

# NBIA – neurodegenerace s akumulací železa

**MUDr. Lenka Hvizdošová<sup>1</sup>, MUDr. Michaela Kaiserová, Ph.D.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.<sup>1</sup>,  
doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

<sup>2</sup>1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Neurodegenerace s akumulací železa (NBIA – neurodegeneration with brain iron accumulation) představují heterogenní skupinu geneticky vázaných neurodegenerativních onemocnění charakterizovaných zvýšenou akumulací železa v bazálních gangliích s variabilním klinickým obrazem, ve kterém dominuje kombinace extrapyramidové symptomatiky s deteriorací kognitivních funkcí. Ve většině případů se jedná o onemocnění se začátkem v dětském věku, nicméně u některých typů jsou popisovány i adultní formy či formy s pozdním začátkem. V této práci uvádíme přehled recentních informací o jednotlivých typech NBIA s důrazem na jejich klinický a radiologický obraz. V závěru popisujeme případ pacientky se suspektní NBIA s pozdním začátkem.

**Klíčová slova:** neurodegenerace s akumulací železa, neurodegenerace asociovaná s pantotenákinázou, neurodegenerace spojená s fosfolipázou A2, tongue-protrusion dystonie.

## NBIA – neurodegeneration with brain iron accumulation

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a heterogeneous group of genetically-linked neurodegenerative diseases characterized by increased iron accumulation in the basal ganglia. They present with a combination of extrapyramidal symptoms with deterioration of cognitive functions. In most cases, they are diseases with onset in childhood, but adult-onset or late-onset forms are also described. In this paper, we present an overview of recent data on individual types of NBIA with an emphasis on clinical and radiologic findings. In conclusion, we describe a case of a patient with suspected late-onset NBIA.

**Key words:** neurodegeneration with brain iron accumulation, pantothenat kinase – associated neurodegeneration, phospholipase A2 – associated neurodegeneration, tongue-protrusion dystonia.



**videozáznam ke kazuistice na  
[www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)**

## Úvod

Neurodegenerace s akumulací železa jsou skupinou dědičných neurodegenerativních onemocnění s typickou distribucí depozit železa v mozku a různorodými klinickými projevy. V současné době je popsáno deset geneticky vázaných typů NBIA: osm s autosomálně recesivním, jeden s autosomálně dominantním a jeden s gonosomálně dominantním typem dědičnosti (Hogarth, 2015). Dle dostupných

epidemiologických dat se jedná o velice vzácná onemocnění, ze kterých čtyři mají vyšší frekvenci výskytu (tabulka 1).

## PKAN (Pantothenate kinase – associated neurodegeneration)

Nejčastějším typem NBIA je onemocnění PKAN – neurodegenerace asociovaná s pantotenákinázou, dříve známa jako Hallervorden-Spatz syndrom (HSS). Jedná se o autosomálně recesivně dědičné onemocnění

vázané na mutaci PANK2 genu. Poprvé PKAN popsali němečtí neuropatologové Julius Hallervorden a Hugo Spatz v roce 1922, nicméně vzhledem k aktivitám těchto lékařů během druhé světové války bylo od původního názvu HSS upuštěno.

Klasická PKAN se manifestuje před šestým rokem věku poruchami chůze s častými pády, kombinací extrapyramidové (dystonie s dominantním postižením dolních končetin, chorea, parkinsonismus) a pyramidové

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lenka Hvizdošová, lenka.hvizdosova@fnol.cz

Neurologická klinika FN a LF UP, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 328–332

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 30. 7. 2016

**Tab. 1.** Přehled NBIA včetně kauzálních genů, procentuálního zastoupení a typu dědičnosti (dle Hogarth, 2015 – modifikováno dle Schneider, 2016)

