

Parkinsonský syndrom a extrapyramidové projevy u neurodegenerativních onemocnění vázaných na poruchy metabolismu železa

MUDr. Petra Bártová, Ph.D.

Neurologická klinika FN Ostrava

Železo hraje významnou úlohu v lidském organismu. Neurodegenerace s akumulací železa (NBIA) charakterizuje heterogenní skupinu neurodegenerativních onemocnění spojenou s hromaděním železa v centrálních oblastech mozku. Nejčastějším onemocněním této skupiny je neurodegenerace asociovaná s pantotenátkinázou (PKAN), autozomálně recesivní onemocnění charakterizované mutací *PANK2* genu a postižením metabolismu koenzymu A. Dále sem patří neurodegenerace spojená s fosfolipázou A2 s mutací *PLA2G6* genu a onemocnění, jako je neuroferitinopatie, aceruloplazminémie a další, které se v současné době řadí ke skupině NBIA. S metabolismem železa souvisí i další systémová onemocnění, např. hemochromatóza. Článek uvádí charakteristiku, klinické projevy společně s možnostmi diagnostiky a diferenciální diagnostiky těchto chorob.

Klíčová slova: neurodegenerace spojená s akumulací železa, neurodegenerace spojená s pantotenátkinázou, neuroferitinopatie, aceruloplazminémie, hemochromatóza.

Parkinsonian syndrome and extrapyramidal symptoms in neurodegenerative diseases associated with disorders of iron metabolism

Iron plays a significant role in the human body. Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) characterizes a heterogeneous group of neurodegenerative diseases associated with iron accumulation in the central areas of the brain. The most common disease of this group is pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), an autosomal recessive disease characterized by a mutation in the *PANK2* gene and impaired metabolism of coenzyme A. Also included here are phospholipase A2-associated neurodegeneration caused by a mutation in the *PLA2G6* gene and conditions, such as neuroferritinopathy, aceruloplasminemia, and others, that currently belong to the NBIA group. Iron metabolism is also linked to other systemic conditions, e.g. haemochromatosis. The paper presents the characteristic features, clinical manifestations as well as the options for diagnosis and differential diagnosis of these conditions.

Key words: neurodegeneration with brain iron accumulation, pantothenate kinase-associated neurodegeneration, neuroferritinopathy, aceruloplasminemia, haemochromatosis.

Neurol. praxi 2012; 13(3): 140–145

Seznam zkratek

INAD – infantilní neuroaxonální dystrofie
HARP syndrom – hypoprebetalipoproteinémie, akantocytóza, retinitis pigmentóza a palidární degenerace
HSS – Hallervorden-Spatz syndrom
NAD – neuroaxonální dystrofie
PKAN – neurodegenerace asociovaná s pantotenátkinázou
NBIA – neurodegenerace spojená s akumulací železa
PANK 2 gen – gen pro pantotenátkinázu

Úloha železa

a jeho přenašečů v organismu

Železo hraje důležitou roli v mnoha biologických procesech. Je esenciálním kofaktorem různých enzymů a díky železu má hemoglobin schopnost transportovat kyslík. V mnoha oxidativních a redukčních procesech hraje železo hlavní roli jako kofaktor, například při syntéze různých neurotransmiterů, tvorbě DNA

a podobně. Některé oblasti v mozku spojené s motorickými funkcemi jako je globus pallidus, substantia nigra, nucleus dentatus a motorický kortex obsahují vysokou koncentraci železa. V organismu existuje mnoho regulačních mechanismů metabolismu železa v buňkách a jeho transportu. Je to i komplex mnoha intracelulárních enzymů a organel. Je známo, že na regulaci homeostázy železa se podílí několik genů. V současné době jsou známy některé genetické mutace regulačních mechanismů metabolismu železa, jako je neurodegenerace asociovaná s pantotenátkinázou (PKAN), neurodegenerace spojená s fosfolipázou A2, způsobená mutací genu *PLA2G6* a další. Tato heterogenní skupina onemocnění se nyní sdružuje pod termínem neurodegenerace spojená s akumulací železa (NBIA) a jím podobná onemocnění (tabulka 1) s různými klinickými projevy (schéma 1) (Jankovic a Tolosa, 2007).

Neurony uchovávají, stejně jako jiné tkáně, železo ve formě feritinu. Poruchy stavby feritinu

mohou vést k tzv. feritinopatiím a neurodegeneraci. Z dalších systémových poruch metabolismu železa je to například aceruloplazminémie viz tabulka 1.

Poruchy metabolismu železa, jeho hromadění v bazálních gangliích a účast v neurodegenerativních procesech se uvádí u řady dalších onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paralýza a další (Rouault a Cooperman, 2006).

