

Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге

Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва)

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных (преимущественно аутомно-рецессивных) прогрессирующих болезней ЦНС с общим признаком — накоплением железа в базальных ганглиях, дающим характерную картину при нейровизуализации. В настоящее время идентифицировано 9 генов, связанных с разными ННЖМ, часть из этих генов обуславливают развитие несколько аллельных фенотипов. В обзоре суммированы современные клинические и молекулярно-генетические данные о ННЖМ, особенно о новых формах и атипичных клинических вариантах.

Ключевые слова: нейродегенерации с накоплением железа в мозге, генетическая гетерогенность, ДНК-диагностика, МРТ, базальные ганглии, экстрапирамидные расстройства.

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (в международной литературе NBIA — Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) — клинически и генетически гетерогенная группа редких наследственных прогрессирующих болезней ЦНС с выраженным накоплением железа в базальных ганглиях, дающим характерную картину при нейровизуализации. По биохимической классификации наследственных нейрометаболических болезней ННЖМ принадлежат к нарушениям обмена металлов; с клинической точки зрения их чаще относят к болезням с преимущественным поражением экстрапирамидной системы, хотя экстрапирамидные расстройства не всегда являются ведущими. До недавнего времени единственной дифференцированной ННЖМ была болезнь Галлервордена—Шпатца (современные названия — ННЖМ-1 или PKAN). Благодаря совершенствованию и распространению методов нейровизуализации и молекулярной генетики в последнее десятилетие выделен ряд других ННЖМ с очерченными фенотипами и установленными генами (табл. 1), хотя значительная часть случаев пока не диагностируется на молекулярном уровне. Номенклатура ННЖМ еще не устоялась, все чаще их обозначают не по условным порядковым номерам, а по названиям генов или белков, но т.к. эти аббревиатуры трудно русифицировать, мы используем номерные названия, которые остаются основными в каталоге OMIM [62].

Ориентировочная частота ННЖМ составляет 1–3 × 10⁶ чел. Чаще ННЖМ начинаются в детском или подростковом возрасте; кроме различных экстрапирамидных нарушений в большей или меньшей степени типичны пирамидные симптомы, дизартрия, атрофия зрительных нервов (АЗН), пигментная дегенерация сетчатки (ПДС), атаксия, когнитивные и психические расстройства. ННЖМ наследуются аутомно-рецессивно (АР), кроме ННЖМ-3 и ВРАН с аутомно-доминантным и Х-сцепленным доминантным наследованием, соответственно. Биохимическими методами ННЖМ не диагностируются, за исключением ацерулоплазминемии и ограниченно — ННЖМ-3. Анализ ДНК является единственным методом уточнения диагноза и генетической профилактики — дородовой диагностики при медико-генетическом консультировании в семьях больных. На долабо-

раторном этапе ведущая диагностическая и дифференциально-диагностическая роль принадлежит МРТ.

ННЖМ-1 (PKAN, болезнь Галлервордена—Шпатца), OMIM 234200 — самая известная и частая ННЖМ, описанная в 1922 г. немецкими исследователями J. Hallervorden и H. Spatz. В последние годы эпоним употребляется все реже [89]: от него отказываются не только для создания единой номенклатуры ННЖМ, но прежде всего по морально-этическим причинам: оба ученых активно сотрудничали с нацистским режимом, в частности, в программах «эвтаназии». Патогенетическая основа — отложение железа в базальных ганглиях — установлена ранними патоморфоло-

таблица 1: Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (ННЖМ).

Название (синонимы)	Ген	Лocus	Наследование	Доля среди ННЖМ*
ННЖМ-1 (PKAN, болезнь Галлервордена—Шпатца)	PANK2	20p13	АР	35–50%
ННЖМ-2 (PLAN)*	PLA2G6	22q12	АР	15–20%
ННЖМ-3 (нейроферритинопатия)	FTL	19q13	АД	< 1%
ННЖМ-4 (MPAN)	C19orf12	19q12	АР	6–10%
ННЖМ-5 (SENDA, ВРАН)	WDR45	Xp11	ХД**	1–2% (?)
Ацерулоплазминемия	CP	3q23	АР	< 1%
FAHN (SPG35)**	FA2H	16q23	АР	< 1%
Болезнь Куфор-Ракеб (паркинсонизм 9)	ATP13A2	1p36	АР	< 1%
Болезнь Вудхауса-Сакати	DCAF17 (C2orf37)	2q22	АР	< 1%

Примечание: АР — аутомно-рецессивное, АД — аутомно-доминантное, ХД — Х-сцепленное доминантное. PKAN — Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; PLAN — PLA2G6-Associated Neurodegeneration; MPAN — Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration; SENDA — Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood (непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте); ВРАН — Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration; FAHN — Fatty Acid Hydroxylase-associated Neurodegeneration.

* с учетом нерасшифрованных на молекулярном уровне случаев; ** все случаи — мутации de novo; * аллельные фенотипы: младенческая нейроаксональная дистрофия, дистония—паркинсонизм (паркинсонизм 14); ** аллельные фенотипы: СПГ35 (спастическая паралепсия, тип 35) и лейкодистрофия со спастическим паралепрезом и дистонией.

гическими исследованиями. Появление и распространение КТ и особенно МРТ мозга резко повысило прижизненное выявление, расширило представления о клиническом разнообразии, внесло важный вклад в изучение патогенеза. В 2001 г. установлена связь ННЖМ-1 с геном *PANK2*, кодирующим пантотенаткиназу 2 (отсюда название РКАН: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration), появилась возможность молекулярно-генетической верификации диагноза и родовой диагностики, оценки доли ННЖМ-1 в структуре ННЖМ, выявления атипичных фенотипов, изучения гено-фенотипических взаимосвязей. Ген *PANK2* кодирует пантотенаткиназу 2, которая катализирует фосфорилирование пантотената (вит. В5) в фосфопантотенат, осуществляя тем самым начальный этап регуляции биосинтеза коэнзима А. Мутации располагаются во всех 7 экзонах гена; описано 130 мутаций, преобладают миссенс- и нонсенс-мутации, описаны небольшие и крупные делеции, дупликации, мутации сайтов сплайсинга [41]. Две миссенс-мутации, с.1261G>A (p.Gly411Arg) и с.1283C>T (p.Thr418 Met), являются частыми и обнаруживаются повсеместно примерно в трети случаев. Эти мутации найдены у 3 больных с ННЖМ-1, верифицированной в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (НБО) МГНЦ: у двоих — мутация Thr418 Met в гомозиготном состоянии, у одного — гетерозиготность по мутации Gly411Arg [2]. Другие мутации *PANK2* регистрируют в единичных или немногочисленных семьях.

По разным данным, ННЖМ-1, подтвержденная анализом ДНК, составляет 35–55% в структуре ННЖМ (с учетом молекулярно нерасшифрованных случаев) [30, 73]; в регистре ННЖМ, ведущемся в США и включающем 459 семей из разных стран, на долю ННЖМ-1 пришлось 35% [38], в группе 105 итальянских семей — 37% [64], 52 польских семей — 54% [35]. В некоторых небольших выборках вклад ННЖМ-1 оказался больше: 7 из 11 инбредных иранских семей [19], 4 из 6 индийских [3].

