

# ХВОРОБА ГАЛЛЕВОРДЕНА—ШПАТЦА. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І КЛІНІКУ У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ

Т.І. Стеценко, Т.В. Коноплянко

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Резюме.** В огляді наведені сучасні дані щодо дегенерацій нервової системи з накопиченням заліза у екстрапірамідних структурах. У сучасній зарубіжній літературі термін «хвороба Галлевордена—Шпатца» замінений на «Нейродегенерація мозку з накопиченням заліза (NBIA)», що чітко відображає патогенез та патоморфологію даної групи. Показано різні типи та підтипи нейродегенеративних захворювань з накопиченням заліза, у тому числі і в дитячому віці.

**Ключові слова:** нейродегенерація, хвороба Галлевордена—Шпатца, діти.

Хвороба Галлевордена—Шпатца (спадкова паллідарна дегенерація) — рідкісне спадкове дегенеративне захворювання нервової системи, пов'язане з накопиченням заліза в підкоркових гангліях. Шифр в МКХ-10 G23.0. У сучасній зарубіжній літературі поняття «хвороба Галлевордена—Шпатца» замінено на «Нейродегенерація мозку з накопиченням заліза (NBIA)», що чітко відображає патогенез та патоморфологію даної групи дегенерацій мозку та відноситься до прогресуючих екстрапірамідних хвороб. Уперше захворювання описано J. Hallevorden і H. Spatz у 1922 р. на прикладі великої родини, в якій з 12 дітей були хворі 5 сестер. Оpubліковано також ряд спостережень спорадичних випадків захворювання. Шифр OMIM 234200. Нейродегенерація вибірково уражує екстрапірамідні структури [1].

**Мета:** вивчення сучасного підходу до термінології хвороби, генетичного ідентифікування різних підтипів нейродегенерації, її етіопатогенезу та клініки у дітей та дорослих залежно від генетично визначеного підтипу.

Хвороба успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Нейродегенерація мозку, пов'язані з накопиченням заліза (NBIA), у дітей класифікуються як нейроаксональні дистрофії та представлені основними типами: пантотенат кінази-асоційованою нейродегенерацією (PKAN, що викликана мутацією гена PANK2) і фосфоліпази A2 групи 6-асоційованою нейродегенерацією (PLAN, викликана мутацією гена PLA2G6). [2]. Ці захворювання виникають через порушення нормального клітинного функціонування та метаболізму фосфоліпідів та жирних кислот нейронів. До сьогодні описано дев'ять різних підтипів даної групи залежно від ідентифікованих генів [3]. Однак значна частина дітей з фенотипом NBIA ще не має генетичного підтвердження, що свідчить про те, що багато генів досі не ідентифіковано, і ця дослідницька робота продовжується.

Основна форма даної групи — **нейродегенерація, що пов'язана з дефіцитом ферменту пантотенат кінази (PKAN)**, яка викликана мутацією гена PANK2. Вона зустрічається у 50% випадків усіх форм нейродегенерації, пов'язаних з порушенням метаболізму і накопиченням заліза в мозку [1]. Поширеність сягає приблизно 1–3 випадки на 1 млн населення. Ген PANK2 локалізується на короткому плечі 20-ої хромосоми в локусі 20p12.3-p13. Ген PANK2 кодує фермент пантотенат кінази, який є необхідним регуляторним ферментом у біосинтезі коензиму А та цистеїну і цистеїнвмісних сполук в базальних гангліях, які, в свою чергу, є потужними акцепторами заліза. Це призводить до утворення комплексів заліза в блідій кулі та утворення вільних радика-

лів у результаті швидкого аутоокислення цистеїну в присутності заліза, що викликає руйнування нейронів [2]. Слід зазначити, що системного відкладення заліза немає.

Клінічно виділяють два типи перебігу: класичний PKAN та атипичний перебіг PKAN.