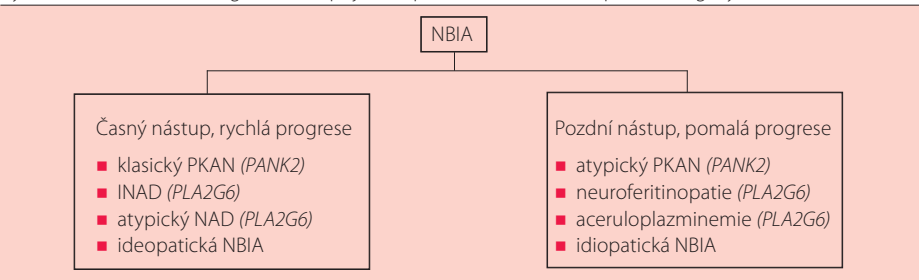
V mozkových buňkách může vzniknout a hromadit se i volné železo, které je toxické pro svou schopnost vytvářet volné radikály. Toto dvojmocné železo Fe^{II} může vázat toxické hydroxylázové a peroxidázové volné radikály, vytvářet tak hydrogenperoxid nebo molekulární volný kyslík, a tím se podílet na procesu neurodegenerace (Rouault a Cooperman, 2006).

Železo se v centrálním nervovém systému hromadí také v neuromelaninových granulích. Neuromelanin se akumuluje za normálních okolností s postupujícím věkem v pigmentových neu-

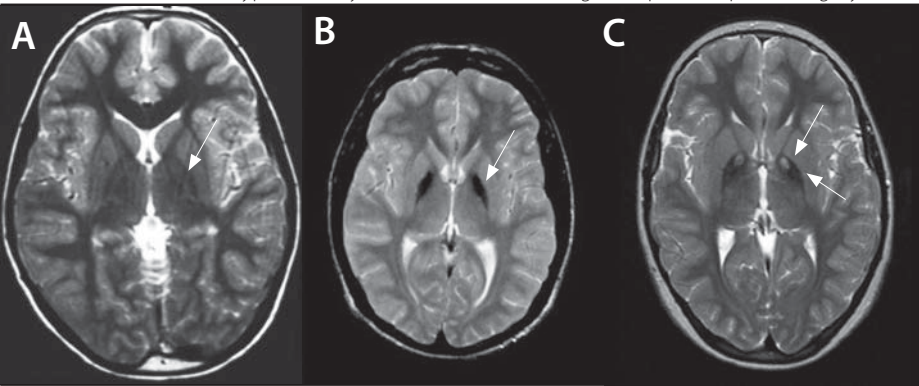
Tabulka 1. Neurodegenerace spojené s akumulací železa, primární genetické abnormality v metabolismu železa (dle Jankovice a Tolosy, 2007 – modifikováno dle Schneider et al., 2011)

Autozomálně dominantní
■ Neuroferitinopatie
Autozomálně recesivní
1. Neurodegenerace asociovaná s pantotenátkinázou A. PANK -2 mutace se začátkem v dětském a dospělém věku B. Hypoprebetalipoproteinémie, akantodytóza a palidal degeneration (HARP) C. Onemocnění popisována jako Hallervorden-Spatz syndrom (HSS) v literatuře
2. Neurodegenerace spojená s fosfolipázou A2, způsobená mutací genu PLA2G6 A. Infantilní neuroaxonální dystrofie (INAD) B. Typická neuroaxonální dystrofie (NAD) C. Atypická neuroaxonální dystrofie (ANAD)
3. Onemocnění klinicky podobné PKAN s neprokázanou PANK 2 mutací D. Kufor Rakeb syndrom E. FAHN (fatty acid associated neurodegeneration) F. Woodhouse Sakatti syndrom (WSS)
4. Aceruloplazminémie
5. Hemochromatóza
Jiné geneticky vázané onemocnění s následným ovlivněním metabolismu železa
■ Huntingtonova chorea ■ Friedrichova ataxie ■ Restless legs syndrom
Onemocnění se vztahem železa v procesu zániku buněk
■ Parkinsonova choroba ■ Alzheimerova choroba

Schéma 1. Rozdělení neurodegenerace s akumulací železa (NBIA) podle rychlosti progresu a začátku příznaků. Subtypy a účastníci se geny (INAD, infantilní neuroaxonální dystrofie; NAD, neuroaxonální dystrofie; PKAN, neurodegenerace spojená s pantotenát kinázou (podle Gregory, 2008))



Obrázek 1. MR mozku T2 vážené obrazy, porovnání A. normální nález B neurodegenerace idiopatické bez průkazu PANK 2 mutace s oblastmi hypodenzity (šipka) v globus pallidus. C – pacient s pozitivní mutací pantotenátkinázy asociované s neurodegenerací (PKAN) představující tygří oči s hypointenzitách v centrálních oblastech a hyperintenzity v mediálních oblastech globus pallidus (podle Gregory, 2009)



ronech substantia nigra. Neuromelanin hraje protektivní roli v inaktivaci dvojmocného železa a redukuje formování volných hydroxylových radikálů a následnou indukci oxidativního stresu, který vede k odumírání buněk. Může reagovat s řadou těžkých kovů, jako je zinek, měď či kadmium. U lidí

s Parkinsonovou chorobou a extrapyramidovými symptomy vzrůstá koncentrace železa v substantia nigra (SN) (Salazar et al., 2006). Naopak obsah neuromelaninu u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) klesá v některých částech SN, jako je její ventrální tegmentální oblast (Kastner, 1992). Tento

pokles může být podmíněn sníženou syntézou melaninu, jeho degradací nebo vyšší citlivostí pigmentových neuronů k neurotoxinům a jejich následným zánikem (Zecca et al., 2005). Práce Zecca a Bergové zkoumaly zvýšenou echogenitu SN v závislosti na zvýšeném obsahu železa v SN u 40 % pacientů s PN post mortem. Zároveň byla nalezena negativní korelace hyperechogenní SN a obsahem neuromelaninu SN (Zecca et al., 2005; Berg, 2006).