Около 90% случаев приходится на «классическую» форму с началом на 1–2-м десятилетиях, чаще в 5–7 лет. В ее клинической картине преобладают разнообразные экстрапирамидные симптомы, особенно дистония (в части случаев ДОФА-зависимая), характерны пирамидный синдром, дизартрия, когнитивные расстройства, деменция, патология зрения — АЗН и ПДС; у части больных отмечается атаксия, у единичных — периферическая полинейропатия; эпилепсия нехарактерна; прогрессирование быстрое, возможно чередование периодов относительной стабильности и резкого ухудшения; ходьба утрачивается через 10–15 лет после начала. Наряду с этим хорошо известным фенотипом описаны атипичные поздние и «промежуточные» варианты [3, 6, 15, 17, 20, 54, 61, 77, 83, 85, 86]. Возможно, таких случаев больше, но они хуже распознаются. Общие отличия атипичных форм: начало на 3–4-м десятилетиях и позже; расстройства психики (депрессия, тревожность, эмоциональная лабильность, обсессивно-компульсивное поведение, психоз), которые могут опережать двигательные нарушения; меньшая выраженность двигательных нарушений, ведущим из которых может быть паркинсонизм; более редкое вовлечение зрения; медленное прогрессирование с утратой ходьбы через 15–40 лет после начала. К атипичным относят и случаи с относительно ранним началом, но необычным течением [57, 66, 88]. «Промежуточными» М. Pelliccia и соавт. [66] назвали фенотипы с ранним началом и медленным течением, либо с началом на 2-м десятилетии и быстрой утратой двигательных функций. У нескольких взрослых больных имели место локальные

гиперкинезы: дистония кистей [15], односторонний тремор — постуральный [86] или постуральный в сочетании с тремором покоя [3]. У 28-летнего мужчины, заболевшего после 20 лет, ННЖМ-1 протекала как «чистый» паркинсонизм [54]. Картина нетяжелого паркинсонизма имела место также у больного 45 лет с началом болезни в 35 лет (препараты Л-ДОФА не дали эффекта, но прием клоназепама уменьшил тремор) [77]. Авторы подчеркивают, что атипичную ННЖМ-1 надо учитывать в дифференциальной диагностике паркинсонизма у лиц молодого и среднего возраста. У 50-летней больной в 48 лет появилась оролингвальная дистония, затем блефароспазм, цервикальная дистония, паркинсонизм, легкие когнитивные расстройства [20]. Клиническая картина у 36-летнего мужчины включала выраженную прогрессирующую дизартрию и атрофию языка с ЭМГ-признаками поражения бульбарных мотонейронов и расценивалась как боковой амиотрофический склероз; при повторной МРТ обнаружили отсутствовавший ранее «глаз тигра», а при анализе ДНК — мутации *PANK2* [85]. Поздняя ННЖМ-1 может начинаться с психических расстройств, даже с острого психоза [17]. Единичные подобные случаи описаны и у подростков [88]. Описаны случаи с генерализованным тиком и навязчивостями, сходные с синдром Туретта [66]. При этом деменция может отсутствовать в течение многих лет [57].

Приведенные описания — все с «глазом тигра» и мутациями *PANK2* — иллюстрируют клиническое разнообразие ННЖМ-1. Четких гено-фенотипических корреляций не найдено, но предполагается, что некоторые мутации ассоциированы с более «мягкими» фенотипами [3, 34, 38, 73].

МРТ при ННЖМ-1 демонстрирует избирательное отложение железа в бледном шаре и черной субстанции, причём снижение интенсивности Т2-сигнала с них сочетается с повышенной интенсивностью сигнала с переднемедиальной части бледного шара, что дает МРТ-картину, названную «глазом тигра»: очаг гиперинтенсивности в центре гипоинтенсивного очага (рис. 1). «Глаз тигра» высоко специфичен для ННЖМ-1, но не патогномоничен: он описан в единичных случаях ННЖМ-4 [35, 39], некоторых молекулярно нерасшифрованных случаях, особенно поздних [3, 27, 65, 78], у отдельных больных с мультисистемной атрофией [9, 82]. С другой стороны, есть редкие случаи ННЖМ-1 без «глаза тигра» [34, 48]. МРТ в режиме Т2 при всех ННЖМ гораздо информативнее, чем в режиме Т1, в т.ч.

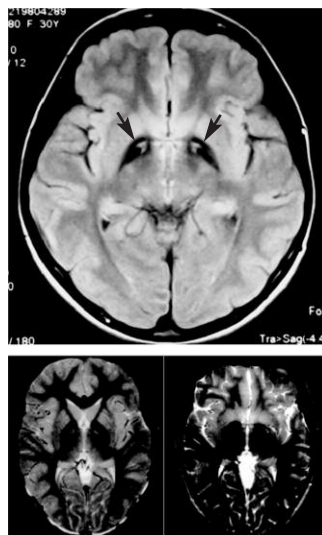


рис. 1: МРТ при ННЖМ-1. Отложение железа в бледном шаре с симптомом «глаза тигра» (стрелки).

для раннего выявления изменений, но режим T1 помогает дифференцировать очаги накопления железа с кальцинатами и некоторыми другими процессами. Изменения МРТ могут опережать клинические симптомы, но могут развиться позже [10, 85], иногда на много лет: так, у больного с поздней ННЖМ-1 тремор появился в 37 лет, а «глаз тигра» — 10 лет спустя [3]. Такие случаи затрудняют раннюю диагностику. МРТ при типичной и атипичных ННЖМ-1 не различается. Биохимические показатели всегда нормальны.

В ряде патоморфологических исследований прошлых лет отмечалось наличие альфа-синуклеин-позитивных телец Леви, однако к этим «домолекулярным» данным надо относиться с осторожностью в плане точности диагноза: при ННЖМ-1 с мутациями *PANK2* телец Леви не находят [73], в отличие от некоторых других ННЖМ.

С мутациями *PANK2* связан еще один фенотип: HARP (Hyporebetalipoproteinemia, Acanthocytosis, Retinitis pigmentosa, Pallidal degeneration: гипопребеталипопротеинемия, акантоцитоз, ПДС, паллидарная дегенерация), OMIM 607236. Форма описана клинически в начале 1990-х гг. у двух неродственных женщин, одна из которых болела с раннего детства, другая — с 16 лет. Неврологические симптомы, наличие ПДС и МРТ с «глазом тигра» соответствовали ННЖМ-1, но акантоцитоз и нарушения липидного обмена, не характерные для ННЖМ-1 и отсутствовавшие у членов семей, позволили предположить новое заболевание. В 2002–2003 гг. обеим больным провели ДНК-диагностику, обнаружившую мутации *PANK2* [12, 40]. Форму расценили как аллельный вариант ННЖМ-1, но новых описаний не появилось.

ННЖМ-2 (PLAN), OMIM 256600 — вторая и по условной нумерации, и по частоте. В 2006 г. описана инбредная пакистанская семья с ранней ННЖМ, обусловленной мутацией гена *PLA2G6* (PhosphoLipaseA2, Group 6) [56]. В 2007 г. мутации *PLA2G6* нашли у больных в инбредной семье из иорданского селения Карак, вначале болезнь выделили как самостоятельный «каракий синдром». Тогда же было выяснено, что ген *PLA2G6* ответственен за большинство случаев младенческой нейроаксональной дегенерации (болезни Зейтельбергера), клинически описанной еще в 1954 г. Это тяжелое многосимптомное ауто-сомно-рецессивное (АР) заболевание встречается повсеместно и не столь редко, причем накопление железа в мозге не является его облигатным признаком. Формы, связанные с мутациями *PLA2G6*, получили общее обозначение ННЖМ-2 или PLAN (*PLA2G6*-Associated Neurodegeneration). Ген *PLA2G6* кодирует белок, участвующий в запуске синтеза свободных жирных кислот и лизофосфолипидов. Ген содержит 19 экзонов, зарегистрировано более 100 мутаций, из них 75% — миссенс- и нонсенс-мутации, остальные — небольшие и крупные делеции, мутации сайтов сплайсинга, частых мутаций нет [41]. Доля ННЖМ-2 в структуре всех ННЖМ составляет около 20% [38, 64]. Типичная ННЖМ-2 характеризуется очень ранним началом, прогрессирующими атаксией и спастичностью на фоне выраженной аксиальной гипотонии, утратой психомоторных навыков, АЗН с потерей зрения; возможна эпилепсия; больные погибают до 10 лет. В лаборатории НБО МГНЦ РАМН ранняя ННЖМ-2 диагностирована у 4 больных, первой была девочка из инбредной армянской семьи, заболевшая в 1,5 года и обследованная в 5 лет в состоянии глубокой психоневрологической инвалидизации; диагноз был заподозрен по картине МРТ и

подтвержден обнаружением мутации *PLA2G6* в гомозиготном состоянии [2]. В отдельных семьях, в частности, первых пакистанской и иорданской, ННЖМ-2 отличалась несколько более поздним началом (4–6 лет) и наличием экстрапирамидных симптомов. Некоторые авторы выделяют детскую форму как отдельный фенотип (в отличие от младенческой), но чаще оба варианта расценивают как широкий спектр одной нозологической формы [49].

