

Харківська медична академія післядипломної освіти
Донецький національний медичний університет



**МІЖНАРОДНИЙ
НЕВРОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**INTERNATIONAL
NEUROLOGICAL
JOURNAL**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у листопаді 2004 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 20, № 7, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України»,
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE,
NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

УДК 616.831003.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1117>Довбонос Т.А., Свистільник В.О., Крилова В.Ю., Симоненко Г.Г.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Нейродегенерації, що супроводжуються накопиченням заліза в головному мозку, особливості перебігу та підходи до лікування

Резюме. Нейродегенерації з накопиченням заліза в головному мозку (ННЗМ) становлять групу генетично детермінованих і клінічно неоднорідних форм прогресуючої неврологічної патології, пов'язаної з відкладанням заліза в базальних гангліях та інших структурах великого мозку, що, у свою чергу, призводить до порушення їх функції. Захворювання може дебютувати і проявлятися як у дитячому, так і в дорослому віці. **Мета роботи:** привернути увагу лікарів до важливості своєчасної діагностики нейродегенеративних захворювань, які проявляються порушеннями рухової активності і аномальним накопиченням заліза в різних структурах мозку. У клінічній картині ННЗМ переважають рухові розлади, здебільшого поєднання паркінсонізму, дистонії, пірамідної недостатності й атаксії. Ділянки відкладання заліза виявляються на МРТ як білатеральні гіподенсивні зони, у центрі яких у багатьох випадках визначаються гіперденсивні вогнища, ймовірно, за рахунок гліозу переважно в ділянці блідих куль (симптом «око тигра»). Типові нейровізуалізаційні ознаки дозволяють з високою ймовірністю встановити попередній діагноз ННЗМ за наявності, а іноді й до виникнення клінічних проявів захворювання, скорочуючи час та витрати на додаткові дослідження. У роботі описаний клінічний випадок ННЗМ, асоційованої з білком мітохондріальної мембрани, а також висвітлені новітні дані про клінічні прояви, діагностику та сучасний менеджмент такої патології. Продемонстровано можливість і важливість сучасної діагностики і терапії в дитячому віці. Генетичне обстеження залишається вирішальним для верифікації спадково-дегенеративного захворювання та визначення його форми. Аналіз літературних даних і результати власних спостережень підтверджують важливість наведених основних напрямків доступного симптоматичного лікування, а також підходи до патогенетичної терапії, які ще потребують подальших клінічних випробувань. Наведене клінічне спостереження та проведений аналіз даних літератури з проблеми ННЗМ відображають доцільність пошуку у хворих з руховими (екстрапірамідними, пірамідними, координаторними) розладами характерних нейровізуалізаційних патернів з подальшою верифікацією діагнозу шляхом молекулярно-генетичного дослідження.

Ключові слова: нейродегенерації; патологія рухової активності; накопичення заліза в мозку; білок мітохондріальної мембрани; мутація C19orf12

Дебют клінічних симптомів з рухових порушень є частою причиною звернень пацієнтів усіх вікових категорій до лікарів-неврологів, що нерідко потребує проведення широкого диференціально-діагностичного пошуку, включно з низкою хвороб, які є вродженою патологією нервової системи. У сучасній націо-

нальній фаховій літературі зустрічаються лише окремі повідомлення про клінічні випадки верифікованих орфанних неврологічних захворювань з аналізом їх етіопатогенезу, особливостей клінічної маніфестації, діагностичних можливостей та менеджменту [1–5]. Ця робота присвячена проблемі нейродегенерацій з на-

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Свистільник Вікторія Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: Wrachsva@gmail.com

For correspondence: Victoria O. Svyustilnyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: Wrachsva@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

копиченням заліза у мозку (ННЗМ; Neurodegeneration with brain iron accumulation — NBIA), що належать до спадкових хвороб метаболізму і включають низку нейродегенерацій з аномальним відкладанням заліза переважно в ділянках базальних гангліїв та інших мозкових структурах, відповідальних за регуляцію рухової активності людини [6]. Захворювання діагностується в 1–3 випадках на 1 млн і, як правило, спричинене моногенною мутацією з автосомно-рецесивним типом успадкування. Однак вважається, що у майже 40 % випадків ННЗМ патологічний ген може залишатися не визначеним.

Серед розшифрованих патогенетичних механізмів ННЗМ є лише дві форми, спричинені прямим порушенням метаболізму заліза: аномаліями легкого ланцюга феритину (FTL) і церулоплазміну (CP). У більшості варіантів ННЗМ виявляють генетично спричинені розлади метаболізму ліпідів, порушення регуляції функцій мітохондрій та лізосом, а також патологію процесів автофагії. Найчастіше ННЗМ пов'язані з порушенням синтезом пантотенаткінази (PKAN), фосфоліпази A2 (PLAN), мітохондріального білка (MPAN) і бета-пропелера (BPAN) [7]. Однією з провідних теорій розвитку ННЗМ є концепція мітохондріальної дисфункції, оскільки низка визначених патологічних генів у хворих на ННЗМ (PANK2, PLA2G6, C19orf12, FTL) кодують саме мітохондріальні білки.