Poruchy metabolismu železa s jeho akumulací spolu s dalšími změnami vedoucími ke změnám hladin železa a následnému oxidativnímu poškození buněk a neurodegeneraci se vyskytují u řady dalších geneticky vázaných onemocnění, jako je Friedreichova ataxie, Huntingtonova choroba, a jiných degenerativních onemocněních, jako je Alzheimerova choroba a amyotrofická laterální skleróza (tabulka 2) (Jankovic a Tolosa, 2007).

Ačkoli přesný mechanismus distribuce železa v jednotlivých oblastech mozku není přesně znám, je prokázáno, že mozkové buňky v jednotlivých oblastech mozku mají různou schopnost akumulovat železo. V těchto případech není dosud objasněno, zda je tato kumulace způsobena primárním vychytáváním sloučenin železa mikroglíí nebo jeho kumulací v mozkových buňkách v důsledku probíhajících degenerativních procesů (Jankovic a Tolosa, 2007; Rouault a Cooperman, 2006).

Neurodegenerace spojená s akumulací železa (NBIA)

1. PKAN – neurodegenerace asociovaná s pantotenátkinázou a další podobné syndromy

Neurodegenerace asociovaná s pantotenátkinázou (PKAN) je vzácné autozomálně recesivní hereditární onemocnění. Poprvé ji popsali Julius Hallervorden a Hugo Spatz u členů rodiny, kde u dětí ve věku 7–9 let vznikala dystonie, poruchy intelektu, choreoatetóza, dysartrie a dysfagie. Onemocnění vedlo ke smrti pacientů mezi 16 a 27 lety. Post mortem byla prokázána rezavohnědá dekolorece globus pallidus a pars reticularis (lenticularis) substantia nigra. Od původního názvu Hallervorden-Spatz syndrom (HSS) se postupně upustilo vzhledem k aktivitám těchto lékařů za 2. světové války.

Postupně byly popsány další podobné případy familiárních a ojedinělých případů této choroby. Genetickým zkoumáním pacientů s HSS byla v roce 1996 objevena spojitost s chromozomem 20p13 a lokus byl definován jako neurodegenerace spojená s akumulací železa typu 1 (NBIA-1) (Taylor et al., 1996). V ro-

ce 2001 Zhou a kolektiv identifikovali mutaci v genu *pro pantotenát kinázu 2 (PANK-2)*, která byla lokalizována na chromozomu 20p13 (Zhou et al., 2001). Pantotenát kináza je regulační enzym v biosyntéze koenzymu A, který je důležitý pro energetický a lipidový metabolismus. PANK-2 je důležitý pro fosforylaci pantotenu. Jedna z hypotéz uvádí, že nedostatek fosforylovaného pantotenu vede k akumulaci cysteinu, který pak vede k autooxidativním procesům, hromadění železa, indukci lipidové peroxidace a zániku buňky. Akumulace cysteinu dále vede k úbytku cystein-dioxygenázy, který byl u těchto nemocných prokázán (Jankovic a Tolosa, 2007).

Podle diagnostických kritérií se jedná o progresivní onemocnění (Gregory et al., 2009) se začátkem v prvních dekádách života. Klinicky se toto onemocnění projevuje různě; zahrnuje projevy parkinsonizmu, dystonie, tremoru, kognitivního deficitu, choreoatetózy, centrální obrny, psychiatrické symptomy a poruchy intelektu. Mohou se vyskytnout i ne zcela typické znaky zahrnující myoklonus, tiky, ataxii a epileptické záchvaty. Klasická forma PKAN začíná v dětském věku a kolem 6 let už zde dominují poruchy chůze, extrapyramidové symptomy ve smyslu dystonie, dysartrie a rigidity. U dvou třetin dětí se vyskytuje pigmentální retinopatie (Gregory et al., 2009).

Atypická forma má mírnější průběh motorických příznaků a začíná mezi 13. a 14. rokem života. Jedná se o poruchy nálady, změny osobnosti a kognitivní deficit. V pozdějším věku pak také vznikají poruchy chůze. Obě formy PKAN mají periody zhoršení příznaků v délce trvání 1–2 měsíců s obdobím klinické stabilizace (Petrličková et al., 2011).

Pro diagnózu jsou dále důležité nálezy hypodenzních oblastí v globus pallidus, substantia nigra v T2 vážených obrazech při zobrazení MR mozku, které jsou zapříčiněny depozity železa. Tyto oblasti obklopují oboustranně anteromediální hyperintezity v oblasti globus pallidus internus (tzv. příznak tygřího oka), způsobené gliózou a edémem (obrázek 1) (Gregory et al., 2008).

PKAN představuje 50–70 % všech onemocnění ze skupiny NBIA onemocnění a je ho možno odlišit na základě klinického obrazu v kombinaci s nálezy MR mozku a genetickým vyšetřením. Patologicko-anatomickým obrazem tohoto onemocnění mohou být hnědé pigmentace v globus pallidus a retikulární části substantia nigra s hromaděním železa ve vyšším množství. Lze nalézt sféroidní edematické axony v pallidonigralním systému, gliózu a další dystrofické změny neuronů společně s dalšími změnami, jako je

přítomnost Lewyho tělísek, alfa synukleinu a tau proteinu (Jankovic a Tolosa, 2007).