## Класичний тип PKAN

Захворювання дебютує у дітей віком від 6 місяців до 12 років. Основний контингент хворих (88%) — це діти до 6 років (2). До дебюту хвороби діти можуть бути незграбними, дизпраксічними. Зміни психічних функцій нерідко виникають вже в ранній стадії хвороби та в ряді випадків є першим симптомом захворювання. Перед початком рухових порушень у деяких дітей був діагностований синдром дефіциту уваги і гіперактивність та інші різноманітні когнітивні та поведінкові порушення. Найважливішою діагностичною ознакою хвороби є прогресуюча деменція. Типові агресивність, дратівливість, асоціальна поведінка, погіршення успішності в школі, апатія, зниження кола інтересів. Далі хвороба проявляється погіршенням ходи, постуральною нестійкістю, далі з'являється екстрапірамідна симптоматика: типовою ознакою захворювання є розвиток важкої оромандибулярної дистонії у 80% хвороби. Гіперкінези у вигляді хорей та симптоми паркінсонізму описані дуже рідко. Характерне приєднання симптомів пірамідного синдрому, які включають спастичність м'язів кінцівок та пірамідні знаки. Приєднуються бульбарні порушення у вигляді дисфагії. Даний стан ускладнюється кістковими порушеннями — контрактурами, змінами стану хребта. UK. Sunwoo [4] описав двох родичів з психіатричними проявами хвороби Галлевордена—Шпатца. 14-річна дівчинка страждала на моторні тики, стереотипії та порушення поведінки, а її 16-річний рідний брат мав слухові галюцинації, манію переслідування і порушення соціалізації. Хворобі властиві порушення функції зору та пігментний ретиніт. Може розвинути катаракта. Дана хвороба має певну характеристику перебігу — чим раніше дебютувало захворювання, тим важчий його перебіг і гірший прогноз. Смерть настає протягом 15 років від дебюту від вторинних ускладнень — аспіраційної пневмонії, кахексії, інфекції.

## Атипичний тип PKAN

Вік дебюту даного типу хвороби сильно відрізняється: хворіють як діти, так і дорослі (від 1 року до 28 років), у середньому 13–14 років. Початок характеризується мовними порушеннями — дизартрією та психоневрологічними розладами (емоційна лабільність, зміни особистості, депресії, агресивність), можуть спостерігатися тики та синдром Туретта, obsesивно-компульсивні розла-

ди. Присутні також спастичність у кінцівках та зміни ходи — постуральна нестійкість та дистонії, однак вони менш виразні, ніж при класичному перебігу. Далі з'являються незначні контратури, симптоми паркінсонізму та бульбарна дисфагія, також слабовиразні. Прогресує хвороба протягом багатьох років — 15–40 від дебюту. Смерть настає також від ускладнень.

Наступний підтип NBIA — **фосфоліпази A2 6 групи — асоційована нейродегенерація (PLAN)**, викликана мутацією гена PLA2G6. Ген відкритий у 2006 році. Даний ген кодує кальційнезалежну фосфоліпазу A2, яка бере участь у реконструкції фосфоліпідів, каталізує гідроліз гліцерофосфоліпідів, генерує вільні жирні кислоти (як правило, арахідонову кислоту). PLA2G6 білок корегує гомеостаз клітинної мембрани, і його втрата чи зміна може призвести до патології аксонів (в ЦНС та ПНС) та накопичення заліза в мозку. Залізо відкладається в цитоплазмі нейронів, глії та макрофагах (як спроба видалити залізо з мозку). Представлено три фенотипи цієї нейроаксональної дистрофії з дебютом у різному віці (інфантильний, дитячий, дорослий), однак досогодні немає точної кореляції між генотипом та фенотипом.

#### *Інфантильний PLAN (класичний)*

Хвороба починається в ранньому дитячому віці — від 6 місяців до 2 років. Хворі діти часто народжуються від патологічної вагітності та мають обтяжений перинатальний анамнез. Хвороба дебютує з аксіальної гіпотонії та регресу психомоторного розвитку. Можливий початок хвороби після неспецифічного інфекційного захворювання. Хвороба швидко прогресує. З'являються ністагм, косина, оптична блідість як ознака формування атрофії зорових нервів. Далі розвивається спастичний тетрапарез з пірамідними знаками (але на початку діагностується гіперрефлексія, а потім арефлексія). Діагностуються мозочкові симптоми. Формуються контратури суглобів. До 5 років виникає бульбарна дисфагія, що ускладнює допомогу хворому. Дистонія та інші екстрапірамідні симптоми, судоми виникають ближче до кінця першого десятиріччя. Смерть виникає від вторинних ускладнень. Тривалість життя до 10 років.

