

Neurodegeneration med jernakkumulation i hjernen

Maria Bertelsen¹ & Lars Kjærsgaard Hansen²

KASUISTIK

1) Børne- og Ungeafdelingen, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg
2) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V10140562

Neurodegeneration med jernakkumulation i hjernen (*neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA*) er en heterogen gruppe af overvejende autosomal recessivt arvelige sygdomme, som er karakteriseret ved progressive motoriske og kognitive problemer. Symptomerne debuterer i barndommen eller den tidlige voksenalder. De motoriske symptomer er bl.a. nedsat kraft, spasticitet, dysartri og dystoni. De kliniske symptomer omfatter også andre dele af nervesystemet inkl. opticusatrofi. Klinikernes vej til diagnosen for denne sygdomsgruppe vil typisk være det specifikt abnorme resultat af MR-skanninger, der viser jernaflejringer i basalganglierne. MR-skanningsfundet kan forudgå de kliniske symptomer. Helt klassisk ses der ved T2-vægtet skanning hypodensitet symmetrisk i globi pallidi evt. med central fortætning som *eye of the tiger* (Figur 1).

NBIA1 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration) blev første gang beskrevet i 1922, og alerede inden for de næste årtier formode man, at der måtte være flere varianter af sygdommen. En af milepælene i diagnosticeringen var muligheden for at benytte MR-skanning fra 1980'erne, idet det gjorde *in vivo*-diagnose mulig. Den genetiske lokalisation af NBIA1 blev fundet i 1996. En del af sygdommene har dog kun været kendt i få år [1, 2], og nye kommer løbende til, derfor er nomenklatur og inddeling ikke

konsistent. I Online Mendelian Inheritance in Man beskrives der seks NBIA-undertyper. I andre kilder nævnes der op til ti [3, 4] (Tabel 1).

Vi beskriver NBIA4 også kaldet mitokondriel membranproteinassocieret neurodegeneration (MPAN). Sygdomsbilledet og den genetiske lokalisation af NBIA4 blev første gang beskrevet i 2011 og er indtil videre overvejende fundet i Østeuropa [1].

SYGEHISTORIE

En 16-årig ung mand med angiveligt ubeslægtede forældre fra Balkan blev beskrevet som rask og normalt udviklet, til han var ca. otte år. Siden tabte han motoriske færdigheder og udviklede tiltagende dysartri samt indlæringsvanskeligheder. Da han var ti år, fandt man en diskret spastisk diplegi, blege synsnerver bilateralt og nedsat visus (0,6/0,8). Han havde desuden ADHD-lignende adfaerd.

En MR-skanning af cerebrum viste forandringer, der var forenelige med jernaflejringer i globus pallidus bilateralt, og på grund af dette fik man mistanke om NBIA1. Diagnosen blev afkræftet ved en genetisk undersøgelse. Han påbegyndte symptomatisk behandling med methylphenidat og botulinumtoxinsinjektioner.

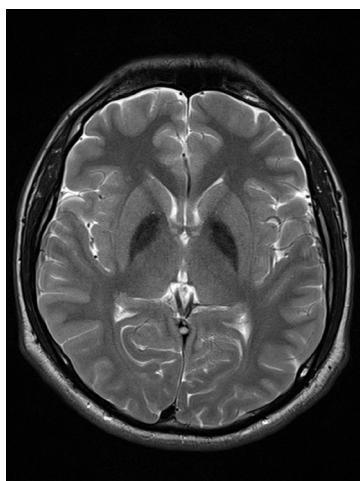
Der var progression af de motoriske symptomer, hvorfor man gennemførte bilateral akilleseneforlængelse, da patienten var 13 år. Dette havde primært god virkning. I de følgende år fik han tiltagende motoriske problemer, indlæringsvanskeligheder og synspåvirkning. Han blev genhenvist til ortopædisk vurdering. En computerassisteret videoganganalyse kombineret med fysioterapeutisk undersøgelse viste udtalt muskelsvaghed i hofteflexorerne på begge sider, moderat stramme hasemuskler og lægmuskler samt spasticitet i læggen på venstre side. Der var ingen ortopædkirurgiske behandlingstiltag.

Ved gentagen udredning fandt man normale forhold ved metaboliske analyser, array-komparativ genomisk hybridisering og undersøgelse for dystrophia myotonica. Ved en øjenlægeundersøgelse bekræftedes aftagende visus (0,24/0,4). En oftalmoskopি viste opticusatrofi. En MR-skanning af cerebrum viste symmetriske hypodensiteter med central fortætning i globus pallidus og substantia nigra (Figur 1). Genetisk undersøgelse kunne bekræfte NBIA4/MPAN (mutationen c.204_214del11 i homo-



FIGUR 1

MR-skanningsbillede af jernaflejringer i globus pallidus. Billedet er ikke helt så karakteristisk som fænomenet *eye of the tiger*, som ses ved neurodegeneration med jernakkumulation i hjernen (NBIA1), og tyder derfor på en anden NBIA-undertype. Billedet er stillet til rådighed af Darius Paul Kraft, Radiologisk Center, Sygehus Sønderjylland.



