

Neurodegeneratsioon aju rauladestusega: kolme haigusjuhu kirjeldus

Alexander Milovidov¹, Eve Õiglane-Šlik^{2,3}

Neurodegeneratsioon aju rauladestusega on haruldaste geneetiliste sündroomide kogum, mille korral esinevad püramidaalsed ja ekstrapüramidaalsed sümptomid, nägemishäired ning kognitiivne defitsiit ja mida iseloomustab enamasti aeglaselt progresseeruv kulg. Sündroomid võivad avalduda nii lapse- kui ka täiskasvanueas. Artiklis on kirjeldatud kolme pediaatrilist patsienti, kel leiti kaks erinevat sündroomi: kas beeta-propellervalguga seotud neurodegeneratsioon või mitokondriaalse membraanvalguga seotud neurodegeneratsioon. Kuigi patsientide vanus sümptomite avaldumisel ja kliiniline pilt oli erinev, tuvastati neil kõigil üsna iseloomulik radioloogiline leid ja sündroomidega seotud geenimutatsioonid. Nende haigusjuhtude näitel ilmneb, et geneetiline testimine on oluline diagnostiline vahend lasteneuroloogi igapäevases kliinilises töös, sest näiliselt tavapärase sümptomite põhjustajaks võib osutuda hoopis geneetilise taustaga harvikaigus.

Neurodegeneratsioon aju rauladestusega (*neurodegeneration with brain iron accumulation*, NBIA) on heterogeenne rühm progresseeruva kuluga pärilikke haigusi, mida iseloomustab raua ainevahetushäire ning ladestumine aju basaalganglionidesse (1). Siiani on kirjeldatud kümnet NBIAga seotud sündroomi ja vastavat geeni (vt tabel 1).

Esimest sündroomi aju rauladestusega kirjeldasid saksa patoloogid Julius Hallervorden ja Hugo Spatz 1922. aastal. Tänapäeval tuntakse seda haigust kui pantotenaadikinaasiga seotud neurodegeneratsiooni ehk PKANi (2) ning see oli ka esimene NBIA sündroom, millel tuvastati geneetiline põhjus (3). Sündroomide levimus ei ole täpselt teada, kuid hinnanguliselt esineb maailmas kaks NBIA juhtu miljoni inimese kohta (4). Kuigi enamik NBIA sündroomidest avaldub lapse- või noorukieas, tekivad neuroferritinopaatia ja atseruloplasmineemia sümptomid esimest korda alles keskeas (5, 6).

Kliiniliselt kirjeldatakse kõigi sündroomide korral erineva raskusastmega püramidaalseid ja ekstrapüramidaalseid (eelkõige parkinsonismi ja düstooniaid) sümptomeid, nägemishäireid ning kognitiivset defitsiiti. NBIA esmane kahtlus tekib

sageli tüüpiliste sümptomite esinemisel koos vastava leiuga magnetresonantsmograafia (MRT) uuringul tänu iseloomulikele radioloogilistele tunnustele (4). Klassikaliselt esineb MRT-uuringul rauladestusele viitav signaali hüpointensiivsus *globus pallidus*'es ja *substantia nigra*'s T2-kaalutud kujutisel ja SWI-sekventsisis (7).

Artiklis on kirjeldatud kolme pediaatrilist patsienti, kellel kliiniliste sümptomite, radioloogiliste uuringute ja geneetiliste analüüside põhjal diagnoositi NBIA. Seejärel on antud kirjanduse lühiülevaade sagedasematest aju rauladestusega kulgevatest sündroomidest.

Haigusjuht nr 1

Tütarlaps sündis 37. rasedusnädalal normaalse sünnikaalu ja -pikkusega. Varane psühhomotoorne areng kulges iseärasusteta, laps hakkas kõndima 11 kuu vanuses. 4aastaselt märgati lasteaias, et tüdruk kõnnib varvastel ning ei saa täistallal kükke teha. Lasteortopeed ei tuvastanud kirurgilist sekkumist vajavat haigust. 6 aasta vanuses kirjeldas lasteneuroloog kõnnakuhäiret, jalgade spastilisust, hüppeliigete liikuvuse piiratust, elavaid kannareflekse ning kannakloonuseid, Babinski refleksi ei vallandunud kummalgi jalal. MRT-uuringul ei kirjel-

