

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza

Tomasz Litwin¹, Anna Członkowska^{1, 2}

¹II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza (NBIA) stanowi grupę heterogennych chorób (głównie pozapiramidowych) dziedzicznych zwykle autosomalnie recesywnie. Rozpoznanie wstępne zespołu, oprócz objawów klinicznych, wysuwane jest zwykle na podstawie stwierdzenia akumulacji żelaza w sekwencjach T2 w badaniu rezonansu magnetycznego mózgu. Ostatecznie rozpoznanie potwierdzone jest na podstawie badań genetycznych lub badania neuropatologicznego (przy braku diagnozy genetycznej). W ostatnich latach doszło do rozwoju nowych technik neuroobrazowania akumulacji żelaza w mózgu. Zwiększyły się wiedza na temat metabolizmu mózgu oraz dostępność badań neurogenetycznych, co przyczyniło się do wykrycia wielu nowych chorób neurodegeneracyjnych przebiegających z akumulacją żelaza w mózgu. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat zespołów NBIA, ich podział, diagnostykę różnicową oraz możliwości terapeutyczne.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (2): 55–62

Słowa kluczowe: neurodegeneracja z akumulacją żelaza, jądra podkorowe, rezonans magnetyczny, leki chelatujące

Wprowadzenie

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza (NBIA, *neurodegeneration with brain iron accumulation*) to szeroka grupa chorób, głównie pozapiramidowych (ale nie tylko), charakteryzujących się nadmiernym odkładaniem żelaza w mózgu (głównie w jądrach podkorowych: gałkach białych, części siateczkowatej istoty czarnej, prążkowiach oraz

jądrach zębatych mózdzku) [1–4]. Neurodegeneracja z akumulacją żelaza jest uważana przeważnie za chorobę neurologiczną (ze względu na takie objawy, jak: różne zespoły pozapiramidowe, zanik nerwu II, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, neuropatie, otępienie i inne), chociaż w niektórych zespołach (aceruloplazminemia i neuroferrytynopatia) występują również objawy ogólnoustrojowe — cukrzyca czy marskość wątroby [1–4]. Wszystkie dotychczas opisane zespoły NBIA są dziedziczne autosomalnie recesywnie (z wyjątkiem autosomalnie dominującego dziedziczenia neuroferrytynopatii). Objawy choroby zależnie od typu NBIA mogą się rozpoczynać w różnym wieku (od dzieciństwa do nawet 4. dekady), a podejrzenie NBIA najczęściej jest wysuwane po badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), w którym w sekwencji T2 stwierdza się hipointensywne zmiany w jądrach podkorowych odpowiadające akumulacji żelaza [1–12]. Historycznie pierwsze przypadki NBIA w 1922 roku opisali Hallervorden i Spatz i pierwotnie schorzenie nosiło nazwę choroby Hallervordena-Spatza (od nazwisk obu naukowców) [13], jednak ze względu na zaangażowanie obu lekarzy w eugenikę w czasie II wojny światowej nazwę choroby zmieniono w 2001 roku na neurodegenerację z akumulacją żelaza. Obecnie w związku z większą dostępnością badań MR mózgu (podejrzenie odkładania żelaza w neuroobrazowaniu T2) oraz badań genetycznych wyróżnia się co najmniej 10 zespołów klasyfikowanych do grupy NBIA (tab. 1) oraz wiele innych chorób neurozwyrodnieniowych, w przebiegu których może dochodzić do akumulacji żelaza w mózgu (ataksja Friedreicha, choroba Wilsona, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, zanik wielokładowy, postępujące porażenie ponadjądrowe,

Adres do korespondencji: dr n. med. Tomasz Litwin
 II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii
 ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
 tel.: 22 458 25 68; faks: 22 842 40 23
 e-mail: tomlit@medprakt.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 2, 55–62
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2013 Via Medica

Tabela 1. Przegląd obecnie rozpoznawanych zespołów NBIA (*neurodegeneration with brain iron accumulation*) oraz lokalizacja genu odpowiedzialnego za zespół

Akronim	Gen	Chromosom
PKAN (NBIA1)	<i>PANK2</i>	20p13
PLAN (NBIA2, PARK14)	<i>PLA2G6</i>	22q12
Choroba Kufor-Rakeb (NBIA 3, PARK9)	<i>ATP13A2</i>	1p36
FAHN (SPG35)	<i>FA2H</i>	16q23
Aceruloplazminemia	<i>CP</i>	3q23
Neuroferrytynopatia	<i>FTL</i>	19q13
SENDA	Nieznany	Nieznany
MPAN	<i>C19orf12</i>	19q12
Zespół Woodhouse-Sakati (WSS, <i>Woodhouse-Sakati syndrome</i>)	<i>C2orf37</i>	2q22.3-q35