Nápomocné může být také neurooftalmologické vyšetření s nálezem retinopatie u klasické formy PKAN, stejně jako zpomalená fotoreakce s paralýzou duhovky podobná Addieho pupilám (Egan et al., 2005).

Specifická terapie tohoto onemocnění neexistuje. Současná farmakologická a chirurgická léčba má pouze symptomatický efekt s krátkodobým zlepšením příznaků. Používá se baklofenum (perorálně eventuálně intratékálně) a anticholinergika na zmírnění dystonie a spasticity. Dystonie a tremor mohou reagovat na terapii L-dopa a aplikace injekcí botulotoxinu.

Dystonie se v minulosti léčila pallidotomií a talamotomií, v současné době se zkouší hluboká mozková stimulace s aplikací bilaterální hluboké mozkové stimulace (deep brain stimulation, DBS) do globus internus (Gregory et al., 2009; Timmermann et al., 2010). Epileptické záchvaty se léčí antiepileptiky především karbamazepinem a fenytoinem (Jankovic a Tolosa, 2007). Přestože se sloučeniny chelátů v minulosti neukázaly jako účinné, stále se zkouší jejich efekt (Gregory et al., 2009), stejně jako nadměrné dávky pantotenátu, antioxidační terapie koenzymem Q10, alfa tokoferol a další (Gregory et al., 2009).

Také v českém písemnictví byla před nedávnem publikována kazuistika neurodegenerace asociované s pantotenátkinázou (Petrličková et al., 2011).

Mezi další onemocnění ze skupiny NBIA se řadí pallidální degenerace neboli HARP syndrom, který sdružuje hypoprebetalipoproteinémií, akantocytózu, retinitis pigmentóza a palidární degeneraci. Tento syndrom se ukázal jako alelická varianta v genu PKAN2 (Ching et al., 2002).

2. PLAN neurodegenerace spojená s fosfolipázou A2

Jako NBIA typ 2 (NBIA-2) se označuje neurodegenerace spojená s fosfolipázou A2, způsobená mutací genu *PLA2G6*. Dělí se na tzv. infantilní a typickou formu neuroaxonální dystrofie (INAD a NAD) a na atypickou formu (ANAD). Mutace v *PLA2G6* genu na 22 chromozomu vede k poruše fungování kalcium nezávislé fosfolipázy A2 (Morgan, 2006; Gregory, Hayflick 2011). Není zde přítomný příznak „tygřího oka“ na MR mozku, je zde ale hypointenzita globus pallidus a atrofie mozečku. Klinické příznaky u INAD se objevují v raném dětství. Dochází k zastavení psychomotorického vývoje, ataxii, poruchám chůze, může zde být atrofie optického nervu, nystagmus a poruchy okulomotoriky, popiso-

vány jsou i epileptické záchvaty. Léčba je opět pouze symptomatická (Gregory et al., 2008; Gregory a Hayflick, 2011).

U skupiny ANAD začíná onemocnění v starším věku a průběh onemocnění je mírnější s klinickými příznaky podobnými onemocnění PKAN nebo INAD. V současné době se sem řadí už nepoužívaná jednotka, tzv. Karak syndrom. Poprvé ho popsali Mubaidin a kol. v roce 2003 u rodiny pocházející z Karaku jako časně vzniklá progresivní cerebelární ataxie, dystonie a spasticita, úbytek kognitivních funkcí s cerebelární atrofií a typickým obrazem „tygříh očí“ při MR zobrazeních. Byly zde nalezeny depozity železa v oblasti putamen a substantia nigra. U některých rodin byla prokázána mutace v *PLA2G6* genu (Mubaidin et al., 2003; Gregory a Hayflick, 2011).

3. Další syndromy podobné PKAN

Kufor Rakeb syndrom (PARK9) objevený v původně jordánské rodině je autozomálně recesivní onemocnění s mutací v *ATP13A2* genu na chromozomu 1p, kódující lyzozomální 5 P-typ ATPázy. Kromě projevů parkinsonizmu se zde objevují poruchy okulomotoriky, pyramidové dráhy a kognitivní deficit. MR mozku prokazuje mozečkovou a mozkovou atrofii. Depozita železa jsou především v putamen a nucleus caudatus (Schneider et al., 2011)

Z dalších onemocnění je to tzv. FAHN (fatty acid associated neurodegeneration) spojená s poruchou *FA2H* genu zapojujícího se do lipidového a ceramidového metabolismu. Klinické příznaky zahrnují dystonii, ataxii a poruchy chůze. Na MR mozku poukazují bilaterální hypointenzita globus pallidus s depozity železa a další změny jako atrofie pontocerebelární a mírná atrofie kortikální (Schneider et al., 2011).