Найбільш відомим клінічним варіантом ННЗМ є пантотенаткіназа-асоційована нейродегенерація (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), або хвороба Галлервордена — Шпатца, ННЗМ-1) [8, 9]. Ця найчастіша форма ННЗМ (35–55 % випадків) була вперше описана у 1922 р. Визначений у 2001 році ген PANK2 розташований у хромосомному локусі 20p13-p12.3, пов'язаний з початковим етапом регуляції біосинтезу коензиму А шляхом кодування пантотенаткінази 2, що каталізує фосфорилування пантотенату (вітаміну B₅) у фосфопантотенат, який, у свою чергу, зв'язує цистеїн. Вважається, що самоокиснення цистеїну у присутності заліза супроводжується виділенням вільних радикалів, дисфункцією мітохондрій та оксидантним стресом [9]. Зворотна кореляція між рівнем коензиму А й вираженістю апоптозу підтверджує роль індукованого залізом перекисного окиснення ліпідів у пошкодженні нейронів ЦНС у хворих на ННЗМ-1 [10]. Описані 130 мутацій у всіх 7 екзонах гена з переважанням міссенс- і нонсенс-мутацій, а також дрібні і великі делеції, дуплікації, мутації сайтів сплайсингу. У третині випадків визначаються дві міссенс-мутації: c.1261G>A (p.Gly411Arg) та c.1283C>T (p.Thr418 Met).

«Класична» клінічна картина, яка спостерігається у близько 90 %, характеризується початком на першому-другому десятилітті (а саме у віці 5–7 років) й переважно проявляється екстрапірамідними (іноді леводопачувливими) та пірамідними розладами, дизартрією, когнітивними порушеннями, патологією зору (пігментна ретинопатія, атрофія диска зорового нерва). Іноді розвивається атаксія, в деяких випадках — периферич-

на полінейропатія. Захворювання швидко прогресує і призводить до втрати функції ходьби через 10–15 років. Для атипичних пізніх та «проміжних» форм властивий початок у віці 20–30 років й пізніше, дебют зі змінами психіки, з наступною появою рухових (паркінсонізм) і інколи з проявом зорових порушень. Важливим діагностичним маркером ННЗМ-1 є формування специфічного нейровізуалізаційного патерна, так званого симптому «око тигра» на МРТ головного мозку — гіперінтенсивний сигнал у центрі гіпоінтенсивного вогнища в ділянці білих куль [11, 12].

У 20 % випадків ННЗМ виявляють нейродегенерацію, асоційовану з фосфоліпазою A2 групи 6 (PLAN — PLA2G6-Associated Neurodegeneration, ННЗМ-2). Її розвиток пов'язують з визначеними у 2006 році мутаціями гена PLA2G6, який містить 19 екзонів і кодує білок-ініціатор синтезу вільних жирних кислот і лізофосфоліпідів. Наразі зареєстровано більше ніж 100 мутацій, серед яких у 75 % випадків виявляють міссенс-, нонсенс-мутації, в інших випадках — малі і великі делеції, мутації сайтів сплайсингу; частих мутацій немає. Клінічна маніфестація ННЗМ-2 характеризується раннім початком з прогресуючим розвитком атаксії у поєднанні зі спастичністю на тлі вираженої аксіальної гіпотонії, втрати психомоторних навичок, атрофії дисків зорових нервів, втрати зору, іноді епілепсії та летальними наслідками протягом першого десятиліття життя.

У 2009 р. доведена роль гена PLA2G6 в генезі синдрому дистонії-паркінсонізму (паркінсонізм-14), який частіше дебютує у віці 20–30 років, швидко прогресує, характеризується патоморфологічними змінами з появою тілець Леві і клінічними проявами у вигляді паркінсонізму, дистонії, пірамідних, окорухових, когнітивних і психічних розладів. Нейровізуалізаційною відмінністю цього різновиду ННЗМ є наявність МР-ознаки накопичення заліза у білих кулях без гіперденсивних ділянок у центрі, а також ознаки атрофії мозочка та лобно-скроневої ділянки головного мозку.