zwyrodnienie korowo-podstawne [CBD, *cortico-basal degeneration*] i in.) [4, 14–18], przy czym poza chorobami, które pierwotnie dotyczą zaburzeń metabolizmu żelaza (aceruloplazminemia oraz neuroferrytynopatia), rola akumulacji żelaza w etiopatogenezie powyższych schorzeń nie jest wyjaśniona. Nie wiadomo, czy jest to defekt powodujący wystąpienie choroby, czy tylko wtórny objaw wobec innych procesów patologicznych (zaburzenia metabolizmu lipidów czy ceramidów) uszkadzających błony komórkowe. Omawiając patologię żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), warto także wspomnieć, że do akumulacji żelaza w mózgu może również dochodzić wtórnie w przebiegu chorób lizosomalnych (mukolipidoza 4, fukozydoza, gangliozydoza GM 1 i in.), które w odróżnieniu od NBIA przebiegają ze zmianami wielonarządowymi oraz dysmorficznymi [4]. W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa z ostatnich lat dotyczący aktualnej klasyfikacji, objawów klinicznych, diagnostyki oraz możliwości leczenia zespołów NBIA.

Zespoły NBIA — omówienie szczegółowe

Neurozwyrodnienie związane z kinazą pantotenianu

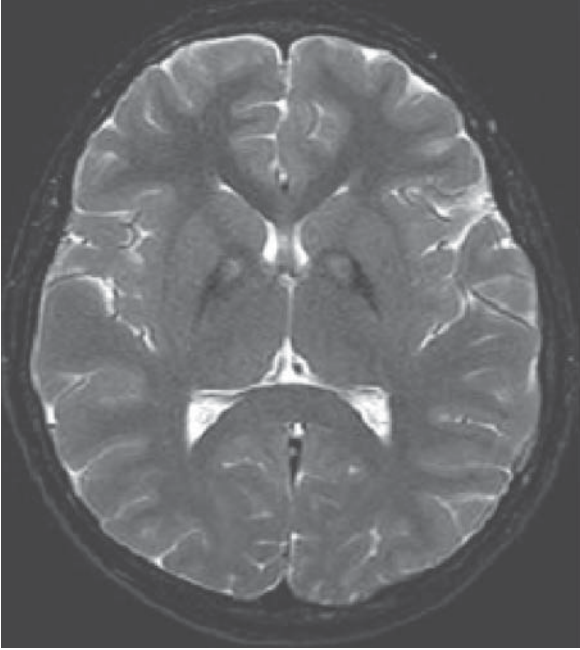
Neurozwyrodnienie związane z kinazą pantotenianu (PKAN, *panthotenate kinase associated neurodegeneration*; NBIA1) jest najczęstszym zespołem NBIA (> 50% przypadków), występującym z częstością 1–3/1 000 000 przypadków [1–4, 11–12, 19]. Jego przyczyną jest mutacja w genie kodującym kinazę pantotenianu 2 (*PANK2*) znajdującym się na chromosomie 20p13. Enzym ten bierze udział w biosyntezie koenzymu A niezbęd-

nego do metabolizmu kwasów tłuszczowych, syntezy lipidów ważnych dla stabilności błon komórkowych oraz procesów beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Konsekwencją jego braku są zaburzenia energetyczne komórek, zwiększenie produkcji wolnych rodników, odkładanie się L-cysteiny chelatującej żelazo (stąd prawdopodobnie złogi żelaza). Obecnie notuje się ponad 100 mutacji powodujących zespół, jednak najczęściej w badaniu genetycznym rozpoznaje się mutację punktową, zamianę G>A w pozycji 1231 i C>T w pozycji 1253 (1/3 przypadków). W obrazie klinicznym wyróżnia się:

- postaci klasyczną — pierwsze objawy występują przed 6. rokiem życia (90%), dominuje sztywność mięśniowa, pierwszymi objawami mogą być zaburzenia chodu, „niezdarność” ruchów, stopniowo rozwija się ciężka dystonia uogólniona, poza tym stwierdza się zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz akantocyty w rozmazie krwi;
- postaci późnodziecięcej — rozwijają się w 2. dekadzie życia (13.–14. rż.), zwykle pierwszymi objawami są zaburzenia mowy (dyzartria, palilalia) oraz zaburzenia psychiczne (labilność emocjonalna, porywczność, zaburzenia agresywne), zaburzenia ruchowe są mniej nasilone, jednak na skutek zespołu pozapiramidowo-piramidowego dochodzi do utraty możliwości chodzenia w ciągu 15–40 lat;
- postaci atypowej — występują w wieku dorosłym (> 20 rż.), cechują się przedłużonym przebiegiem oraz szerokim spektrum ruchów mimowolnych (ale dystonia jest wiodącym objawem), występują bardzo rzadko.

