Ключевые слова: пантотенат киназа-ассоциированная нейродегенерация, болезнь Галлервордена–Шпатца, головной мозг, нейродегенерации с накоплением железа в мозге.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 715-722

Пантотенат киназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена–Шпатца): клинические аспекты, диагностика, лечение (обзор литературы и собственные данные)

Ю. Г. Антипкин, Л. Г. Кириллова, А. А. Мирошников, А. А. Юзва, Л. Ю. Силаева, О. В. Берегела, Л. А. Мироняк

Цель работы – проанализировать данные современной научной литературы по этиологии, патогенезу, подходах к диагностике и лечению редкого орфанного заболевания – пантотенат киназа-ассоциированной нейродегенерации и описать клинический случай этого заболевания.

Пантотенат киназа-ассоциированная нейродегенерация (PKAN) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное расстройство, вызванное мутациями в гене PANK2, который расположен в хромосомном локусе 20p13-p12.3. Представлен обзор научной литературы и собственный случай постановки диагноза и лечения 8-летней девочки с пантотенат киназа-ассоциированной нейродегенерацией, страдавшей прогрессирующим поражением двигательных функций.

Среди доминантных клинических проявлений заболевания – нарастающее экстрапирамидное двигательное расстройство, или так называемая «дистоническая буря», которая может варьировать от тяжёлого сенсомоторного двигательного дефицита у новорожденных и детей раннего возраста до легкого паркинсонизма у взрослых. Особого внимания заслуживают МРТ-признаки, а именно специфические изменения в Т2-взвешенном режиме, который показывает типичные участки гиперинтенсивного сигнала в бледных шарах, окружённые каймой гипоинтенсивного сигнала («глаз тигра»). Именно данные нейровизуализации с большой вероятностью позволяют предположить правильный диагноз, сократив время и затраты на проведение дополнительных обследований. Патогенетического лечения этого заболевания нет. Описаны основные направления доступной симптоматической медикаментозной терапии. Сегодня проводят клинические испытания препаратов из группы детоксицирующих средств, снижающих уровень железа в организме (хелатирование), и хирургических методов лечения.

Выводы. Представленное клиническое наблюдение подтверждает сложность диагностического поиска при орфанных заболеваниях нервной системы. В диагностике пантотенат киназа-ассоциированной нейродегенерации ключевое место принадлежит данным нейровизуализации и молекулярно-генетического обследования.

Хвороби накопичення вже давно зайняли свою нішу у структурі спадкової патології нервової системи в дітей. Завдяки розвитку та збільшенню доступності методів нейровізуалізації та генетичної діагностики час до встановлення правильного діагнозу в багатьох випадках істотно скоротився. Але деякі спеціалісти надмірно покладаються на додаткові методи обстеження, забуваючи, що неврологічний огляд пацієнта та детальний збір анамнезу здебільшого дають змогу припустити правильний попередній діагноз. У випадку спадково-дегенеративних захворювань точна та швидка діагностика особливо важлива, оскільки дає змогу призначити терапію та уповільнити прогресування хвороби. Для деяких хвороб цієї групи доступна замісна чи патогенетична терапія, але здебільшого лікарі мають змогу застосувати тільки симптоматичну або паліативну допомогу [1].

Чимала група спадково-дегенеративних захворювань – нейродегенерації з накопиченням заліза в мозку (neurodegeneration with brain iron accumulation – NBIA). Це гетерогенна група спадкових розладів, що характеризуються екстрапірамідними розладами рухів та аномальним накопиченням заліза у глибоких базальних ядрах мозку (частіше у блідій кулі та чорній субстанції). Клінічні прояви розладів цієї групи включають прогресування дистонії та дизартрії, спастичність, паркінсонізм, нейропсихічні розлади, зниження когнітивних функцій, атрофію зорових нервів або дегенерацію сітківки. Частим проявом є також загальна атрофія мозку та мозочка. Чітких даних про поширення цієї рідкісної патології немає. Приблизні цифри варіюють у різних джерелах і становлять менше ніж 1/1000000 [2,3].

Нині відомі понад 12 підтипів NBIA, але найпоширенішою та найважливішою у практичному аспекті є пантотенат кіназа-асоційована нейродегенерація (PKAN) [3,5]. Кожна нозологічна форма NBIA пов'язана з окремою мутацією, має власні особливості клінічної картини, але екстрапірамідні рухові розлади залишаються провідною ознакою захворювань цієї групи.

Раніше ця група захворювань мала назву «хвороба Галлервордена–Шпатца» на честь двох німецьких патологів, які вперше описали екстрапірамідний розлад, що прогресує та пов'язаний із патологічним накопиченням заліза у блідій кулі та чорній субстанції. У 2003 р. запропонований термін NBIA, щоб відокремитися від пам'яті про злочини, вчинені нацистськими вченими під час Другої світової війни [4,5]. Відомо, що Юліус Галлерворден брав участь у нацистській програмі «евтаназії» Т-4, яка здійснювалася в Науково-дослідному інституті психіатрії в Мюнхені. Програма умертвіння «Т-4» («Акція Тірґартенштрассе 4») – офіційна назва євгенічної програми німецьких нацистів зі стерилізації, а надалі й фізичного знищення осіб із психічними розладами, інтелектуальним дефіцитом і спадковими захворюваннями. В інституті в Мюнхені Юліус Галлерворден, використовуючи препарати головного мозку жертв програми Т-4, вивчав причини атрофії мозочка, розсіяного склерозу, хореї Гантінґтона. Також Галлерворден особисто був присутній при знищенні деяких жертв і самостійно вилучав головний мозок після «евтаназії».