У 2001 році з'явилися перші повідомлення про практично єдину форму з автосомно-домінантним типом успадкування, яку діагностують у менш ніж в 1 % випадків й яка отримала назву ННЗМ-3, або нейроферитинопатія. Слід зазначити, що описані поодинокі випадки доміантного типу успадкування і для інших форм ННЗМ як атипичні. Ген FTL кодує білок легкого ланцюга феритину, може зазнавати 7 мутацій (6 різних вставок в екзоні 4 і міссенс-мутація в екзоні 3), пенетрантність яких повна. З огляду на тип успадкування середній вік дебюту становить близько 40 років (переважно у діапазоні 15–65 років). У клінічній картині ННЗМ-3 переважають екстрапірамідні розлади за типом хореїчного гіперкінезу, дистонії, брадикінезії, оролінгвальної дискінезії, дизартрія, дисфонія, менше виражені пірамідні та координаційні порушення, спостерігається емоційна лабільність та рання легка когнітивна недостатність. Вагому діагностичну цінність можуть мати зміни на МРТ, які значною мірою передують клінічним симптомам, а також знижений рівень

феритину в сироватці у чоловіків і в постменопаузі у жінок. Відомий також варіант автосомно-домінантної гіперферитинемії з катарактою. Типові для більшості ННЗМ МРТ-ознаки відкладення заліза у вигляді гіпо-сигналу у разі нейроферитинопатії спостерігаються не тільки у ділянці блідих куль, але й у середньому мозку, чорній субстанції, лушпині і зубчастих ядрах, хвостатих ядрах, таламусі, поєднуючись з атрофією мозочка і середнього мозку; на пізніх стадіях також виявляють кістозні зміни у базальних гангліях, двосторонній некроз блідої кулі й атрофію кори великого мозку.

Нейродегенерація, асоційована із білком мітохондріальної мембрани (mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration — MPAN; ННЗМ-4), — це ще одна форма агресивної нейродегенерації з вираженим накопиченням заліза в мозку пацієнтів, що зустрічається у 3–4 % випадків ННЗМ, вперше описана у 2011 році. Захворювання спричиняють мутації гена C19orf12, який належить до генів відкритої рамки зчитування (open reading frame). Кодований цим геном білок виявляють у мітохондріальній мембрані клітин мозку, крові, адипоцитів. Він бере участь у біогенезі жирних кислот і в розпаді низки амінокислот. Описано 28 різних мутацій C19orf12 [13, 14].

ННЗМ-4, пов'язана з геном C19orf12, була вперше виявлена у групі пацієнтів у Східній Європі (Польща) [15]. Глобальна поширеність оцінюється у менше ніж 1 на 1 мільйон людей, що становить усього близько со-

тні осіб. Клінічні ознаки MPAN включають дистонію, паркінсонізм, спастичність і психологічні проблеми, як-от тривога, депресія, неуважність, галюцинації та гіперактивність [16, 17]. Початок зазвичай припадає на перше або друге десятиліття (у середньому близько 9 років). Також є окремі повідомлення про випадки дебюту у дорослому віці (у 20–30 років), що здебільшого проявляється психозом і деменцією [15, 18].

Порівняно з іншими різновидами, а саме найпоширенішою формою ННЗМ, MPAN відрізняється від типової PKAN пізнішим початком, повільнішим перебігом, менш вираженими порушеннями інтелекту і психіки, а також переважанням пірамідних симптомів над екстрапірамідними. Несподіваною знахідкою виявилася досить висока частота аксональної полінейропатії, зафіксованої під час проведення електронейроміографії. Вважається, що тяжкість захворювання та прогресування MPAN загалом подібні або легші, ніж PKAN, але даних про це все ще бракує через відсутність великих когорт пацієнтів для статистично вірогідної оцінки. Є також повідомлення про випадки збереженої рухової активності у хворих на ННЗМ-4 після двох десятиліть від появи перших симптомів захворювання.

Серед особливих фенотипів ННЗМ-4 описані випадки початку з атрофії зорових нервів, що призводила до амаврозу; пізнього початку (25–29 років) зі швидким прогресуванням; підвищення рівня креатинінфосфокі-