В 2009 г. ген *PLA2G6* идентифицирован как ответственный за рецессивный синдром дистонии–паркинсонизма (паркинсонизм-14) [63]. Первые случаи у индийских и пакистанских больных [63] дополнились наблюдениями из Ирана [80], Японии [87], Китая [32, 53, 79]. Болезнь начинается в молодом возрасте, чаще на 3-м десятилетии, и быстро прогрессирует. Паркинсонизм, проявляющийся тремором, ригидностью, выраженной брадикинезией, хорошо лечится препаратами Л-ДОФА (что согласуется с обнаружением телец Леви при патоморфологических исследованиях), но у части больных эффект недолгосрочен [50]. Другие признаки — дистония, пирамидные симптомы, глазодвигательные, когнитивные и психические расстройства, описана и картина «чистого» ДОФА-зависимого паркинсонизма [79].

Таким образом, ННЖМ-2 включает по меньшей мере два аллельных фенотипа.

Типичная МРТ-картина ранней ННЖМ-2 — очаговое накопление железа в бледном шаре без «глаза тигра» и в меньшей степени в черной субстанции, часто обнаруживается атрофия мозжечка. При паркинсонизме-14 изменения МРТ более разнообразны: накопление железа в мозге визуализируется далеко не всегда, возможны лобно-височная атрофия (но не атрофия мозжечка), поражение белого вещества и даже нормальная МРТ [63, 80]. Патоморфологическим отличием ННЖМ-2 от ННЖМ-1 помимо отсутствия морфологической основы «глаза тигра» является наличие телец Леви, что сближает ННЖМ-2 с идиопатическим паркинсонизмом [31, 63]; аналог телец Леви находят и у мышей с экспериментальной моделью ранней ННЖМ-2 [73].

ННЖМ-3 (нейроферритинопатия), OMIM 606159 — форма с ауто-сомно-доминантным наследованием (единственная из ННЖМ) и поздним началом. В 2001 г. А.Суртис и соавт. описали болезнь в нескольких семьях из Уэльса (Великобритания), установили их общее происхождение из прослеженного до XVIII века рода, идентифицировали ген *FTL* и предложили название «нейроферритинопатия» [16] (термин ННЖМ-3 — более поздний). Болезнь описана также во Франции, США, Индии, Японии и других странах [13, 14, 43, 47, 59, 60], но является редкой: менее 1% в структуре ННЖМ [30], Уэльс — единственный очаг накопления. Ген *FTL* кодирует белок легкой цепи ферритина, при фенотипе ННЖМ-3 описано всего 7 мутаций: 6 разных вставок в экзоне 4 и миссенс-мутация в экзоне 3. Вставка 460insA является самой частой: с ней связано около 80% всех случаев, в т.ч. уэльские. Предполагалось, что распространение этой мутации связано с эффектом основателя, но недавнее ее обнаружение у американца немецкого происхождения позволяет думать, что мутация может иметь не один источник [13]. Пенетрантность мутаций полная (с учетом возрастозависимости). Средний возраст начала — 40 лет с большим «разбросом» (15–65 лет) [13, 62]. Возможны значительные внутрисемейные различия: в большой французской семье с 7 больными возраст начала колебался от 28

до 54 лет [13]. В японской семье тремор появился у матери уже в 10 лет, у сына — в 15 лет, но другие симптомы у обоих присоединились после 35 лет [59]. В клинической картине ННЖМ-3 преобладают экстрапирамидные расстройства: хореические гиперкинезы, дистония, брадикинезия, оролингвальная дискинезия, часто асимметричные; в зависимости от их вида болезнь может иметь сходство с болезнью Гентингтона или паркинсонизмом; характерны дизартрия, дисфония; пирамидная и мозжечковая системы чаще не страдают, атаксия описана у единичных больных [13, 14]. Отмечают расторможенность, эмоциональную лабильность; легкие когнитивные расстройства можно выявить при целенаправленном обследовании уже в начале болезни, на поздних стадиях они становятся явными, но не достигают такой степени, как при болезни Гентингтона. При МРТ обнаруживаются очаги отложения железа в хвостатом ядре, бледном шаре, скорлупе, а в поздних стадиях — также кистозные изменения базальных ганглиев, двусторонний некроз бледного шара и атрофия коры. М. Keogh и соавт. [43] наблюдали троих детей больных — досимптомных носителей частой мутации — на протяжении 8–10 лет и показали, что изменения МРТ задолго предшествуют клиническим симптомам, постепенно нарастая и распространяясь; авторы считают, что именно отложение железа является пусковым фактором нейродегенерации.

Биохимическая диагностика имеет ограниченное значение: уровень ферритина в сыворотке гормонозависим и снижен только у мужчин и у женщин в постменопаузе.

С геном *FTL* связана также совсем иная форма — редкая аутосомно-доминантная гиперферритинемия с катарактой (OMIM 600886); катаракта разного вида, чаще ранняя, но может развиваться в среднем возрасте, а в части случаев отсутствует. Кроме повышения уровня ферритина в сыворотке, клинических и лабораторно-инструментальных признаков накопления железа нет. Мутации при этой форме локализованы в IRE (iron-responsive element) 5'-нетранслируемой регуляторной области гена.

ННЖМ-4 (MPAN), OMIM 614298, выделена в 2011 г. М. Hartig и соавт. [35], обследовавшими 24 польские семьи с диагностированной по МРТ-картине ННЖМ и предположительно исключенными мутациями *PANK2*, *PLA2G6*, *FTL* и *CP*. В одной из семей с 3 больными провели картирование по гомозиготности и секвенирование гена-кандидата *C19orf12*. Больные оказались гомозиготами по мутации с.204_214del11 (Gly69ArgfsX10). Эта мутация найдена в 15 других семьях группы в состоянии гомозиготности (12 семей) или компаунд-гетерозиготности с миссенс-мутациями (3 семьи); в 3 семьях выявлена гомозиготность или компаунд-гетерозиготность по миссенс-мутациям. В целом мутации *C19orf12* были найдены в 19 семьях группы с 24 больными: 18 польских и дополнительно обследованной немецкой. За короткое время появились описания ННЖМ-4 в семьях разной этнической принадлежности: турецких [23, 39, 76], иранских [19], итальянских [64], новых польских [38, 76] и немецких [18, 75], американских, боснийской, украинской, индийской и других [38]; мы диагностировали 3 случая ННЖМ-4 у русских больных [1]. Доля ННЖМ-4 формы в структуре ННЖМ оценивается по-разному: если в польской выборке она составила 37% семей [35] и столько же в небольшой иранской [19], то в итальянской группе семей [64] и в международном регистре [38] — всего 3–4%. Во всяком случае, ННЖМ-4 не является большой редкостью.