Podstawą diagnostyki PKAN, oprócz objawów klinicznych, początkowo jest badanie MR mózgu (występuje objaw tzw. oka tygrysa — hipointensywność gałek białych w sekwencji T2 odpowiadająca akumulacji żelaza z centralną hiperdensją [ryc. 1]), stwierdzenie obecności akantocytów we krwi obwodowej oraz zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Ostateczne rozpoznanie jest zawsze ustalane na podstawie badania genetycznego.

Leczenie PKAN obecnie jest zwykle leczeniem objawowym; z różnymi efektami próbuje się stosować lewodopę, toksynę botulinową, baklofen, benzodiazepiny, kwas pantotenowy, leczenie neurochirurgiczne (głęboka stymulacja mózgu [DBS, *deep brain stimulation*]). Obecnie nie prowadzi się leczenia przyczynowego PKAN. Istnieją sprzeczne doniesienia o lekach chelatujących. Zorzi i wsp. [19] wykazali, że deferipron w dawce 25 mg/kg mc.



Rycina 1. Badanie rezonansu magnetycznego mózgu, obraz T2-za-
leżny — objaw „oka tygrysa” w neurozwyrodnieniu związanym
z kinazą pantotenu (PKAN)

stosowany przez 6 miesięcy zmniejsza zawartość żelaza w gałkach białych w MR, ale nie wpływa na polepszenie jakości życia i sprawności. Kwiatkowski i wsp. [20] udowodnili z kolei zarówno radiologiczną, jak i kliniczną skuteczność deferypronu w PKAN. Oba badania przeprowadzono w nielicznych grupach pacjentów i dlatego wymagają one dalszej weryfikacji w zdecydowanie liczniejszej populacji.

Neurodegeneracja związana z PLA2G6

Drugim pod względem częstości występowania zespołem NBIA jest PLAN (NBIA2) — neurodegeneracja związana z PLA2G6 (gen białka jest zlokalizowany na chromosomie 22q12), tj. fosfolipazą zależną od Ca^{2+} zaangażowaną w wytwarzanie wolnych kwasów tłuszczowych i lizofosfolipidów [1–4, 7, 9, 21]. W przypadku braku syntezy tego enzymu dochodzi do zaburzeń składu lipidowego błon komórkowych (a więc ich przepuszczalności). Fenotyp zespołu zależy od wieku wystąpienia pierwszych objawów i dlatego wyróżnia się trzy rodzaje zespołów:

- dziecięcą dystrofię neuroaksonalną (INAD, *infantile neuroaxonal dystrophy*) lub dystrofię neuroaksonalną Seitelberga — to tak zwana wczesnodziecięca postać (2. rz.) przebiegająca

- z zahamowaniem rozwoju psychoruchowego, hipotonią osiową, ataksją, objawami piramidowymi, zanikiem nerwu II i napadami padaczkowymi, powodująca zgon w czasie kilku lat;
- atypową dystrofię neuroaksonalną (ANAD, *atypical neuroaxonal dystrophy*) — objawom widocznym nieco później, bo około 1,5–6,5 roku życia, towarzyszą dystonia, dyzartria, zaburzenia psychiczne, tetrapareza spastyczna i napady padaczkowe;
- zespół dystonia–parkinsonizm (PARK 14) — zespół uwidacznia się w wieku 20–30 lat, dominują zespół dystonia–parkinsonizm z dobrą odpowiedzią na lewodopę (ale z wczesnymi powikłaniami ruchowymi leczenia) oraz zespół otepienny z objawami psychicznymi.

Rozpoznanie potwierdza się w badaniu genetycznym, szczególnie w przypadku INAD istnieją kryteria diagnostyczne ułatwiające rozpoznanie (objawy kliniczne, MR oraz biopsja służąca ocenie dystrofii aksonów). W MR mózgu można stwierdzić akumulację żelaza w gałkach białych z zanikiem mózdzku, uszkodzeniem istoty białej, ale opisywane są też przypadki potwierdzone genetycznie bez patologii w MR. Leczenie zespołu jest wyłącznie objawowe [1–4, 21].

Neurodegeneracja związana z białkiem błony mitochondrialnej

Kolejnym typem NBIA jest neurodegeneracja związana z białkiem błony mitochondrialnej (MPAN, *mitochondrial membranae protein associated neurodegeneration*). Gen schorzenia *C19orf12* znajduje się na chromosomie 19q12 i koduje białko mitochondrialne o nieznanym celu [5]. Zespół ten został pierwotnie opisany w Polsce (aktualnie są już doniesienia o MPAN w innych populacjach) [1–4, 12, 22].

Przebieg kliniczny MPAN cechuje się wolniejszym przebiegiem w porównaniu z NBIA typu 1 i typu 2; choroba rozpoczyna się po 9. roku życia, postępuje powoli, początkowo z dystonią, parkinsonizmem, zaburzeniami zachowania oraz objawami piramidowymi. W jej przebiegu charakterystyczne są polineuropatia aksonalna oraz zanik nerwów wzrokowych. W MR mózgu stwierdza się hipointensywny sygnał gałek białych i istoty czarnej w sekwencjach T2 (odpowiadających akumulacji żelaza), nie odnotowano natomiast występowania klasycznego „oka tygrysa”. Ostatecznie rozpoznanie ustala się na podstawie badania genetycznego. Leczenie, tak

jak w przypadku PKAN, jest objawowe; podejmuje się próby leczenia chelatującego.

