

„Eye of tiger sign“ u pacientky s extrapyramídovým syndrómom – ojedinelá kazuistika

MUDr. Martin Daniš, MUDr. Juraj Cisár, MUDr. Georgi Krastev, PhD.

Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trnava

V príspevku prezentujeme kazuistiku 39-ročnej pacientky, ktorá vyhľadala lekársku pomoc pre asi 4 roky postupne vznikajúce ťažkosti v podobe nekontrolovateľných pohybov končatín, poruchy chôdze a tendencie k instabilite doprava. Klinické vyšetrenie objektivizovalo choreoatetoidné dyskinézy pravostranných končatín s dystonickým postavením hlavy a končatín vpravo, zvýšenie svalového tonusu vo forme rigidity, posturálny a pokojový tremor rúk, pozitivitu Rombergovho a Babinského príznaku vpravo. Magnetická rezonancia mozgu v T2 vážených obrazoch poukázala na patologické hyposignálne zóny symetricky v oblasti globus pallidus bilaterálne – obraz „eye of the tiger“, ktorý zodpovedal neurodegeneratívne metabolickému ochoreniu s akumuláciou železa (NBIA). Doplnené molekulárno-genetické vyšetrenie *PANK2* génu identifikovalo patogénny variant c.1583C>T (p.Thr528Met) v géne *PANK2* v homozygotnom stave. Uvedený nález u pacientky zodpovedal neurodegenerácii asociovanej s poruchou pantotenátkinázy (PKAN).

Kľúčová slova: NBIA (neuron brain iron accumulation), PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration), extrapyramídový syndróm, dystónia.

Eye of tiger sign in patient with extrapyramidal syndrome – unique case report

In this paper we present a case of a 39-year-old patient, who presented with a 4-year history of gradually worsening symptoms of uncontrolled movements of the right limbs, walking difficulties and unsteadiness pulling her to the right. During clinical examination we observed choreoathetoid movements and dystonic posture of the head and the limbs on the right side of the body, rigidity of the right limbs, postural and resting tremor of the hands, positive Romberg's and Babinski sign on the right. On brain MRI we could see pathological hypodensity zones symmetrically in the region of globus pallidus bilaterally – typical for the eye of the tiger sign that corresponded to a neurodegenerative metabolic disease with brain iron accumulation (NBIA). On the molecular genetic examination of the *PANK2* gene we identified a pathogenic variant c.1583C>T (p.Thr528Met) in the *PANK2* gene in the homozygous line. According to these results we confirmed a diagnosis of pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN).

Key words: NBIA (neuron brain iron accumulation), PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration), extrapyramidal syndrome, dystonia.



videozáznam ke kazuistice na www.neurologiepropraxi.cz

Kazuistika

Pacientka, 39 rokov, s negatívnou rodinnou anamnézou, mentálnou retardáciou vzniknutou v dôsledku perinatálnej asfyxie, vyučená krajčírka, bola prijatá na neurologické oddelenie pre

anamnézu asi 4 roky postupne vznikajúcich ťažkostí v podobe nekontrolovateľných pohybov pravostranných končatín, tendencie k instabilite doprava a neistej chôdze. Neurologické vyšetrenie objektivizovalo choreoatetoidné dyski-

nézy pravostranných končatín s dystonickým postavením hlavy a končatín vpravo (obrázok 1), zvýšenie svalového tonusu vo forme rigidity, posturálny a pokojový tremor rúk, pozitivitu Rombergovho a Babinského príznaku vpravo



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Daniš, martin.danis38@gmail.com

Neurologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trnava, A. Žarnova 11, 917 75 Trnava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(4): 319–321

Článok prijat redakci: 27. 1. 2020

Článok prijat k publikaci: 1. 4. 2020

(video). Laboratórne parametre poukázali len na hraničné zvýšenie sérovej hladiny železa, ostatné odbory vrátane karenčných faktorov a parametrov štítnej žľazy boli v norme. Magnetická rezonancia mozgu v T2 vážených obrazoch zdôraznila patologické hyposignálne zóny symetricky v oblasti globus pallidus bilaterálne, s tenkými hyperintenzívnymi pruhmi marginálne – typický obraz „eye of the tiger“ (obrázok 2).

Obraz magnetickej rezonancie zodpovedal neurodegeneratívne metabolickému ochoreniu s akumuláciou železa. Následne sa na základe príslušných vyšetrení vylúčila Wilsonova choroba. Pri diferenciálnej diagnostike sa doplnilo EEG vyšetrenie. Aktivita mozgu bola v medziach normy, bez špecifických epigrafoelementov. Doplnilo sa očné vyšetrenie, pri ktorom bol nález normálny, veku primeraný. EMG vyšetrenie na prítomnosť polyneuropatie bolo tiež negatívne. Začala sa symptomatická terapia benzodiazepínmi (10 mg denne), baklofénom (20 mg denne) a levodopou (400 mg denne), počas ktorej nastalo zmiernenie krútivých pohybov, tremoru a dystónie. Genetickým vyšetrením sa vylúčili Morbus Tay-Sachs, Morbus Sandhoff, deficit b-galaktozidázy a Huntingtonova choroba. Molekulárno-genetickým vyšetrením PANK2 génu bol identifikovaný patogénny variant c.1583C>T (p.Thr528Met) v géne PANK2 v homozygotnom stave. Tento nález u pacientky zodpovedal neurodegenerácii asociovanej s poruchou pantotenátkinázy (PKAN).