Onemocnění	Gen	Lokus	Procentuální zastoupení mezi NBIA	Dědičnost
PKAN	PANK2	20p13	35–50	AR
PLAN	PLA2G6	22q12	20	AR
MPAN	C19orf12	19q12	6–10	AR
BPAN	WDR45	Xp11.23	1–2	XD
FAHN	FA2H	16q23	Vzácné	AR
CoPAN	COASY	17q12	Vzácné	AR
Kufor-Rakeb syndrom	ATP13A2	1p36	Vzácné	AR
Woodhouse-Sakati syndrom	DCAF17	2q31.1	Vzácné	AR
Neuroferritinopatie	FTL	19q13	Vzácné	AD
Aceruloplazminémie	CP	3q23	Vzácné	AR

(spasticita, hyperreflexie, pozitivní iritační pyramidové jevy) symptomatiky, deteriorací kognitivních funkcí, pigmentovou retinopatií, a různými poruchami okulomotoriky. Rozvoj potíží je poměrně rychlý, skokového charakteru, s úplnou ztrátou schopnosti chůze mezi 10. a 15. rokem věku (Poplawska-Domaszewicz et al., 2014).

Pro atypickou PKAN je charakteristický počátek příznaků mezi druhou a třetí dekadou a heterogenní klinický obraz. Prvními příznaky bývají poruchy řeči (palilalie, dysartrie) a psychiatrické syndromy (poruchy nálady, změny osobnosti), motorické postižení bývá přítomno až v pozdějších stádiích, typicky jako kombinace dystonie a parkinsonizmu.

Na MR mozku je typicky přítomen tzv. příznak tygřího oka – zvýšená intenzita signálu na T2 vážených obrazech v centrální oblasti globus pallidus (způsobená nekrozou a edémem) obklopená zónou snížené intenzity signálu (představující depozita železa). Nicméně obraz připomínající příznak tygřího oka není pro PKAN specifický, bývá popisován i u jiných onemocnění, např. u kortikobazální degenerace, progresivní supranukleární paralýzy či multisystémové atrofie (Poplawska-Domaszewicz et al., 2014).

## PLAN (Phospholipase A2-associated neurodegeneration)

Druhou nejčastější formou NBIA je neurodegenerace spojená s fosfolipázou A2, způsobená mutací genu PLA2G6. Rozlišujeme 3 fenotypy: INAD, ANAD a adultní formu PLAN.

INAD (infantilní neuroaxonální dystrofie) je závažné onemocnění s prvními příznaky mezi šesti měsíci a třemi lety věku. V klinickém obrazu

nacházíme výrazné zpomalení, nebo až zastavení psychomotorického vývoje, axiální hypotonii, která je v průběhu onemocnění nahrazena spastickou kvadruparézou, a brzkou atrofií zrakového nervu s poruchami okulomotoriky. Většina nemocných umírá do deseti let věku.

Atypická infantilní neuroaxonální dystrofie (ANAD) začíná později v dětství a má mírnější průběh, dominantní jsou mozečkové dysfunkce s poruchami chůze a dysartrií, převažuje hypotonie a areflexie. Jsou popisovány i dystonické projevy a deteriorace kognitivních funkcí.

Adultní forma PLAN se manifestuje kombinací dystonie a parkinsonizmu spolu s pozitivními pyramidovými jevy, okohybnými poruchami, kognitivním deficitem a psychiatrickou symptomatologií (Hogarth, 2015).

Pro INAD je typickým nálezem na MR mozku mozečková atrofie, u adultních forem málo častá. Depozita železa jsou u adultních forem přítomná v globus pallidus (Schneider, 2016).

## MPAN (Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration)

Další klinickou jednotku představuje autosomálně recesivně dědičná neurodegenerace asociovaná s mitochondriálním membránovým proteinem, způsobená mutací genu c19orf2. Neuropatologicky se MPAN řadí mezi synukleinopatie s přítomností Lewyho tělísek a Lewyho neuritů v bazálních gangliích a neokortexu. Začíná obvykle v dětském věku kombinací pyramidové (spastická paraparéza) a extrapyramidové (dystonie, parkinsonismus) symptomatiky, postupně se přidávají poruchy zraku způsobené atrofií zrakového nervu, periferní neuropatie, poruchy učení, dysartrie, poruchy chování a další psychiatrická symptomatika.