Ген *C19orf12* принадлежит к генам open reading frame (открытая рамка считывания), его небольшие размеры (менее 17 т.п.н.) облегчают ДНК-диагностику. Белок с190orf12, две изоформы которого кодирует ген, локализован в митохондриальной мембране клеток мозга, крови, адипоцитов; предположительно он участвует в биогенезе жирных кислот и распаде ряда аминокислот. У больных белок отсутствует. В мышечном биоптате больных находят тонкие признаки патологии митохондрий, указывающие на их роль в патогенезе [35, 38]. В связи с митохондриальной природой белка предложено название MPAN (Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration) [7]. Описано 28 разных мутаций *C19orf12* [38]. Первая из найденных мутаций Gly69ArgfsX10 (делеция 11 пар нуклеотидов со сдвигом рамки считывания, ведущая к образованию преждевременного стоп-кодона и аномально укороченного белка) остается самой частой и обнаруживается в большинстве семей восточноевропейского происхождения, чаще в гомозиготном состоянии [38, 76]; эта мутация найдена и у наших больных: у двоих в гомозиготном состоянии, у одной в гетерозиготном [1]. Большинство других мутаций найдены в единичных семьях, но мутация с.32C>T (p.Thr11Met) описана неоднократно в состоянии гомозиготности или компаунд-гетерозиготности с другими мутациями в семьях разных национальностей [18, 19, 23, 35, 76]. Очевидно, эта мутация — вторая по частоте, причем без этнической избирательности. Почти у всех больных найдены обе аллельные мутации; вторая мутация не обнаружена в одной итальянской семье [64], 4 семьях международного регистра [38] и одной из наших семей [1], эти родословные (кроме одной) соответствовали аутосомно-рецессивному наследованию [38].

Основные представления о клинической картине ННЖМ-4 сложились при анализе первой группы детально обследованных польских больных [35]. Возраст начала варьировал от 4 до 21 лет, более 60% заболели на втором десятилетии; в одном из семейных случаев разница в возрасте начала достигала 10 лет. Первыми признаками чаще были дизартрия и нарушения ходьбы, в дальнейшем преобладали пирамидные симптомы (особенно) и экстрапирамидные нарушения: ДОФА-резистентные дистония (оромандибулярная или генерализованная) и паркинсонизм. Взрослые больные чаще утрачивали ходьбу на 3-м десятилетии. У большинства имелась АЗН, не приводящая к слепоте. Когнитивные расстройства были умеренными; негрубые расстройства психики (импульсивное и компульсивное поведение, эмоциональная лабильность, депрессия) имелись лишь у 6 больных. Авторы заключили, что ННЖМ-4 отличается от типичной ННЖМ-1 более поздним началом, более медленным течением, менее выраженными нарушениями интеллекта и психики, а также преобладанием пирамидных симптомов над экстрапирамидными; неожиданной стала высокая частота аксональной полинейропатии при ЭНМГ. В международном регистре ННЖМ-4 представлена 19 семьями разного этнического происхождения с 24 больными. В этой группе по сравнению с польской при сходстве основных симптомов клинический спектр сдвинут в сторону большей тяжести по возрасту начала («разброс» даже шире — 4–30 лет, но средний возраст начала составляет 11 лет) и значительно большей частоте и выраженности когнитивных и разнообразных психических расстройств; частым симптомом оказалось недержание мочи; 19 больных достигли 3-4-го десятилетий жизни с разной степенью инвалидизации [38].

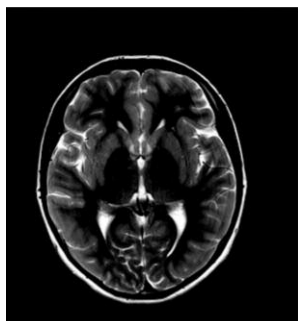


рис. 2: МРТ при ННЖМ-4. То же без симптома «глаза тигра».

При МРТ обнаруживаются очаги гипоинтенсивности в бледном шаре — у всех больных) и черной субстанции (у подавляющего большинства) [35, 38]. На рис. 2 представлена МРТ одного из наших больных [1]. «Глаз тигра» нехарактерен (его отсутствие даже было критерием отбора больных из международного регистра для поиска мутаций *C19orf12*), но обнаружен у одного польского больного [35] и у обоих больных из турецкой семьи [39]. Кроме того, в отдельных случаях находят атрофию коры полушарий [38] и мозжечка [38, 75]. Изменения МРТ появляются не до клинических симптомов и даже не одновременно с ними, а спустя время, нередко годы, причем в динамике не нарастают [1, 35, 38, 64].

Ряд наблюдений расширил представления о фенотипе ННЖМ-4. Описано начало с АЗН, приведшей к слепоте [64]. В двух не связанных между собой турецких семьях болезнь при относительно позднем начале (25–29 лет) протекала атипично быстро: 2 из 3 больных умерли через 1–3 года после начала (третий недавно болен) [23]. В нескольких случаях выявлена высокая активность КФК без других симптомов миопатии [18, 19, 39, 76]. Отличие наблюдения G. Schottmann и соавт. [75] — тяжелая аксональная полинейропатия (в других случаях — субклиническая) и атрофия мозжечка при МРТ. У больных 17, 20 и 24 лет из двух немецких семей описан атипичный фенотип ННЖМ-4 с преобладающим поражением центральных и периферических мотонейронов (сходный с ювенильным боковым амиотрофическим склерозом) без экстрапирамидных расстройств; при МРТ, кроме поражения базальных ганглиев, выявлено вовлечение средних ножек мозга [18]. В польской выборке двое больных имели атипично легкое течение. У одного из них МРТ провели в 14 лет по поводу аденотомии гипоталамуса, и картина ННЖМ стала случайной находкой; в клинической картине в 14 лет и 5 лет спустя отмечена только неловкость тонких движений [35]. МРТ-картина ННЖМ оказалась неожиданной и в одном из наших наблюдений: у больной 35 лет с семейным синдромом Ашера (аутосомно-рецессивная нейросенсорная глухота в сочетании с ПДС) МРТ провели из-за головных болей (вскоре прекратившихся); при анализе ДНК найдена частая восточноевропейская мутация *C19orf12* в гетерозиготном состоянии, аллельная мутация не обнаружена; клинические симптомы ННЖМ и другие психоневрологические расстройства отсутствовали. Двое других наших больных, девушка 19 лет и 16-летний юноша, имели типичную картину ННЖМ-4 (оба случая клинически ближе к польской выборке) [1].

Таким образом, клиническая картина ННЖМ-4 весьма разнообразна. Некоторые авторы связывают клинические особенности своих наблюдений с видом мутации, однако гено-фенотипические корреляции при ННЖМ-4 четко не

доказаны [35, 38, 42]. Интересны два патоморфологических наблюдения ННЖМ-4 с ДНК-диагностикой *post mortem* [35, 38]. Один больной с ранним началом и тяжелой клинической картиной с типичным набором симптомов умер в 23 года [35]. У другого больного в 30 лет ухудшилась память, затем развилась деменция, через несколько лет присоединился паркинсонизм, при МРТ нашли признаки ННЖМ, смерть наступила в 40 лет [38]. При патоморфологическом исследовании, кроме изменений, типичных для ННЖМ, в обоих случаях найдены тельца Леви, аксональные сфероиды и тау-положительные включения — морфологические маркеры идиопатического паркинсонизма. В связи с этим M. Hartig и соавт. [35] провели поиск мутаций *C19orf12* у 676 немецких больных паркинсонизмом и у одного из них нашли компаунд-гетерозиготность по двум миссенс-мутациям. У этого больного в 25 лет был галлюцинаторный психоз, паркинсонизм диагностирован в 49 лет, лечился препаратами Л-ДОФА с эффектом; при КТ в 58 лет отмечена церебральная атрофия. На возможную связь ННЖМ-4 с паркинсонизмом есть еще одно косвенное указание: у одного из больных с найденной второй мутацией *C19orf12* отец умер в 47 лет от паркинсонизма с типичной патоморфологической картиной [38]. Возможно, *C12orf19* — не только причина ННЖМ-4, но и ген предрасположенности к «обычному» паркинсонизму и другим альфа-синуклеинопатиям [30, 73].

