

Церебросухожильный ксантоматоз

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)

Церебросухожильный ксантоматоз – редкое ауtosомно-рецессивное нарушение обмена холестерина и желчных кислот, связанное с геном стерол-27-гидроксилазы CYP27A1. Болезнь характеризуется варьирующим возрастом начала, прогрессирующим течением, широким спектром неврологических и экстракраневральных симптомов. Важная диагностическая роль принадлежит МРТ мозга. Методы верификации – определение холестанола в сыворотке и анализ ДНК. Своевременно начатое заместительное лечение хенодезоксихолевой кислотой позволяет замедлить прогрессирувание, в части случаев – предотвратить неврологическую инвалидизацию.

Ключевые слова: церебросухожильный ксантоматоз, ген CYP27A1, клиническое разнообразие, холестанол, ДНК-диагностика, хенодезоксихолевая кислота.

Церебросухожильный ксантоматоз (ЦСК), OMIM 213700, – редкое ауtosомно-рецессивное нарушение обмена холестерина и желчных кислот, обусловленное мутациями гена CYP27A1 (Synchome P450, subfamily 27A, polypeptide 1) в локусе 2q35. Болезнь характеризуется многообразными неврологическими и экстракраневральными симптомами и прогрессирующим течением. Это одна из немногих наследственных болезней, имеющих специфичное лечение, поэтому своевременное выявление ЦСК особенно важно.

Со времени первого описания L. van Bogaert и соавт. в 1937 г. [61] в мире накоплены сотни наблюдений. Средняя распространенность ЦСК – менее 5:100 тыс. чел. [38], но в разных странах и этнических группах варьирует: так, частота только случаев с мутацией p.Arg362Cys в Испании составила 1:800 тыс., а у европейцев в целом около 1:50 тыс. [38, 51]. Обнаружено локальное накопление ЦСК в Израиле: у евреев североафриканского происхождения (сефардов), а также в арабской религиозной общине друзов, причем если в инбредных семьях друзов все больные (2 большие семьи и 2 несемейных случая) были гомозиготами по общей мутации [35], то у сефардов найдены 3 разные мутации: две в 4 семьях марокканского происхождения и третья – в семье из Алжира, т.е. накопление у сефардов нельзя объяснить только эффектом родоначальника [52]. В обзоре В.М. Бергинера, в прошлом нашего соотечественника и сотрудника Научного центра неврологии, внесшего большой вклад в изучение ЦСК, отмечена высокая частота ЦСК у евреев-ашкенази в Израиле, Европе и США [1]; других указаний на это мы не встретили.

Связь ЦСК с обменом холестерина и желчных кислот известна с 1960-х гг., тогда же появилась биохимическая диагностика, с 1990-х гг. проводится ДНК-диагностика.

Ген CYP27A1, идентифицированный в 1991 г. [10], кодирует стерол-27-гидроксилазу – митохондриальный фермент, участвующий в катаболизме холестерина и синтезе желчных кислот. Дефицит стерол-27-гидроксилазы вследствие мутаций CYP27A1 ведет к подавлению синтеза желчных кислот, усиленному образованию холестанола (5-2-дигидро-производного холестерина) и накоплению

его в сыворотке и различных тканях. Именно накопление холестанола – основное патогенетическое звено ЦСК.

Зарегистрировано около 80 мутаций CYP27A1, миссенс- и нонсенс-мутации составляют 45% и 20% соответственно, мутации сайта сплайсинга – 18%, небольшие делеции/вставки – 10%. Таким образом, более 90% мутаций выявляются секвенированием гена; на долю делеций/дупликаций экзонов или всего гена, поиск которых требует других методов ДНК-анализа, приходится лишь около 7%. Мутации обнаружены во всех 9 экзонах гена и в нескольких интронах, но распределены неравномерно: 50% – в экзонах 6–8, 16% – в экзоне 2, 14% – в экзоне 4 [20, 22, 29, 37]. Генофенотипические корреляции не обнаружены [23, 51]. Ген CYP27A1 не связан с другими моногенными болезнями, но, вероятно, является одним из генов предрасположенности к спорадическому боковому амиотрофическому склерозу [17]; общий признак двух болезней – поражение мотонейронов (но при ЦСК – только центральных). Патогенетические механизмы ЦСК не полностью изучены [6, 7, 46]. Механизм накопления холестанола в мозге и сухожилиях недавно установлен, показана роль 27-гидроксихолестерина в поддержании гомеостаза холестерина мозга, но не выяснено, почему это накопление сопровождается накоплением холестерина и образованием ксантом. Также не выяснена природа очагового поражения белого вещества мозга у части больных [6]. ЦСК изучают на экспериментальных моделях, но между ЦСК человека и экспериментальными моделями есть различия, не нашедшие полного объяснения. У мышей с нокаутным геном CYP27A1 нет ксантом мозга и сухожилий (возможно, потому, что мыши обладают альтернативным путем синтеза желчных кислот), у трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена синтез желчных кислот не усилен [6, 37].