Eesti Arst 2022;
101(9):501–505

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
12.08.2021
Avaldatud internetis:
27.09.2022

¹ TÜ Kliinikumi närvikliinik,
² TÜ Kliinikumi lastekliinik,
³ Tartu Ülikooli
meditsiiniteaduste
valdkonna kliinilise
meditsiini instituut

Kirjavahetusautor:
Alexander Milovidov
alexander.milovidov@
kliinikum.ee

Võtmesõnad:
pärilikud haigused,
harvikaigused,
liigutushäired,
lasteneuroloogia, kliiniline
geneetika

datud patoloogilisi muutusi. 10aastasena oli kujunenud tüdrukul alumine spastiline paraparees ning käte hüpotoonia.

Lapse kognitiivse võimekuse profiil oli ebahütlane, varieerudes eakohasest madalamast vanusenormi keskmiseni, väljendunud defitsiit esines töötluskiiruse, verbaalse töömälu, peenmotoorika ning tähelepanufunktsioonide osas. Emotsionaalse seisundi hindamisel esines viiteid afektiivsetele probleemidele, ärevusele ja tähelepanuprobleemidele.

MRT-uuringul kirjeldati uue leiuna *globus pallidus*'e ja *substantia nigra* hüpointensiivsust T2-kujutisel. Elektroneuromüograafia (ENMG) uuringul ei tuvastatud neuropaatilist kahjustust jalgades. Geenipaneeli sekveneerimisel leiti *C19orf12* geenist homosügootne haigusseoseline raaminihke muutus. Tehtud uuringute tulemusi arvestades diagnoositi patsiendil mitokondriaalse membraanvalguga seotud neurodegeneratsioon ehk MPAN. 11 aasta vanuses kirjeldas lasteoftalmoloog tüdrukul mõlemapoolset nägemisnärv atroofiat.

Haigusjuht nr 2

Poeglaps sündis ajalisesena normaalse sünnikaalu ja -pikkusega. Esimese eluaasta psühhomotoorne areng kulges iseärasusteta, kuid seejärel ilmnes kõne arengu hilistumine. 4aastasena tehtud kromosoomiuuringul leiti balansseeritud translokatsioon 3. ja 15. kromosoomi vahel, samasugune muutus

esines ka lapse asümptoomsel isal. Submikroskoopiline kromosoomianalüüs oli patoloogiat. MRT-uuringul kirjeldati üksikut mittespetsiifilist valgeaine kollet vasemas otsmikusagaras. Ainevahetusuuringud olid haigusliku leiuta. Lapsel diagnoositi ekspressiivse kõne häire ning soovitati logopeedilist abi. Hiljem pani lastepsühhiaater täpsema diagnoosi – aktiivsus- ja tähelepanuhäire – ning laps sai lühiajaliselt ravi metüülfenidaadiga.

Alates kooliminekest hakkas poisil varvastel kõndima, neuroloogi vastuvõtul kõõlusreflekside elavnemist või patoloogilisi reflekse ei kirjeldatud. ENMG-uuringul ei tuvastatud neuropaatilist või müogeenset kahjustust. 10aastaselt diagnoositi mõlemas silmas glaukoom ning alustati ravi tafluprostiga. 11 aasta vanuses sai laps botulismitoksiini süste sääremarja lihastesse, kuid olulist hüppeliigete liikuvuse paranemist see kaasa ei toonud. Progresseeruva jalgade spastilisuse tõttu tehti talle mõlemapoolne kannakõõluste pikendamine. Hoolimata taastusravist ja füsioteraapiast lapse seisund halvenes.

15 aasta vanuses tehtud geenipaneeli sekveneerimisel leiti *C19orf12* geenist homosügootne haigusseoseline raaminihke muutus. MRT-uuringul lisandus T2-kujutisel hüpointensiivne signaal mõlemas *globus pallidus*'es. Noorukil diagnoositi mitokondriaalse membraanvalguga seotud neurodegeneratsioon ehk MPAN.

