase enzyme and would be expected to affect the activity of the enzyme. In addition, transient expression study of *CYP27A1* cDNA revealed that p.R405Q protein did not show enzymatic activity.<sup>8</sup> The p.R405Q mutation was reported previously in five CTX families.<sup>8–11</sup> Chen *et al.* reported a Japanese family homozygous for p.R405Q mutation, who showed typical CTX manifestations, including tendon xanthomas, cataracts, neurological dysfunctions, elevated serum cholestanol level, and undetectable sterol 27-hydroxylase activities.<sup>8</sup> The other four families were compound heterozygous and all patients showed classic form CTX phenotype.<sup>8–11</sup> Similar to the p.R405Q mutation, all mutations

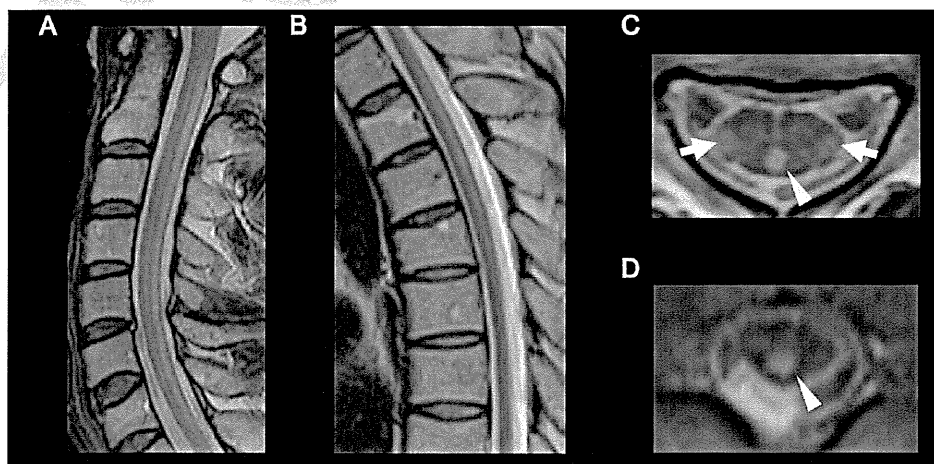


**Figure 1** Achilles tendon of the patient. (A) Magnetic resonance imaging (MRI), T2-weighted image. (B, C) Gallium-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) scintigraphy. Achilles tendon xanthomas were not observed on physical examination or MRI; however, abnormal uptake of  $^{67}\text{Ga}$  was observed in the Achilles tendons.

observed in spinal form CTX were also found in classic form CTX, indicating that none of these mutations is preferentially associated with either the classic or spinal form of the disease.<sup>3,4</sup>

Although CTX can mimic neurodegenerative diseases, such as spastic paraplegia and spinocerebellar degeneration, early diagnosis of CTX is crucial because treatment with CDCA reverses metabolic derangement and can prevent or even improve neurological dysfunction.<sup>12-14</sup> CDCA is one of the major biliary bile acids in humans and has been used as medical therapy to dissolve gallstones. CDCA is a relatively safe drug, but gastrointestinal manifestations (e.g. diarrhea, abdominal pain or discomfort, heartburn, and bloating) and liver injury are frequent side effects. Competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase were also administered to several CTX patients.<sup>15-19</sup> The patient discussed here was treated with atorvastatin monotherapy, as

CDCA induced liver injury. There are limited data on the clinical benefits of treatment with HMG-CoA reductase in CTX patients, and the results reported to date remain controversial.<sup>15-19</sup> Lewis *et al.*<sup>19</sup> reported that mevinolin (13 mg/day) normalized serum cholestanol level within four days after commencement of treatment and reduced the size of the xanthoma. On the other hand, Batta *et al.*<sup>17</sup> reported that lovastatin (40 mg/day) did not affect abnormal bile acid synthesis or reduce plasma cholestanol level. Three studies<sup>15,16,18</sup> indicated that HMG-CoA reductase add-on treatment to CDCA is effective to further reduce serum cholestanol level<sup>15,16</sup> and normalize bile alcohol excretion in urine<sup>18</sup> in CTX patients. In addition, Nakamura *et al.*<sup>15</sup> and Luyckx *et al.*<sup>18</sup> reported that CTX patients who previously responded to CDCA showed further improvement in clinical symptoms and neurophysiological findings with administration of HMG-CoA reductase. However, clinical symptoms and laboratory