Нейродегенерацію з відкладенням заліза в мозку Юліус Галлерворден і Уґо Шпатц уперше описали у 1922 р. На відкриття нового нейродегенеративного захворювання їх наштовхнув випадок родини, в якій відразу в п'ятьох сестер виявилися ознаки деменції та дизартрії. Після смерті сестер під час розтинів патологи виявили коричневі плями в блідій кулі та чорній субстанції. Цими загадковими плямами виявилися відкладення заліза.

У 2001 р. відкрито перший ген NBIA. Цей ген викликає найпоширенішу форму NBIA – пантотенат кіназа-

асоційовану нейродегенерацію (PKAN). У 2006 р. описано мутації гена фосфоліпази А2 (PLA2G6), що викликають PLA2G6-асоційовану нейродегенерацію, або PLAN. До PLA2G6-асоційованих розладів належить також дитяча нейроаксональна дистрофія (INAD) й атипова нейроаксональна дистрофія (NAD). У 2011 р. відкрито ген C19orf12, мутації в якому відповідальні за нейродегенерацію, пов'язану з білком мембран мітохондрій (MPAN). У 2012 р. описано нейродегенерацію, пов'язану з білком-пропелером (BPAN), що спричиняється мутаціями гена WDR45, розташованого у Х-хромосомі [3].

У цій публікації увага сфокусована на одній із найпоширеніших форм NBIA – пантотенат кіназа-асоційованій нейродегенерації (PKAN).

Мета роботи

Проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо етіології, патогенезу, підходів до діагностики та лікування рідкісного орфанного захворювання – пантотенат кіназа-асоційованої нейродегенерації та описати клінічний випадок цього захворювання.

Етіологія та патогенез. Пантотенат кіназа-асоційована нейродегенерація – спадковий аутосомно-рецесивний розлад, що викликаний мутаціями в гені PANK2. Ген розташований у хромосомному локусі 20p13-p12.3. Мутації можуть виявлятися в усіх 7 екзонах гена. Нині описали майже 130 видів мутацій, переважають міссенс- та нонсенс-мутації. Виявили також маленькі та великі делеції, дуплікації, мутації сайтів сплайсингу. Зазвичай вони успадковуються аутосомно-рецесивним шляхом, але у фаховій літературі наведені також випадки набутих мутацій [4,6].

Мутації гена PANK2 призводять до дефіциту ферменту пантотенат-кінази, що викликає порушення фосфорилювання вітаміну В5 (пантотенату), необхідного для виробництва коферменту А у клітинах. Продукт фосфорилювання пантотенату з'єднується з цистеїном. Як наслідок дефіциту пантотенат-кінази відбувається накопичення цистеїну та цистеїн-умісних сполук у базальних гангліях. Це спричиняє хелатування заліза у блідих кулях та інших базальних гангліях, у здорових осіб його вміст у цих структурах у нормі підвищений. Відбувається швидке самоокиснення цистеїну за наявності заліза з наступним продукуванням вільних радикалів і розвитком дисфункції мітохондрій, погіршенням вироблення енергії, порушенням біосинтезу та заміщенням фосфоліпідів у клітинних мембранах, виявляють підвищений окислювальний стрес. Унаслідок цих процесів відбувається зменшення розмірів цих ядер і генералізована атрофія паренхіми мозку на пізніх стадіях захворювання [4,5].

Під час мікроскопічного дослідження мозку пацієнтів, які померли від PKAN, виявляють виражену нейроаксональну та мієлінову дегенерацію. Убіквітинові сфероїди (набряклі аксони з вакуолізованою цитоплазмою, інактивованою прикріпленням убиквітину) найчастіше визначають у паллідонігральній системі та корі головного мозку. Гістологічне дослідження показує накопичення залізовмісних пігментів, передусім нейромеланіну та цероїдного ліпофусцину в білій кулі та чорній субстанції [7].

Клінічна картина. Для всієї групи нейродегенерацій із накопиченням заліза в мозку характерна домінантна клінічна ознака – екстрапірамідний руховий розлад, що наростає, або так звана «дистонічна буря», яка може варіювати від тяжкого сенсомоторного рухового дефіциту в немовлят і дітей раннього віку до легкого паркінсонізму в дорослих.

Розрізняють ранню пантотенат кіназа-асоційовану нейродегенерацію, «класичну», яка швидко прогресує, та «атипову», що прогресує повільніше та має пізній початок [9].

Початок у перші два десятиліття життя характерний для класичної форми PKAN. Зазвичай перші прояви в дітей спостерігають до 6 років як зміни ходи з частими падіннями, що іноді супроводжуються легкою затримкою розвитку до початку захворювання. Надалі відбувається швидке прогресування симптомів: паркінсонізм, дистонія, когнітивний дефіцит або деменція, дизартрія, спастичність, атрофія зорових нервів і пігментна ретинопатія.