Choroba Kufor-Rakeb

Choroba Kufor-Rakeb (KRD, *Kufor-Rakeb disease*) (PARK9 lub NBIA3) została po raz pierwszy opisana w rodzinie jordańskiej z wioski Kufor-Rakeb, później rozpoznawano ją również w innych populacjach (Europa, Ameryka Południowa, Azja) [1–4, 7, 10]. Dziedziczny się autosomalnie recesywnie. Gen schorzenia *ATP13A2* jest zlokalizowany na chromosomie 1p36 i koduje białko biorące udział w transporcie kationów do lizosomów, przez co może wpływać na retencję żelaza w komórkach [1–4]. Objawy choroby uwidaczniają się w wieku 12–15 lat i są to: parkinsonizm (akinetyczno-sztywnościowy) z dobrą odpowiedzią na lewodopę, objawy piramidowe, anosmia, dystonia, porażenie ponadjądrowe, okulogyria, mioklonie, zespół otępienny z halucynacjami wzrokowymi [1–4]. W badaniach neuroobrazowych za pomocą tomografii komputerowej (TK) i MR stwierdza się uogólniony zanik mózgu i mózdzku, odkładanie żelaza (hipointensywność sygnału w MR w T2) w skorupach, jądrach ogoniastych oraz rzadziej gałkach bładych, przy czym istota czarna pozostaje niezmienniona. Podstawami diagnostyki są objawy kliniczne, neuroobrazowanie oraz badanie genetyczne.

Neurodegeneracja związana z mutacją genu dla 2-hydroksylazy kwasów tłuszczowych

Neurodegeneracja związana z mutacją genu dla 2-hydroksylazy kwasów tłuszczowych (FAHN, *fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration*; FA2H, *fatty acid 2-hydroxylase*), czyli *FA2H/SPG35* [1–4, 9], to mutacja, która powoduje zaburzenia metabolizmu lipidów, glikosfingolipidów i ceramidów, co prowadzi do uszkodzenia mieliny oraz zaburzenia funkcjonowania błon komórkowych (większa przepuszczalność dla jonów, m.in. żelaza). Początkowo mutacje w *FA2H* wiązano z paraplegią spastyczną w przebiegu leukodystrofii (stąd akronim genu *SPG35*). Po stwierdzeniu akumulacji żelaza w gałkach bładych i istocie czarnej zaliczono chorobę do NBIA. W neuroobrazowaniu MR, poza akumulacją żelaza, stwierdza się również zanik mózgu i mózdzku, zlewne uszkodzenie istoty białej podkorowo i okołonaczyniowo oraz scieńczenie ciała modzelowatego [1–4]. Objawy choroby rozpoczynają się zwykle między 3. a 10. rokiem życia pod postacią ogniskowej dystonii kończyn

dolnych, zaburzeń chodu, dyzartrii, tetraparezy spastycznej, ciężkiej ataksji oraz zaburzeń widzenia (zanik nerwów wzrokowych).

W diagnostyce oprócz obrazu klinicznego, zaniku nerwów wzrokowych, zmian w MR (akumulacja żelaza w T2 w gałkach bładych i istocie czarnej) stwierdza się, jak wspomniano, duże uszkodzenie istoty białej (leukodystrofia) oraz zanik mózgu i mózdzku. Ostateczne potwierdzenie zespołu jest ustalane na podstawie badań genetycznych, zaś pomocniczą rolę odgrywa wykazanie obniżonego stężenia hydroksylowanych kwasów tłuszczowych i sfingomieliny w fibroblastach i erytrocytach. Obecnie nie prowadzi się leczenia przyczynowego FAHN [1–4, 9, 12].