Woodhouse Sakatti syndrom (WSS) je jednotkou s autozomálně recesivním přenosem, popsán v rodinách v Saudské Arábii s delecí 1bp genu *C2orf37*. Projevuje se extrapyramidovými progresivními příznaky, dystonií, dysartrií a kognitivním postižením (Gregory a Hayflick, 2011). Z dalších genů objevených nedávno v souvislosti s NBIA je znám např. gen *C19orf12* (Hartig et al., 2011)

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit onemocnění ze skupiny tzv. neuroakantocytóz. Ze skupiny neuroakantocytóz s atrofií nucleus caudatus je to hlavně choreoakantocytóza a tzv. Huntington's disease like 2, kde mohou mít projevy parkinsonizmu (Klempíř et al., 2009). Dále ve skupině neuroakantocytóz bez atrofie nucleus caudatus je to abetalipoproteinémie AR, dědičná a familiární hypoprebetalipoproteinémie s AD

dědičností, které jsou spojené s poruchami metabolismu lipidů a následnou malnutricí vitamínu E a dalších vitaminů rozpustných v tucích. Příčinou je mutace genu pro mikrozomální triglyceridový transportní protein (MTP) vázaný na chromozom 4 potřebný k syntéze lipoproteinu obsahující apolipoprotein B. Klinicky vedou k projevům mentální retardace, sensorické neuropatie, tremoru, oslabení svalové síly a okulomotorickým syndromům. Z dalších systémových projevů je to u dětí vznikající sprue, malnutrice, později steatóza jater a poruchy zraku. Vyšetření MR mozku neprokazuje specifické atrofie. Diagnóza se opírá o nález v krvi – anémii, přítomnost akantocytů, snížená hladina tuků tzv. lehkého spektra (VLDL, LDL a IDL), nízká hladina cholesterolu a triglyceridů a vitamínu E. Deficit vitamínu K může vést k hemoragickým příhodám. V terapii je důležitá substituce vitaminů a dieta s omezením tuků (Vongsuvan et al., 2007; Klempíř et al., 2009).

Je nutné si uvědomit, že řada onemocnění ze skupiny NBIA zůstává tzv. idiopatických, vykazujících stejné klinické nebo MR nálezy bez průkazu PANK 2 mutace nebo známé genetické mutace. Patří sem např. SENDA syndrom (statistic encephalopathy of childhoods neurodegeneration in adulthood) s předpokládanou autozomálně recesivní dědičností a další (Schneider et al., 2011; Gregory a Hayflick, 2011).

Navíc MR mozku s obrazem tzv. tygříčích očí byly popsány i u jiných neurodegenerativních onemocněních jako je kortikobazální degenerace, Parkinsonova choroba, progresivní nukleární paralýza nebo multisystémová atrofie (Jankovic a Tolosa, 2007; Petřelnicová et al., 2011; Guillerman, 2000; Chang et al., 2009).

Aceruloplazminémie

Důležitou roli v metabolismu železa hraje ceruloplazmin, který má feroxidázovou aktivitu (Cp). Je produkován játry a následně vylučován do plazmy, kde oxiduje toxické dvojmočné železo. Oxidace Fe^{II} na trojmočnou formu Fe^{III} umožňuje navázání železa na transferin. Cp tímto zabraňuje oxidativním destrukčním procesům proteinů, lipidů a DNA. Cp je produkován také astrocyty v mozku, mozečku, retině a epitelálními buňkami plexus choroideus. Astrocyty produkují speciální formu ceruloplazminu, který se spojuje s membránou pomocí glykofosfoinozidu (GPI). Tato forma Cp hraje důležitou roli v homeostáze železa a antioxidačních procesech mozku (Jankovic a Tolosa, 2007).

Studie u pacientů s aceruloplazminémií, kteří mají hereditární mutaci *ceruloplazminového* genu v exonech 3, 7, 13, 15 a 18 na chromozomu

3q23–24, ukázaly, že se u těchto pacientů železo akumuluje v různých orgánech, a to především v játrech, pankreatu, slezině, sítnici a mozku. Onemocnění má autozomálně recesivní dědičnost. Depozita železa jsou patrná především ve striatu, v mozkovém kortexu a v mozečku. Mikroskopicky je v těchto oblastech patrný úbytek neuronů a depozita železa v neuronech a gliích (Vassiliev et al., 2005).

Klinická triáda aceruloplazminémie zahrnuje diabetes mellitus, degenerace sítnice a neurologické symptomy. Onemocnění začíná u pacientů většinou výskytem diabetu mezi 30 a 39 rokem (až u 40 % případů). Neurologické projevy jsou porucha koordinace a chůze, nystagmus, chorea, tremor, dystonie, blefarospasmus, parkinsonský syndrom a demence.

Diagnóza je genetická, ale mimo to je možné prokázat nepřítomnost ceruloplazminu a nižší hladiny mědi a železa v krvi a také vyšší hladiny ferritinu. Diferenciálně diagnosticky hladina ceruloplazminu v séru může klesat také u Wilsonovy choroby.

Na MR mozku v T1 a T2 vážených obrazech se ukazují hypointezity s akumulací železa ve striatu, talamu a nucleus dentatus podporující diagnózu aceruloplazminémie.

V terapii se zkouší léčba cheláty, které snižují obsah železa v krvi, nemají však většinou vliv na neurologické symptomy (Mubaidin et al., 2003; Finkensted et al., 2010; Mariani et al., 2004).