Diskusia

PKAN je najčastejší typ NBIA. Ide o autozomálne recesívne dedičné ochorenie s prevalenciou cca 1–2 : 1 000 000 viazané na mutáciu PANK2 (pantotenátová kináza 2) génu. PANK2 gén kóduje mitochondriálny enzým pantotenátovú kinázu, ktorá je kľúčovým regulačným enzýmom v biosyntéze koenzýmu A v bunkách cicavcov. Po prvýkrát PKAN opísali neuropatológovia Julius Hallervorden a Hugo Spatz v roku 1922. Na základe klinických príznakov a času ich vzniku sa ochorenie delí na klasickú a atypickú formu (Hayflick et al., 2006). Klasická forma je charakteristická poruchami chôdze s častými pádmi a manifestuje sa pred šiestym rokom veku. Prejavuje sa kombináciou extrapyramídovej (dystónia s dominantným postihnutím dolných končatín, chorea, parkinsonizmus) a pyramídovej (spasticita, hyperreflexia, po-

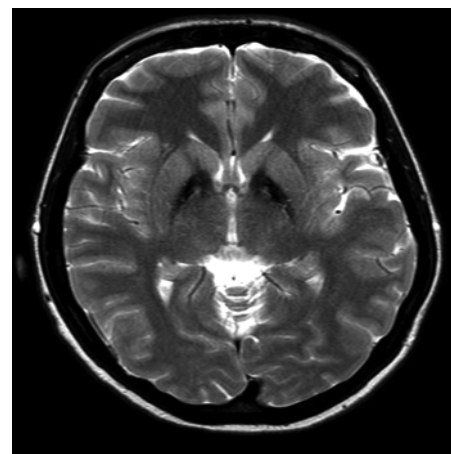
zitívne iritačné pyramídové javy) symptomatiky, zhoršením kognitívnych funkcií, pigmentovou retinopatiou a rôznymi poruchami okulomotoriky. Rozvoj ochorenia je pomerne rýchly, často s úplnou stratou schopnosti chôdze medzi 10. a 15. rokom veku. Atypická forma je charakterizovaná začiatkom príznakov medzi druhou a tretou dekadou života a heterogénnym klinickým obrazom. Prvými príznakmi bývajú poruchy reči (palilália, dysartria) a psychiatrické syndrómy (poruchy nálady, zmeny osobnosti), motorické postihnutie býva prítomné až v neskorších štádiách, typicky ako kombinácia dystónie a parkinsonizmu (Hvizdošová et al., 2016). Na rozdiel od prípadov pacientov publikovaných v minulosti, pri ktorých sa ako prvotné symptómy vyskytovali poruchy reči a psychiky s nástupom klinických príznakov medzi druhou a tretou dekadou života (Poplawska-Domaszewicz et al., 2014), u pacientky v našej kazuistike dominovala extrapyramídová symptomatika v kombinácii s pyramídovou, pričom nástup symptómov nastal v tretej dekáde života. Asymetria klinických príznakov, ktorá bola prítomná v prípade prezentovanej pacientky, sa u pacientov opísaných v minulosti vyskytovala zriedkavo (Lee et al., 2013). Okrem neurologického vyšetrenia s nálezom typických klinických príznakov majú v diagnostike význam hlavne zobrazovacie vyšetrenia (MRI) a genetické vyšetrenie. V MRI obraze (v T2 vážených obrazoch) je typický nález depozitov železa v globus pallidus a substantia nigra pars reticulata, s charakteristickým obrazom tzv. príznaku tigrieho oka („eye of the tiger sign“) (Poplawska-Domaszewicz et al., 2014), ktoré boli prítomné aj u prezentovanej pacientky.

Liečba pacientov s PKAN je väčšinou symptomatická. Benzodiazepíny sa používajú na zlepšenie svalovej kontrakcie a zmiernenie krútivých pohybov. V terapii dystónie sa používa perorálny trihexyfenidyl, klonazepam, baklofén alebo baklofénova pumpa. Pozitívny účinok benzodiazepínov a baklofenu sa preukázal aj v tomto prípade. U niektorých pacientov, ako aj v prípade uvedenej pacientky, môžu mať na dystóniu pozitívny vplyv dopaminergické látky – levodopa, bromokriptín. Významnú úlohu v terapii dystónie u pacientov s týmto ochorením zohráva aj aplikácia botulotoxínu. V prípade zlyhania konzervatívneho postupu má v terapii dystónie význam chirurgická intervencia. Hlavnou chirurgickou možnosťou je