У разі атипової форми початок захворювання пізніший, ніж при класичній, його можуть вчасно не розпізнавати в дорослих. Прогресування захворювання повільніше. Провідні симптоми в дебюті – порушення мовлення (заїкання, дисфонія) або нейропсихіатричні порушення (обсесивно-компульсивний або тикозний розлад, депресія та шизофреноподібні психози).

Прогресування клінічних ознак при класичній формі призводить до втрати самостійного пересування протягом 5–10 років від дебюту; при атиповій формі – через 20–40 років від початку захворювання. Клінічна картина пантотенат кіназа-асоційованої нейродегенерації має низку особливостей [4,5,8]:

1. Прояви екстрапірамідної дисфункції, що включають одне або кілька неврологічних порушень: дистонія, ригідність, хореоатетоз, паркінсонізм. Дистонічного ураження здебільшого зазнають нижні кінцівки, часто ураження несиметричне, незважаючи на одночасне двобічне ураження мозкових структур;

2. При спробі підняти пацієнта з'являється виражений опістотонус, що є важливою діагностичною ознакою;

3. Ураження кортикоспінальних трактів, що проявляється спастичністю, гіперрефлексією, наявністю патологічних рефлексів і клонусів кінцівок;

4. Пігментна ретинопатія та/або атрофія зорового нерва. Пігментну дегенерацію сітківки визначають у 2/3 пацієнтів із класичним PKAN. Ретинопатія виникає на початку захворювання, хоча її часто не розпізнають до електроретинограми (ЕРГ) і тестування полів зору. Дегенерація сітківки має перебіг із появою нікталопії (нічної сліпоти), що супроводжується прогресивною втратою периферичних полів зору, а іноді й кінцевою сліпотою. В осіб із нормальними результатами офтальмологічного обстеження на час встановлення діагнозу ретинопатія зазвичай надалі не розвивається. Офтальмологічні прояви можуть включати порушення конвергенції, сакадичні рухи очей, зокрема вертикальні гіперметричні сакади та квадратні осциляції (square wave jerks);

5. Когнітивні порушення – частина симптомокомплексу PKAN, але тестуванню когнітивних функцій заважають тяжкі рухові та мовленнєві порушення. Тому для визначення когнітивного дефіциту в осіб із цією мутацією необхідне використання спеціальних шкал, а також консультація та тестування у спеціаліста – дитячого психолога;

6. Епілептичні напади не є типовим явищем при PKAN і трапляються рідко.

Діагностика. Діагноз PKAN можна припустити в дітей з ураженням екстрапірамідної системи, що прогресує, в поєднанні з когнітивними порушеннями та розладами зору.

Підтвердження діагнозу можливе за допомогою магнітно-резонасної томографії в Т2-зваженому режимі, яка виявляє типові ділянки гіперінтенсивного сигналу в блідих кулях, що оточені каймою гіпоінтенсивного сигналу («око тигра»). Режим T2W показує гіпоінтенсивність сигналу в ділянках відкладення заліза – передусім у блідій кулі, parsreticulata чорної субстанції та червоних ядрах [10].

Здійснення МР-спектроскопії може бути корисним у комплексному обстеженні, виявляє зниження піка NAA внаслідок утрати нейронів із можливим підвищенням піка міоінозитолу [4].

Остаточне підтвердження діагнозу відбувається з допомогою молекулярно-генетичного дослідження. Підходи до молекулярно-генетичного тестування можуть включати обстеження одного гена PANK2, використання мультигенної панелі та більш комплексні екзомне або геномне тестування. Таке тестування може встановити діагноз, який раніше не розглядали (наприклад, мутація іншого гена або генів, що призводить до подібної клінічної картини). Ідентифікація патогенного варіанта гена PANK2 у гомозиготному стані остаточно підтверджує діагноз PKAN [4,5,8].

Перспективним є метод дослідження шкірних фібробластів, що отримані від пацієнтів із PKAN. Метод може виявляти основні патологічні зміни, як-от внутрішньоклітинне накопичення заліза, що супроводжується появою великої кількості гранул ліпофусцину, дисфункцією мітохондрій і вираженим збільшенням маркерів окисидантного стресу [4].

Антенатальну діагностику здійснюють на 10–13 тижні шляхом проб ворсин хоріона чи на 15–20 тижні шляхом амніоцентезу. На матеріалі, що одержали, виконують ДНК-тестування [4].

Диференційну діагностику здійснюють з іншими захворюваннями з групи нейродегенерацій із накопиченням заліза. Відмінність від інших захворювань цієї групи полягає у даних МРТ головного мозку. При інших дегенераціях із накопиченням заліза бліді кулі мають рівномірно гіпоінтенсивний сигнал на Т2-зважених зображеннях, що свідчить про високий уміст заліза. Ця ознака відрізняється від «ока тигра» та не характерна для PKAN. Накопичення заліза в червоному ядрі та зубчатому ядрі спостерігають при нейроферитинопатії та ацерулоплазмінемії. Атрофія мозочка характерна здебільшого для нейродегенерації PLAN. Двобічна кальцифікація блідих куль, виявлена на КТ, властива PKAN і BPAN [1–3].