Клиническая картина характеризуется значительным разнообразием и многосистемным поражением с широким спектром неврологических и экстракраневральных симптомов (табл. 1). Возраст начала варьирует, симптомы присоединяются постепенно, в разной последовательности. Нередко уже в младенчестве наблюдаются упорная диарея и задержка психомоторного развития, но эти неспецифичные признаки обычно расценивают как симптомы ЦСК ретроспективно. Очерченная картина формируется позже,

таблица 1: Клинические признаки ЦСК.

Органы и системы	Расстройства
ЦНС	Спастический паразез* (90%) Мозжечковая атаксия* (60%) Эпилепсия (35–50%) Атипичный паркинсонизм Дистония и другие гиперкинезы Небный миоклонус Задержка психомоторного развития Деменция Психические расстройства
Периферическая нервная система	Полинейропатия* (60–85%)
Зрение	Ранняя катаракта* Атрофия зрительных нервов Склероз сосудов сетчатки Ксантелазма век
Органы пищеварения	Хроническая диарея* (60–90%) Холестатическая желтуха новорожденных Желчекаменная болезнь
Сердечно-сосудистая система	Ранний атеросклероз и его осложнения
Костно-суставная и мышечная системы	Остеопороз, остеопения, грануломатоз костей, патологические переломы Ксантомы сухожилий и мышц* (> 90%)
Кожа	Ксантомы, ксантелазмы, липомы

*Наиболее частые и характерные признаки

чаще на 3-м десятилетии. В связи с этим истинный возраст начала не всегда можно определить. В группе 15 французских больных у 73% болезнь началась в детстве, у 27% – во взрослом возрасте, но диагноз у всех был установлен во взрослом возрасте: в среднем в 39 лет с разбросом 27–65 лет [36]. В испанской выборке средний возраст начала составил 19 лет, а возраст установления диагноза – 35 лет (23–44 года): с «отсрочкой» от 2 до 34 (!) лет [51].

Комплекс основных симптомов присутствовал уже в первом наблюдении: у двоюродных сибсов из инбредной семьи болезнь началась в 12–13 лет, при обследовании на 4-м десятилетии имелись мозжечковый и пирамидный синдромы, небный миоклонус, снижение интеллекта, катаракта, ксантомы сухожилий и ксантелазмы [61].

Первым специфичным симптомом часто является **катаракта**, которая может развиваться уже на первом десятилетии, чаще – после 20 лет, а примерно у 25% больных выявляется лишь позже 40 лет. Степень катаракты варьирует от выраженной до легкого помутнения хрусталика, но большинство больных до 50 лет переносят удаление катаракты, хотя бы одностороннее. Частичная атрофия зрительных нервов выявляется при обследовании у ряда взрослых больных и обычно не снижает зрение. Из 13 больных 32–54 лет у всех была катаракта, у половины – частичная атрофия зрительных нервов (бледность дисков), у трети – симптомы преждевременного старения сетчатки со склерозом сосудов [18].

Ранняя упорная **диарея**, обычно без органического поражения желудочно-кишечного тракта – очень характер-

ный симптом, имеющийся, по ретроспективным данным, в 50–90% случаев [5, 51, 63]. Описаны холестатическая желтуха новорожденных, желчекаменная болезнь, полипы желчного пузыря [20, 46].

Ранний атеросклероз и связанная с ним сердечно-сосудистая патология развиваются нечасто, но требуют особого внимания: больных ЦСК относят к группе высокого риска атеросклероза и его осложнений. Тяжелый атеросклероз может возникнуть при нормальном содержании холестерина в сыворотке, анализ спектра липидов обнаруживает очень высокий уровень 27-гидроксихолестерина и низкий уровень липопротеидов высокой плотности [20].

Костная патология, сопровождающаяся уменьшением костной массы, создает риск переломов, усугубляющийся падениями из-за нарушений ходьбы. Уровень кальция, фосфатов и метаболитов вит. D в сыворотке не изменен, но снижены общая костная плотность и всасывание кальция в кишечнике. Степень остеопороза не коррелирует с другими симптомами [39]. Возможна ранняя потеря зубов.

Один из самых частых и ярких признаков – сухожильные и кожные **ксантомы**, появляющиеся в подростковом, чаще в молодом возрасте. Это плотные безболезненные подкожные образования, чаще связанные с сухожилиями или связками, вначале имеющие вид небольших узелков, и медленно увеличивающиеся. Характерны ксантомы ахилловых сухожилий, сухожилий разгибателей предплечья (в области локтевых суставов), кисти (тыльной поверхности), надколенника, шеи. Ксантомы могут быть крупными, множественными, но бывают и субклиническими, требуя целенаправленного выявления, а в части случаев отсутствуют [2, 20, 31, 63]. Ксантомы головного мозга редки. Описаны ксантомы легких, костей. Патоморфологическая картина ксантом при ЦСК неспецифична.