ННЖМ-5 (BPAN), OMIM 300894 — хронологически последняя молекулярно расшифрованная ННЖМ: связь с геном *WDR45* установлена в 2012 г. [33]; обозначение BPAN (Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration) дано по названию кодируемого белка. Болезнь имеет редкий тип наследования: X-сцепленный доминантный. Клинически ее выделили в спектре недифференцированных ННЖМ в конце 2000-х гг. и назвали SENDA (Static Encephalopathy of childhood with NeuroDegeneration in Adulthood; непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте). Действительно, болезнь характеризуется выраженной ранней задержкой психоречевого (особенно) и моторного развития с ограниченной положительной динамикой до юношеского или взрослого возраста и последующим регрессом с развитием дистонии, паркинсонизма, деменции. В периоде регресса при МРТ выявляется картина ННЖМ. Болезнь встречается повсеместно, семейных случаев нет, женщины болеют значительно чаще мужчин, без клинических межполовых различий. Т. Naack и соавт. [33] идентифицировали ген *WDR45* в локусе Xp11.23 и у 20 больных многообразного этнического происхождения нашли 19 разных мутаций, возникших *de novo*. Очевидно, как при многих X-сцепленных доминантных болезнях, для большинства мужчин мутации летальны, но одинаковая тяжесть у женщин и выживших мужчин пока не нашла объяснения. В последней публикации число больных женщин увеличилось до 20, но число мужчин осталось прежним [36]. Уточнены клинические характеристики двух стадий болезни: в раннем возрасте часто наблюдались также эпилепсия, спастичность, расстройства сна; развившийся паркинсонизм у всех был ДОФА-зависимым, но быстро появлялась тяжелая лекарственная дискинезия, требовавшая отмены терапии. Н. Saitsu и соавт. [70] диагностировали ННЖМ-5 у пяти японок 28–50 лет, обнаружив 5 новых мутаций *WDR45 de novo*. Больные начали ходить в 1,5–3 года, речь отсутствовала либо были единичные слова. Регресс начался с 23–30 лет с деменции, затем развились дистония, паркинсонизм (акинетико-ригидная форма), при

обследовании 4 женщины были лежачими, одна пользовалась креслом; у трех отмечены расстройства поведения. МРТ характеризовалась отложением железа в черной субстанции (с «нимбом») гиперинтенсивности в режиме T1) и бледном шаре (без «глаза тигра») в сочетании с нарастающей церебральной атрофией.

Из описанных 24 мутаций лишь две представлены миссенс-мутациями, другие приводят к сдвигу рамки считывания: небольшие делеции и вставки — 11, мутации сайта сплайсинга — 7, нонсенс-мутации — 6. Оценка вклада ННЖМ-5 в структуру ННЖМ (табл. 1) предварительна.

Ацерулоплазминемиа, OMIM 604290 — редкая ННЖМ, связанная с мутациями гена *СР*, кодирующего церулоплазмин. Первые клинические описания относятся к концу 1980-х — началу 1990-х гг., ген идентифицирован в 1995 г. Ген содержит 19 экзонов, описаны 47 мутаций, большинство миссенс- и нонсенс-мутации; частых мутаций нет. Церулоплазмин играет важнейшую роль в мобилизации железа, и нарушение его функций ведет к накоплению железа в тканях. В отличие от других ННЖМ, при ацерулоплазминемии железо накапливается не только в головном мозге, но и во внутренних органах: печени (особенно), поджелудочной железе и др. Соответственно, есть биохимические признаки: церулоплазмин в сыворотке обычно отсутствует, содержание меди и железа снижено, а уровень ферритина в разной степени повышен [55]. Болезнь встречается повсеместно без регионального накопления, начинается во взрослом возрасте, чаще в 30–50 лет. А. McNeill и соавт. [55] обобщили 33 наблюдения: средний возраст больных при установлении диагноза составил 51 год с разбросом от 16 до 72 лет. Типичны когнитивные нарушения, атаксия, дизартрия, а гиперкинезы, среди которых преобладают орофациальная дискинезия и блефароспазм, относительно менее характерны. Несмотря на прогрессирующее течение, самостоятельная ходьба долго сохраняется. В большинстве случаев развивается ПДС. Многие больные страдают сахарным диабетом, что может служить диагностической подсказкой [58]. Описаны больные с гетерозиготностью по мутациям *СР*: у 3 сибсов болезнь проявлялась атаксией, в одном несемейном случае — постуральным тремором, в другом — хореоатетозом [55], вместе с тем, клинические проявления у облигатных гетерозигот (родителей и других родственников больных гомозигот) не зарегистрированы. При МРТ мозга очаги накопления железа обнаруживаются не только в базальных ганглиях, но и в таламусе, зубчатых ядрах, коре больших полушарий и мозжечка, а также в печени и поджелудочной железе. При этом соматической патологии, помимо нетяжелой анемии, нет.

FAHN (ННЖМ, связанная с геном FA2H), OMIM 612319, выделена в 2010 г. в итальянской и албанской инбредных семьях [46]: установлена связь с геном *FA2H*, кодирующим гидроксилазу-2 жирных кислот. FAHN (*FA2H*-Associated Neurodegeneration) является редкой ННЖМ, описано менее 30 больных разной этнической принадлежности: кроме вышеуказанных — нескольких арабских, пакистанских, новой итальянской [29]; число больных в этих многодетных семьях — от 2 до 7 [45]. Обычно болезнь начинается в детстве с нарушений походки вследствие дистонии и/или спастичности в ногах, затем появляются и прогрессируют дизартрия, атаксия, дистония, спастический тетрапарез, деменция, АЗН со снижением зрения; характерен страбизм, возможна эпилепсия. У 25 больных возраст начала колебался от 3 до 11 лет, спастичность была у всех, дистония, атаксия и АЗН — у большинства, эпилепсия у трети,

деменция примерно у 2/3 (но не все имели достаточный срок болезни). На фоне прогрессирования возможны периоды относительной стабильности. Клиническая картина сходна с детской (но не младенческой) ННЖМ-2. Продолжительность жизни варьирует, смерть чаще наступает на 3–4-м десятилетиях. Все описанные до последнего времени семьи были инбредными, а больные — гомозиготами по мутациям *FA2H*. В 2012 г. описан первый больной из неинбредной семьи — компаунд-гетерозигота по двум мутациям [67]; у 10-летнего мальчика, кроме прогрессирующей спастической параплегии, атаксии и деменции, имелась аксональная нейропатия (ранее не описанный признак). МРТ при FAHN помимо очагового накопления железа в бледном шаре (без «глаза тигра») и в меньшей степени в черной субстанции характеризуется нарастающими атрофией ствола и мозжечка, изменениями белого вещества; частая, диагностически важная особенность — истончение мозолистого тела.

Ген *FA2H* ответствен за два других фенотипа: лейкодистрофию с дистонией и спастическим парапарезом и наследственную спастическую параплегию, тип 35 (SPG35) с сопутствующей дистонией. Обе формы описаны в 2008 г. [21, 25] — раньше, чем FAHN. Это еще один пример аллельной серии. Обе болезни имеют аутосомно-рецессивное наследование и начинаются в детстве. При SPG35 особенно выражен нижний спастический парапарез, при лейкодистрофии в картине МРТ преобладает поражение белого вещества, но три формы, как видно даже из названий, в значительной мере перекрываются [29, 45, 67, 73]. В гене *FA2H* описано 12 различных мутаций, включая крупные делеции и дупликации [41, 45]. Гено-фенотипические корреляции не выявлены.