Епілептичні напади, що рідко визначають при PKAN, трапляються при інших формах нейродегенерацій із накопиченням заліза.

Диференційну діагностику здійснюють і з іншими нейродегенеративними захворюваннями, що супроводжуються ураженням пірамідно-екстрапірамідного комплексу.

Хвороба Вільсона проявляється тремором, ригідністю та псевдобульбарними симптомами. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип наслідування. Огляд щільовою лампою дає змогу виявити кільця Кайзера–Флейшера в рогівці. МРТ показує характерні зміни – гіперінтенсивні вогнища уражень у базальних гангліях, таламусах і середньому мозку на Т2-зважених зображеннях. Нормальний гіпоінтенсивний сигнал від червоних ядер і чорної субстанції оточений аномальним гіперінтенсивним сигналом від покришки середнього мозку, що формує типовий симптом «обличчя гігантської панди». Результати дослідження церулоплазміну та міді сироватки крові дають підстави підтвердити діагноз. Неврологічні розлади при хворобі Вільсона на ранніх етапах можна лікувати завдяки хелатуванню міді, тому важлива рання діагностика.

Ювенільну форму хвороби Гантінґтона також можна сплутати з PKAN. Пацієнти з цією формою нейродегенерації мають здебільшого акінетико-ригідний синдром (варіант Вестфаля). Для захворювання характерний аутосомно-домінантний тип успадкування та наявність атрофії хвостатого ядра на МРТ.

Ювенільний нейрональний цероїдний ліпофусциноз – спадкове захворювання, що характеризується накопиченням цероїду й ліпофусцину в нейрональних та інших тканинах. Симптоми починаються в ранньому віці з утратою зору, пігментного ретиніту, деменції, ригідності та дистонії. На відміну від інфантильної та пізньої інфантильної форми захворювання, генералізовані тоніко-клонічні та міоклонічні напади трапляються рідко. Діагноз може бути встановлений на основі клінічної картини, електрофізіологічних змін і результатів біопсії шкіри. На електроретинограмі визначають зменшення амплітуди, а зорові та соматосенсорні викликані потенціали посилюються. Типові тільця-включення («відбитки пальців») легко ідентифікують в екринних потових залозах і лімфоцитах периферичної крові.

Хвороба Мачадо–Джозефа має аутосомно-домінантний тип успадкування та дебютує після 20 років. У клінічній картині переважає атаксія та інші прояви спіноцербелярної дисфункції. У деяких пацієнтів можуть бути прояви екстрапірамідних порушень, але виражена атаксія – основний диференційний симптом, що відрізняє хворобу Мачадо–Джозефа від PKAN.

Нейроакантоцитоз характеризується початком на 3–4 десятиріччі життя, вираженою дискінезією ротової порожнини, хореєю, дистонією та когнітивними порушеннями. Інші особливості включають самоушкодження (мимовільні прикушування язика, губ), периферичну невропатію та епілептичні напади. Виявлення акантоцитів (еритроцитів із нерівним шипом на поверхні клітин) у мазку периферичної крові допомагає підтвердити діагноз.

Лікування. Специфічного лікування PKAN-захворювання немає, тому всі медичні втручання, що здійснюють пацієнтам, мають симптоматичний характер і спрямовані на запобігання прогресуванню уражень.

Тривалий час на базах різних лікувально-дослідницьких центрів здійснювали клінічні випробування препаратів із групи детоксикаційних засобів, що знижують рівень заліза в організмі (хелатування). У 2019 р. закінчилося клінічне випробування препарату деферипрон. У результаті зробили висновок про помірне уповільнення прогресування захворювання, хоча статистичний аналіз

даних не зміг довести його як значуще [11,12]. Як побічний ефект у дітей часто виявляли анемію.

Медикаментозна терапія PKAN має кілька основних напрямів [11–13]:

1. Для зменшення проявів дистонії, ригідності м'язів і гіперкінезів призначають бромкриптин або леводопу і карбідопу, препарати бензодіазепінового ряду, інтратекальний або пероральний баклофен у помірних дозах;

2. Для полегшення гіпертонусу – внутрішньом'язове введення ботулінічного токсину;

3. Для лікування симптомів деменції – мемантин, риваксигмін, ронепезил;

4. Препарати, що можуть поліпшувати роботу мітохондрій і мають антиоксидантні властивості для зниження окисного стресу – вітамінні добавки (A, E, групи B), коензим Q10, L-карнітин, холін, PQQ;

5. Протисудомну терапію обирають, зважаючи на тип і тривалість нападів, вона неспецифічна; найчастіше призначають вальпроати і бензодіазепіни;

6. Для усунення гіперсалівації – метскополаміну бромід.

Досі тривають дослідження та випробування щодо введення коферменту А та високих доз пантотенату (B5). Але переконливих даних, які давали б змогу застосовувати препарати у клінічній практиці, немає.