Aceruloplazminemia

Aceruloplazminemia jest to rzadka choroba dziedziczna autosomalnie recesywnie spowodowana mutacją w genie ceruloplazminy (*CP*) na chromosomie 3q23, czego konsekwencją jest brak syntezy ceruloplazminy (*cp*) oraz zaburzenia gospodarki żelaza (*cp* bierze udział w utlenianiu żelaza, dlatego brak utleniania żelaza skutkuje jego niedoborem wewnątrzkomórkowym i patologicznym odkładaniem pozakomórkowym) [1–4, 23, 24]. Początkowo zespół opisywano tylko w populacji japońskiej, obecnie natomiast opisy przypadków pochodzą z wszystkich kontynentów. Choroba rozpoczyna się średnio w wieku 51 lat (16–71 lat), a dominującymi objawami są zwykle: zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zaburzenia funkcji poznawczych, dyskinezy ustno-żuchwowe, ataksja, rzadziej dystonia, parkinsonizm, blefarospazm, a z objawów ogólnoustrojowych — anemia mikrocytarna i cukrzyca. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się obniżone stężenie żelaza w surowicy z podwyższonym stężeniem ferrytyny, niewykrywalne stężenie ceruloplazminy, obniżone stężenie miedzi oraz charakterystyczne zmiany w MR sugerujące odkładanie się żelaza w gałkach bładych, skorupach, jądrach ogoniastych, wzgórzach, jądrach zębatych i korze mózgu. W leczeniu u pacjentów z objawami, u których stężenie hemoglobiny przekracza 9 g/dl, stosuje się leki chelatujące żelazo — wlewy desferoksaminy *i.v.* 2 razy na tydzień przez 6–10 miesięcy oraz zaleca się unikanie żelaza w diecie [23–25].

Neuroferrytynopatia

Neuroferrytynopatia (ferrytynopatia dziedziczna, NBIA typu 2) jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą spowodowaną mutacją

łańcucha lekkiego ferrytyny (*FTL*) na chromosomie 19q13 [1–4, 26–27]. Nieprawidłowa ferrytyna nie jest w stanie magazynować żelaza, w efekcie czego dochodzi do jego nadmiernego uwalniania, nasilenia stresu oksydacyjnego i uszkodzenia komórek. Wolne żelazo, z kolei, stymuluje syntezę *FTL*, która polimeryzuje i odkłada się w postaci agregatów w tkankach, powodując ich dalsze uszkodzenie. Pierwotnie chorobę opisywano w północnej części Wielkiej Brytanii (Cumbria), obecnie zaś występowanie neuroferrytynopatii odnotowuje się również w innych częściach Europy, w Azji oraz w Ameryce Północnej.

Choroba rozpoczyna się zwykle w wieku dojrzałym, średnio około 45. roku życia, ale opisywane są również przypadki jej wystąpienia w wieku młodszym i starszym (13–63 lata). W obrazie choroby dominują ruchy mimowolne: głównie płasawica i dystonia (przypominające zarówno wiekiem wystąpienia, jak i objawami chorobę Huntingtona). Charakterystyczne są również dyskinezy ustno-żuchwowe (przypominające późne dyskinezy polekowe), a ponadto mogą wystąpić porażenie nadjądrowe (ten objaw różnicuje inne NBIA) oraz zespół otępienny czołowy lub podkorowy, przy czym nie obserwuje się objawów piramidowych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwykle obniżone stężenie ferrytyny w surowicy krwi oraz wtręty ferrytyno-dodatnie w mięśniach, w biopsji nerwów oraz w mikrogleju, oligodendrocytach i neuronach. Charakterystyczny jest wynik neuroobrazowania, w którym w MR stwierdza się torbielowate zmiany z nekrozą i akumulacją żelaza w gałkach białych, jądrach ogoniastych, skorupkach, wzgórzach, istocie czarnej, korze mózgu i jądrach czerwieni (zmiany hipointensywne w T2 odpowiadają akumulacji żelaza, zmiany hiperintensywne w T2 odpowiadają zmianom torbielowatym i martwiczym). Ze względu na znaczne nasilenie nekrozy i akumulacji żelaza zmiany mogą być również opisywane już nawet w TK mózgu jako hipodensyjne jądra podkorowe [1–4, 26, 27].

Podstawą diagnostyki choroby są obraz kliniczny, badanie MR mózgu oraz badanie genetyczne (najczęstsza mutacja *c.460InsA*) [26, 27].

Nie ma skutecznego leczenia neuroferrytynopatii. Ogranicza się ono do stosowania leków chelatujących żelazo, diety ubogiej w żelazo czy upustów krwi. W terapii dyskinez ustno-żuchwowych objawowo, z dobrym skutkiem, stosuje się tetrabenazyne [4, 26, 27].

Zespół Woodhouse-Sakati

Zespół Woodhouse-Sakati (WSS, *Woodhouse-Sakati syndrome*) jest rzadką chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie spowodowaną mutacją w genie *c2orf37* kodującym białko o nieznannej jeszcze roli [4]. Po raz pierwszy chorobę opisano w Arabii Saudyjskiej, a do 2009 roku opisano około 30 przypadków WSS (Środkowy Wschód, Indie oraz 1 przypadek w Europie). Choroba rozpoczyna się zwykle u młodych dorosłych (20.–30. rż.), a jej objawami są: hipogonadyzm, głuchota, łysienie, cukrzyca, postępująca dyzartria, ruchy mimowolne (dystonia i/lub płasawica). Dodatkowo mogą występować: napady padaczkowe, polineuropatia czuciowa, syndaktylia. W MR stwierdza się zmiany hipointensywne w obrazach T2-zależnych w istocie czarnej, gałkach białych i jądrach czerwieni (sugerujące odkładanie żelaza) oraz uszkodzenie istoty białej [4, 28].