Akumulaci železa prokazujeme v globus pallidus a substantia nigra. Přibližně u 20 % pacientů bývá na MR mozku popisován obraz připomínající příznak tygřího oka. Generalizovaná kortikální a mozečková atrofie je přítomná v pozdějších stádiích (Schneider, 2016).

## BPAN (Beta-propeller protein-associated neurodegeneration)

Neurodegenerace asociovaná s beta-propeller proteinem, dříve nazývaná statická encefalopatie s neurodegenerací v dětském věku (SENDA – static encephalopathy with neurodegeneration in childhood), představuje jedinou X-vázanou formu NBIA s dominantním typem dědičnosti. Kauzálním genem je WDR45, jehož produktem je beta-propeller protein s předpokládanou funkcí v kontrole buněčného cyklu a v procesu autofagie (Schneider, 2016). Většina mutací vzniká de novo časně ve vývoji. Převážná část postižených jedinců je ženského pohlaví, u mužů se u mutací vzniklých prenatálně předpokládá letální průběh. U přeživších jedinců mužského pohlaví s typickým klinickým obrazem se předpokládá spoluúčast somatického mozaicismu či inaktivace X chromozomu (Haack et al., 2013).

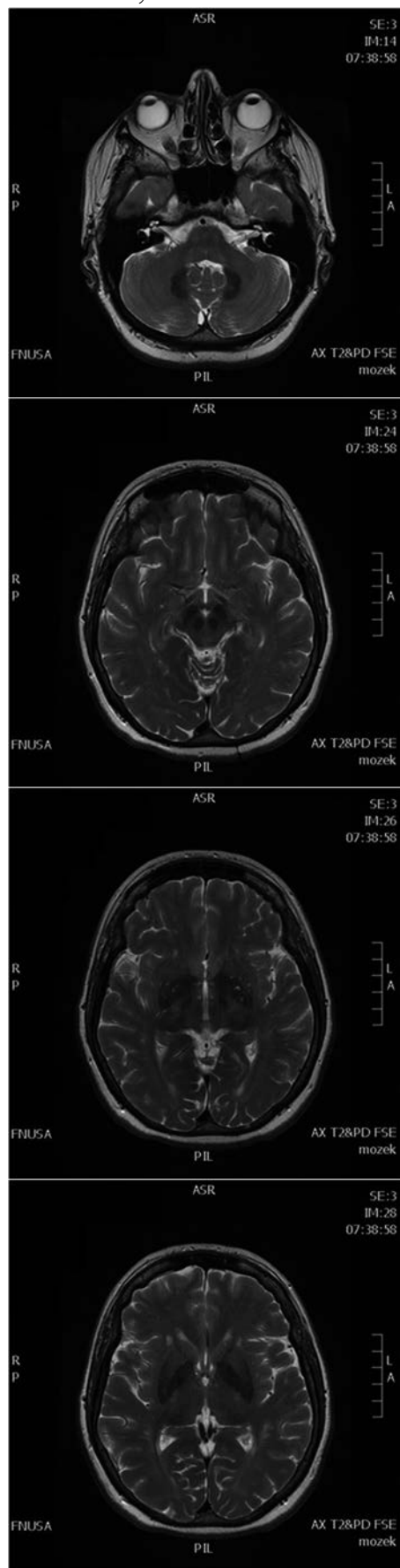
Klinický průběh je dvoufázový, začíná v raném dětství globálním opožděním psychomotorického vývoje, časté jsou poruchy spánku, epileptické a neuropsychiatrické syndromy (autizmus, poruchy chování). V této fázi bývá často zaměňována za Angelmanův syndrom či atypický Rettův syndrom. V průběhu dospívání se přidávají příznaky parkinsonizmu, demence a dystonie, typicky s poměrně rychlou deteriorací stavu. Efekt dopaminergní medikace bývá jen krátkodobý s brzkým rozvojem nežádoucích účinků (Hogarth, 2015).