Tabel 1. Neurodegeneratsioon aju rualadestusega ning sellega seotud geneetilised sündroomid (kohandatud 1. kirjandusallika järgi)

Sündroom	Akronüüm	Geen	Pärikkuse muster
Pantotenaadikinaasiga seotud neurodegeneratsioon (endine Hallervordeni-Spatzi tõbi)	PKAN	<i>PANK2</i>	AR
Beeta-propellervalguga seotud neurodegeneratsioon	BPAN	<i>WDR45</i>	XLD
Mitokondriaalse membraanvalguga seotud neurodegeneratsioon	MPAN	<i>C19orf12</i>	AR, AD
Fosfolipaas A2-ga seotud neurodegeneratsioon	PLAN	<i>PLA2G6</i>	AR
Rasvhapete hüdroksülaasiga seotud neurodegeneratsioon	FAHN	<i>FA2H</i>	AR
Koensüüm A süntaasi valguga seotud neurodegeneratsioon	CoPAN	<i>COASY</i>	AR
Neuroferritinopaatia	–	<i>FTL</i>	AD
Atseruloplasmineemia	–	<i>CP</i>	AR
Kufori-Rakebi sündroom	–	<i>ATP13A2</i>	AR
Woodhouse'i-Sakati sündroom	–	<i>DCAF17</i>	AR

PKAN – ingl *pantothenate kinase-associated neurodegeneration*; BPAN – ingl *beta-propeller protein-associated neurodegeneration*; PLAN – ingl *phospholipase A2-associated neurodegeneration*; MPAN – ingl *mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration*; FAHN – ingl *fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration*; CoPAN – ingl *coenzyme A synthase protein-associated neurodegeneration*; AR – autosoom-retsessiivne; AD – autosoom-dominantne; XLD – X-liiteline dominantne