Наиболее значимы разнообразные **неврологические симптомы**.

В. Pio-de-la-Fuente и соавт. [51] выделили две формы по ведущим признакам поражения ЦНС: с преобладающими мозжечковыми и супратенториальными симптомами и с преобладанием спастичности (хроническая миелопатия), одна форма перекрываются, в частности, спастический паразез и атаксия очень часто сочетаются. Пирамидный и мозжечковый синдромы, появляющиеся обычно на 3-м десятилетии, варьируют по тяжести, но в итоге именно они, особенно пирамидный, обуславливают двигательную инвалидизацию у большинства больных.

Частым симптомом является моторно-сенсорная полинейропатия, которая носит смешанный аксонально-демиелинизирующий характер, может быть субклинической (выявляется при ЭНМГ); расстройства чувствительности редки [20, 24, 36, 50].

Эпилепсия не относится к самым частым признакам, но может быть первым и ведущим симптомом поражения ЦНС [48], носить фармакорезистентный характер [30].

Паркинсонизм – относительно редкий, но неоднократно описанный симптом ЦСК [2, 25, 41, 47, 53, 54, 57]. I. Rubio-Agusti и соавт. [53] наблюдали семейный случай ЦСК с паркинсонизмом и обобщили 13 литературных описаний. У пробанда развился кортикобазальный синдром, ранее

не описанный при ЦСК, у брата паркинсонизм сочетался с атаксией и когнитивными нарушениями. Внутрисемейное сходство по этому редкому симптому, имевшее место также в наблюдении Т. Ohno и соавт. [47], указывает на роль генетических механизмов в развитии паркинсонизма при ЦСК. Во всех проанализированных случаях паркинсонизм начался до 50 лет (в среднем в 40 лет) и сочетался с другими симптомами: пирамидными (93%), мозжечковыми (53%), когнитивными расстройствами (93%), катарактой (93%), ксантомами сухожилий (87%). На фоне сочетанных двигательных расстройств были выражены трудности ходьбы с падениями. Почти у всех лечившихся препаратами Л-ДОФА был эффект, но весьма ограниченный. Авторы подчеркивают, что в дифференциальной диагностике паркинсонизма, особенно раннего и сочетающегося с другими симптомами, надо учитывать ЦСК [53].

Другие экстрапирамидные расстройства – дистония, оромандибулярная дискинезия – еще более редки. J. Lagarde и соавт. наблюдали 6 больных с ранее не описанным при ЦСК экстрапирамидным расстройством: легкой дистонией рук и дистальными миоклониями; по нейрофизиологическим данным, миоклонус имел субкортикальный характер и отличался от оромандибулярного миоклонуса. Авторы предполагают, что описанный ранее при ЦСК тремор в действительности представляет собой миоклонические гиперкинезы, связанные с поражением проводящих путей между зубчатыми ядрами и базальными ганглиями [32]. Однократно описан блефароспазм [33].

Небный миоклонус наблюдался в первой описанной семье [61] и закрепился в перечне симптомов ЦСК, но оказался редким.

Несмотря на частую задержку развития в раннем возрасте, большинство больных до юношеского возраста имеют нормальное или субнормальное умственное развитие, но с начала 3-го десятилетия более чем в половине случаев интеллект медленно снижается, не достигая, однако, тяжелой степени деменции. Психические расстройства относительно редки, неспецифичны, имеют широкий спектр (нарушения поведения, депрессия, возбуждение, суицидальные попытки), иногда бывают выраженными и могут затруднять клиническую диагностику [8, 13, 21, 25, 27, 34, 36, 51, 58, 65]. M. Fraidakis обобщил данные литературы о психических расстройствах при ЦСК и проанализировал 13 случаев из клиники Сальпетриер: у 6 из 13 больных были те или иные расстройства психики: агрессивность, раздражительность, гиперактивность, депрессия, трое из шести в детстве слабо учились, у трех других была деменция; психоз наблюдался лишь у одного больного [21]. Действительно, описания психоза при ЦСК единичны. Описан необычный случай ЦСК с картиной лобно-височной деменции: у больного в подростковом возрасте появились ксантомы, в 44 года – симптомы лобно-височной деменции, при обследовании в 53 катаракты и атаксии не было [27]. У больной с единственным предшествующим симптомом – ксантомами ахилловых сухожилий – в 55 лет появились нарушения поведения, с 59 лет – когнитивный регресс и спастический паразез; с 65 лет была лежачей и умерла от аспирационной пневмонии [65].