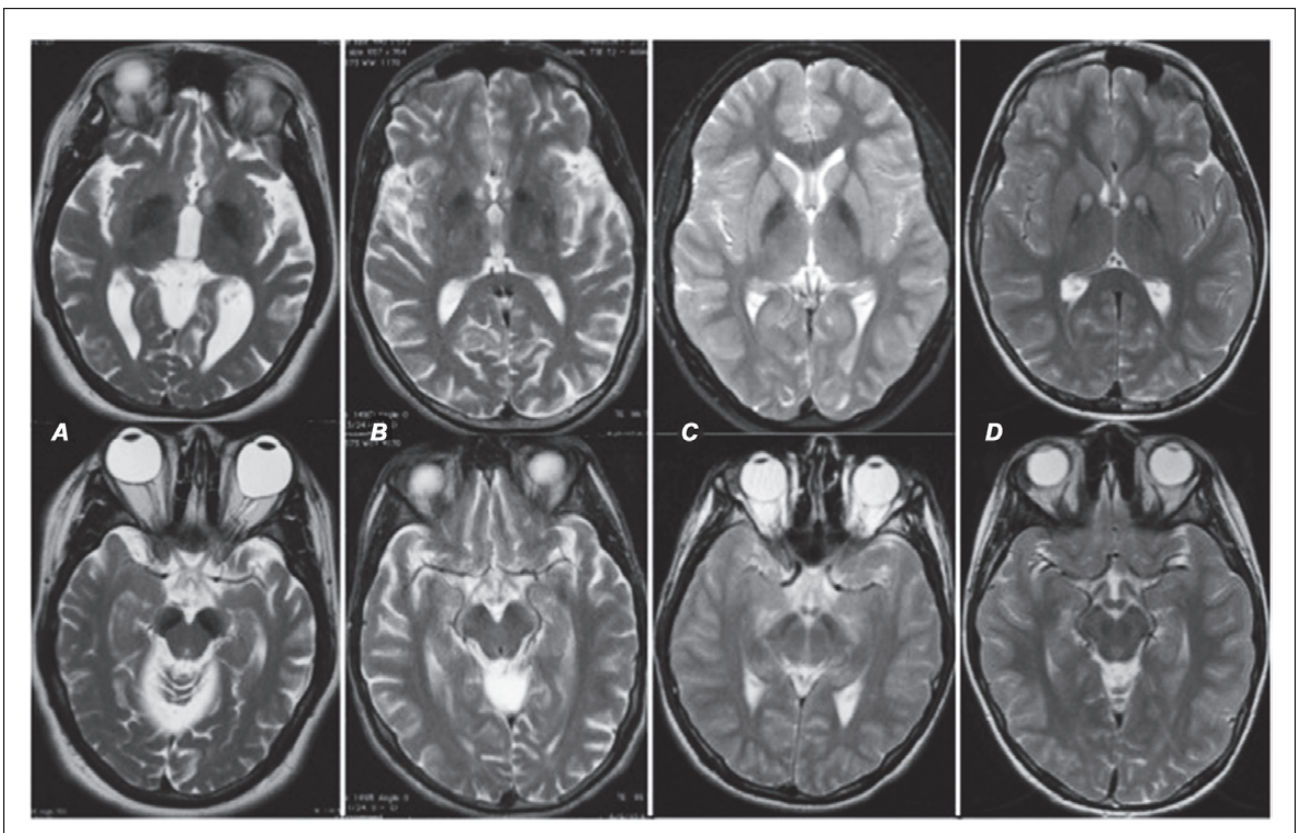


Рисунок 1. МРТ, аксіальне T2-зважене зображення блідої кулі (верхній ряд) і чорної субстанції (нижній ряд) у випадках ННЗМ: А) ВРАН; В) PLAN; С) МРАН; D) РКАН (https://www.researchgate.net/figure/MRI-of-the-globus-pallidus-and-substantia-nigra-in-four-main-forms-of-NBIA-Axial-T_fig4_236921486) [23]

нази без інших симптомів міопатії; тяжкої аксональної полінейропатії (в інших випадках — субклінічної), проявів ураження центральних і периферичних мотонейронів (подібного до ювенільного бічного аміотрофічного склерозу) без екстрапірамідних розладів [19, 20].

Деякими авторами висловлюється припущення про можливу роль гена C19orf12 не тільки як етіологічного чинника ННЗМ-4, але й як предиктора «звичайного» паркінсонізму й інших альфа-синуклеїнопатій [21].

Властиві МРAN зміни на МРТ здебільшого містять двобічні вогнища гіпоінтенсивності в блідій кулі і часто в чорній субстанції. Симптом «ока тигра» вважається нехарактерним, оскільки переважно відсутні зони підвищеної щільності в центрі гіподенсивних ділянок (рис. 1). Іноді спостерігається атрофія кори великих півкуль і мозочка. Структурні зміни мозку часто з'являються після клінічної маніфестації і можуть тривало залишатися без динаміки [22].

Наразі в розроблених підходах до менеджменту ННЗМ специфічне лікування відсутнє. У клінічних випробуваннях було продемонстровано потенційні можливості хелаторів заліза, як-от дефероксамін, десферазирокс і деферипрон. З огляду на підвищення клітинного заліза не лише у разі ННЗМ, але й при інших нейродегенеративних захворюваннях дефероксамін було досліджено для лікування РКАН, хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона. Однак, незважаючи на обнадійливі результати щодо зменшення інтрацеребрального накопичення заліза й уповільнення прогресування захворювання, отримані неоднозначні дані щодо регресу клінічних симптомів та виявлена дозозалежна токсичність препарату [24, 25]. Припускається, що негативними прогностичними факторами для застосування хелатів заліза можуть бути ранній вік і виражені необоротні зміни мозку на момент початку терапії [26]. Науковці працюють над розробкою нових засобів хелатування заліза, які краще долатимуть гематоенцефалічний бар'єр і не матимуть інших недоліків раніше випробуваних хелатів. Інтраназальні препарати вважаються привабливою лікарською формою для проведення хелатної терапії в обхід гематоенцефалічного бар'єра. Можливо, більш перспективним напрямком виявиться генна терапія ННЗМ з огляду на можливості її впливу на причинно-наслідкові зв'язки захворювання.