**Figure 2** Spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) of the patient (T2-weighted image). (A) Cervical cord, sagittal view. (B) Thoracic cord, sagittal view. (C) Cervical cord, axial view. (D) Thoracic cord, axial view. Long hyperintense lesions involving lateral corticospinal tracts (arrows) and gracile tracts (arrow heads) were observed.

data were re-exacerbated after switching from combination therapy to HMG-CoA reductase monotherapy.<sup>15,18</sup>

The present patient was treated with atorvastatin monotherapy, which reduced serum cholesterol to less than 50% of the pretreatment level, although whether this monotherapy will be effective for long-term prevention of clinical deterioration remains to be established. Spinal form CTX should be considered in any individual presenting cryptogenic spastic paraplegia, especially with a long spinal cord lesion involving lateral corticospinal tracts and gracile tracts on MRI.

### Acknowledgments

The authors thank Ms. E. Nomura for her technical support. The authors have no conflicts of interest or commercial relationships.

### 1 Disclaimer statements

#### Contributors

#### Funding

#### Conflicts of interest

#### Ethics approval

### References

- 1 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(12):7779–83.
- 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 Biol Chem* 1991;266(12):7774–8.
- 3 Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, Van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA, *et al.* Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999;122(8):1589–95.
- 4 Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol* 2011;18(10):1203–11.
- 5 Nozue T. Genetic analysis of cerebrotendinous xanthomatosis patients and the effect of treatment with chenodeoxycholic acid. *J Juzen Med Soc* 2002;111(1):20–34.
- 6 Larson SM, Rasey JS, Allen DR, Grunbaum Z. A transferrin-mediated uptake of gallium-67 by EMT-6 sarcoma. II. Studies in vivo (BALB/c mice): concise communication. *J Nucl Med* 1979;20(8):843–6.
- 7 Okada J, Oonishi H, Tamada H, Kizaki T, Yasumi K, Matuo T. Gallium uptake in cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Nucl Med* 1995;22(9):1069–72.
- 8 Chen W, Kubota S, Kim KS, Cheng J, Kuriyama M, Eggertsen G, *et al.* Novel homozygous and compound heterozygous mutations of sterol 27-hydroxylase gene (CYP27) cause cerebrotendinous xanthomatosis in three Japanese patients from two unrelated families. *J Lipid Res* 1997;38(5):870–9.
- 9 Suh S, Kim HK, Park HD, Ki CS, Kim MY, Jin SM, *et al.* Three siblings with Cerebrotendinous Xanthomatosis: a novel mutation in the CYP27A1 gene. *Eur J Med Genet* 2012;55(1):71–4.
- 10 Kuriyama M, Fujiyama J, Yoshidome H, Takenaga S, Matsumuro K, Kasama T, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical and biochemical evaluation of eight patients and review of the literature. *J Neurol Sci* 1991;102(2):225–32.
- 11 Yoshinaga T, Sekijima Y, Koyama S, Maruyama K, Yoshida T, Kato T, *et al.* Clinical and Radiological Findings of a Cerebrotendinous Xanthomatosis Patient with a Novel p.A335 V Mutation in the CYP27A1 Gene. *Intern Med* 2014;53(23):2725–9.
- 12 Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984;311(26):1649–52.
- 13 van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr* 1998;157(4):313–6.
- 14 Mondelli M, Sicurelli F, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis: 11-year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001;190(1–2):29–33.
- 15 Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, Kubo M, Miki H, Tarui S. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1991;40(7):741–6.
- 16 Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, *et al.* Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 1999;48(2):233–8.
- 17 Batta AK, Salen G, Tint GS. Hydrophilic 7 beta-hydroxy bile acids, lovastatin, and cholestyramine are ineffective in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism* 2004;53(5):556–62.
- 18 Luyckx E, Eyskens F, Simons A, Beckx K, Van West D, Dhar M. Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118(3):9–11.
- 19 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(6384):21–2.