#### *Дитячий PLAN (атиповий)*

A. Gregory, B.J. Polster, S.J. Nauflick [5] раніше було описано шість випадків PLA2G6 мутації з фенотипом, який значно відрізняється від інфантильної форми. Клінічний фенотип різноманітний. Дебютує в дошкільному віці (у середньому в 4 роки). Описані клінічні симптоми — атаксія, диспраксія ходи, регрес мовного розвитку, нервово-психічні розлади — можуть діагностуватися набагато раніше, ніж зміни неврологічного статусу. Далі виникають атрофії зорових нервів, ністагм, спастичні тетрапарез, судоми. У кінці виникають екстрапірамідні симптоми — дистонія, симптоми паркінсонізму. Хвороба прогресує повільно.

#### *Дорослий PLAN*

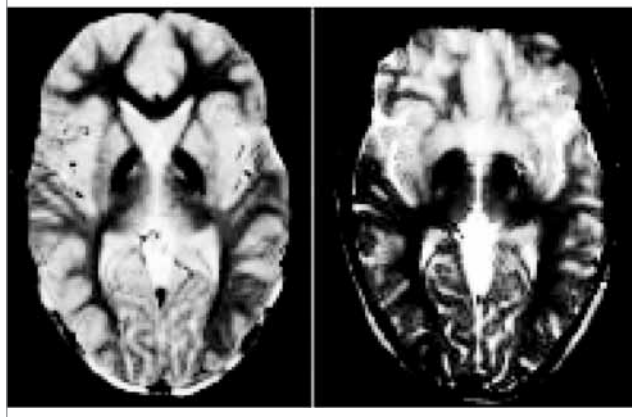
У літературі описано невелику кількість випадків. Всі хворі мають спільне коріння. Дебют хвороби описаний у віці 18–25 років. До хвороби діти були здорові та нормально розвивалися. Дебютує хвороба з підгострої дистонії, паркінсонізму (тремор, гіпомімія, брадикінезія). Далі діагностується спастичність у кінцівках та бульбарна дисфункція. З'являється апраксія повик — птоз повик, над'ядерний вертикальний параліч погляду, вертикальні сакади. Швидко виникають когнітивні порушення, зміна особистості. Швидкість прогресування хвороби різна.

#### **Радіологічні характеристики PKAN та PLAN**

МРТ головного мозку особливо важлива у діагностуванні форм NBIA і є визначальною методикою для

подальшої відповідної молекулярної діагностики. Нові нейровізуалізаційні технології, такі як магнітно-резонансна спектроскопія (MRS), також можуть використовуватися, але в даний час використовуються рідко. Оскільки у патогенезі цього захворювання у пацієнтів з NBIA відзначається надлишкове накопичення заліза в базальних гангліях, МРТ-картина головного мозку є дуже специфічною. Зазвичай діагностують симетричне гіподенсивне вогнище в блідій кулі і pars reticulata чорної субстанції на T2 зважених зображеннях, нерідко з додатковою наявністю невеликої зони гіперінтенсивного сигналу в передньо-медіальній частині блідій кулі (наслідок загибелі нейронів, гліозу і демієлінізації). Це надає МР-картині на аксіальних зрізах в ділянці блідій кулі характерного вигляду «очі тигра» [6].

Hallervorden—Spatz (NBIA1; PANK 2)



При проведенні МРТ головного мозку типовий феномен «око тигра» виявляється при PKAN без ознак атрофії, при інфантильному PLAN характерні атрофічні зміни мозочку, внаслідок чого будуть зміни форми мозолистого тіла — задня частина вертикально орієнтована, при тривалій хворобі настають атрофії білої речовини, а також 50% дітей мають зміни в блідій кулі та чорній субстанції, що свідчать про відкладення в них заліза, виявляються атрофії зорових нервів. При дитячому PLAN типові також зміни у блідій кулі та чорній субстанції і, навпаки, не завжди виявляються атрофії мозочку, оптичного нерва. При дорослому PLAN типових змін на МРТ можуть не діагностувати, іноді виявляються атрофії білої речовини біля фронтального рогу бічного шлуночка після тривалої хвороби [2].