З огляду на широкий спектр клінічних симптомів та обмеженість наявного патогенетичного лікування хворі на ННЗМ потребують тієї або іншої симптоматичної терапії. Для зменшення екстрапірамідних розладів призначають бромкриптин або леводопу і карбидопу, препарати бензодіазепінового ряду, інтратекальний або пероральний баклофен у помірних дозах. У разі вираженого гіпертонусу використовують внутрішньом'язове введення ботулінічного токсину, за наявності судом — вальпроати і бензодіазепіни; у хворих з деменцією — мемантин, ривастигмін, ронепезил; при гіперсаливації — метскополаміну бромід. Для зниження оксидантного стресу можуть застосовуватися вітаміни А, Е, групи В, коензим Q10, L-карнітин, холін. Серед нейрохірургічних методів лікування може

проводитись палідотомія і таламотомія шляхом руйнування (абляції) блідих півкуль і таламусів, а також глибока стимуляція мозку.

У 2010 році з метою поліпшення клінічної допомоги, координації дослідницької діяльності та підвищення обізнаності щодо ультраорфаної нейродегенерації група клініцистів і дослідників ННЗМ, галузевих партнерів і адвокатів пацієнтів із шести європейських країн, Канади та США об'єдналися для створення спільної ініціативи TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration — лікування ННЗМ у дитячому віці) [27].

Клінічний випадок

Пацієнтка Г., дитина 2010 року народження, звернулася зі скаргами на слабкість у ногах, порушення ходи, зниження фізичної активності, труднощі з виконанням фізичних вправ і тривалої ходьби, тремтіння пальців рук. Зі слів батьків, стала менш уважною і зацікавленою в навчанні, має неспокійний сон, бруксизм, порушення чіткості зору. Описані скарги виникли поступово, без видимої причини. Сімейний анамнез не обтяжений, в родині хворих з руховими порушеннями не було. Перинатальний анамнез, руховий і мовленнєвий розвиток дитини — без особливостей.

У неврологічному статусі: мовний контакт активний, побудова речень грамотна і логічна, однак відзначається емоційна лабільність; черепна іннервація без патології; рефлекс орального автоматизму відсутні, сила м'язів рук — 5 балів, ніг — 4 бали, гіперрефлексія глибоких рефлексів на кінцівках, позитивний патологічний рефлекс Бабінського білатерально; чутливість збережена; координаторні проби в руках виконує нечітко, з інтенційним тремором; функцію тазових органів контролює; хода паретико-атактична з опорою більше на передні відділи стопи та пальці.

Під час офтальмологічного огляду виявлені атрофічні зміни дисків зорових нервів обох очей.

У загальноклінічному аналізі крові, сечі, біохімічному аналізі крові патологічних змін не виявлено.

На МРТ ГМ спостерігається симетричне зниження інтенсивності МР-сигналу в T2-, FLAIR-режимі сканування, особливо на SWI-зображеннях від блідих шарів та чорної субстанції. На електроміографії визначено збереження швидкості проведення по периферичних нервах, без ознак полінейропатії та грубих блоків проведення, показники потенціалу рухової одиниці змінені переважно за вторинним міопатичним типом, з вираженою спонтанною активністю у вигляді потенціалів гострих хвиль та потенціалів фібриляцій, зареєстровано поодинокі змінені потенціали рухових одиниць за центральним типом. Найбільш характерно для первинних метаболічних порушень із залученням м'язового волокна та ЦНС.

У результаті молекулярно-генетичного тестування був виявлений патогенний варіант гена C19orf12 c.204_214del11 (Gly69ArgfsX10) у гомозиготному стані.

Аналізуючи результати обстежень пацієнтки і зіставляючи їх з даними літератури, важливо сказати, що

ретинопатія часто діагностується на початку ННЗМ у разі проведення електроретинограми. Першим клінічним проявом дегенерації сітківки може бути нікталопія (нічна сліпота) з прогресивною втратою периферійних полів зору. Офтальмологічні зміни супроводжуються порушеннями конвергенції, сакадичними рухами очей (зокрема, вертикальні гіперметричні сакади та квадратні осциляції (square wave jerks)).

Отримані результати генетичного обстеження, а саме виявлена мутація Gly69ArgfsX10 являє делецію 11 пар нуклеотидів із зсувом рамки зчитування з утворенням передчасного стоп-кодону і аномальної довжини молекули білка.