V dětském věku zobrazovací metody neprokazují změny specifické pro BPAN. V průběhu onemocnění dochází k postupné akumulaci železa v bazálních gangliích s typicky výraznějším postižením substantia nigra než globus pallidus. Bývá přítomen hyperintenzní lem (tzv. halo) kolem hypointenzních oblastí v substantia nigra. Může být patrné ztenčení corpus callosum, mozková a mírnější mozečková atrofie (Schneider, 2016).

## FAHN (Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration)

Genetickým podkladem FAHN je mutace FA2H genu, jehož produktem je za normálních

**Obr. 1–4.** MR mozku popsané pacientky, T2-vážené obrazy v axiálních řezech



okolností protein nezbytný v metabolismu lipidů a ceramidů. Mutace FA2H genu jsou dále

spojovány s leukodystrofií a komplikovanou formou hereditární spastické paraparézy (HSP35). Onemocnění ve většině případů začíná v první dekádě poruchami chůze s pády, postupně se přidává obraz spastické kvadruparézy, mozečkové ataxie a dystonie. Často je popisována atrofie optického nervu s doprovodnou poruchou zraku různé tíže a divergentní strabismus. V menšině případů jsou přítomny i epileptické záchvaty. Na MR mozku v některých případech prokazujeme akumulaci železa v globus pallidus, konstantnější je ztenčení corpus callosum a progresivní atrofie mozečku a mozkového kmene (Hogarth, 2015).

### CoPAN (COASY protein-associated neurodegeneration)

Neurodegenerace asociovaná s proteinem syntetizujícím koenzym A je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, které je spojeno s vrozenou poruchou metabolismu koenzymu A, nezbytného v metabolismu mastných kyselin, uhlovodíků, aminokyselin a ketolátů.

CoPAN se manifestuje v první dekádě poruchami chůze a učení, následně v období puberty generalizovanou dystonií (s dominantním postižením v oromandibulární oblasti s doprovodnou dysartrií), parkinsonismem a spastickou kvadruparézou s distální areflexií zapříčiněnou motorickou axonální neuropatií. Na rozdíl od ostatních NBIA není CoPAN spojována s žádným očním postižením. V prvotních stádiích je na MR mozku popisováno izolované postižení neostriata (hyperintenzní putamen a nucleus caudatus), až v pozdějších stádiích dochází k typické akumulaci železa s T2-hypointenzními okrsky v globus pallidus, někdy s centrálními okrsky zvýšeného signálu v anteromediální oblasti, připomínající příznak tygřího oka typický pro PKAN (Schneider, 2016).

### Kufor-Rakeb syndrom (PARK 9)

Kufor-Rakeb syndrom je autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutací ATP13A2 genu, původně popsané v jordánské rodině z vesnice Kufor-Rakeb jako kombinace pallido-pyramidové degenerace, supranukleární parézy vertikálního pohledu a demence. V klinickém obrazu nacházíme v různém zastoupení kombinaci parkinsonismu, postižení pyramidových drah, kognitivního

deficitu, poruch okulomotoriky (supranukleární paréza vertikálního pohledu, zpomalení horizontálních a vertikálních sakád), okulogyrních dystonických spasmů, tremoru a autonomních dysfunkcí (Tonekaboni et Mollamohammadi, 2014). První příznaky se ve většině případů objevují v adolescenci. Byla popsána dobrá odpověď na dopaminergní medikaci, nicméně s brzkým rozvojem motorických fluktuací a dyskinezí, podobně jako u ostatních NBIA. Na MR mozku nacházíme mírnou difúzní mozkovou a mozečkovou atrofii. Akumulace železa v nucleus caudatus a putamen je přítomná většinou až v pozdějších stádiích nemoci.