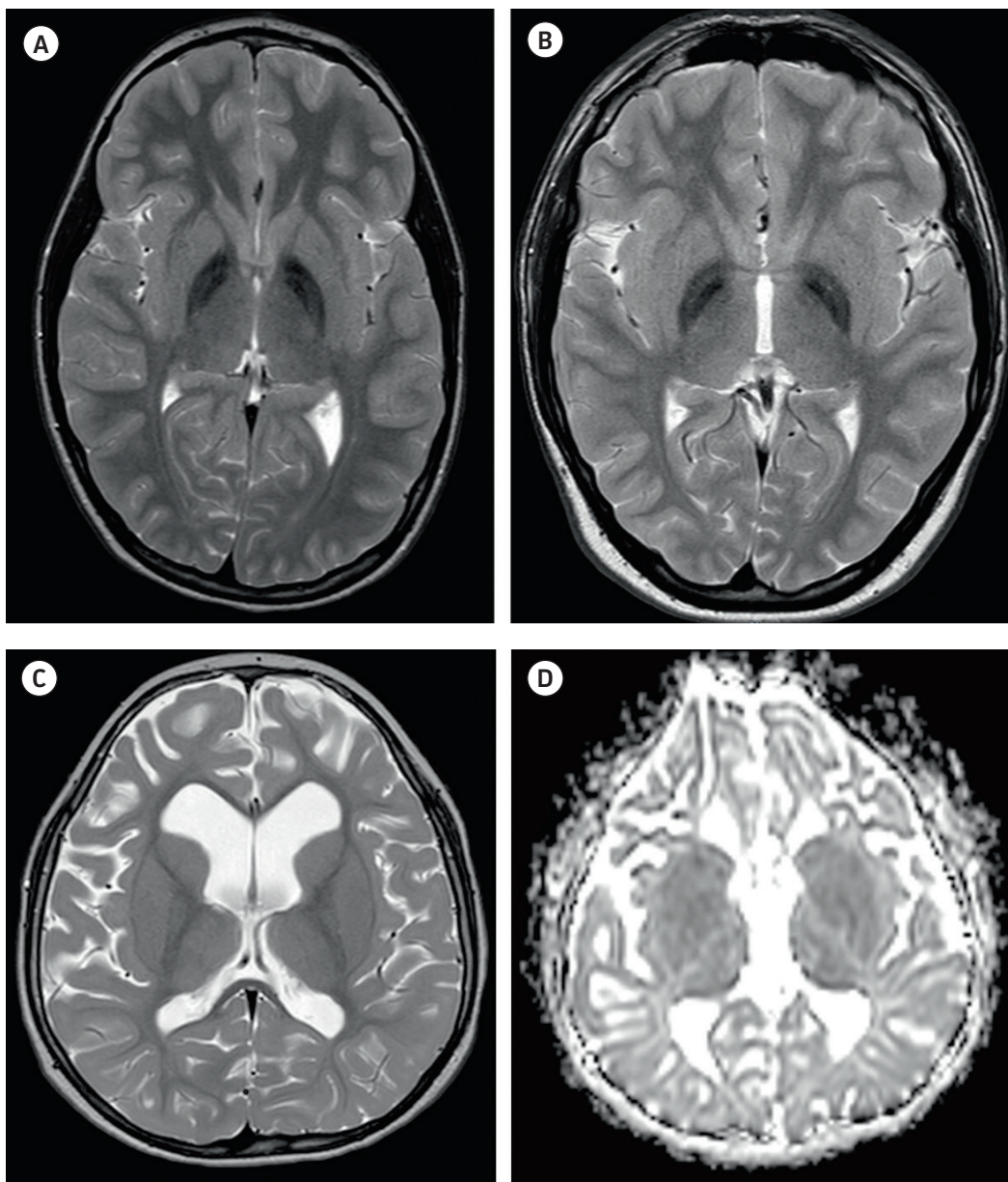
Haigusjuht nr 3

Tütarlaps sündis ajalisesena normaalse sünnikaalu ja -pikkusega. Psühhomotoorne areng kulges hilinemisega. Pead hakkas laps hoidma 4 kuu vanuses, 1 aasta 10 kuu vanuses tuli toe najal püsti ning oli võimeline käest kinni hoides üksikuid samme tegema, kuid seejärel toimus motoorsete oskuste taandareng.

1 aasta vanuses kirjeldati MRT-uuringul väljendunud ajuatroofiat otsmiku- ja oimu-

sagarates ning valgeaine mahu vähenemist. EEG-uuringul esines häirunud põhifoon – hüpsarütmia ehk kõrge amplituudiga spaike ja aeglase lainete kompleksid. Kliiniliselt esinesid toonilised hood ja epileptilised spasmid. Epilepsia raviks määrati valproaat, mis hiljem vahetati levetiratsetaami ja topiramaadi vastu, kuid ravi foonil epileptilised hood püsisid.

2 aasta vanuses oli laps kõnetu ja ei olnud enam võimeline püsti tulema. Submikro-



Pilt 1. Patsientide peaaju magnetresonantstomograafilised uuringud. A., B. Haigusjuhud nr 1 ja 2 – *globus pallidus*'e mõlemapoolne sümmeetriline hüpointensiivsus T2-kaalutud kujutisel. C. Haigusjuht nr 3 – sümmeetriline ajuatroofia ja *ex vacuo* hüdrotsefaalia. D. Haigusjuht nr 3 – basaalganglionide ja talamuste signaali hüpointensiivsus ADC-kujutisel.

skoopiline kromosoomianalüüs ning ainevahetusuuringud verest olid patoloogiliste muutusteta. 3aastasena leiti *WDR45* geenist heterosügootne haigusseoseline *nonsense*-muutus. MRT-uuringul oli ajuatroofia progresseerunud koos *ex vacuo* hüdrotsefaalia tekkega, lisandunud olid valgeaine signaalmuutused, mida peeti spektroskoopia alusel hüpomüelinisatsiooniks või glioosiks.

5 aasta vanuses tehtud MRT-uuringul ilmneseid rualadestusele viitavad signaalmuutused ADC-kujutisel basaalganglionide piirkonnas ja talamustes. Patsiendil diagnoositi beeta-propellervalguga seotud neurodegeneratsioon ehk BPAN.

Arutelu

PKAN ja BPAN on kõige sagedasemad NBIA sündroomid, mis moodustavad kokku kuni 80% kõigist juhtudest (8, 9). PKANi tekkepõhjuseks on muutus *PANK2* geenis. Eristatakse tüüpilist ehk varase algusega ja atüüpilist ehk hilise algusega vormi.