Отже, результати проведеного обстеження пацієнтки підтверджують думку про те, що у разі підозри на ННЗМ та з огляду на їх гетерогенність доцільно проводити ідентифікацію патогенного варіанта гена з використанням мультигенної панелі і комплексного екзомного або геномного тестування. Це особливо доцільно за відсутності МР-ознак повного симптому «ока тигра», типового більше для ННЗМ-1. Як уже зазначалось

вище, МР-ознаки накопичення заліза у блідих кулях (гіподенсивні вогнища) без гіперденсивних ділянок в Т2-зваженому режимі частіше зустрічаються у випадках ННЗМ-2 та ННЗМ-4.

Висновки

Представлений нами аналіз літературних джерел і клінічний випадок верифікованої ННЗМ-4, асоційованої з мутацією гена C19orf12, підтверджують можливість дебюту нейродегенерації з накопиченнями заліза не тільки в дорослому, але і в дитячому віці. Результати власного спостереження рідкісного генетично детермінованого нейродегенеративного захворювання в зіставленні з даними літератури дозволяють стверджувати, що попередній діагноз ННЗМ ґрунтується на виявленні поєднання екстрапірамідних, пірамідних, координаторних, когнітивних і зорових порушень, а також наявності типових патологічних патернів на МРТ головного мозку. Генетичне обстеження залишається вирішальним для верифікації ННЗМ та визначення її форми. Потенційна патогенетична роль феритинопа-

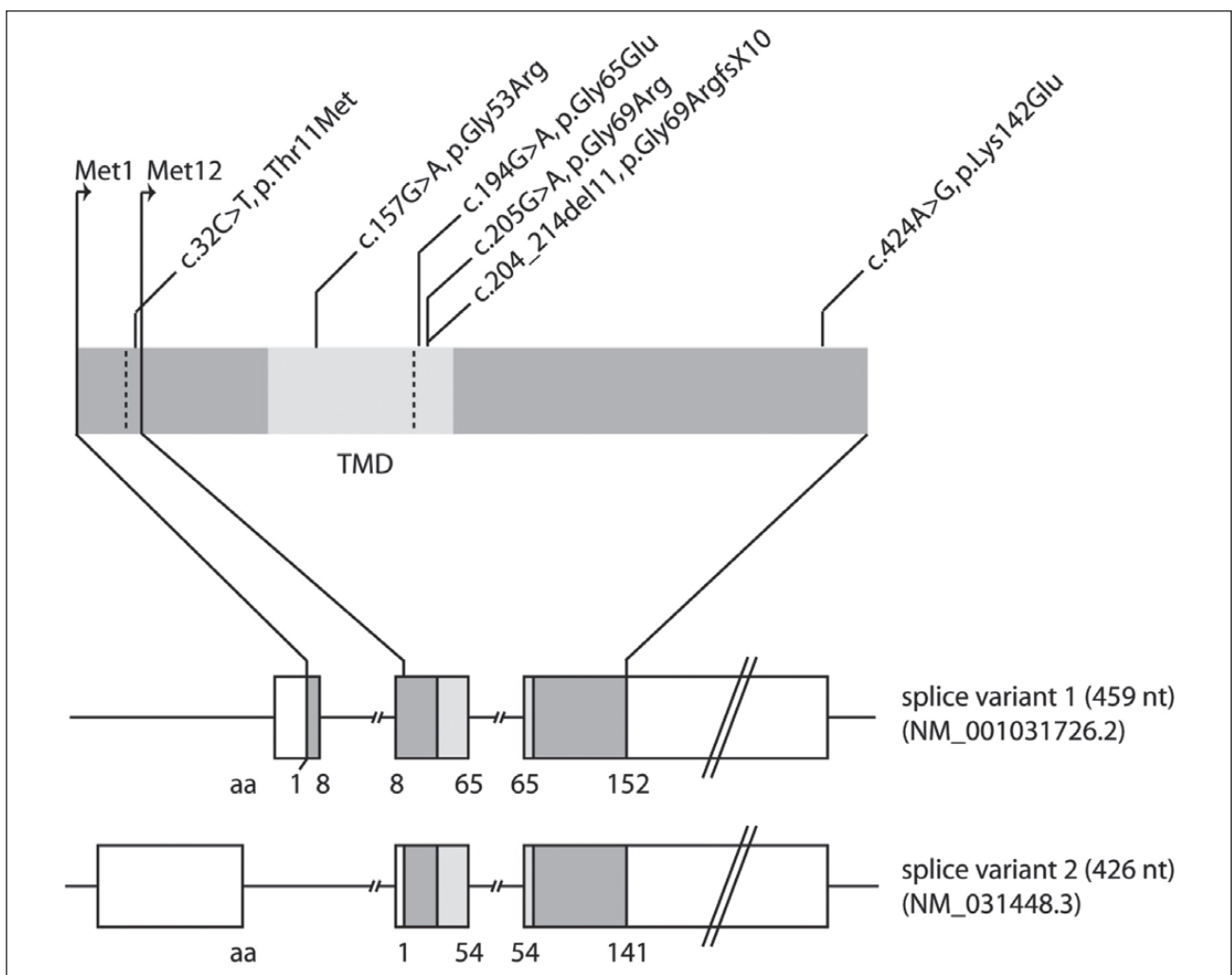


Рисунок 2. Структура гена двох ізоформ C19orf12 з ідентифікованими мутаціями. Прогнозований трансмембранний домен позначено світло-сірим кольором (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929711003971#fig2>) [29]