В семейных случаях ЦСК наряду со сходством у сибсов [47, 59] наблюдались внутрисемейные различия [31, 44, 63].

Описаны единичные больные – гетерозиготы по мутациям *CYP27A1*. У 44-летней женщины с прогрессирующей

лобной деменцией, спастическим паразезом и биохимическими признаками ЦСК мутация была найдена только в одном аллеле; авторы не исключают возможности другого неврологического заболевания [28]. У взрослой больной с ксантомами сухожилий, помимо типичных биохимических признаков ЦСК, обнаружено резкое снижение стерол-27-гидроксилазы в культуре фибробластов, а при анализе ДНК – гетерозиготность по двум ранее не описанным нуклеотидным заменам в гене *CYP27A1*; предположено участие второго, неизвестного гена, определяющего активность стерол-27-гидроксилазы [58].

Нейровизуализация играет важную роль в диагностике и изучении ЦСК. Характерные МРТ-признаки – поражение зубчатых ядер мозжечка (симметричная гиперинтенсивность в режиме T2) и перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия; в значительной части случаев обнаруживаются атрофия мозжечка, реже – коры полушарий, гиперинтенсивность кортикоспинальных путей [3, 20, 22, 26, 36, 40, 51, 62, 67]. Частота отдельных МРТ-признаков в разных выборках варьирует. В группе 15 взрослых больных у всех имелись изменения МРТ: гиперинтенсивность зубчатых ядер в режиме T2 (47%), перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия (73%), лейкоэнцефалопатия сосудистого характера (7%), гиперинтенсивность кортикоспинальных путей (53%), атрофия бледных шаров, мозолистого тела, коры (33%) [36]. При ЦСК с паркинсонизмом атрофия мозжечка наблюдалась у всех больных, атрофия полушарий – у 80%, измененный сигнал с зубчатых ядер – у 80%, очаги в черной субстанции – лишь у 20% [53]. Обычная МРТ чаще не выявляет поражение подкорковых ганглиев при ЦСК с паркинсонизмом, но другие методы нейровизуализации дают дополнительную информацию. Позитронно-эмиссионная томография у двух больных выявила пресинаптическую дисфункцию стрионигральной системы [47]. У 44-летнего больного с асимметричным паркинсонизмом МР-спектроскопия обнаружила снижение дофаминергических функций в скорлупе и хвостатом ядре, соответствующее стороне акинетико-ригидного синдрома (в этом случае очаги в черной субстанции выявила и обычная МРТ) [54]. Специально адаптированная однофотонная эмиссионная томография (SPECT) позволяет оценить состояние постсинаптических дофаминергических функций [54, 57]. C. Su и соавт. провели SPECT пяти больным ЦСК: в двух случаях с паркинсонизмом обнаружены изменения стриарной области, отсутствовавшие у 3 больных без паркинсонизма, что указывает на вовлечение пресинаптических дофаминовых нейронов при ЦСК с паркинсонизмом [57]. Методы нейровизуализации информативны и в других аспектах ЦСК. МР-спектроскопия обнаруживает повышение лактата и повышение пиков липидов в FLAIR-гипоинтенсивных очагах и диффузное снижение пиков N-ацетиласпартата [20, 41, 55]. Диффузионная тензорная МРТ и воксельная морфометрия демонстрируют диффузное уменьшение объема серого и белого вещества [12, 26]. У больного с фенотипом лобно-височной деменции МРТ выявила диффузное поражение супратенториального белого вещества без изменений мозжечка, но SPECT продемонстрировала выраженную гипоперфузию мозжечка [27]. S. Chen и соавт. [14] использовали SPECT мышц для оценки митохондриальных функций. Динамику региональной перфузии мозга, по данным SPECT, можно использовать для оценки эффекта терапии [11, 12, 56]. M. Brienza и соавт. описали динамику МРТ у 56-летнего больного, лечившегося в течение 25 лет: две ксантомы мозга значительно увеличились, атрофия коры также выросла [9].

Другие инструментальные неврологические методы, применяемые при ЦСК, — электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция (для выявления поражения пирамидных путей и оценки динамики пирамидных функций на фоне лечения), исследование вызванных потенциалов — зрительных, соматосенсорных, стволовых [15, 24, 43, 50]. В диагностике экстракраниальных симптомов и оценке их динамики используют рентгенографию (костей, легких), УЗИ и МРТ сухожилий и другие методы.