#### **Параклінічні характеристики PKAN та PLAN**

При інфантильній та дитячій атиповій PLAN часто діагностують додаткові симптоми, зокрема на ЕЕГ часто реєструється епілептиформна активність. При проведенні ЕНМГ можуть реєструвати зміни за типом денервації (при атиповій PLAN пізніше), а також зниження швидкості проведення імпульсу по сенсорних та моторних волокнах дистальних нервів, при проведенні викликаних зорових потенціалів діагностується затримка проведення імпульсу. Біопсія шкіри та периферійних нервів діагностує аксональний набряк та наявність сфероїдних включень. Основним діагностичним методом є генетичний, який підтверджує наявність певної мутації в генах PANK2 та PLA2G6.

#### **Лабораторні дослідження**

При проведенні біохімічних досліджень з'ясовано, що немає характерних біохімічних маркерів для цієї групи захворювань. Рівні міді, церулоплазміну, ліпідів, аміно-

кислот та акантоцитів зазвичай вимірюються в крові, щоб провести диференційний діагноз. Радіонуклідне сканування виявляє підвищене поглинання заліза базальними гангліями.

#### Рідкісні підтипи NBIA

Описаний синдром *HARP* — гіпопробеталіпопротеїнемія, акантоцитоз, пігментний ретиніт та палідарна дегенерація — також викликаний мутацією гена *PANK2*. На магнітно-резонансній томограмі діагностується типова ознака — «око тигра» [7,8]. *FAHN-синдром*. У 2010 році Кгугер з співавторами у 5 дітей з 2 сімей описав ще один фенотип групи NBIA [3]. Це нейродегенерація мозку, що пов'язана з порушенням гідроксилази жирних кислот. Ген гідроксилази жирних кислот (*FA2H*) регулює продукцію 2-гідроксильованих жирних кислот, які в подальшому включаються в сполучення з церамідом (2-гідроксидігідроцерамід та гідроксцерамід. Дані сполуки беруть участь в утворенні ліпідних компонентів нормального мієліну. Таким чином, білок *FA2H* грає важливу роль у підтримці будови нормального мієліну, та мутації гена можуть призвести до порушення цілісності мієліну. Дану мутацію (*FA2H*) раніше виявляли у хворих на спадкову спастичну паралепсію плюс (*SPG35*) та прогресуючу сімейну лейкодистрофію. Той факт, що даний ген може викликати інші неврологічні розлади та пов'язаний з дегенерацією білої речовини та інших дегенеративних захворювань з накопиченням заліза, виявлено вперше [3]. Клінічно даний синдром характеризується у дітей з нормальним розвитком до дебюту. Дебютує епілептичними нападами у віці близько 2 років, далі з'являється атаксія, постуральна нестійкість в 3–5 років, виникає спастичність, дисметрія, косоокість, дизартрія, дистонія, брадилалія, дисфагія, проявляється горизонтальний ністагм, апраксія очей, прогресує сколіоз. Виникають атрофії зорових нервів. Дитина втрачає навички та перестає ходити в 4–20 років. Когнітивні функції страждають найменше. Хвороба прогресує повільно (до 30 років). На МРТ головного мозку виявляють відкладення заліза — гіпоінтенсивний сигнал на T2, глибоку понтоцеребеллярну атрофію, атрофію кори великих півкуль, перивентрикулярний підвищений сигнал на T2, тонкий корпус мозолистого тіла. На ЕЕГ, незважаючи на епілептичні напади, не реєструються типові епілептиформні зміни, при проведенні ЕНМГ змін також не виявляють.