Obr. 1. Dystonické postavenie hlavy a končatín u prezentovanej pacientky



Obr. 2. Symetrické patologické hyposignálne zóny v T2 vážených obrazoch na magnetickej rezonancii v oblasti globus pallidus bilaterálne, s tenkými hyperintenzívnymi pruhmi marginálne – obraz „eye of the tiger“



hlboká mozgová stimulácia (deep brain stimulation) (Gregory et al., 2009). Bilaterálna hlboká mozgová stimulácia globus pallidus internus mala na základe medzinárodnej štúdie pozitívny efekt na zmiernenie dystónie (Petrleňová, et al., 2011). U pacientov s ťažkou dystóniou môže byť indikovaná stereotaktická palidotómia a bilaterálna talamotómia, s následným čiastočným zmiernením príznakov. Perspektívou do budúcnosti sa stávajú aj cheláty železa, predovšetkým deferiprón, ktorý podľa randomizovanej štúdie spomalil progresiu ochorenia (Klopstock et al., 2019). U pacientov s atypickým PKAN, ktorí majú zachovanú reziduálnu enzýmovú aktivitu PANK, môže byť účinným podávanie

nadmerných dávok pantotenátu (vitamín B5). Formálne nepreskúšanou možnosťou zostáva antioxidačná terapia (koenzým Q10, alfa-tokoferol, kyselina askorbová a pod.) (Petrleňčová et al., 2011). Na základe klinickej symptomatiky, MRI nálezu a efektu zavedenej terapie sme sa u prezentovanej pacientky domnievali, že by konečnou diagnózou mohlo byť ochorenie PKAN, ktoré sa nakoniec potvrdilo na základe genetického vyšetrenia.

Prognóza pacientov s PKAN je variabilná, závisí od klinického priebehu a od formy

ochorenia (klasická alebo atypická). U pacientov s klasickou formou má choroba postupný priebeh v podobe progresie počas niekoľkých rokov, ktorá vedie k smrti v ranom detstve (Philip, 2018). Niektorí pacienti podstupujú pomalú progresiu a môžu pokračovať vo funkčnej činnosti až do tretieho desaťročia života. Atypická forma PKAN je menej agresívna ako klasická, a preto väčšina jedincov zostáva funkčná zvyčajne do 15 až 40 rokov od začiatku nástupu prvých príznakov choroby (Kurian a Hayflick, 2013).

Záver

Neurodegenerácia s akumuláciou železa predstavuje rozsiahlu heterogénnu skupinu vzácných geneticky viazaných ochorení, o ktorých by sa malo uvažovať v diferenciálnom diagnostickom procese pri ochoreniach s extrapyramídovou symptomatikou v kombinácii s deterioráciou kognitívnych funkcií. Napriek tomu, že v súčasnosti nie je dostupná kauzálna terapia žiadnej z týchto chorôb, sa prebiehajúcimi klinickými štúdiami stále rozširujú možnosti ich symptomatickej liečby (Hvizdošová et al., 2016).

LITERATÚRA

1. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Journal of Medical Genetics* 2009; 46(2): 73–80.
2. Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, Gitschier J, Rowley H. Brain MRI in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation with and without PANK2 Mutations. *American Journal of Neuroradiology* 2006; 27(6): 1230–1233.
3. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *Journal of Movement Disorders* 2015; 8(1): 1–13.
4. Hvizdošová L, Kaiserová M, Kaňovský P, Baláž M. Neurodegenerace s akumulací železa. *Neurol. praxi* 2016; 17(5): 328–332.
5. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, Kmiec T, Büchner B, Steele HE, Horvath R, Chinnery PF, Basu A, Küpper C, Neuhofer C, Kálmán B, Dušek P, Yapici Z, Wilson I, Zhao F, Zibordi F, Nardocci N, Aguilar C, Hayflick SJ, Spino M, Blamire AM, Hogarth P, Vichinsky E. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *The Lancet Neurology* 2019; 18(7): 631–642.
6. Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN): Review of Two Major Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) Phenotypes. *International Review of Neurobiology* 2013; 110: 49–71.
7. Lee CH, Lu CH, Chuang WL, Yeh TH, Jung SM, Huang CH, Lai SC. Phenotypes and Genotypes of Patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration in Asian and Caucasian Populations: 2 Cases and Literature Review. *Scientific World Journal*. 2013: 860539.
8. Petrleňčová D, Gmitterová K, Uhrín I, Benetin J, Valkovič P. Neurodegenerácia asociovaná s pantotenátkínázou – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2011; 74/107(2): 201–204.
9. Philip AH. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) Treatment & Management [online]. Medscape. [cit. 2018–09–24]. Dostupné na: <https://emedicine.medscape.com/article/1150519-treatment#showall>.
10. Poplawska-Domaszewicz K, Florczak-Wyspianska J, Kozubski W. Update on neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2014; 48(3): 206–213.