Hochstrasser, a kol. zkoumali mutaci Cp genu u 176 pacientů s Parkinsonovou chorobou. Mutace D554E s I63T byla detekována jen u pa-

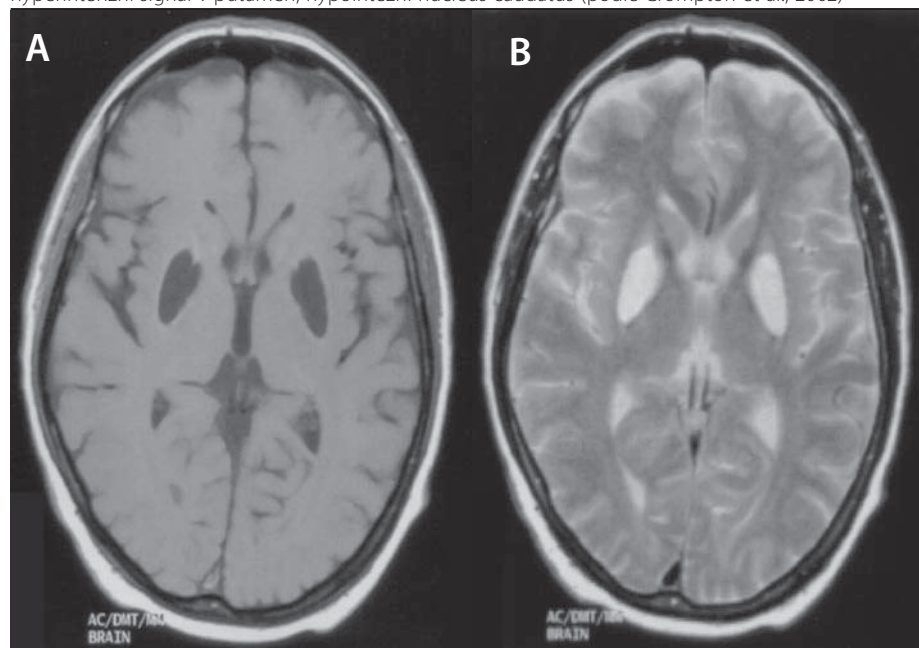
cientů s PN s hyperechogenní SN, kdežto mutace R793H byla nalezena i u zdravé populace s hyperechogenní SN. Navíc práce ukazuje korelaci Cp se vznikem Lewyho tělísek (Hochstrasser et al., 2004). Pilotní práce ukazují na možnou korelaci mezi snížením Cp feroxidázy v krvi a hyperechogenní SN (Martinez-Herandez et al., 2007).

Neuroferritinopatie

Neuroferritinopatie jsou autozomálně dominantní neurodegenerativní onemocnění s mutací *FLT* (*Ferritin Light Chain*) genu, kódující lehký řetězec ferritinu na chromozomu 19q13.3 spojená s abnormálním ukládáním železa do bazálních ganglií. Klinicky porucha zahrnuje choreoatetózu, dystonii, spasticitu a rigiditu, někdy s akutním průběhem. První případ rodiny s touto mutací byl popsán v roce 2001, kdy všichni pacienti měli mutaci FLT genu s insercí adeninu mezi nukleotidy 460 a 461 v exonu 4 tohoto genu, nízkou hladinu ferritinu v séru a výše uvedené klinické příznaky (Curtis et al., 2001). Později byly objeveny další mutace FLT genu (Curtis et al., 2001; Jankovic a Tolosa, 2007). Patologické změny jsou obdobné jako v případě PKAN – tj. hromadění železa v oblasti globus pallidus, substantia nigra a dalších strukturách mozkových. Dále je to přítomnost axonálních sferoidů, ubikvitinu, tau proteinu a ferritinových inkluzí (Jankovic a Tolosa, 2007).

Při vyšetření MR mozku jsou patrné u 52 % pacientů centrální hyperintenzity na T2 vážených obrazech, putamen, globus pallidus a hypointezita substantia nigra a v nucleus caudatus. U 48 % pacientů jsou zaznamenány hypointenzi-

Obrázek 2. MR mozku 53letého pacienta s neuroferritinopatií. A: T1-vážené obrazy v axiálním řezu ukazující hypointenzitu v putamen s okolím zvýšením signálu v bazálních gangliích B: T2-vážené obrazy ukazující hyperintenzní signál v putamen, hypointenzní nucleus caudatus (podle Crompton et al., 2002)



ty v bazálních gangliích (McNeill et al., 2008). V T1 vážených obrazech je to hypointenzita globus pallidus a nucleus dentatus (obrázek 2) (Curtis et al., 2001; Crompton et al., 2002).

První publikovaná práce (Felletschin et al., 2003) zatím nenašla vyšší četnost této mutace u pacientů s PN ani nárůst echogenity SN u těchto pacientů.

Další klinické jednotky spojené s akumulací železa Hemochromatózy

Hereditární hemochromatóza představuje heterogenní skupinu onemocnění, která může být podmíněná například mutací genu *pro hemochromatózu* (*gen HFE*), vázaného na 6. chromozom. Základní 3 mutace tohoto genu jsou C282Y, H63D a S65C. Mutace C282Y má vysokou penetraci a vede k intracelulárnímu hromadění železa a výrazným klinickým projevům hemochromatózy. Mutace H63D není tak penetrující a klinické projevy hemochromatózy nejsou u pacientů tak rozvinuté jako v případě první mutace (Dekker et al., 2003). V současné době je známo dalších 9 mutací tohoto genu, které se vyšetřují při podezření na hemochromatózu.