Несмотря на распространение ДНК-диагностики ЦСК, первой остается *биохимическая диагностика*. Основным биохимическим признаком — повышенный уровень холестерина в плазме и сыворотке: показатель, в норме составляющий 330 ± 30 мкг/дл, при ЦСК увеличен в 5–10 раз и больше: до 100-кратного повышения [20, 36, 46]. Определение холестерина высокоинформативно: он повышен практически в 100% случаев. Однако этот тест, обычно проводимый методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии, выполняется лишь в относительно немногих специализированных лабораториях. Предлагаются модификации, упрощающие исследование и делающие его доступным для широкого круга лабораторий [16]. Уровень холестерина не изменен или снижен, снижено содержание хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК). Резко повышено содержание желчных спиртов в моче и плазме: в моче их уровень достигает 14000 ± 3500 нмоль/л (в норме отсутствуют), в плазме превышает норму $8,48 \pm 3,67$ нмоль/л в 500–1000 раз [20, 46]. В ЦСЖ повышено содержание холестерина и аполипопротеина В, но в практической диагностике исследование ЦСЖ не используется. Выявленное повышение лактата в сыворотке и в мозге (по данным МР-спектроскопии) не имеет диагностического значения. Определение холестерина используют для оценки биохимического эффекта терапии, но его уровень не коррелирует с тяжестью болезни в целом и с выраженностью отдельных симптомов [20, 36, 43, 46]. В современных исследованиях используются оба метода верификации: биохимический и молекулярно-генетический.

A. Mignatti и соавт. разработали несложный количественный показатель «подозрения на ЦСК», способствующий раннему выявлению болезни. На основе данных литературы и собственных наблюдений рассчитаны взвешенные значения отдельных признаков, разделенных на высокозначимые (100 баллов), значимые (50 баллов) и умеренно значимые (25 баллов). Как значимые расценены ранние симптомы системного поражения — катаракта, диарея, холестатическая желтуха, а также психоневрологические: снижение интеллекта, расстройства психики, спастический парализ, атаксия, поражение зубчатых ядер при МРТ; как высокозначимые — ксантомы сухожилий и болезнь сибсов. При сумме 100 баллов и более рекомендуется исследование холестерина. Повышенный холестерин или суммарный показатель 200 и более баллов, включающий один высокозначимый или 4 значимых признака, — показание к ДНК-диагностике. Преимущества индекса продемонстрированы на собственной выборке: при его использовании средний возраст установления диагноза $35,5 \pm 11,6$ лет снизился бы до $10,6 \pm 9,8$ лет! [42].

Дифференциальную диагностику проводят с различными наследственными и ненаследственными прогрессирующими болезнями ЦНС — рассеянным склерозом, наследственными спастическими параличами, наследственными атаксиями и др. [4, 64], а также с нарушениями липидного

обмена, особенно характеризующимися появлением ксантом [2, 20, 46]. Среди последних — очень редкая аутосомно-рецессивная болезнь ситостеролемия (ОММ 210250), проявляющаяся ксантомами разной локализации, ранним атеросклерозом, поражением суставов, гематологическими симптомами, повышением фитостерола в крови [19]. Z. Nicholls и соавт. [45], отмечая трудности дифференциальной диагностики ЦСК, видят перспективы раннего выявления в современных методах ДНК-диагностики — секвенировании нового поколения.

Основой *лечения* ЦСК является долгосрочная пероральная терапия желчными кислотами. Препарат выбора — ХДХК, в отличие от других желчных кислот (холевой, урсодезоксихолевой, таурохолевой), действующая не только на экстракраниальные, но и на неврологические симптомы ЦСК [1, 8, 20, 24, 30, 36, 43, 46, 49, 51, 66]. Длительное лечение корригирует обмен желчных кислот, снижает содержание холестерина в тканях, улучшает метаболизм мозга [11, 56] и в целом замедляет прогрессирование. Однако биохимический эффект не всегда сопровождается клиническим. На фоне лечения быстро прекращается диарея. Что касается других симптомов, эффект является частичным и наблюдается не у всех больных. У двух сибсов лечение ХДХК значительно повлияло на выраженные расстройства поведения и в меньшей степени на когнитивные нарушения [8]. В случае ЦСК с фармакорезистентной эпилепсией отмечено значительное снижение частоты припадков на фоне лечения ХДХК [30]. Из 15 больных французской выборки у 8 наблюдалось улучшение в начале лечения, затем у 5 из них состояние стабилизировалось, у остальных болезнь прогрессировала, четверо умерли [36]. В группе 25 длительно лечившихся больных испанцев у 60% продолжалось ухудшение, 20% умерли; выживаемость коррелировала со сроком между началом болезни и началом лечения [51]. В случае с фенотипом лобно-височной деменции когнитивные расстройства на фоне 3-летнего лечения прогрессировали, но новых неврологических симптомов не появилось [27]. Почти у всех больных ЦСК с паркинсонизмом расстройства нарастают, несмотря на лечение [53]. G. Yahalom и соавт. проанализировали эффект долгосрочного действия ХДХК на неврологические симптомы ЦСК у 16 израильских больных; возраст установления диагноза составил $22,6 \pm 10,8$ лет, возраст последнего обследования — $35,0 \pm 9,2$ г. (16–45 лет). У больных, начавших лечение позже 25 лет, неврологические симптомы и когнитивные расстройства были выражены больше, чем у начавших лечиться раньше, в части случаев с поздно начатым лечением продолжалось прогрессирование [66]. Таким образом, чем раньше начата терапия, тем больше шансов предупредить неврологические расстройства и прогрессирование, тогда как лечение, начатое на фоне уже развившихся неврологических расстройств, дает ограниченный эффект. Для оценки биохимического эффекта терапии повторно определяют холестерин сыворотки. В оценке клинической динамики используют методы нейровизуализации, исследование костной плотности [39], нейробиологические методы [50]. В группе 35 больных ЦСК с полинейропатией отмечено увеличение скорости проведения по нервам и усиление синтеза миелина в волокнах с частично сохранными аксонами на фоне лечения; помимо возраста начала эффект зависел от степени необратимых структурных изменений [50]. Для усиления эффекта ХДХК рекомендуют комбинировать ее с ингибиторами гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (статины), но самостоятельный эффект статинов не доказан. В качестве вспомогательных средств назначают вита-