Болезнь Куфор–Ракеб (Kufor-Rakeb, паркинсонизм 9), OMIM 606693 — еще одна редкая аутосомно-рецессивная ННЖМ, клинически описанная в 1994 г. у 5 сибсов в инбредной семье из Иордании (названа по месту проживания семьи). Ген *ATP13A2* идентифицировали в 2006 г. при обследовании большой чилийской семьи [69]. В дальнейшем были описаны семьи в разных популяциях, чаще инбредных: бразильской, японской, пакистанской, афганской, эскимосской, индийской, китайской, итальянских, бельгийской и др. [26, 50, 71, 74]. Ген *ATP13A2*, кодирующий одну из лизосомных АТФ-аз, содержит 29 экзонов; описано около 30 мутаций, более половины — миссенс- и нонсенс-мутации; частых мутаций нет [41]. Ведущим в клинической картине является ювенильный паркинсонизм. Типичный возраст начала — 14–15 лет с «разбросом» 10–22 года, препараты Л-ДОФА эффективны, но рано появляются лекарственные дискинезии. Характерен пирамидный синдром, нередко глазодвигательные расстройства: вертикальный офтальмопарез, замедление саккад, окулогирные кризы. Почти всегда развиваются когнитивные нарушения, иногда выраженная деменция; возможны психические расстройства (галлюцинации и др.) [22, 50, 69, 74]. Необычна ситуация в итальянской семье: взрослый пробанд с гомозиготностью по мутации *ATP13A2* был болен с 10 лет, а у брата с тем же генотипом при обследовании в 31 год неврологические симптомы отсутствовали [71]. При МРТ находят очаги отложения железа в скорлупе и хвостатом ядре, но у отдельных больных они отсутствуют [11, 22]; неспецифические изменения — умеренная диффузная атрофия коры больших полушарий и мозжечка.

Умерший больной из бельгийской семьи с 4 больными сибсами — гомозиготами по мутации *ATP13A2* — имел типич-

ную патоморфологическую картину нейронального цероид-липофусциноза [8]. Связь мутаций *ATP13A2* с поздним нейрональным цероид-липофусцинозом показана и на экспериментальной модели у тибетских терьеров [62]. Других данных о патоморфологии синдрома Куфор-Ракеб нет.

Интерес исследователей привлекают больные — гетерозиготы по разным мутациям *ATP13A2*, известно около 10 таких случаев [22, 28, 50, 52]. Доминантное наследование в этих семьях не прослеживается, большинство случаев отличается более поздним началом — в 20–40 лет и менее тяжелым течением. Описан лишь один случай гетерозиготности с очень ранним началом и тяжелым течением: у мальчика-литовца, заболевшего в 5 лет (!); при обследовании в 6 лет найдена одна мутация, унаследованная от здорового отца [28]. Авторы не исключают атипичный характер аллельной мутации, не обнаруженной проведенным анализом. Случаи с гетерозиготностью расценивают по-разному: возможно, гетерозиготное носительство мутаций или полиморфизмов гена *ATP13A2* предрасполагает к «обычному» многофакторному раннему паркинсонизму.

Болезнь Вудхауса—Сакати, OMIM 241080 — редкая аутосомно-рецессивная ННЖМ с вовлечением других органов: помимо экстрапирамидных симптомов она включает умственную отсталость, гипогонадизм, сахарный диабет, глухоту и алопецию. Болезнь описана N. Woodhouse и N. Sakati в 1983 г. в нескольких инбредных арабских семьях. В 2008 г. в тех же семьях идентифицирован ген *DCAF17* (другое название *C2orf37*): найдена общая мутация, накопление которой связано с эффектом основателя [4]. После этого появились молекулярно верифицированные случаи в семьях разного происхождения (других арабских, турецкой, итальянских, индийской, сербской) и с разными мутациями [5, 7, 44, 72, 81]. В целом с 2008 г. описано около 25 семей, более 50 больных. Ген с невыясненной функцией содержит 14 экзонов, описано 9 мутаций: 3 мутации сайтов сплайсинга, 3 — небольшие делеции и вставки и 3 нонсенс-мутации [5].

Клиническая картина вариабельна. Типична умственная отсталость с раннего детства, но возможно нормальное раннее умственное развитие с последующим регрессом. Другие симптомы присоединяются в подростковом или молодом возрасте. Характерны дистонические и хореоформные гиперкинезы конечностей, частый симптом — дизартрия [72]. Интеллект снижен, но психические расстройства редки. Глухота носит нейросенсорный характер. Кроме алопеции, возможна ранняя адонтия [81], оба внешних признака важны в дифференциальной диагностике; у части больных есть черты лицевого дисморфогенеза [62]. В двух инбредных семьях из Омана с 7 больными описан более мягкий фенотип — без экстрапирамидных симптомов и сахарного диабета [7]. МРТ демонстрирует накопление железа в бледном шаре и других базальных ганглиях, а также, как правило, поражение белого вещества.

Лечение ННЖМ имеет ограниченные возможности [24, 72, 90]. Как видно из описаний отдельных форм, препараты Л-ДОФА дают эффект лишь в части случаев, причем он бывает непродолжительным либо рано возникают осложнения; при фокальной дистонии используют ботулотоксин, при выраженной спастичности и дистонии — баклофен внутрь или интратекально и другие антиспастические

препараты; есть опыт глубокой электростимуляции бледного шара (в основном при ННЖМ-1 с преобладанием гиперкинезов) [84, 90]; при требующих коррекции расстройствах психики назначают психотропные препараты. Надежды на лечение комплексами (хелатами) железа при ННЖМ пока не нашли убедительного подкрепления, хотя их считают перспективными [37, 42, 90]. По данным испытания деферипрона (пероральный аналог дефероксамина) при ННЖМ-1, содержание железа в бледном шаре снизилось в среднем на 30%, но значимого клинического эффекта не было [72, 90]; однако назначение комплексных препаратов обоснованным в комбинации с пероральными препаратами (деферипрона и других) при ацерулоплазминеми, особенно на ранних стадиях [55], но из-за редкости болезни контролируемые испытания не проводились.

Медико-генетическое консультирование при ННЖМ проводится по общепринятым принципам. При ранних аутосомно-рецессивных формах, подтвержденных анализом ДНК, возможна пренатальная и пренатальная ДНК-диагностика для sibсов больных. Установленный диагноз поздней аутосомно-рецессивной ННЖМ позволяет дать благоприятный генетический прогноз для детей больных (обычно уже родившихся). При ННЖМ-3 возможна дородовая и доклиническая ДНК-диагностика у потомства больных. При ННЖМ-5 больные не оставляют потомства из-за тяжести болезни, риск для членов семьи не повышен.

Заключение. Несмотря на быстрый прогресс в идентификации генов ННЖМ, значительная часть случаев остается нерасшифрованной [3, 27, 35, 38, 65, 78], что имеет место и в нашей научно-практической работе [1]. В международном регистре доля таких случаев составила почти 40%. Механизмы действия генов, ответственных за ННЖМ, активно изучаются, тем более, что это может пролить свет на патогенез и подходы к терапии ряда частых нейродегенераций. Роль железа в нейродегенеративных процессах недостаточно изучена, но известно его участие в патогенезе паркинсонизма, болезни Альцгеймера, болезни Фридрейха, дентаторубропаллидолюйсовской дегенерации и др.

