

**Choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego związana z odkładaniem żelaza w mózgu
NBIA - Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: postaci: PKAN i MPAN
Objawy kliniczne, przyczyny i leczenie. (dawniej choroba Hallervordena-Spatza)**

**Tomasz Kmiec, Elżbieta Jurkiewicz, Barbara Chipczyńska, Barbara Łojczyk, Monika Hartig,
Arcangela Iuso, Holger Prokisch, Thomas Meitinger**

**Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa
Institute of Human Genetics, Monachium**

**1. Choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego z odkładaniem żelaza w mózgu związana z kinezą
pantotenową PKAN - NBIA typ1**



Dr n.med. Tomasz Kmiec

(PKAN - panthotenate kinase associated neurodegeneration)

Jest jedną z częstszych i najcięższych chorób układu pozapiramidowego u dzieci i młodzieży, uwarunkowaną genetycznie. Choroba została opisana po raz pierwszy w 1922r. u 5 siostr jako postępująca zwyrodnieniowa choroba układu nerwowego o nieznannej etiologii. Dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. W 1996r. udało się zmapować gen na chromosomie 20p12.3-p13, następnie w 2001r. znaleźć produkt genu i mutację dla kinezy pantotenowej PANK2 dla NBIA typu 1 - PKAN. Badania molekularne potwierdzają obecność mutacji na dwóch allelach dla kinezy pantotenowej 2 (PANK2) genu na

chromosomie 20p13p-p12.3 u wszystkich chorych w tej postaci choroby. Kinaza pantotenowa jest kluczowym enzymem w biosyntezie koenzymu A, który jest niezbędny w metabolizmie energetycznym, syntezie kwasu tłuszczowego i jego degradacji, w metabolizmie neuroprzekaźników i kwasu glutaminowego. Badanie molekularne polega na sekwencjonowaniu całego genu PANK2 metodą PCR i przeprowadzeniu amplifikacji wszystkich 7 eksonów w sposób sensowy i antysensowy. Na podstawie dotychczas uzyskanych wyników badań molekularnych chorych z mutacją PANK2, stwierdzono mutacje powodujące skrócenie dojrzewania wytwarzanego białka kinezy pantotenowej (zmiana ramki odczytu, mutacja nonsensowna, mutacja zmiany sekwencji donorów i akceptorów) oraz mutacje zmiany sensu określane jako te, powodujące zamianę aminokwasów.

W zależności od wieku zachorowania, przebiegu klinicznego i obecności mutacji PANK2 wyszczególniono postać dziecięcą typu 1, z objawami pojawiającymi się przed 10 rż., która ma dwie formy kliniczne. Pierwsza z nich rozpoczyna się w 1-2 rż, dominują objawy sztywności mięśniowej, dystonii uogólnionej z torsyjnym ustawieniem stóp i rąk, objawy dystonii ustno-żuchwowo-krtaniowej, występują ponadto rzekome przykurcze mięśniowe, objawy parkinsonizmu, nasilone odgięcie tułowia ku tyłowi, które utrudnia oddychanie i odżywianie, dysartria, dysfagia. Stwierdza się postępujące zwyrodnienie siatkówki, obecność akantocytów we krwi obwodowej. Przebieg jest szybki i dość ciężki.

Druga forma dziecięca charakteryzuje się nieco późniejszym zachorowaniem po 5 rż, i wolniejszym przebiegiem. Objawy kliniczne są podobne, ale bardziej zróżnicowane, dominuje dystonia uogólniona, hiperkinezy, dystonia ustno-żuchwowa, dysfagia, dyzartria, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, stopniowe pogorszenie funkcji poznawczych.

Zgon następuje po 3 do 10 lat od zachorowania. Choroba występuje jednakowo często u chłopców i dziewczynek. W 2/3 polskiej populacji występuje wybiórcza mutacja c.573delC/p.S191RfX13, która powoduje zamknięcie ramki odczytu i prowadzi do stop kodonu, a pozostałe mutacje powodują zamianę aminokwasów. Częściej występują mutacje heterozygotyczne. U dzieci z mutacją homozygotyczną przebieg kliniczny jest szybki i ciężki.