мин Е, коэнзим Q10; отмечен эффект включения в терапию больших доз пирацетама – уменьшение атаксии [60]. В отдельных случаях применяли аферез липопротеинов низкой плотности [20]. По показаниям назначают антидепрессанты, антиконвульсанты, антипаркинсонические средства. Препараты Л-ДОФА при связанном с ЦСК паркинсонизме обычно малоэффективны, но описан неожиданный долгосрочный эффект антигистаминного препарата дифенилпиралин- гидрохлорида у 3 больных [47]. Резекция ксантом

ахилловых сухожилий нецелесообразна при двигательных расстройствах – это может усилить неустойчивость [44].

Медико-генетическое консультирование проводится, как при всех аутосомно-рецессивных болезнях: риск для потомства больных низкий, для сибсов – 25%; лабораторное обследование клинически здоровых младших сибсов больных позволяет выявить болезнь на ранней стадии и своевременно начать лечение.

Список литературы

1. Бергинер В.М. Ксантоматоз мозга и сухожилий. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 1992; 4: 13–22.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
3. Androdias G., Vukusic S., Gignoux L. et al. Leukodystrophy with a cerebellar cystic aspect and intracranial atherosclerosis: an atypical presentation of cerebrotendinous xanthomatosis. J. Neurol. 2012; 259: 364–366.
4. Bartholdi D., Zumsteg D., Verrips A. et al. Spinal phenotype of cerebrotendinous xanthomatosis – a pitfall in the diagnosis of multiple sclerosis. J. Neurol. 2004; 251: 105–107.
5. Berginer V., Gross B., Morad K. et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. Pediatrics. 2009; 123: 143–147.
6. Bjorkhem I. Cerebrotendinous xanthomatosis. Curr. Opin. Lipidol. 2013, 24: 283–287.
7. Bjorkhem I., Hansson M. Cerebrotendinous xanthomatosis: an inborn error in bile acid synthesis with defined mutations but still a challenge. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010; 396: 46–49.
8. Bonnot O., Fraidakis M., Lucanto R. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic Acid. CNS Spectr. 2010; 15: 231–236.
9. Brienza M., Fiermonte G., Cambieri C et al. Enlarging brain xanthomas in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. J. Inherit. Metab. Dis. 2015 Jan 8 [Epub ahead of print]
10. Cali J., Hsieh C., Francke U., Russell D. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. J. Biol. Chem. 1991; 266: 7779–7783.
11. Caroppo P., D'Agata F., Mignarri A. et al. Brain metabolism changes after therapy with chenodeoxycholic acid in a case of cerebrotendinous xanthomatosis. Neurol. Sci. 2013; 34: 1693–1696.
12. Chang C., Lui C., Wang J. et al. Multi-parametric neuroimaging evaluation of cerebrotendinous xanthomatosis and its correlation with neuropsychological presentations. BMC Neurol. 2010; 10: 59.
13. Chen Q., Liu W., Jiang B. et al. Fluoxetine-responsive depression in a Chinese cerebrotendinous xanthomatosis. Gen. Hosp. Psychiatry 2012; 34: e571–e574.
14. Chen S., Chang C., Huang S. et al. 99mTc-sestamibi thigh SPECT/CT imaging for assessment of myopathy in cerebrotendinous xanthomatosis with histopathological and immunohistochemical correlation. Clin. Nucl. Med. 2014; 39: e202–e207.
15. Chen S., Tsai N., Chang C. et al. Neuromuscular abnormality and autonomic dysfunction in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. BMC Neurol. 2011; 11: 63.