Большинство генов ННЖМ не связаны прямо с обменом железа, за исключением генов *FTL* и *CP*, ответственных за очень малую долю случаев. Они имеют разные функции: ген *PANK2* обеспечивает первый этап в регуляции синтеза коэнзима А, ген *PLA2G6* кодирует белок, участвующий в запуске синтеза свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, ген *ATP13A2* кодирует лизосомную АТФ-азу, ген *FA2H* тоже участвует в метаболизме липидов и керамидов. Каким образом мутации этих разных генов ведут к локальному накоплению железа, пока не выяснено. Одна из теорий — митохондриальная дисфункция: гены *PANK2*, *PLA2G6*, *C19orf12*, *FTL* кодируют митохондриальные белки [42, 51, 73]. Митохондриальная локализация этих белков, иммуногистоморфологические данные (тельца Леви и другие маркеры идиопатического паркинсонизма при ННЖМ-2, ННЖМ-4, болезни Куфор-Ракеб) и клиническая картина паркинсонизма при ряде ННЖМ указывают на общие патогенетические звенья с частыми нейродегенерациями (паркинсонизмом, болезнью Альцгеймера) [51], что может помочь в разработке новых подходов к лечению.

Список литературы

1. Захарова Е.Ю., Руденская Г.Е. Новая форма наследственной дегенерации с накоплением железа в мозге: клинические и молекулярно-генетические характеристики. Журн. неврол. психиатр. им. С.С.Корсакова (в печати).
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Поляков А.В. Наследственные болезни нервной системы с двигательными расстройствами: «новые» формы, редкие фенотипы, молекулярная диагностика. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Рук-во для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 286–294.
3. Aggarwal A., Schneider S., Houlden H. et al. Indian-subcontinent NBIA: unusual phenotypes, novel PANK2 mutations, and undetermined genetic forms. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1424–1431.
4. Alazami A., Al-Saif A., Al-Semari A. et al. Mutations in C2orf37, encoding a nucleolar protein, cause hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, and extrapyramidal syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83: 684–691.
5. Alazami A., Schneider S., Bonneau D. et al. C2orf37 mutational spectrum in Woodhouse-Sakati syndrome patients. *Clin. Genet.* 2010; 78: 585–590.
6. Antonini A., Goldwurm S., Benti R. et al. Genetic, clinical, and imaging characterization of one patient with late-onset, slowly progressive, pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov. Disord.* 2006; 21: 417–418.
7. Ben-Omran T., Ali R., Almureikhi M. et al. Phenotypic heterogeneity in Woodhouse-Sakati syndrome: two new families with a mutation in the C2orf37 gene. *Am. J. Med. Genet.* 2011; 155A: 2647–2653.
8. Bras J., Verloes A., Schneider S. et al. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum. Molec. Genet.* 2012; 12: 2646–2650.
9. Chang M., Hung W., Liao Y. et al. Eye of the tiger-like MRI in parkinsonian variant of multiple system atrophy. *J. Neural Transmis.* 2009; 116: 861–866.
10. Chiapparini L., Savoiardo M., D'Arrigo S. et al. The “eye-of-the-tiger” sign may be absent in the early stages of classic pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Neuropediatrics* 2011; 42: 159–162.
11. Chien H., Bonifani V., Barbosa E. ATP13A2-related neurodegeneration (PARK9) without evidence of brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1364–1365.
12. Ching K., Westaway S., Gitschier J. et al. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002; 58: 1673–1674.
13. Chinnery P. Neuroferritinopathy. *GeneReviews*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1141>.
14. Chinnery P., Crompton D., Birchall D. et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460insA mutation. *Brain* 2007; 130: 110–119.
15. Chung S., Lee J., Lee M. et al. Focal hand dystonia in a patient with PANK2 mutations. *Mov. Disord.* 2008; 23: 466–468.
16. Curtis A., Fey C., Morris C. et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat. Genet.* 2001; 28: 350–354.
17. del Valle-López P., Pérez-García R., Sanguino-Andrés R., González-Pablos E. Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms. *Actas Esp. Psiquiat.* 2011; 39: 260–262.
18. Deschauer M., Gaul C., Behrmann C. et al. C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 2012; 259: 2434–2439.
19. Dezfouli M., Alavi A., Rohani M. et al. PANK2 and C19orf12 mutations are common causes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2013; 28: 228–232.
20. Diaz N. Late Onset Atypical Pantothenate-Kinase-Associated Neurodegeneration. *Case Rep. Neurol. Med.* 2013; 2013: 860201.
21. Dick K., Al-Mjeni R., Baskir W. et al. A novel locus for an autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG35) maps to 16q21-q23. *Neurology* 2008; 71: 248–252.
22. Di Fonzo A., Chien H., Socal M. et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1557–1562.
23. Dogu O., Krebs C., Kaleagasi H. et al. Rapid disease progression in adult-onset mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Clin. Genet.* 2012; Dec 20. doi: 10.1111/cge.12079 [Epub ahead of print].
24. Dusek P., Schneider S. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25: 499–506.
25. Edvardson S., Hama H., Shaag A. et al. Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leukodystrophy with spastic paraparesis and dystonia. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83: 643–648.
26. Eiberg H., Hansen L., Korbo L. et al. Novel mutation in ATP13A2 widens the spectrum of Kufor-Rakeb syndrome (PARK9). *Clin. Genet.* 2012; 82: 256–263.
27. Fekete R. Late Onset Neurodegeneration with Brain-Iron Accumulation Presenting as Parkinsonism. *Case Rep. Neurol. Med.* 2012; 387095.
28. Fong C., Rolfs A., Schwarzbraun T. et al. Juvenile parkinsonism associated with heterozygous frameshift ATP13A2 gene mutation. *Eur. J. Paediat. Neurol.* 2011; 15: 271–275.
29. Garone C., Pippucci T., Cordelli D. et al. FA2H-related disorders: a novel c.270+3A>T splice-site mutation leads to a complex neurodegenerative phenotype. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011; 53: 958–961.
30. Gregory A., Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. *GeneReviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>
31. Gregory A., Westaway S., Holm I. et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase (2). *Neurology* 2008; 71: 1402–1409.
32. Gui Y.X., Xu Z.P., Wen-Lu et al. Four novel rare mutations of PLA2G6 in Chinese population with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 21–26.
33. Haack T., Hogarth P., Kruer M. 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: 1144–1149.
34. Hartig M., Hörtnagel K., Garavaglia B. et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 248–256.
35. 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. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 89: 543–550.
36. Hayflick S., Kruer M., Gregory A. et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 2013; 136: 1708–1717.
37. Hider R., Roy S., Ma Y. et al. The potential application of iron chelators for the treatment of neurodegenerative diseases. *Metallomics* 2011; 3: 239–249.
38. Hogarth P., Gregory A., Kruer M. et al. New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013; 80: 268–275.
39. Horvath R., Holnski-Feder E., Neeve V. et al. A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy, and peripheral neuropathy. *Mov. Disord.* 2012; 27: 789–793.
40. Houlden H., Lincoln S., Farrer M. et al. Compound heterozygous PANK2 mutations confirm HARP and Hallervorden-Spatz syndromes are allelic. *Neurology* 2003; 61: 1423–1426.
41. Human Gene Mutation Database (HGMD) <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>
42. Keogh M., Chinnery P. Current concepts and controversies in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 51–56.
43. Keogh M., Jonas P., Coulthard A. et al. Neuroferritinopathy: a new inborn error of iron metabolism. *Neurogenetics* 2012; 13: 93–96.