W obu formach klasycznej, wczesnej postaci dziecięcej rozpoznanie wstępne oparte jest na badaniu MR mózgu, które uwidoczni symetrycznie w obrębie obu gałek błędnych obszar wyraźnego obniżenia sygnału (zmiany hipointensywne) w sekwencji T2-zależnej, w którego centrum lub w części przednio-przyśrodkowej znajduje się małe pole hiperintensywne, co daje obraz przypominający wyglądem źrenicę „tygrysięgo oka”. Jest to typowy objaw, niezależny od wieku pacjenta, w chwili wykonania badania, pozwalający rozpoznać klinicznie NBIA typ 1 - PKAN. Uwidocznione zmiany w gałce bladej prawdopodobnie są spowodowane gliozą, obrzękiem, ubytkiem neuronalnym ze zgębczeniem podłoża. Ryc.1.

Do chwili obecnej leczenie jest tylko objawowe, nie dające wyraźnej poprawy, obserwuje się jedynie złagodzenie postępującej dystonii. Najczęściej stosuje się baklofen, myolastan, diazepam, clonazepam, fenaktyl, promazyne, hemineurynę zwykle w połączeniu i w powoli zwiększanych dawkach w skrajnie ciężkich przypadkach, przekraczających niekiedy zakres terapeutyczny. Podawana lewodopa nasilała objawy dystonii. Od kilku lat stosuje się z dobrym efektem stymulację głęboką mózgu (DBS). Pierwsze zabiegi przeprowadzono w naszym kraju w 2008r. i do chwili obecnej u ponad 10 dzieci wszczepiono obustronny stymulator do jądra niskowzgórzowego lub gałki bladej z potwierdzonym genetycznie PKAN z objawami ciężkiej uogólnionej dystonii. Uzyskano poprawę do 30% wg skali Burke-Fahna-Marsdena, szczególnie w hiperkinetycznej postaci dystonii. Złagodzenie objawów w dystonii hipertonicznej i parkinsonizmem było mniejsze. Nie znaleziono do chwili obecnej możliwości leczenia przyczynowego. Podejmuje się próby stosowania doustnego preparatu chelatującego żelazo uzyskując różny efekt kliniczny.

2. Choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego z odkładaniem żelaza w mózgu związana z białkiem błony mitochondrialnej MPAN-NBIA typ 4

(MPAN –Mitochondrial Protein Associated Neurodegeneration)

Choroba rozpoczyna się najczęściej między 4 a 12 rż postępującym niedowładem spastycznym kończyn dolnych, zaburzeniami chodu i coraz częstszymi upadkami. W badaniu stwierdza się objawy piramidowe, wygórowane odruchy ścięgniaste, objaw Babińskiego, grzbietowe ustawienie palucha obu stóp, klonus rzepki i stopy, narastający przykurcz w stawie skokowym obustronnie, pogłębiającą się dystonię stóp. Łagodna dystonia dotyczy obu rąk, polega na pogorszeniu pisma, aż do zupełnej utraty tej funkcji, pojawiają się zaburzenia artykulacji, mowa staje się szybka, niewyraźna i cicha. Narastają różnego stopnia zaburzenia zachowania, agresja, złośliwość, obniżają się funkcje poznawcze i narastają trudności szkolne, co jest typowe dla większości chorych. U prawie wszystkich pacjentów występuje zanik nerwu wzrokowego, bez cech retinopatii. U niektórych pacjentów stopniowo pojawiają się cechy neuropatii ruchowej aksonalnej (zaniki mięśni kłębu i kłębika, zaniki mięśni łydek, osłabienie siły mięśniowej). Po 18 rż dochodzi do zaniku funkcji samodzielnego chodu. W badaniu MR mózgu stwierdza się zmiany hipointensywne w sekwencji T2-zależnej w obrębie gałki bladej i w istocie czarnej Ryc.2. Potwierdzenie rozpoznania tej postaci NBIA można uzyskać poprzez badanie molekularne, potwierdzające obecność nowo odkrytej w 2009r mutacji w polskiej rodzinie c.204_214del11,p.Gly69ArgfsX10, w genie C19orf12 powodującej brak białka błony mitochondrialnej, biorącego udział w metabolizmie lipidów. Mutację tę wykryto także u kilkunastu innych pozostałych pacjentów z idiopatyczną, późną postacią NBIA.

Nie znaleziono dotąd skutecznego leczenia farmakologicznego. Podawanie leków obniżających napięcie mięśniowe może pogarszać sprawność chodzenia i powodować częstsze upadki. Nadal wiąże się nadzieje w podawaniu środka chelatującego żelazo.