Відомі гени *PANK2* та *PLA2G6* найчастіше викликають нейродегенерації з відкладенням заліза, але нещодавно стало відомо про ще одну мутацію в гені *C19orf12*, мітохондріальної локалізації, який також порушує ліпідний обмін, що викликає нейродегенерацію з подібною клінічною картиною, але більш повільним прогресуванням [9]. Крім того, відкладення заліза виявляється в чорній субстанції при хворобі Паркінсона та при хворобі Альцгеймера. Аутосомно-домінантна мутація в гені *FTL1* (ген ферритину), який може призвести до *нейроферритинопатії* з початком в дорослому віці, проявляється прогресуючим порушенням ходи з ознаками хорей, дистонії та паркінсонізму [10]. *Ацерулоплазмінемія* — інша NBIA з початком в дорослому віці [11].

#### Ідіопатична нейродегенерація NBIA

До відкриття мутації гена *PANK2*, гетерогенній популяції пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями, пов'язаними з накопиченням заліза мозку, виставлявся діагноз синдром Галлервордена—Шпатца. В останні 7 років був досягнутий прогрес в стратифікації цієї групи відповідно до генних мутації і фенотипу.

Однак залишається велика кількість ідіопатичних випадків, пов'язаних, ймовірно, з досі не ідентифікованими генами.

Фенотипові прояви ідіопатичних нейродегенерацій (NBIA) різні, хоча деякі симптоми зустрічаються досить часто: прогресуюча дистонія, ригідність і дизартрії спостерігаються в більшості випадків, і часто діагностується блідість або атрофія оптичного нерва. У цій групі частіше описуються затримки розвитку або когнітивні порушення, ніж в РКАН. Вік виникнення та прогресування змінюється в широких межах [2].

**Патологоанатомічно** дана нейродегенерація характеризується двома основними ознаками: 1) відкладенням залізовмісного пігменту в ділянці блідої кулі, ретикулярної частини чорної субстанції і червоних ядер, що надає їм властивого жовтувато-коричневого забарвлення; 2) наявністю в базальних гангліях, корі великих півкуль, периферичних нервах особливих сферіодних нейроаксональних утворень, що представляють собою локальні розширення аксонів з проліферацією мембранних і тубулярних структур. До неспецифічних змін при даній хворобі належать загибель нейронів у різних відділах півкуль мозку і мозочка, гліоз, дифузна демієлінізація. Ці зміни проявляються у меншій мірі в інших частинах головного і спинного мозку [14].

**Диференційний діагноз** проводиться з іншими хворобами з групи нейродегенерацій, у тому числі дегенерацій базальних гангліїв:

- Хвороба Гентінгтона;
- Нейроакантоцитоз;
- Нейрональний цероїд-ліпофусциноз;
- Хвороба Вільсона;
- Хвороба Фара (за наявності кальцифікатів у ділянці базальних гангліїв на МРТ).

#### Лікування

До сьогодні не розроблено етіопатогенетичного лікування. Застосовується симптоматичне (паліативне) лікування для покращення якості життя хворого. Для надання якісної кваліфікованої допомоги даній групі хворих необхідний комплексний міждисциплінарний підхід з консультаціями невролога, психіатра, генетика, офтальмолога, фізіотерапевта, логопеда, ортопеда, нейрохірурга. Дітям зазвичай не призначають препарати L-ДОФА. Баклофен та інші міорелаксанти залишаються найбільш ефективними препаратами для зменшення спастичності. Пацієнти з атипичними формами NBIA із симптомами паркінсонізму іноді відповідають на L-допа. Ботулінічний токсин може використовуватися у пацієнтів, що мають локальне обмеження активних рухів. Наприклад, ін'єкції в м'язи обличчя можуть значно поліпшити мову і здатність до харчування. Решта терапії симптоматична: додатково призначають антиконвульсанти (при епілептичних нападах), холінолітики (при дистонії). Останнім часом робляться стереотаксичні операції на підкіркових гангліях [12,13].