Ефективність цих методів може прямо залежати від рівня активності пантотенат-кінази чи повної її відсутності. Наявність низької, але значущої експресії PANK2, яку можна збільшити, дає змогу отримати істотну позитивну динаміку під час застосування замісної терапії. Але ця гіпотеза має бути підтверджена порівнянням ефекту пантотенату в культурах клітин і дослідженням пацієнтів у контрольованих клінічних випробуваннях.

Також були спроби корекції дистонічних розладів хірургічним шляхом, а саме виконанням палідотомії та таламотомії шляхом руйнування (абляції) блідих півкуль і таламусів. У частини пацієнтів виявили позитивну динаміку та зменшення симптомів. Однак протягом року більшість пацієнтів повертались до передопераційного рівня дистонії [14].

Міжнародне товариство з вивчення хвороби Паркінсона та рухових розладів у 2019 р. здійснило метааналіз, котрий забезпечує докази 4 рівня, що глибока стимуляція внутрішньої блідої кулі (GPi-DBS) при асоційованій із пантотенатом кіназною нейродегенерацією може покращити показники руху при дистонії за класичним та атиповим типом, показники інвалідності для атипового типу протягом 1 року після операції [15,16].

Ботулінічний токсин можна використовувати в пацієнтів, які мають локальне обмеження активних рухів. Наприклад, ін'єкції в м'язи обличчя можуть суттєво поліпшити мовлення та здатність до харчування [17].

Прогноз. Тяжкість перебігу та вираженість симптомів PKAN залежить від її стадії та форми. Чим раніше захворювання почало активно прогресувати, тим більша ймовірність розвитку симптомів, що призводять до повної інвалідності, та тим швидше вони розвиваються. Цей час становить у середньому 10–15 років при класичній та 20–40 при атиповій формах. Але у фаховій літературі описані випадки блискавичного перебігу з повною втратою рухів за 2–4 роки.

Клінічний випадок

Наводимо приклад власного досвіду встановлення діагнозу та ведення дитини з пантотенат кіназа-асоційованою нейродегенерацією (PKAN).

У серпні 2020 р. у відділення вперше надійшла 8-річна дівчинка Д. зі скаргами матері на наявність рухових порушень, що прогресують (поступова втрата самостійної ходи, підвищення тонусу в кінцівках з їхньою деформацією, дистонічні випинання тулуба та кінцівок), регрес психомовленнєвого розвитку, наявність когнітивних і мовленнєвих розладів.

З анамнезу відомо: дитина народилася від другої вагітності, що мала перебіг на тлі загрози переривання у зв'язку з низьким розташуванням плаценти, перебуванням матері на збереженні на 4 і 6 міс. Пологи відбулися шляхом екстреного кесаревого розтину внаслідок лицьового передлежання. Закричала після фізичної стимуляції. Прикладена до грудей відразу. Маса тіла при народженні – 3200 г, зріст 52 см. За шкалою Апгар отримала 7/8 балів.

Ранній розвиток відбувався з затримкою. Самостійна хода з 1 року 6 місяців, супроводжувалась частими падіннями, тремором верхніх і нижніх кінцівок, поступово прогресували порушення ходи. У 2 роки зробили електронейроміографію. В підсумку виявили ознаки первинно демієлінізувальної сенсомоторної поліневропатії. З того часу дитина перебувала під спостереженням неврологів із приводу спадкової мотосенсорної невропатії Шарко–Марі. У віці 6 років утратила здатність до самостійної ходи. Паралельно відбувався поступовий регрес психомовленнєвого розвитку.

З 7 років почав активно наростати тонус за дистонічним типом, прогресували деформації кінцівок з утворенням численних контрактур. Дитині зробили МРТ головного мозку (2020 р.), що показало МР-ознаки зниження сигналу від блідих куль обох гемісфер як прояв метаболічної енцефалопатії, кісту шишкоподібної залози. Під час повторного обстеження за місцем проживання виключили хворобу Вільсона (рівень церулоплазміну у крові відповідав нормі).

Під час госпіталізації у відділення психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН» у неврологічному статусі загальний стан порушений унаслідок неврологічної симптоматики. Контакту доступна, реагує на звертання, говорить окремі слова, мовлення скандоване, дизартричне. Когнітивні функції знижені. Черепні нерви без відхилень. Поза дистонічна з екстензією тулуба та кінцівок, спостерігали виражені дистонічні атаки. Хода відсутня, не сідає та не сидить самостійно, не перевертається, не бере предмети в руки. Під час огляду зафіксували постійний атетоз і тремор пальців, кистей, дистонічні атаки, а також виражені контрактури ліктьових, кульшових, колінних, гомілковостопних суглобів. Виявили деформації кистей і стоп. Сухожилкові рефлекси з кінцівок не викликаються, симптом Бабинського двобічний. Розладів сечовипускання, менінгеальних симптомів немає. У соматичному статусі дитині діагностований функціональний закреп і хронічний калостаз.

У клініці здійснили 30-хвилинну ЕЕГ, що не показала ознаки епілептичної активності, визначили дифузне уповільнення фонового ритму.