Stacyjna encefalopatia wieku dziecięcego z neurodegeneracją w wieku dojrzałym

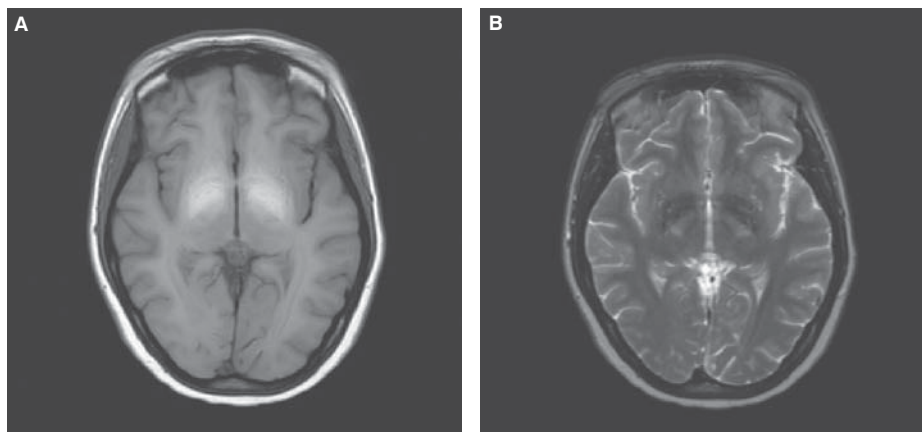
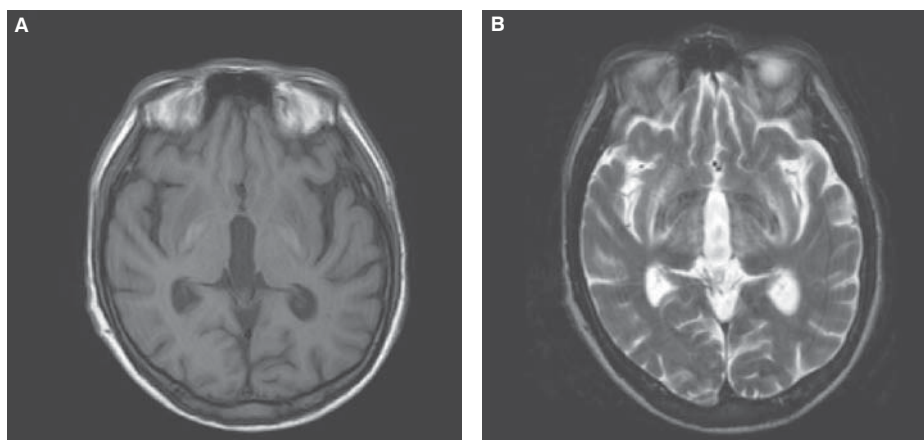
Stacyjna encefalopatia wieku dziecięcego z neurodegeneracją w wieku dojrzałym (*SEND*, *static encephalopathy in childhood with neurodegeneration in adulthood*) obejmuje grupę NBIA charakteryzującą się wystąpieniem w dzieciństwie paraparezy spastycznej oraz zaburzeń funkcji poznawczych (1.–10. rż.) z brakiem progresji oraz nowych objawów do 20.–30. roku życia, kiedy do zespołu dołączają się objawy pozapiramidowe (parkinsonizm, dystonia), dysautonomia, zaburzenia snu, zaburzenia gałkoruchowe oraz zaburzenia funkcji wykonawczych [1–4, 10, 28]. W MR stwierdza się zmiany hipointensywne w T2, zwłaszcza w istocie czarnej i konarach mózgu (mniej nasilone i rzadziej w gałkach białych), oraz uszkodzenie istoty białej. Charakterystyczny jest również, przy opisywanych wyżej zmianach w T2, hiperintensywny sygnał T1 w konarach mózgu. Pacjenci dobrze reagują na leczenie lewodopą. Obecnie nie jest znany gen odpowiadający za wystąpienie zespołu. Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych oraz neuroobrazowania.

Podsumowanie

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza stanowi grupę chorób neurozwyrodnieniowych o szerokim spektrum objawów, które zwykle rozpoczynają się w dzieciństwie (z wyjątkiem aceruloplazminemii i neuroferrytynopatii) [1–4, 8, 28]. Pierwszym