#### Висновки

Клінічна оцінка, нейровізуалізація і молекулярно-генетичне діагностування грають основну роль в діагностичній оцінці цієї групи захворювань [5]. Визначення основних причинних генів допомагає уточнити фенотипи порушень, які мають загальну назву «нейродегенерації, пов'язані з порушенням метаболізму заліза», і забезпечити клініцистам диференційований підхід до діагностики та лікування цих складних захворювань.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration / Kruer M. C., Hiken M., Gregory A. [et al.] // *Brain*. — 2011. — Vol. 134 (Pt 4). — P. 947—58.
2. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) / Manju a Kurian, Alasdair Mcneill, Jean-Pierre Lin, Eamonn r Maher // *Developmental Medicine & Child Neurology*. — 2011. — Vol. 53. — P. 394—404.
3. Michael C. Kruer Defective FA2H Leads to a Novel Form of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) / Michael C. Kruer, Coro Paisan-Ruiz, Nathalie Boddaert // *Ann. of Neurolog.* — 2010. — Vol. 68. — P. 611.
4. Psychiatric disorder in two siblings with hallervorden-spatz disease / Sunwoo Y. K. [et al.] // *Psychiatry Investig.* — 2009. — Vol. 6 (3). — P. 226—9.
5. Gregory A. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation / A. Gregory, B. J. Polster, S. J. Hayflick // *J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 46 (2). — P. 73—80.
6. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonans imaging correlations / Sethi K. [et al.] // *Ann. Neurol.* — 1988. — Vol. 24. — P. 692—699.
7. Gregory A. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation / A. Gregory, B. J. Polster, S. J. Hayflick // *J. Med. Genet.* — 2009. — Vol. 46 (2). — P. 73—80.
8. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration / Ching K. H., Westaway S. K., Gitschier J. [et al.] // *Neurology*. — 2002. — Vol. 58 (11). — P. 1673—4.
9. Monika B. Hartig Absence of an Orphan Mitochondrial Protein, C19orf12, Causes a Distinct Clinical Subtype of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation / Monika B. Hartig, Arcangela Iuso, Tobias Haack // *Am. J. Hum Genet.* — 2011. — Vol. 89 (4). — P. 543—550.
10. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease / Curtis A. R., Fey C., Morris C. M. [et al.] // *Nat Genet.* — 2001. — Vol. 28 (4). — P. 350—4.
11. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans / Yoshida K., Furihata K., Takeda S. [et al.] // *Nat Genet.* — 1995. — Vol. 9 (3). — P. 267—72.
12. Anesthesia considerations for deep-brain stimulation in a patient with type-2 pantothenate kinase deficiency (Hallervorden—Spatz disease) / Hurtado P., Salvador L., Carrero E. [et al.] // *Rev Esp Anestesiol Reanim.* — 2009. — Vol. 56 (3). — P. 180—4.
13. Mahoney R. Cognitive functioning in children with pantothenate-kinase-associated neurodegeneration undergoing deep brain stimulation / R. Mahoney, R. Selway, J. P. Lin // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2011. — Vol. 53 (3). — P. 275—9.
14. Экстрапирамидные расстройства : руководство по диагностике и лечению / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой—Смоленской, О. С. Левина. — М. : МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.

#### БОЛЕЗНЬ ГАЛЛЕВОРДЕНА—ШПАТЦА. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКУ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

*Т.И. Стеценко, Т.В. Коноплянко*

НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Резюме.** В обзоре приведены современные данные о дегенерациях нервной системы с накоплением железа в экстрапирамидных структурах. В современной зарубежной литературе термин «болезнь Галлевордена—Шпатца» заменен на «Нейродегенерации мозга с накоплением железа (NBIA)», что четко отображает патогенез и патоморфологию данной группы. Показаны разные типы и подтипы нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа, в том числе и в детском возрасте.

**Ключевые слова:** нейродегенерации, болезнь Галлевордена—Шпатца, дети.

#### HALLERVORDEN—SPATZ DISEASE. MODERN VIEW ON ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND CLINIC IN CHILDREN AND ADULTS

*T.I. Stetsenko, T.V. Konoplyanko*

**Shupik NMAPE, Kiev, Ukraine**

**Summary.** The review of the literature in the modern data about deheneneration of nervous system with the accumulation of iron in exstrapiramidnyh structures. In modern foreign literature the concept of «disease-Hallewarden—Spatz» replaced by «neurodegeneration of brain with iron accumulation (NBIA)», which clearly reflects the pathogenesis and pathologic data group. Described various types and subtypes of neurodegenerative diseases with iron accumulation, including in childhood.

**Keywords:** neurodegeneration, Hallewarden—Spatz disease, children.