Základním mechanismem je zvýšené vstřebávání železa ze střeva a jeho následné ukládání do různých orgánů, nejčastěji jater a ledvin. Základní triádu příznaků představují hepatopatie, diabetes mellitus a kožní změny. Toto onemocnění se může manifestovat neurologickými příznaky, jako jsou kognitivní deficit, poruchy chůze, cerebellární ataxie a také další extrapyramidové dysfunkce včetně parkinsonských příznaků (Aamodt et al., 2007; Dekker et al., 2003; Beutler, 2006). Nebyla nalezena větší množství mutace tohoto genu u pacientů s PN (Castello et al., 2004).

Terapie spočívá v odstraňování železa z organismu, především pravidelnými krevními odběry (obvykle jednou týdně) v závislosti na věku a stavu pacienta. U terapie se kontroluje plazmatická koncentrace železa feritinu. Cheláty podáváme výjimečně a nemají takový vliv na vylučování železa. Dále je nutné léčit diabetes a srdeční obtíže (Beutler, 2006).

Z dalších onemocnění, u kterých najdeme abnormality hladin železa v mozku, můžeme uvést Parkinsonovu chorobu, Friedreichovu ataxii a Huntingtonovu choreu a další neurodegenerativní onemocnění. U Parkinsonovy choroby, kromě uvedených hypotéz v úvodu, byla zjištěna zvýšená exprese např. laktoferinového receptoru v substantia nigra, který se účastní metabolismu železa. V případě Huntingtonovy chorei se uvádí, že protein huntingtin se může podílet na regulaci

transferinového receptoru a mitochondriálních funkcí, jejichž porucha vede k destrukčním procesům v buňkách. U Friedreichovy ataxie se postižení frataxinového genu může opět mimo jiné projevit poruchou mitochondriálních funkcí a následnému narušení oxidativních procesů, na kterých se železo podílí, vedoucí opět k neurodegenerativním procesům v buňkách (Tolosa a Jankovic, 2007).

Závěr

Železo hraje důležitou roli v mnoha biologických procesech lidského organismu. V případech uvedených onemocnění byla popsána řada genetických mutací proteinů a následné poruchy metabolických pochodů železa vedoucí k neurodegeneraci. Stále ještě zůstává řada neurodegenerativních onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba a další, u kterých přesný mechanismus těchto pochodů není ještě zcela objasněn. I když uvedené klinické jednotky s poruchami metabolismu železa jsou vzácné, je třeba na ně myslet při klinickém vyšetření pacientů. V případech podezření na tyto neurodegenerativní procesy by se měla doplnit MR mozku a následně eventuálně pak genetické vyšetření.

I když kauzální léčba neexistuje, pacientovi můžeme správnou a časnou diagnózou částečně zmírnit projevy onemocnění a adekvátně léčit další systémové postižení, jako je hepatopatie diabetes atd. ve spolupráci s dalšími obory.

Literatura

1. Aamodt AH, Stovner LJ, Thorstensen K, Lydersen S, Whote LR, Aasly JO. Prevalence of haemochromatosis gene mutations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 315–317.
2. Beutler E. Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu rev. Med* 2006; 57: 331–347.
3. Castello DJ, Walsh SL, Harrington HJ, Walsh CH. Concurrent hereditary hemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 631–633.
4. Crompton DE, Chinnery PF, Fey C, Curtis ARJ, Morris CHM, Kierstan J, Burt A, Young F, Coulthard A, Curtis A, Ince PG, Bates D, Jackson MJ, Burn J. Neuroferritinopathy: A window on the role of iron in neurodegeneration blood cells. *Molecules, and Diseases* 2002; 29(3): 522–531.
5. Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, Coulthard A, Jackson MJ, Jackson AP, McHale DP, Hay D, Barker WA, Markham AF, Bates D, Curtis A, Burn J. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001; 28: 350–354.
6. Dekker MCJ, Giesbergen PC, Nijhout OT, Swieten JC, Hofman A, Breler MMB, Duijn CM. Mutations in hemochromatosis gene (HFE), Parkinson's disease and parkinsonism. *Neuroscience Letters* 2003; 348: 117–119.
7. Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, Gregory A, Coryell J, Westaway SK, Gitschier J, Das S, Hayflick SJ. Neuro-ophthalmologic and electroretinographic findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). *Am J Ophthalmol* 2005; 140(2): 267–274.