Дитину оглянув офтальмолог, патологічні зміни на очному дні не виявлені. Припустили захворювання з

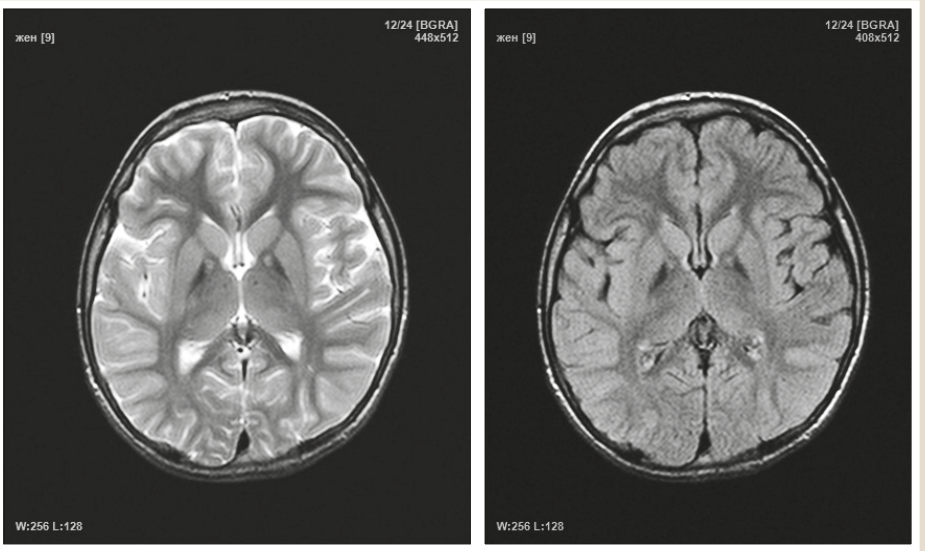


Рис. 1. МРТ головного мозку дитини з пантотенат кіназа-асоційованою нейродегенерацією (PKAN). Помітні білатеральні ділянки гіперінтенсивного МР-сигналу на тлі зниження МР-сигналу від блідих куль (симптом «ока тигра»).

групи накопичення заліза. Для диференціальної діагностики результати МРТ головного мозку надані нейрорадіологу (доц. Л. А. Мироняк). На МР-зображеннях на тлі зниження МР-сигналу від блідих куль на T2WI, Flair білатерально, симетрично наявні округлі ділянки гіперінтенсивного МР-сигналу умовними діаметрами до 0,5 см, що нагадують «очі тигра» (*рис. 1*). На T1 WI в ділянці блідих куль виявили незначне підвищення МР-сигналу. Ділянки обмеження дифузії в головному мозку на час обстеження не визначили. Висновок: виявлені зміни у блідих кулях обабіч, імовірно, зумовлені нейродегенерацією (PKAN) у рамках хвороби Галлервордена–Шпатца.

Для підтвердження діагнозу дівчинці виконали молекулярно-генетичне дослідження методом NGS (панель «Метаболічні захворювання» (302 гени) в лабораторії «Invitae» (м. Сан-Франциско, США). У результаті обстеження виявлена мутація c.1561 G>A (p.G;y521Arg) у гомозиготному стані в гені PANK2. Дитина консультована генетиком у Центрі орфанних захворювань «Охматдит». Висновок: спадкове дегенеративне захворювання ЦНС, хвороба Галлервордена–Шпатца, аутосомно-рецесивний тип успадкування.

У клініці призначили лікування: наком (леводопа і карбідопа) 250 мг ½ табл. вранці до 3 місяців, баклофен, симбітер, дуфалак, масаж.

На повторному візиті (1 місяць після виписки) визначена позитивна динаміка: зникнення атетозу пальців кисті та незначне загального зменшення дистонічного тонусу, що, зі слів матері, особливо виражене після приймання баклофену. Враховуючи стан пацієнтки, зробили висновок про низьку ефективність терапії накомом зі скасуванням препарату та підвищенням дози баклофену до 20 мг на добу.

Висновки

1. У попередніх публікаціях, що присвячені орфанним захворюванням, неодноразово наголошували, що лікар може діагностувати тільки ті з них, про які знає. У типових випадках із генералізованою дистонією, спастичністю, порушеннями зору, регресом психомовленнєвого розвитку не так складно припустити пантотенат-кіназа асоційовану дегенерацію, якщо лікар обізнаний про це захворювання.

2. Ключовими під час обстеження є дані МРТ головного мозку, що дає змогу виявити симптом «ока тигра» на Т2-зважених зрізах як прояв білатерального ураження блідих куль. Остаточне підтвердження діагнозу відбувається за допомогою молекулярно-генетичних методів і полягає у виявленні мутацій у гені PANK2.

3. Загальні методи лікування хвороби PKAN передбачають антихолінергічні засоби, ботулінічний токсин, пероральний та інтратекальний баклофен, хірургічні процедури (глибока стимуляція мозку).