TABEL 1

Oversigt over NBIA-typer [3, 4] og OMIM.

Type	Synonym	Gen	Arve-gang	Skønnet andel af alle NBIA, %
NBIA1	PKAN	PANK2	AR	35
NBIA2	PLAN, PARK14	PLA2G6	AR	20
NBIA3	Neuroferritinopati	FTL	AD	Sjælden
NBIA4	MPAN	C19orf12	AR	5
NBIA5	BPAN	WDR45	XLD	1-2
NBIA6	CoPAN	COASY	AR	Sjælden

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessiv; BPAN = *beta-propeller protein-associated neurodegeneration*; CoPAN = *COASY protein-associated neurodegeneration*; MPAN = mitokondriell membran protein-associeret neurodegeneration (*mitochondrial membrane-associated neurodegeneration*); NBIA = neurodegeneration med jernakkumulation i hjernen (*neurodegeneration with brain iron accumulation*); OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man; PARK14 = *Parkinson disease 14 (early-onset dystonia-parkinsonism)*; PKAN = *pantothenate kinase-associated neurodegeneration*; PLAN = *PLA2G6-associated neurodegeneration*; XLD = X-bundet dominant.

zygot form i genet *C19orf12*, der koder for et mitokondriemembranprotein). En lilleøster med lignende symptomer fik siden påvist den samme homozygote mutation.

DISKUSSION

Neurodegeneration med jernakkumulation er sjælden; den er vigtig at erkende, da behandling, prøgnose og genetisk rådgivning kan kvalificeres med en specifik diagnose. Den diagnostiske interesse skal vækkes, når de beskrevne basalganglieforandringer ved MR-skanningen ses under udredning af børn og unge for progredierende neurologiske symptomer, inklusive para- eller diplegi. Når det specifikke MR-skanningsfund er gjort, kan klinisk undersøgelse indicere, hvilken type der bør testes for genetisk. Hos patienten i sygehistorien var den relativt sene debutalder (otte år mod 3-4 år ved NBIA1), opticusatrofien og indlæringsvanskelighederne afgørende for mistanken om NBIA4.

Når diagnosen er stillet, vil behandlingstiltag f.eks. ortopædkirurgiske indgreb, kunne udføres med ændret sigte i lyset af forestående progression. Habilitering kan iværksættes rettidigt, og der kan gives genetisk vejledning til familien. Sygdommene kan på nuværende tidspunkt kun behandles symptomatisk. Eksperimentelt afprøves bl.a. jernbindende behandling ved NBIA1 [5].

SUMMARY

Maria Bertelsen & Lars Kjærsgaard Hansen:

Neurodegeneration with brain iron accumulation

Ugeskr Læger 2015;177:V10140562

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a heterogeneous group of syndromes. Whereas NBIA1 (pantothenate kinase-associated neurodegeneration) has been known since 1922, some of the other diseases in the NBIA group have just been known for a few years. We present the case of a 16-year-old man who recently was diagnosed with NBIA4. He had had neurodegenerative symptoms since he was eight years old. The typical MRI findings in the basal ganglia were important in diagnosing NBIA. Furthermore gait analysis and specific genetic testing were performed.

KORRESPONDANCE: Maria Bertelsen, Børne- og Ungeafdelingen, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg, Finsensgade 35, 6700 Esbjerg.

E-mail: maria.demmel@gmail.com

ANTAGET: 23. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. maj 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Niels Wisbech Pedersen, Ortopædkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes for beskrivelser af ganganalysen. Darius Paul Kraft, Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes for beskrivelsen og MR-skanningsbilledet af patientens cerebrum.

LITTERATUR

- Hartig MB, Iuso 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 Genet 2011;89:543-50.
- Hogarth P, Gregory A, Krue MC et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. Neurology 2013;80:268-75.
- Schneider SA, Dusek P, Hardy J et al. Genetics and pathophysiology of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). Curr Neuropharmacol 2013;11:59-79.
- Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with brain iron accumulation disorders overview. 2013. I: Pagon RA, Adam MP, Bird TD et al, red. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2014. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/ (20. okt 2014).
- Gregory A, Hartig M, Prokisch H et al. Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. 2014. I: Pagon RA, Adam MP, Bird TD et al, red. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2014. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185329/ (20. okt 2014).