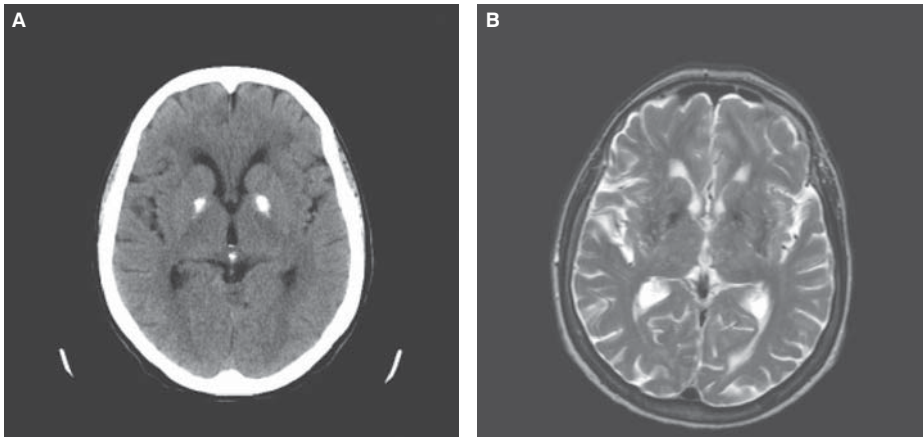
Tabela 2. Diagnostyka różnicowa akumulacji metali w mózgu na podstawie badań rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) i tomografii komputerowej (TK)

Metal	MR T1	MR T2	CT
Ca ²⁺	Hipo/hiperintensywny	Hipointensywny	Hiperdensja
Fe ³⁺	Izointensywny	Hipointensywny	Izodensja
Mn ²⁺	Hiperintensywny	Izointensywny	–
Cu ²⁺	Izo/hiperintensywny	Hipo/hiperintensywny	–

**Rycina 2.** Badanie rezonansu magnetycznego mózgu u osoby z encefalopatią manganową: w sekwencji T1 — hiperintensywne zmiany w gałkach białych (A); w czasie T2 obniżony sygnał w gałkach białych (B)**Rycina 3.** Badanie rezonansu magnetycznego mózgu pacjenta z chorobą Wilsona: symetryczne ogniska o podwyższonym sygnale w czasie T1 zlokalizowane w przyśrodkowej części gałek białych mogące wskazywać na akumulację ferromagnetyku (żelazo/miedź/mangan) (A); ogniska cechujące się niskim sygnałem w czasie T2 i mogące odpowiadać złogom metalu, poza tym widoczne charakterystyczne dla choroby Wilsona hiperintensywne zmiany we wzgórzach, skorupach mogące odpowiadać zmianom obrzękowo-zapalnym, towarzyszącym odkładającym się złogom (B)

badaniem (oprócz zespołu objawów klinicznych), którego wynik może sugerować chorobę neurodegeneracyjną z odkładaniem żelaza w mózgu, jest MR — stwierdza się w nim zmiany hipointensywne w sekwencjach T2 i izointensywne w T1, najczęściej w jądrach podkorowych, istocie czarnej lub jądrach zębatych [4]. W ocenie badania MR

mózgu pod kątem akumulacji metali ważna jest znajomość zachowania się poszczególnych metali w różnych sekwencjach (tab. 2) oraz w przebiegu innych chorób neurologicznych (encefalopatia manganowa — ryc. 2A, B) [17], choroby Wilsona (ryc. 3A, B) [29], zespołu Fahr'a (ryc. 4A, B), zaniku wieloukładowego, stwardnienia rozsianego (SM,



Rycina 4. Zespół Fahra — odkładanie się Ca^{2+} w obrębie gałek białych: hiperdensyjne zmiany w tomografii komputerowej w obrębie gałek białych odpowiadające zwapnieniom (A); w badaniu rezonansu magnetycznego w sekwencji T2 powyższe zmiany charakteryzują się obniżonym sygnałem (B)

sclerosis multiplex), w których również można obserwować akumulację żelaza w mózgu (wtórną wobec innych procesów chorobowych) [4]. Jeśli w diagnostyce obrazowej NBIA, poza klasycznymi sekwencjami różnicującymi akumulację metali w mózgu (tab. 2), zaobserwuje się zmiany hipointensywne w jądrach podkorowych w sekwencji T2, warto potwierdzić akumulację żelaza również w sekwencjach gradientowych (T2^*), obrazowaniu zależnym od podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility weight imaging*), dyfuzji metodami DWI (*diffusion weighted maging*) oraz ADC (*apparent diffusion coefficient*), w których w przypadku akumulacji żelaza stwierdza się zmiany hipointensywne (obecne jako hipointensywne w T2). Różnicując między sobą zespoły NBIA, zawsze należy brać pod uwagę dodatkowe objawy kliniczne, takie jak: zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (sugeruje PKAN), zaniki nerwów wzrokowych (PLAN, FAHN, MPAN), wiek wystąpienia objawów (4.–5. dekada: aceruloplazminemia i neuroferrytynopatia), obecność zaniku mózdzku w MR (PLAN, FAHN), uszkodzenie istoty białej (PLAN, FAHN, zespół Kufor-Rakeb, SENDA), rozsianą akumulację żelaza w mózgu oprócz gałek białych (aceruloplazminemia i neuroferrytynopatia), obecność tak zwanego oka tygrysa w MR (ryc. 1), akantocytów w rozmazie krwi (PKAN), polineuropatię ruchową aksonalną (MPAN) oraz metabolizm żelaza w surowicy (ferrytyna, ceruloplazmina, stężenie żelaza w surowicy w neuroferrytynopatii i aceruloplazminemii) [4, 8].