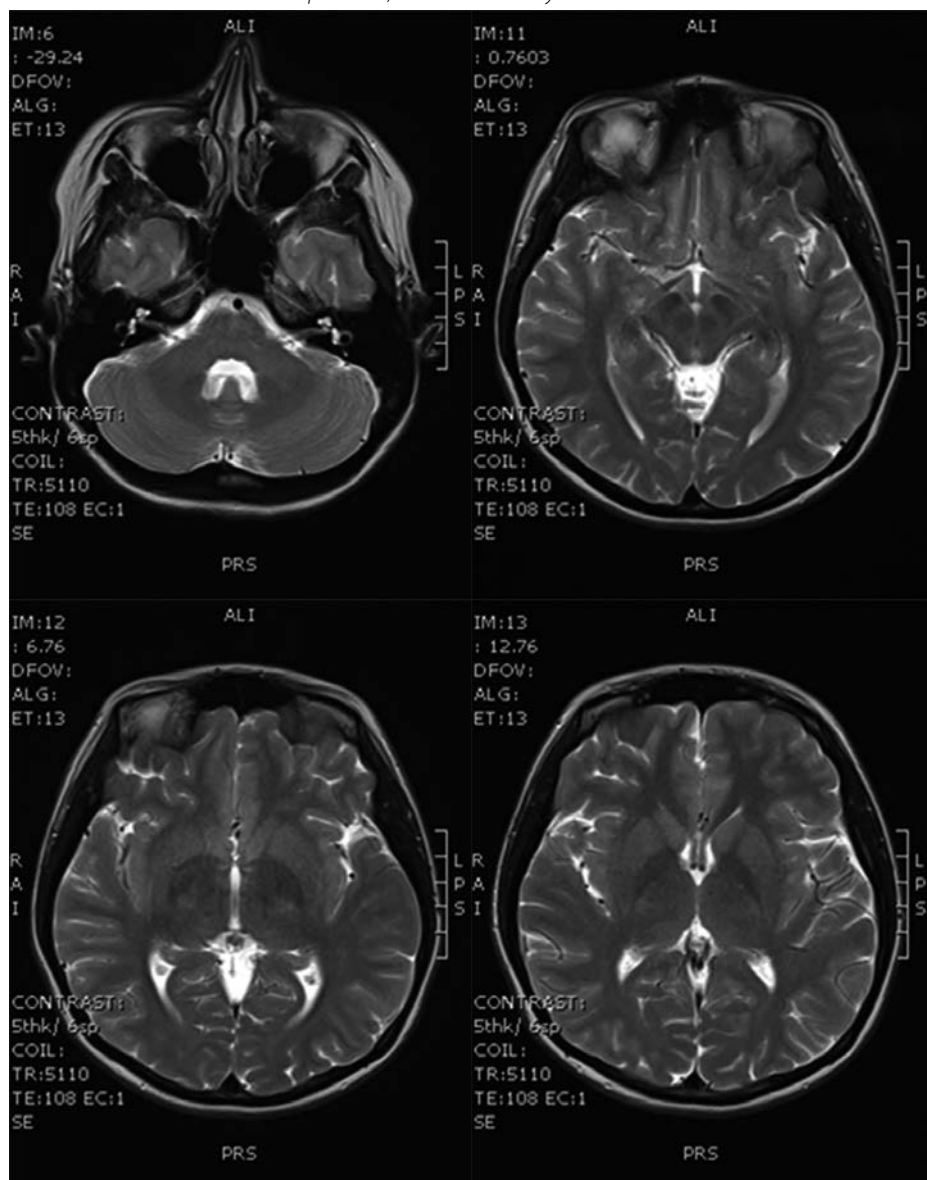
### Woodhouse-Sakati syndrom

Woodhouse-Sakati syndrom, jenž byl poprvé popsán v roce 1983, představuje vzácné multisystémové, autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutací genu DCAF17 (Agopiantz et al., 2014). Většina případů byla popsána v populaci Saudské Arábie a Blízkého východu. V klinickém obrazu u postižených jedinců nacházíme hypogonadismus, diabetes mellitus, alopecii, abnormality na EKG, extrapyramidové poruchy hybnosti, mentální postižení a percepční poruchy sluchu. Na MR mozku prokazujeme T2-hypointenzity v oblasti bazálních ganglií, odpovídající depozitům železa, a nespecifické postižení bílé hmoty (Hogarth, 2015).