4. Є багато суперечностей щодо патогенезу та лікування цієї хвороби, і в останні роки здійснили дослідження щодо хвороби PKAN та інших подібних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.01.2021
Після доопрацювання / Revised: 13.01.2021
Прийнято до друку / Accepted: 27.01.2021

Відомості про авторів:
Антипкін Ю. Г., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-8018-4393
Кирилова Л. Г., д-р мед. наук, науковий керівник відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-9879-1132
Мірошников О. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-7614-6335

Юзва О. О., молодший науковий співробітник відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-0918-4788
Сілаєва Л. Ю., зав. відділення психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
Берегела О. В., лікар дитячий невролог відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфанними захворюваннями, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.
Мироняк Л. А., канд. мед. наук, зав. МРТ-Референс центру, ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Antypkin Yu. H., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Kyrylova L. H., MD, PhD, DSc, Scientific Director of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Miroshnykov O. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Yuzva O. O., MD, Junior Researcher of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Silaieva L. Yu., MD, Head of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Berehela O. V., MD, Pediatric Neurologist of the Department of Psychoneurology for Children with Perinatal Pathology and Orphan Diseases, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Myroniak L. A., MD, PhD, Head of MRI Reference-centrum, SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Антипкин Ю. Г., д-р мед. наук, профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Кириллова Л. Г., д-р мед. наук, научный руководитель отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Мирошников А. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Юзва А. А., младший научный сотрудник отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Силаева Л. Ю., зав. отделением психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Берегела О. В., врач детский невролог отделения психоневрологии для детей с перинатальной патологией и орфанными заболеваниями, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.
Мироняк Л. А., канд. мед. наук, зав. МРТ-Референс центром ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

[1] Mastrangelo M. Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview. *Acta Neurologica Belgica*. 2019. Vol. 119. Issue 4. P. 511-521. https://doi.org/10.1007/s13760-019-01160-0
[2] Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *Journal of Movement Disorders*. 2015. Vol. 8. Issue 1. P. 1-13. https://doi.org/10.14802/jmd.14034
[3] MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation / S. Lehéricy, E. Roze, C. Goizet, F. Mochel. *Current Opinion in Neurology*. 2020. Vol. 33. Issue 4. P. 462-473. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000844
[4] Bokhari M., Zulfiqar H., Bokhari S. R. Hallervorden Spatz Disease. *StatPearls*. 2021. https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/22494
[5] Clinical Heterogeneity of Atypical Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration in Koreans / J. H. Lee et al. *Journal of Movement Disorders*. 2016. Vol. 9. Issue 1. P. 20-27. https://doi.org/10.14802/jmd.15058
[6] Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) / P. Hogarth et al. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017. Vol. 120. Issue 3. P. 278-287. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.004
[7] Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Clinical aspects, diagnosis and treatments / S. Razmeh et al. *Neurology International*. 2018. Vol. 10. Issue 1. P. 7516. https://doi.org/10.4081/ni.2018.7516
[8] Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration / X. Chang et al. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2020. Vol. 26. Issue 7. P. 754-761. https://doi.org/10.1111/cns.13294
[9] Clinical and genetic features of PKAN patients in a tertiary centre in Turkey / N. H. Akcakaya et al. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Vol. 154. P. 34-42. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.01.011
[10] Magnetic resonance imaging, susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping findings of pantothenate kinase-associated neurodegeneration / J. Zeng, W. Xing, W. Liao, X. Wang. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 59. P. 20-28. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.090
[11] Precision medicine in pantothenate kinase-associated neurodegeneration / M. Alvarez-Cordoba et al. *Neural Regeneration Research*. 2019. Vol. 14. Issue 7. P. 1177-1185. https://doi.org/10.4103/1673-5374.251203
[12] Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study / T. Klopstock et al. *The Lancet. Neurology*. 2019. Vol. 18. Issue 7. P. 631-642. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30142-5
[13] A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration / L. K. Sharma et al. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9. Issue 1. P. 4399. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06703-2
[14] Kumar R., Taneja N., Gandhi R. Anesthetic management of a case of neurodegeneration brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz disease). *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 2018. Vol. 34. Issue 2. P. 278-279. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_103_16
[15] Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A meta-analysis / P. De Vloo et al. *Movement Disorders*. 2019. Vol. 34. Issue 2. P. 264-273. https://doi.org/10.1002/mds.27563
[16] Deep brain stimulation as treatment for dystonic storm in pantothenate kinase-associated neurodegeneration syndrome: case report of a patient with homozygous C.628 2 T>G mutation of the PANK2 gene / B. Tanrıkulu et al. *Acta Neurochirurgica*. 2015. Vol. 157. Issue 9. P. 513-1517. https://doi.org/10.1007/s00701-015-2514-5
[17] Стеценко Т. І., Коноплянко Т. В. Хвороба Галлевордена-Шпатца. Сучасний погляд на етіологію, патогенез і клініку у дітей та дорослих. *Современная педиатрия*. 2013. № 3. С. 147-150.