Tüüpiline PKAN algab keskmiselt 3 aasta vanuses ning 90%-l juhtudest avaldub enne 7. eluaastat (10). Kliiniline pilt on üsna homogeenne: esimesteks sümptomiteks on progresseeruv kõnnakuhäire, sagedased kukkumised ja spastilisuse kujunemine, järgneb fokaalne või generaliseerunud düstoonia ja nägemisteravuse langus pigmentretinopaatia tõttu (2, 4, 8).

Atüüpilise PKANiga patsientide keskmise vanus haigestumisel on 13,7 aastat (10) ning kliiniline pilt on mitmekesisem. Kõnehäire või neuropsühhiaatrilised sümptomid eelnevad sageli düstoonia ja parkinsonismi tekkele. Kognitiivse funktsiooni halvenemine esineb nii tüüpilise kui ka atüüpilise PKANi korral. Haiguse progressiooni kiirus on pöördvõrdelises korrelatsioonis haigestumise vanusega (8). Mõlema vormi puhul kirjeldatakse MRT-uuringul nn tiigrisilma tunnust (*eye-of-the-tiger sign*) – *globus pallidus*'e tsentraalset hüperintensiivsust koos ümbritseva hüpointensiivsusega T2-kaalutud kujutisel (11).

BPAN on teadaolevalt ainus X-liiteline NBIA sündroom ning seda seostatakse dominantse muutusega *WDR45* geenis (9). Naistel esineb BPANi sagedamini kui meestel ning kliinilise leiu spekter on lai nii somaatilise mosaiiksuse kui X-kromosoomi inaktiivsiooni tõttu. Siiski esineb kõigil patsientidel üldise ja vaimse arengu mahajäämus (12, 13). Nii poistel kui ka

tüdrukutel tekivad esmassümptomid enne 1 aasta vanuseks saamist, kuid poiste haigus on varasema alguse ja raskema kuluga. Enamikul patsientidel kujuneb väikelapseas epilepsia, kusjuures pooltel tüdrukutel ja 93%-l poistest kirjeldatakse ravimiresistentset epilepsiat (14). Hüpsarütmia EEGs on BPANi korral sage nähtus (9).

BPANi progresseerumisel jääb epilepsia tagaplaanile, nooruki- ja täiskasvanueas on domineerivaks kliiniliseks leiuks süvenev dementsus, parkinsonism ja düstoonia, mille tõttu jäävad paljud patsiendid ratastooli (15). MRT-uuring ei pruugi BPANi korral näidata raua ladestumist basaalganglionidesse haiguse varases staadiumis ning reeglina kirjeldatakse hoopis valgeaine mahu vähenemist ja hilinevad müelinisatsiooni, signaali hüpointensiivsus *globus pallidus*'es ja *substantia nigra*'s rauatundlike sekvenssidega vaadatuna kujuneb välja alles 2 kuni 7 aastat pärast kliiniliste sümptomite ilmnemist (16).

MPANi teket seostatakse muutustega *C19orf12* geenis. Asutaja efekti tõttu esineb Ida-Euroopa populatsioonis selles geenis kindel homosügootne raaminihke muutus c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) ehk 11 aluspaari suurune deletsioon koos enneaegse stoppkoodoni tekkega (17), mis tuvastati ka mõlemal artiklis kirjeldatud patsiendil. Kuigi tavaliselt on tegemist autosoom-retsessiivse pärandumismustriga, on kirjeldatud ka autosoom-dominantset pärilikkust (18). Keskmise vanus haigestumisel on 11 aastat ning kõige sagedasemaks esmassümptomiks on kõnnakuhäire.

MPANi progresseerumisel lisandub algul jalgade spastilisus koos elavate kõõlusreflekside ja Babinski sümptomiga ning hiljem alumise motoneuroni kahjustuse nähud. Neuropsühhiaatrilisi probleeme ja aeglast kognitiivse funktsiooni halvenemist hilisema sügava dementsuse kujunemisega esineb peaaegu kõigil MPANiga patsientidel. Nägemisnärvi atroofia, düsartria ja düstoonia on samuti levinud sümptomid (19). *Globus pallidus*'e ja *substantia nigra* signaali hüpointensiivsus T2-kujutisel MRTs ilmneb suhteliselt varakult (4, 7, 18).