44. Kojovic M., Pareés I., Lampreia T. et al. The syndrome of deafness-dystonia: Clinical and genetic heterogeneity. *Mov. Disord.* 2013; 28: 795–803.
45. Kruer M., Gregory A., Haflick S. Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration. *GeneReviews* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56080>
46. Kruer M., Paisán-Ruiz C., Boddaert N. et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann. Neurol.* 2010; 68: 611–618.
47. Kubota A., Hida A., Ichikawa Y. et al. A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy. Description of clinical features and implications for genotype-phenotype correlations. *Mov. Disord.* 2008; 24: 441–445.
48. Kumar N., Boes C., Babovic-Vuksanovic D., Boeve B. The “Eye-of-the-Tiger” sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 292–293.
49. Kurian M., Morgan N., McPherson L. et al. Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN). *Neurology* 2008; 70: 623–629.
50. Lai H., Lin C., Wu R. Early-onset autosomal-recessive parkinsonian-pyramidal syndrome. *Acta Neurol. Taiwan* 2012; 21: 99–107.
51. Leoni V., Strittmatter L., Zorzi G. et al. Metabolic consequences of mitochondrial coenzyme A deficiency in patients with PANK2 mutations. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 105: 463–471.
52. Lin C., Tan E., Chen M. et al. Novel ATP13A2 variant associated with Parkinson disease in Taiwan and Singapore. *Neurology* 2008; 71: 1727–1732.
53. Lu C., Lai S., Wu R. et al. PLA2G6 mutations in PARK14-linked young-onset parkinsonism and sporadic Parkinson's disease. *Am. J. Med. Genet.* 2012; 159B: 183–191.
54. Mak C., Sheng B., Lee H. et al. Young-onset parkinsonism in a Hong Kong Chinese man with adult-onset Hallervorden-Spatz syndrome. *Int. J. Neurosci.* 2011; 121: 224–227.
55. McNeill A., Pandolfo M., Kuhn J. et al. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur. Neurol.* 2008; 60: 200–205.
56. Morgan N., Westaway S., Morton J. et al. PLA2G6, encoding a phospholipase, A2 is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat. Genet.* 2006; 38: 752–754.
57. Nicholas A., Earnst K., Marson D. Atypical Hallervorden-Spatz disease with preserved cognition and obsessional and compulsions. *Mov. Disord.* 2005; 20: 880–886.
58. Ogimoto M., Anzai A., Takenoshita H. et al. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. *Intern. Med.* 2011; 50: 1415–1418.
59. Ohta E. Clinical feature of neuroferritinopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52: 951–954.
60. Ondo W., Adam O., Jankovic J., Chinnery P. Dramatic response of facial stereotypic/tic to tetrabenazine in the first reported cases of neuroferritinopathy in the United States. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2470–2472.
61. Oner O., Oner P., Deda G. et al. Psychotic disorder in a case with Hallervorden-Spatz disease. *Acta Psychiatr. Scand.* 2003; 108: 394–397.
62. On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
63. Paisán-Ruiz C., Bhatia K., Li A. et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 19–23.
64. Panteghini C., Zorzi G., Venco P. et al. C19orf12 and FA2H mutations are rare in Italian patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 75–81.
65. Patil P., Manakshe G., Mahajan D. et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation – late-onset slowly progressive variant. *J. Assoc. Physicians India* 2011; 59: 319–321.
66. Pellecchia M., Valente E., Cif L. et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2005; 64: 1810–1812.
67. Pierson T., Simeonov D., Sinkin M. et al. Exome sequencing and SNP analysis detect novel compound heterozygosity in fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20: 476–479.
68. Pratini N., Sweeters N., Vichinsky E., Neufeld J. Treatment of classic pantothenate kinase-associated neurodegeneration with deferiprone and intrathecal baclofen. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2013; Jan 30 [Epub ahead of print].
69. Ramirez A., Heimbach A., Grundemann J. et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat. Genet.* 2006; 38: 1184–1191.
70. Saito H., Nishimura T., Muramatsu K. et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat. Genet.* 2013; 45: 445–449.
71. Santoro L., Breedveld G., Manganelli F. et al. Novel ATP13A2 (PARK9) homozygous mutations in a family with marked intrafamilial variability. *Neurogenetics* 2011; 12: 33–39.
72. Schneider S., Bhatia K. Dystonia in the Woodhouse–Sakati syndrome: A new family and literature review. *Mov. Disord.* 2008; 23: 592–596.
73. Schneider S., Bhatia K. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 57–66.
74. Schneider S., Paisán-Ruiz C., Quinn N. et al. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2010; 25: 979–984.
75. Schottmann G., Stenzel W., Lützkendorf S. et al. A novel frameshift mutation of C19ORF12 causes NBIA4 with cerebellar atrophy and manifests with severe peripheral motor axonal neuropathy. *Clin. Genet.* 2013; Mar 25 [Epub ahead of print].
76. Schulte E., Claussen M., Jochim A. et al. Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration: A novel variant of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov. Disord.* 2013; 28: 224–227.
77. Seo J., Song S., Lee P. A Novel PANK2 Mutation in a patient with atypical pantothenate-kinase-associated neurodegeneration presenting with adult-onset parkinsonism. *J. Clin. Neurol.* 2009; 5: 192–194.
78. Shah S., Mehta H., Fekete R. Late-onset neurodegeneration with brain iron accumulation with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Case Rep. Neurol.* 2012; 4: 216–223.
79. Shi C., Tang B., Wang L. et al. PLA2G6 gene mutation in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology* 2011; 77: 75–81.
80. Sina F., Shojaei S., Elahi E., Paisán-Ruiz C. R632W mutation in PLA2G6 segregates with dystonia-parkinsonism in a consanguineous Iranian family. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 101–114.
81. Steindl K., Alazami A., Bhatia K. et al. A novel C2orf37 mutation causes the first Italian cases of Woodhouse Sakati syndrome. *Clin. Genet.* 2010; 78: 594–597.
82. Strecker K., Hesse S., Wegner F. et al. Eye of the tiger sign in multiple system atrophy. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: e1–e2.
83. Thomas M., Hayflick S., Jankovic J. Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov. Disord.* 2004; 19: 36–42.
84. Timmermann L., Pauls K., Wieland K. et al. Degeneration with brain iron accumulation. *Brain* 2010; 133: 701–712.
85. Vasconcelos O., Harter D., Duffy C. et al. Adult Hallervorden-Spatz simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 118–122.
86. Yoon W., Lee W., Shin H. et al. Novel PANK2 mutations in Korean patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration presenting unilateral dystonic tremor. *Mov. Disord.* 2010; 25: 245–247.
87. Yoshino H., Tomiyama N., Tachibana N. et al. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology* 2010; 75: 1356–1361.
88. Young-Kyung Sunwoo, Jeong-Seop Lee, Won-Hyoung Kim et al. Psychiatric disorder in two siblings with Hallervorden-Spatz disease. *Psychiatry Investig.* 2009; 6: 226–229.
89. Zeidman L., Pandey D. Declining use of the Hallervorden-Spatz disease eponym in the last two decades. *J. Child Neurol.* 2012; 27: 1310–1315.
90. Zorzi G., Zibordi F., Chapparini L., Nardocci N. Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012; 19: 82–86.

Neurodegeneration with brain iron accumulation

G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova

Research Center Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: neurodegeneration with brain iron accumulation, genetic heterogeneity, DNA testing, MRI, basal ganglia, extrapyramidal disorders

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a clinically and genetically heterogeneous group of hereditary (predominantly autosomal recessive) progressive disorders of the CNS with a common feature of iron accumulation in basal ganglia and characteristic MRI image. By now, nine genes responsible for dif-

ferent NBIA are known, and some of these genes cause the development of several allelic phenotypes. In the review, current data on NBIA clinical and molecular genetic aspects, particularly on recently discovered forms and atypical clinical variants, are summarized.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна — докт. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консульт. отд. ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН. 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1; e-mail: rudenskaya@med-gen.ru;

Захарова Е.Ю. — зав. лаб. наследственных болезней обмена веществ.