References

[1] Mastrangelo, M. (2019). Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview. *Acta Neurologica Belgica, 119*(4), 511-521. https://doi.org/10.1007/s13760-019-01160-0

[2] Hogarth, P. (2015). Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *Journal of Movement Disorders, 8*(1), 1-13. https://doi.org/10.14802/jmd.14034

[3] Lehéricy, S., Roze, E., Goizet, C., & Mochel, F. (2020). MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Current Opinion in Neurology, 33*(4), 462-473. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000844

[4] Bokhari, M., Zulfiqar, H., & Bokhari, S. R. (2021). *Hallervorden-Spatz Disease*. StatPearls. https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/22494

[5] Lee, J. H., Park, J., Ryu, H. S., Park, H., Kim, Y. E., Hong, J. Y., Nam, S. O., Sung, Y. H., Lee, S. H., Lee, J. Y., Lee, M. J., Kim, T. H., Lyoo, C. H., Chung, S. J., Koh, S. B., Lee, P. H., Cho, J. W., Park, M. Y., Kim, Y. J., Sohn, Y. H., … Lee, M. S. (2016). Clinical Heterogeneity of Atypical Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration in Koreans. *Journal of Movement Disorders, 9*(1), 20-27. https://doi.org/10.14802/jmd.15058

[6] Hogarth, P., Kurian, M. A., Gregory, A., Csányi, B., Zagustin, T., Kmiec, T., Wood, P., Klucken, A., Scalise, N., Sofia, F., Klopstock, T., Zorzi, G., Nardocci, N., & Hayflick, S. J. (2017). Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). *Molecular Genetics and Metabolism, 120*(3), 278-287. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.004

[7] Razmeh, S., Habibi, A. H., Orooji, M., Alizadeh, E., Moradiankokhdan, K., & Razmeh, B. (2018). Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Clinical aspects, diagnosis and treatments. *Neurology International, 10*(1), Article 7516. https://doi.org/10.4081/ni.2018.7516

[8] Chang, X., Zhang, J., Jiang, Y., Wang, J., & Wu, Y. (2020). Natural history and genotype-phenotype correlation of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *CNS Neuroscience & Therapeutics, 26*(7), 754-761. https://doi.org/10.1111/cns.13294

[9] Akcakaya, N. H., Iseri, S. U., Bilir, B., Battaloglu, E., Tekturk, P., Gultekin, M., Akar, G., Yigiter, R., Hanagasi, H., Alp, R., Cagirici, S., Eraksoy, M., Ozbek, U., & Yapici, Z. (2017). Clinical and genetic features of PKAN patients in a tertiary centre in Turkey. *Clinical Neurology and Neurosurgery, 154*, 34-42. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.01.011

[10] Zeng, J., Xing, W., Liao, W., & Wang, X. (2019). Magnetic resonance imaging, susceptibility weighted imaging and quantitative susceptibility mapping findings of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Journal of Clinical Neuroscience, 59*, 20-28. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.090

[11] Alvarez-Cordoba, M., Villanueva-Paz, M., Villalón-García, I., Povea-Cabello, S., Suárez-Rivero, J. M., Talaverón-Rey, M., Abril-Jaramillo, J., Vintimilla-Tosi, A. B., & Sánchez-Alcázar, J. A. (2019). Precision medicine in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neural Regeneration Research, 14*(7), 1177-1185. https://doi.org/10.4103/1673-5374.251203

[12] Klopstock, T., Tricta, F., Neumayr, L., Karin, I., Zorzi, G., Fradette, C., Kmieć, T., Büchner, B., Steele, H. E., Horvath, R., Chinnery, P. F., Basu, A., Küpper, C., Neuhofer, C., Kálmán, B., Dušek, P., Yapici, Z., Wilson, I., Zhao, F., Zibordi, F., … Vichinsky, E. (2019). Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *The Lancet. Neurology, 18*(7), 631-642. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30142-5

[13] Sharma, L. K., Subramanian, C., Yun, M. K., Frank, M. W., White, S. W., Rock, C. O., Lee, R. E., & Jackowski, S. (2018). A therapeutic approach to pantothenate kinase associated neurodegeneration. *Nature Communications, 9*(1), Article 4399. https://doi.org/10.1038/s41467-018-06703-2

[14] Kumar, R., Taneja, N., & Gandhi, R. (2018). Anesthetic management of a case of neurodegeneration brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz disease). *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology, 34*(2), 278-279. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_103_16

[15] De Vloo, P., Lee, D. J., Dallapiazza, R. F., Rohani, M., Fasano, A., Munhoz, R. P., Ibrahim, G. M., Hodaie, M., Lozano, A. M., & Kalia, S. K. (2019). Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A meta-analysis. *Movement Disorders, 34*(2), 264-273. https://doi.org/10.1002/mds.27563

[16] Tanrıkulu, B., Özen, A., Günal, D. I., Türkdoğan, D., Bayraklı, F., Bayri, Y., Dağçınar, A., & Şeker, A. (2015). Deep brain stimulation as treatment for dystonic storm in pantothenate kinase-associated neurodegeneration syndrome: case report of a patient with homozygous C.628 2 T>G mutation of the PANK2 gene. *Acta Neurochirurgica, 157*(9), 1513-1517. https://doi.org/10.1007/s00701-015-2514-5

[17] Stetsenko, T. I., & Konoplyanko, T. V. (2013). Khvoroba Hallevorden-Shpattsa. Suchasnyi pohliad na etiolohiiu, patohenez i kliniku u ditei ta doroslykh [Hallervorden-Spatz disease. Modern view on etiology, pathogenesis and clinic in children and adults]. *Sovremennaya pediatriya*, (3), 147-150. [in Ukrainian].