Zespoły NBIA powinny być zawsze brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej chorób

pozapiramidowych u dzieci i młodych dorosłych (dystonia, dyskinezy, parkinsonizm). Prawidłowa interpretacja badania MR mózgu pod kątem akumulacji metali oraz znajomość dodatkowych objawów klinicznych w NBIA jest kluczowa w diagnostyce tych zespołów.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Kruer M.C., Boddaert N. Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostics algorithm. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 67–74.
2. Schneider S.A., Bhatia K.P. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 57–66.
3. Keogh M.J., Chinnery P.F. Current concepts and controversies in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 51–56.
4. Dusek P., Schneider S.A. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25: 499–506.
5. Hartig M.B., Prokish H., Meitinger T., Klopstock T. Panthothenate kinase-associated neurodegeneration. *Curr. Drug Targets* 2012; 13: 1182–1189.
6. Prohaska R., Simon O.C.M., Rudnicki D.D. i wsp. Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration. *Neurobiol. Dis.* 2012; 46: 607–624.
7. Schneider S.A., Hardy J., Bhatia K. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) and update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov. Disord.* 2012; 27: 42–52.
8. Dusek P., Jankovic J., Le W. Iron dysregulation in movement disorders. 2012; 46: 1–18.
9. McNeill A., Chinnery P.F. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb. Clin. Neurol.* 2011; 100: 161–172.
10. Gregory A., Hayflick S.J. Genetics of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011; 11: 254–261.
11. Gregory A., Hayflick S.J. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Fol. Neuropathol.* 2005; 43: 286–296.
12. Kalman B., Lautenschlaeger R., Kohlmeyer F. i wsp. An international registry for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7: 66.

13. Hallervorden J., Spatz J. Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen system mit besonderer beteiligung des globus pallidus und der substantia nigra. *Ges. Neurol. Psychiatr.* 1922; 79: 254–302.
14. Pfeiffenberger J., Gotthardt D.N., Hermann T. i wsp. Iron metabolism and the role of HFE gene polymorphisms in Wilson disease. *Liver Int.* 2012; 32: 165–170.
15. Litwin T., Gromadzka G., Członkowska A. Wilson's disease: does iron metabolism impact phenotypic presentation? *Liver Int.* 2012; 32: 869–870.
16. Bruehleimer M., Leenders K.L., Vontobel P. i wsp. Increased cerebral iron uptake in Wilson's disease: A 52 Fe-citrate PET study. *J. Nucl. Med.* 2000, 41: 781–787.
17. Stamelou M., Tuschl K., Chong W.K. i wsp. Dystonia with brain manganese accumulation resulting from SLC30A10 mutations: a new treatable disorder. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1317–1322.
18. Xueying X., Sokhon P., Gathinji M., Fuchs R. An inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004; 1012: 299–305.
19. Zorzi G., Zibordi F., Chiapparini L. i wsp. Iron-related MRI images in patients with paantohenate kinase associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1755–1759.
20. Kwiatkowski A., Ryckewaert G., Jissendi Tchofo P. i wsp. Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 110–112.
21. Morgan N.V., Westaway S.K., Morton J.E. i wsp. PLA2G6, encoding phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat. Genet.* 2006; 38: 752–754.
22. Deschauer M., Gaul C., Behrmann C., Prokisch H., Zierz S., Hek T.B. C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 2012; 259: 2434–2439.
23. Kono S. Aceruloplasminemia. *Curr. Drug Targets* 2012; 13: 1190–1199.
24. Ogimoto M., Anzai K., Takenoshi H. i wsp. Criteria for early identification of ceruloplasminemia. *Intern. Med.* 2011; 50: 1415–1418.
25. Pan P.L., Tang H.H., Chen Q., Song W., Shang H.F. Desferioxamine treatment of aceruloplasminemia: Long-term follow-up. *Mov. Disord.* 2011; 26: 2142–2144.
26. Keogh M.J., Singh B., Chinney P.F. Early neuropsychiatry features in neuroferritinopathy. *Mov. Disord.* 2013; doi:10.1002/mds.25371.
27. Lehn A., Boyle R., Brown H., Airey C., Mellick G. Neuroferritinopathy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 909–915.
28. Schipper H.M. Neurodegeneration with brain iron accumulation — clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim. Biophys Acta* 2012; 1822: 350–360.
29. Litwin T., Gromadzka G., Członkowska A., Gołębiowski M., Poniatowska R. The effect of gender on brain MRI pathology in Wilson's disease. *Metab. Brain Dis.* 2013; 28: 69–75.