### Neuroferitinopatie

Neuroferitinopatie je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací FTL genu, kódujícího lehký řetězec feritinu. V klinickém obrazu dominuje chorea, parkinsonismus, dystonie a lehký kognitivní deficit. Pro svůj pozdní začátek (kolem 40 let věku) a klinické projevy je často zaměňována s Huntingtonovou chorobou, od které ji odlišuje hlavně nápadná, na činnost vázaná, orofaciální dystonie, asymetrická prezentace, pozdní deteriorace kognitivních funkcí a specifický obraz na MR mozku – akumulace železa v nucleus caudatus, putamen, thalamu, globus pallidus, substantia nigra a nucleus ruber. Dále jsou v pozdních stádiích nemoci popisovány cystické změny v nucleus caudatus a putamen. Typická je taky snížená hladina feritinu v séru. U neuroferitinopatie spolu s aceruloplazminemií, na rozdíl od ostatních forem NBIA, se mutovaný protein přímo podílí na patofyziologickém

**Obr. 5–8.** MR mozku zdravého pacienta, T2-vážené obrazy v axiálních řezech



procesu nadměrné akumulace železa v mozku, a to narušením struktury a vazební kapacity feritinu (Levi et Roviada, 2015).

## Aceruloplazminémie

Aceruloplazminémie je podobně jako neuroferitinopatie onemocněním dospělého věku. Charakteristickými projevy jsou diabetes mellitus, mikrocytární anémie, degenerace sítnice a z neurologických projevů orofaciální dystonie, chorea, třes, parkinsonismus, ataxie a kognitivní deficit. Kromě hypochromní mikrocytární anémie je z laboratorních nálezů pro aceruloplazminémii typická snížená, nebo až nedetekovatelná hladina ceruloplazminu v séru, dále elevace feritinu v séru, snížení sérové hladiny železa a mědi a normální hladina mědi v moči. Mutací genu pro ceruloplazmin dochází ke snížení nebo úplnému vymizení

ceruloplazminu v séru a následně k akumulaci železa v různých orgánech, především v játrech, pankreatu, slezině, sítnici a mozku. Na MR mozku ve většině případů prokazujeme rozsáhlejší postižení s akumulací železa v nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, thalamu, nucleus ruber a nucleus dentatus (Schneider, 2016). Navíc bývá popisována mozečková atrofie.

## Kazuistika

Pacientka, 58 let, léčená s arteriální hypertenzí a chronickou bronchitidou, přichází s dvouletou anamnézou bolestivých záchvatů v obličejovém svalstvu periorálně, mimovolních kroutivých pohybů jazyka a mírnou nestabilitou při chůzi s vertigem rotačního charakteru, nicméně bez nutnosti opory při chůzi, bez pádů. Potíže jsou progresivního charakteru, postupně

se rozvíjí výrazná dysartrie, dysfagie, intenzivní bitemporální bolesti hlavy.

Objektivní neurologický nálezn byl vstupně kromě mimovolních pohybů jazyka v normě, v průběhu onemocnění se rozvíjí lehký parkinsonský syndrom s hypomimií, hypokinezi a bradykinezi s pozitivním pull testem, linguální dyskineze nabírají charakter tongue-protrusion dystonie.

Bylo provedeno komplexní došetření: krevní odběry s normálním nálezem, včetně hladiny ceruloplazminu, feritinu, mědi v séru i v moči, bez přítomnosti akantocytů v krevním nátěru. Vyšetření evokovaných potenciálů bylo s normálním nálezem, podobně jako i neurosonologické vyšetření a elektroencefalografie včetně video monitorace. Likvorologické vyšetření bylo také s normálním nálezem. Na EMG byl popisován nálezn pravidelných záškubů musculus genioglossus s trváním 400–430 ms, s intervalem mezi záškuby 750–850 ms. Psychologické vyšetření prokázalo lehký kognitivní deficit. Na MR mozku byl popisován nálezn zvýšené akumulace paramagnetických látek v putamen, globus pallidus, nucleus dentatus, nucleus ruber a substantia nigra, hypointenzních na T2 vážených obrazech, což odpovídá depozitům železa (obrázek 1). Genetickým vyšetřením byla vyloučena Huntingtonova nemoc a hemochromatóza.