8. Finkenstedt A, Wolf E, Höfner E, Gasser BI, Bösch S, Bakry R, Creus M, Kremser M, Schocke M, Theurl M, Moser P, Schranz M, Bonn G, Poewe W, Vogel W, Janecke WA, Zoller H. Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. *J Hepatol* 2010; 53(6): 1101–1107.
9. Felletschin B, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Sommer U, Zeiler B, Becker G, Riess O, Berg D. Screening for mutations of the ferritin light and heavy genes in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neuroscience letters* 2003; 352: 53–56.
10. Gregory A, Hayflick SJ. Genetics of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 254–261.
11. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009; 46: 73–80.
12. Gregory A, Westaway SK, Holm IE, Kotzbauer PT, Hogarth P, Sonek S, Coryell JC, Nguyen TM, Nardocci N, Zorzi G, Rodriguez D, Desguerre I, Bertini E, Simonati A, Levinson B, Dias C, Barbot C, Carrilho I, Santos M, Malik I, Gitschier J, Hayflick SJ. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A2. *Neurology* 2008; 71: 1042–1049.
13. Guilleman RP. The eye of the tiger sign. *Radiology* 2000; 217(3): 895–896.
14. Hartig MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, Roeber S, Tarabin V, Dusi S, Krajewska-Walasek M, Jozwiak S, Hempel M, Winkelmann J, Elstner M, Oexle K, Klopstock T, Mueller-Felber W, Gasser T, Trenkwalder C, Tiranti V, Kretschmar H, Schmitz G, Strom TM, Meitinger T, Prokisch H. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet*. 2011 Oct 7; 89(4): 543–550.
15. Hochstrasser H, Baeur P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Zeiler B, Bornemann A, Pahnke J, Becker G, Riess O, Berg D. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology* 2004; 63: 1912–1917.
16. Chang MH, Hung WL, Liao YCH, Lee YCH, Hsieh PF. Eye of the tiger-like MRI in parkinsonian variant of multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2009; 116: 861–866.
17. Ching KH, Westaway SK, Gitschier J, Higgins JJ, Hayflick SJ. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Neurology* 2002; 58(11): 1673–1674.
18. Chinnery PF, Curtis AR, Fey C, Coulthard A, Crompton D, Curtis A, Lombès A, Burn I. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *J Med Genet* 2003; 40: 69.
19. Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. 5th edition. Philadelphia: William Wilkins, 2007: 562–567.
20. Kastner, Hirsch EC, Lejeune O, Javoy-Agid F, Rascol O, Agid Y. Is the vulnerability of neurons in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease related to their neuromelanin content? *J Neurochem* 1992; 59(3): 1080–1089.
21. Klempíř J, Mikulenková D, Písačka M, Klempířová O. Diferenciální diagnostika neuroakantocytos. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72(1): 24–29.
22. Mariani R, Arosio C, Pelucchi S, Grisoli M, Piga A, Trombini P. Iron chelation therapy in aceruloplasminemia: study of a patient with a novel missense mutation. *Gut* 2004; 53: 756–758.
23. Martinez-Herandez R, Mountes S, Higuera-Calleja J, Rios C. Plasma ceruloplasmin ferroxidase activity correlates with substantia nigra sonographic area in Parkinson's disease patients. *Movement Dis* 2007; 22(Suppl.16): P640.
24. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, Cangul H, Coryell J, Canham N, Nardocci N, Zorzi G, Pasha S, Rodriguez D, Desguerre I, Mubaidin A, Bertini E, Trembath RC, Simonati A, Schanen C, Johnson CA, Levinson B, Woods CG, Wilmot B, Kramer P, Gitschier J, Maher ER, Hayflick SJ. PLA2G6, encoding a phospholipase A (2), is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006; 38: 752–754.

25. Mubaidin A, Roberts E, Hampshire D, Dehyyat M, Shurbaji A, Mubaidien M, Jamil A, Al-Din A, Kurdi A, Woods CG. Karak syndrome: a novel degenerative disorder of the basal ganglia and cerebellum. *J Med Genet* 2003; 40: 543–546.
26. McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, Shang H, Miyajima H, Chinnery PF. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology*. 2008 Apr 29; 70(18): 1614–1619.
27. Petřelniczková D, Gmitterová K, Uhrín I, Benetin J, Valkovič P. Neurodegenerácia asociovaná s pantotenátkínázou – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(2): 201–204.
28. Rouault TA, Cooperman S. Brain Iron Metabolism. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 142–148.
29. Salazar J, Mena N, Nunez MT. Iron dyshomeostasis in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2006; (71): 205–213.
30. Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): An update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord* 2012; 27(1): 42–53.
31. Taylor TD, Litt M, Kramer P, Angelini L, Nardocci N, Davis S, Pineda M, Hattori H, Flett PJ, Cilio MR, Bertini E, Hayflick SJ. Homozygosity mapping of Hallervorden–Spatz syndrome to chromosome 20p12.3–p13. *Nat Genet* 1996; 14: 479–481.
32. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N, Gill SS, Haenggeli CA, Hayflick SJ, Hogarth P, Leenders KL, Limousin P, Malanga CJ, Moro E, Ostrem JL, Revil-la FJ, Santens P, Schnitzler A, Tisch S, Valldeoriola F, Vesper J, Volkmann J, Woitalla D, Paker S. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010; 133(3): 701–712.
33. Vassiliev V, Harris ZL, Zatta P. Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 2005; 49(3): 633–640.
34. Vongsuvan R, Hooper AJ, Coakley JC, Macdessi JS, O'Loughlin EV, Burnett JR, Gaskin KJ. Novel mutations in abetalipoproteinaemia and homozygous familial hypobetalipoproteinaemia. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 990.
35. Zecca L, Berg D, Atzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musico M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M. In vivo detection of Iron and Neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord*. 2005; 20(10): 1278–1285.
36. Zhou B, Westaway SK, Livinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001; 28: 345–349.

Článek doručen redakci: 11. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2012

MUDr. Petra Bártová, Ph.D.

Neurologická klinika FN Ostrava

17. listopadu 1790,

708 52 Ostrava – Poruba

petrabartova@seznam.cz