16. DeBarber A., Luo J., Giugliani R. et al. A useful multi-analyte blood test for cerebrotendinous xanthomatosis. Clin. Biochem. 2014; 47: 860–863.
17. Diekstra F., Saris C., van Rheenen W. et al. Mapping of gene expression reveals CYP27A1 as a susceptibility gene for sporadic ALS. PLoS One 2012; 7: e35333.
18. Dotti M., Rufa A., Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis; heterogeneity of clinical phenotype with evidence of previously undescribed ophthalmological features. J. Inherit. Metab. Dis. 2001; 24: 696–706.
19. Escolà-Gil J., Quesada H., Julve J. et al. Sitosterolemia: diagnosis, investigation, and management. Curr. Atheroscler. Rep. 2014; 16: 424.
20. Federico A., Dotti M., Gallus G. Cerebrotendinous xanthomatosis. GeneReviews.. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409/> Updated August 2013.
21. Fraidakis M. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. Translat. Psychiatry. 2013; 3: e302.
22. Gallus G., Dotti M., Mignarri A. et al. Four novel CYP27A1 mutations in seven Italian patients with CTX. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 1259–1262.
23. Gallus G., Dotti M., Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. Neurol. Sci. 2006; 27: 143–149.
24. Ginanneschi F., Mignarri A., Mondelli M. et al. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid. J. Neurol. 2013; 60: 268–274.
25. Grandas F., Martin-Moro M., Garcia-Munozguren S., Anaya F. Early-onset parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis. Mov. Disord. 2002; 17: 1396–1397.
26. Guerrero S., Stromillo M., Mignarri A. et al. Clinical relevance of brain volume changes in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2010; 81: 1189–1193.
27. Guyant-Marechal L., Verrips A., Girard C. et al. Unusual cerebrotendinous xanthomatosis with fronto-temporal dementia phenotype. Am. J. Med. Genet. A. 2005; 139A: 114–117.
28. Hansson M., Olin M., Floren C. et al. Unique patient with cerebrotendinous xanthomatosis. Evidence for presence of a defect in a gene that is not identical to sterol 27-hydroxylase. J. Intern. Med. 2007; 261: 504–510.
29. Human Gene Mutation Database, Cardiff (HGMD) <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
30. Kauffman M., Gonzalez-Morón D., Consalvo D., Kochen S. Cerebrotendinous xanthomatosis revealed in drug-resistant epilepsy diagnostic workup. Am. J. Med. Sci. 2012; 343: 332–333.
31. Kottahachchi D., Balasooriya B., Panangala L., Ranawaka U. Two siblings with cerebrotendinous xanthomatosis. Ceylon Med. J. 2012; 57: 128–129.
32. Lagarde J., Roze E., Apartis E. et al. Myoclonus and dystonia in cerebrotendinous xanthomatosis. Mov. Disord. 2012; 27: 1805–1810.
33. Lagarde J., Sedel F., Degos B. Blepharospasm as a new feature of cerebrotendinous xanthomatosis. Parkinsonism Relat. Disord. 2013; 19: 764–765.
34. Lee Y., Lin P., Chiu N. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis with psychiatric disorders: report of three siblings and literature review. Chang Gung Med. J. 2002; 25: 334–340.
35. Leitersdorf E., Safadi R., Meiner V. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in the Israeli Druze: molecular genetics and phenotypic