V terapii linguálních dyskinezí v průběhu onemocnění byly zkoušeny benzodiazepiny, antiepileptická medikace a chelatační léčba tetrabenazinem, nicméně žádná z podaných medikací neměla efekt na potíže pacientky. Mírné zlepšení pacientka pozorovala až po aplikaci botulotoxinu do suprahoidních svalů.

## Diskuze

Diferenciálně diagnosticky byly ze skupiny NBIA u naší pacientky kvůli atypickému věku začátku obtíží zvažovány adultní forma PLAN, neuroferitinopatie a aceruloplazminémie.

Klinický obraz u všech těchto onemocnění může být velmi variabilní, v různém zastoupení je popisována kombinace parkinsonismu, dystonie a lehkého kognitivního deficitu.

Laboratorní nálezy charakteristické pro neuroferitinopatii (snížená hladina feritinu v séru) či aceruloplazminémii (snížená hladina ceruloplazminu v séru, elevace feritinu v séru,



snížení sérové hladiny železa a mědi při normální hladině mědi v moči) nebyly u naší pacientky shledány, nicméně literární zdroje tento náález nevylučují.

Jak již bylo výše uvedeno, některé z NBIA mají charakteristický obraz na MR mozku (např. obraz tygřího oka u PKAN). U těchto tří onemocnění, která jsou zvažována u naší pacientky, je charakteristická akumulace železa v bazálních gangliích, zejména v nucleus caudatus, putamen a globus pallidus, a dále v thalamu, nucleus ruber, substantia nigra a nucleus dentatus. Specifický obraz na MR,

odlišující jednotlivá onemocnění, však dosud v literatuře popsán nebyl.

Genetickým vyšetřením nebyla zatím u naší pacientky etiologie prokázána.

Vhledem k výše uvedeným závěrům lze toho času předpokládat, že se u naší pacientky pravděpodobně jedná o idiopatický typ NBIA s počátkem ve starším věku.

## Závěr

Neurodegenerace s akumulací železa představují rozsáhlou heterogenní skupinu vzácných geneticky vázaných onemocnění,

kteřé by měly být zvažovány v diferenciálně diagnostickém procesu u onemocnění s časným začátkem extrapyramidové symptomatiky v kombinaci s deteriorací kognitivních funkcí. Přestože není v současné době dostupná kurativní terapie žádné NBIA, s probíhajícími klinickými studiemi se stále rozšiřují možnosti jejího symptomatického ovlivnění. Objasnění patogeneze jednotlivých typů NBIA bude mít význam pro vývoj nových terapeutických postupů pro pacienty.

*Institucionální podpora RVO – FNOL 2016*

## LITERATURA

1. Agopianz M, Corbonnois P, Sorlin A, et al. Endocrine disorders in Woodhouse-Sakati syndrome: a systematic review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014; 37(1): 1–7.
2. Haack T, Hogarth P, Gregory A, Prokisch H, Hayflick S. BPAN: The Only X-Linked Dominant NBIA Disorder. *International Review of Neurobiology*. 2013; 110(4): 85–90.
3. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *Journal of Movement Disorders*. 2015; 8(1): 1–13.

4. Levi S, Rovida E. Neuroferritinopathy: from ferritin structure modification to pathogenetic mechanism. *Neurobiology of Disease*. 2015; 81: 134–143.
5. Poplawska-Domaszewicz K, Florczak-Wyspianska J, Kozubski W. Update on neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2014; 48(3): 206–213.
6. Schneider S. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016; 16(1).

7. Schneider S, Bhatia K. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2012; 19(2): 57–66.
8. Schneider S, Hardy J, Bhatia K. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): An update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord*. 2011; 27(1): 42–53.
9. Tonekaboni SH, Mollamohammadi M. Neurodegeneration with brain iron accumulation: An overview. *Iran J Child Neurol*. 2014 Autumn; 8(4): 1–8.