NBIA sündroomide vähese levimuse ja heterogeense kliinilise pildi tõttu võib haiguse kindlakstegemine osutada väljakutseks ning õige diagnoos viibida, nagu juhtus ka patsientide 1 ja 2 puhul. Esmaseks diagnoosihüpooteesiks MPANi varases staa-

diumis võib olla laste tserebraalparalüüs või hereditaarne spastiline paraparees, mis mõlemad avalduvad jalgade spastilisuse ja sellest tingitud varvastel kõndimisega. Siiski eristab eelnevatest MPANi progresseeruv kulg ja uute sümptomite lisandumine aja jooksul. BPANi tuleb aga kaaluda psühhomotoorse arengu hilinemise ja epileptilise entsefalopaatia diferentsiaaldiagnoosina. Basaalganglionide signaali hüpointensiivsus T2-kaalutud kujutisel MRTs peaks alati tekitama NBIA kahtluse koos vastava geneetilise testimisega.

Praegu puudub artiklis käsitletud sündroomidel põhjuslik ravi ning patsientidele on võimalik pakkuda üksnes sümptomaatilist ravi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub artikliga seotud huvikonflikt.

SUMMARY

Neurodegeneration with brain iron accumulation: a report of three cases

Alexander Milovidov¹, Eve Õiglane-Šlik^{2,3}

Neurodegeneration with brain iron accumulation is a group of rare genetic syndromes characterized by a slow progression of various pyramidal and extrapyramidal symptoms, visual problems and cognitive decline. The syndromes may present in both childhood and adulthood. The article describes three cases of paediatric patients with two different syndromes: beta-propeller protein-associated neurodegeneration and mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. Initial clinical symptoms of two of them led to delayed correct diagnosis due to

seemingly benign findings on neurological examination. The following review of literature highlights the clinical, radiological and genetic features of the most prevalent syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord* 2015;8:1–13.
- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of hallervorden-spatz syndrome. *N Eng J Med* 2009;348:33–40.
- Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345–9.
- Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol* 2018;147:293–305.
- Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: pathophysiology, presentation, differential diagnoses and management. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2016;6:355.
- Marchi G, Busti F, Zidanes AL, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: A severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis. *Front Neurosci* 2019;13:325.
- Lehéricy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol* 2020;33:462–73.
- Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, et al. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). *Mol Genet Metab* 2017;120:278–87.
- Wilson JL, Gregory A, Kurian MA, et al. Consensus clinical management guideline for beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Dev Med Child Neurol* 2021;63:1402–9.
- Chang X, Zhang J, Jiang Y, Wang J, Wu Y. Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther* 2020;26:754–61.
- Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, Gitschier J, Rowley H. Brain MRI in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation with and without PANK2 Mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1230–3.
- Hayflick SJ, Krüer MC, Gregory A, et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 2013;136:1708–17.
- Haack TB, Hogarth P, Krüer MC, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am J Hum Genet* 2012;91:1144–9.
- Adang LA, Pizzino A, Malhotra A, et al. Phenotypic and imaging spectrum associated with WDR45. *Pediatr Neurol* 2020;109:56–62.
- Stige KE, Gjerde IO, Houge G, Knappskog PM, Tzoulis C. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a case report and review of the literature. *Clin Case Rep* 2018;6:353–62.
- Kimura Y, Sato N, Ishiyama A, et al. Serial MRI alterations of pediatric patients with beta-propeller protein associated neurodegeneration (BPAN). *J Neuroradiol* 2021;48:88–93.
- Hartig MB, Luso A, Haack T, et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Gen* 2011;89:543–50.
- Gregory A, Lotia M, Jeong SY, et al. Autosomal dominant mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e00736.
- Hogarth P, Gregory A, Krüer MC, et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013;80:268–75.

¹ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ Department of Pediatrics, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Alexander Milovidov
alexander.milovidov@kliinikum.ee

Keywords:
 genetic disorders, orphan diseases, movement disorders, paediatric neurology, clinical genetics