- characteristics. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 55: 907–915.
36. *Lionnet C., Carra C., Ayrgnac X. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: a multicentric retrospective study of 15 adults, clinical and paraclinical typical and atypical aspects. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2014; 170: 445–453.
 37. *Lorbek G., Lewinska M., Rozman D.* Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids - from mouse models to human diseases. *Febs J.* 2012; 279: 1516–1533.
 38. *Lorincz M., Rainier S., Thomas D., Fink J.* Cerebrotendinous xanthomatosis – possible higher prevalence than previously recognized. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1459–1463.
 39. *Martini G., Mignarri A., Ruvio M. et al.* Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. *Calcif. Tissue Int.* 2013; 92: 282–286.
 40. *Mignarri A., Dotti M., Del Puppo M. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis with progressive cerebellar vacuolation: six-year MRI follow-up. *Neuroradiology.* 2012; 54: 649–651.
 41. *Mignarri A., Falcini M., Vella A. et al.* Parkinsonism as neurological presentation of late-onset cerebrotendinous xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18:99–101.
 42. *Mignarri A., Gallus G., Dotti M., Federico A.* A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; 37: 421–429.
 43. *Mignarri A., Rossi S., Ballerini M. et al.* Clinical relevance and neurophysiological correlates of spasticity in cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Neurol.* 2011; 258:783–790.
 44. *Moghadasian M., Salen G., Frohlich J., Scudamore C.* Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 527–529.
 45. *Nicholls Z., Hobson E., Martindale J., Shaw P.* Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis. *Pract Neurol.* 2015 Apr 10. [Epub ahead of print]
 46. *Nie S., Chen G., Cao X., Zhang Y.* Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 179 <http://www.ijrd.com/content/9/1/179>.
 47. *Ohno T., Kobayashi S., Hayashi M. et al.* Diphenylpyralineresponsive parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis: long-term follow up of three patients. *J. Neurol. Sci.* 2001; 182: 95–97.
 48. *Pedroso J., Pinto W., Souza P. et al.* Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of cerebrotendinous xanthomatosis. *Epilepsy Behav.* 2012; 24: 380–381.
 49. *Pierre G., Setchell K., Blyth J. et al.* Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008; 31(Suppl 2): S241–S245.
 50. *Pilo B., de Blas G., Sobrido M. et al.* Neurophysiological study in cerebrotendinous xanthomatosis. *Muscle Nerve.* 2011; 43: 531–536.
 51. *Pilo-de-la-Fuente B., Jimenez-Escrig A., Lorenzo J. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 1203–1211.
 52. *Reshef A., Meiner V., Berginer V., Leitersdorf E.* Molecular genetics of cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of North African origin. *J. Lipid Res.* 1994; 35: 478–483.
 53. *Rubio-Agusti I., Kojovic M., Edwards M. et al.* Atypical parkinsonism and cerebrotendinous xanthomatosis: report of a family with corticobasal syndrome and a literature review. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1769–1774.
 54. *Schotsmans K., De Cauwer H., Baets J. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with asymmetric parkinsonism: a case with I-123-FP-CIT SPECT imaging. *Acta Neurol. Belg.* 2012; 112: 287–289.
 55. *Seidel S., Kasprian G., Prayer D. et al.* Visualisation of treatment response in a case of cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011; 82: 703–704.
 56. *Selva-O'Callaghan A., Bardes I., Jacas C. et al.* SPECT imaging for brain improvement quantification in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36: 38–39.
 57. *Su C., Chang W., Huang S. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism: clinical characteristics and neuroimaging findings. *Mov. Disord.* 2010; 25: 452–458.
 58. *Sugama S., Kimura A., Chen W. et al.* Frontal lobe dementia with abnormal cholesterol metabolism and heterozygous mutation in sterol 27-hydroxylase gene (CYP27). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001; 24: 379–392.
 59. *Suh S., Kim H., Park H. et al.* Three siblings with cerebrotendinous xanthomatosis: a novel mutation in the CYP27A1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2012; 55: 71–74.
 60. *Uygunoglu U., Gunduz A., Menku S. et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: the effectiveness of high-dose piracetam for the treatment of cerebellar and sensorial ataxia. *Cerebellum.* 2014; 13: 787–790.
 61. *Van Bogaert L., Scherer H.J., Epstein E.* Une forme cerebrale de la cholesterinose generalisee. Paris: Masson (pub.) 1937.
 62. *Vanrietvelde F., Lemmerling M., Mesprenue M. et al.* MRI of the brain in cerebrotendinous xanthomatosis (van Bogaert-Scherer-Epstein disease). *Eur. Radiol.* 2000; 10: 576–578.
 63. *Verrips A., van Engelen B., Wevers R. et al.* Presence of diarrhea and absence of tendon xanthomas in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 520–524.
 64. *Waisfeld-Adams J., Sand I., Honce J., Lublin F.* Differential diagnosis of Mendelian and mitochondrial disorders in patients with suspected multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jan 29. Epub. ahead of print.
 65. *Wallon D., Guyant-Maréchal L., Laquerrière A. et al.* Clinical imaging and neuropathological correlations in an unusual case of cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin. Neuropathol.* 2010; 29: 361–364.
 66. *Yahalom G., Tsabari R., Molshatzki N. et al.* Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2013; 36: 78–83.
 67. *Yoshinaga T., Sekijima Y., Koyama S. et al.* Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 gene. *Intern. Med.* 2014; 53: 2725–2729.

Cerebrotendinous xanthomatosis

G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova

Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Keywords: cerebrotendinous xanthomatosis, *CYP27A1* gene, clinical diversity, cholestanol, DNA diagnosis, chenodeoxycholic acid.

Cerebrotendinous xanthomatosis is a rare autosomal recessive disorder of cholesterol and bile acid metabolism associated with the sterol 27-hydroxylase gene *CYP27A1*. The disease is characterized by a varying age of the onset, progressive course, and wide range of the neurological and extraneural symptoms. MRI of the

brain plays an important diagnostic role. Measurement of the serum cholestanol level and DNA analysis are verification methods. Timely started chenodeoxycholic acid replacement therapy enables slowing down the disease progression and, in some cases, preventing neurological disability.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Москва, ул. Москворечье, д. 1. Тел.: +7 (499) 324-87-72, e-mail: rudenskaya@med-gen.ru;

Захарова Е.Ю. – зав. лабораторией наследственных болезней обмена вещества ФГБНУ МГНЦ.