тії у виникненні паркінсонізму, хвороби Альцгеймера, атаксії Фрідрейха, дентато-рубро-палідо-люїсової дегенерації тощо, а також клінічна спорідненість за екстрапірамідними або атактичними проявами цих нейродегенеративних захворювань і ННЗМ вказують на подібність механізмів їх розвитку, що може сприяти розробці спільних терапевтичних підходів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Довбонос Т.А. — концепція та дизайн, набір матеріалу, написання тексту; Свистільник В.О., Крилова В.Ю. — концепція та дизайн, редагування; Симоненко Г.Г. — набір матеріалу, написання тексту.

Список літератури

1. Антупкін Ю.Г., Кирилова Л.Г., Мірошников О.О., Юзва О.О., Сілаєва Л.Ю., Берегела О.В., Мироняк Л.А. Пантотенаткіназа-асоційована нейродегенерація (хвороба Галлервордена-Шпатца): клінічні аспекти, діагностика, лікування (огляд літератури та власні дані). *Запорізький мед. журн.* 2021. 23. 5(128). 715-722. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.222677.
2. Marchuk M, Makukh H, Semeryak O, Sharhorodska Y. Sarcotubular myopathy due to novel TRIM32 mutation in Association with Multiple Sclerosis *Brain Sciences*. 2021;11(8):1020. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081020>.
3. Стеценко Т.І., Коноплянко Т.В. Хвороба Галлервордена-Шпатца. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і клініку у дітей та дорослих. *Сучасна педіатрія*. 2013. 3. 147-150.
4. Трициньська М.А., Свистільник В.О. Клінічний випадок синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2. *Запорізький медичний журнал*. 2019. 21. 6(117). 853-859. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186722.
5. Dorosh OI, Bodak KhI, Kozak YaR, Dubey LYa, Dworniak OW, Tsybalyuk-Voloshyn IP, Dushar MI. Neurodegenerative disease with accumulation of iron in the brain in a child with hemophilia A complicated by inhibitory antibodies. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;8(128): 68-79. doi: 10.15574/SP.2022.128.68.
6. Romano N, Baiardi G, Pinto VM, Quintino S, Gianesin B, Sasso R, et al. Long-Term Neuroradiological and Clinical Evaluation of NBIA Patients Treated with a Deferiprone Based Iron-Chelation Therapy. *J Clin Med*. 2022;3;11(15):4524. doi: 10.3390/jcm11154524.
7. Marupudi N, Xiong MP. Genetic Targets and Applications of Iron Chelators for Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *ACS Bio Med Chem Au*. 2024;11;4(3):119-130. doi: 10.1021/acsbiochemau.3c00066.
8. Chang X, Zhang J, Jiang Y, Wang J, Wu Y. Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2020;26(7):754-761. <https://doi.org/10.1111/cns.13294>.
9. Bokhari M, Zulfiqar H, Bokhari SR. Hallervorden-Spatz Disease. *StatPearls*. 2021. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/22494>.
10. Hinarejos I, Machuca-Arellano C, Sancho P, Espinós C. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress and Neuroinflammation in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Antioxidants*. 2020;9:1020. doi: 10.3390/antiox9101020.
11. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol*. 2020;33:462-473. doi: 10.1097/WCO.0000000000000844.
12. Roa-Sanchez P, Bido P, Oviedo J, Huppertz HJ, Speckter H, Stoeter P. Changes in Cerebral Gray and White Matter in Patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration: A Long-Term Magnetic Resonance Imaging Follow-Up Study. *J Mov. Disord*. 2021;14:148-152. <https://doi.org/10.14802/jmd.20102>.
13. Incecik F, Herguner O, Bisgin A. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration: A Case Series of Six Children. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2020;23(6):802-804. doi: 10.4103/aian.aian_268_19.
14. Shao C, Zhu J, Ma X, Siedlak SL, Cohen ML, Lerner A, Wang W. C19orf12 ablation causes ferroptosis in mitochondrial membrane protein-associated with neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;182:23-33. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.006>.
15. Hartig M, Prokisch H, Meitinger T, Klopstock T. Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). *Int Rev Neurobiol*. 2013;110:73-84. doi: 10.1016/B978-0-12-410502-7.00004-1.
16. Ramesh R, Deenadayalu A, Bhattacharjee S, Paramanandam V. C19orf12 mutation causing mitochondrial membrane-protein Associated Neurodegeneration masquerading as spastic paraplegia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;89:146-7.
17. Kola S, Meka Sai SL, Fathima ST, Wahed A, Kandadai RM, Borgohain R. Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration (MPAN): Two Phenotypes-Dystonia and Spastic Paraparesis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2022;25(6):1200-1202. doi: 10.4103/aian.aian_658_22.
18. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:293-305. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
19. Hogarth P, Gregory A, Krueger MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology*. 2013;80:268-75. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827e07be.
20. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord*. 2015;8:1-13. doi: 10.14802/jmd.14034.
21. Lee JH, Yun JY, Gregory A, Hogarth P, Hayflick SJ. Brain MRI pattern recognition in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Front Neurol*. 2020;11:1024. doi: 10.3389/fneur.2020.01024.
22. Lee JH, Lee MS. Brain iron accumulation in atypical parkinsonian syndromes: in vivo MRI evidences for distinctive patterns. *Front Neurol*. 2019;10:74. doi: 10.3389/fneur.2019.00074.
23. Hayflick SJ, Krueger MC, Gregory A, Haack TB, Kurian MA, Houlden HH, et al. β -Propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1708-17. doi: 10.1093/brain/awt095.
24. Bagwe-Parab S, Kaur G. Molecular targets and therapeutic interventions for iron induced neurodegeneration. *Brain Res. Bull*. 2020;156:1-9. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.12.011.
25. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Front Neurol*. 2021;15:12:629414. doi: 10.3389/fneur.2021.629414.

26. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2019;18:631-42. [10.1016/S1474-4422\(19\)30142-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30142-5).

27. Karin I, Büchner B, Gauzy F, Klucken A, Klopstock T. Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration (TIRCON)-An International Network on Care and Research for Patients With Neurodegeneration With Brain Iron Accumula-

tion (NBIA). *Front Neurol.* 2021;22;12:642228. [doi: 10.3389/fneur.2021.642228](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.642228).

28. Hartig M, Iuso A, Haack T, et al. Absence of an Orphan Mitochondrial Protein, C19orf12, Causes a Distinct Clinical Subtype of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, *The American Journal of Human Genetics*, 2011;89(4):543-550. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.007>.

Отримано/Received 03.09.2024
Рецензовано/Revised 08.10.2024
Прийнято до друку/Accepted 10.10.2024 ■

Information about authors

Tetiana Dovbonos, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tetanatdovbonos@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1905-8662>

Victoria O. Svystilnyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Wrachsva@gmail.com; 0000-0001-8547-8182

Victoria Krylova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Viktoriya.Krylova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3029-3663>

Simonenko G., PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Neurology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ggsimonenko35@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5791-440X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Dovbonos T.A. — concept and design, collection of material, writing the text; Svystilnyk V.O., Krylova V.Yu. — concept and design, editing; Simonenko G.G. — collection of material, writing the text.

T.A. Dovbonos, V.O. Svystilnyk, V.Yu. Krylova, G.G. Simonenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Neurodegeneration with iron accumulation in the brain, peculiarities of course and approach to treatment

Abstract. Neurodegenerations with brain iron accumulation (NBIA) constitute a group of genetically determined and clinically heterogeneous forms of progressive neurological pathology associated with the accumulation of iron in the basal ganglia and other structures of the brain, which, in turn, causes their dysfunction. Both childhood and adulthood onset of the disease is possible. Objective: to draw the attention of doctors to the importance of timely diagnosis of neurodegenerative diseases, which are manifested by movement disorders and abnormal accumulation of iron in various structures of the brain. Movement disorders, mostly a combination of parkinsonism, dystonia, pyramidal insufficiency and ataxia, are dominant in the clinical picture of NBIA. Areas of iron deposition are detected on magnetic resonance imaging as bilateral hypodense zones, in the center of which hyperdense foci are determined in many cases, probably due to the gliosis, mainly in the area of the globus pallidus (eye-of-the-tiger sign). Typical neuroimaging signs help make a preliminary diagnosis of NBIA with a high probability, in the presence and sometimes even before the appearance of clinical manifestations of the disease, reducing costs and time for

additional research. The paper describes a clinical case of NBIA associated with the protein of the mitochondrial membrane, and also highlights the latest data on clinical manifestations, diagnosis and modern management of this pathology. The possibility and importance of modern diagnosis and therapy in childhood have been demonstrated. Genetic examination remains crucial for the verification of the hereditary degenerative disease and determination of its form. The analysis of literature data and the results of own observations confirm the importance of the given main directions of available symptomatic treatment, as well as approaches to pathogenetic therapy, which still require further clinical trials. The given clinical observation and the analysis of literature data on the problem of NBIA reflect the expediency of searching for characteristic neuroimaging patterns in patients with motor (extrapyramidal, pyramidal, coordination) disorders with further verification of the diagnosis by means of molecular genetic research.

Keywords: neurodegeneration; movement disorders; iron accumulation in brain; mitochondrial membrane protein; C19orf12 mutation