

# Zespoły neuroakantocytozy

Hans H. Jung,<sup>1</sup> Adrian Danek,<sup>2</sup> Ruth H. Walker<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology,  
University Hospital Zürich,  
Zürich, Szwajcaria

<sup>2</sup> Department of Neurology,  
Ludwig-Maximilians-Universität,  
Monachium, Niemcy

<sup>3</sup> Department of Neurology,  
Veterans Affairs Medical Center,  
Nowy Jork, Stany Zjednoczone

e-mail: hans.jung@usz.ch

Orphanet J Rare Dis 2011; 6:68

Neurologia po Dyplomie  
2012; 7 (4): 34-43

## STRESZCZENIE

Choroby przebiegające z neuroakantocytozą (NA) to grupa genetycznie uwarunkowanych schorzeń, których cechą jest obecność akantocytozy krwinek czerwonych i postępującego zwyrodnienia jąder podkorowych. Są to rzadkie choroby, których częstość występowania szacuje się na ok. 1-5 przypadków na 1 000 000 osób dla poszczególnych jednostek chorobowych. Do najważniejszych zespołów przebiegających z neuroakantocytozą należą dziedziczna autosomalnie recesywnie płasawica-akantocytoza oraz związany z chromosomem X zespół McLeoda. Obraz kliniczny zespołu McLeoda przypomina chorobę Huntingtona, ponieważ przebiega z płasawiczymi zaburzeniami ruchowymi, objawami psychiatrycznymi i postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Dodatkową cechą jest miopatia i polineuropatia aksonalna, czasami występuje kardiomiopatia. Akantocyty stwierdzane są także u części pacjentów z dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący zespołem podobnym do choroby Huntingtona typu 2 (Huntington disease-like 2, HDL2), dziedziczonej autosomalnie recesywnie neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenową, niektórych wrodzonych zaburzeniach metabolizmu lipoprotein (choroba Bassena-Kornzweiga) oraz hipobetalipoproteinemii z zaburzeniami wchłaniania witaminy E. Cechą tych ostatnich chorób jest neuropatia obwodowa i ataksja czuciowa, powodowana zwyrodnieniem sznurów tylnych rdzenia kręgowego. Nie występują w nich natomiast zaburzenia ruchowe ani upośledzenie funkcji poznawczych. Każda z wspomnianych chorób spowodowana jest znaną mutacją. Nie jest jednak jasne, dlaczego mutacje te inicjują proces neurodegeneracyjny. Współwystępowanie nieprawidłowości błony komórkowej akantocytów i selektywnej degeneracji neuronów jąder podkorowych sugeruje wspólny mechanizm patogenetyczny. Do podstawowych badań laboratoryjnych należy rozmaz krwi obwodowej w celu wykrycia akantocytów oraz oznaczenie stężenia kinazy kreatynowej w surowicy. Obrazowanie rezonansu magnetycznego uwidacznia zanik prążkowania. W zespole McLeoda antygeny grupowe krwi Kell i Kx występują w zmniejszonej liczbie lub są nieobecne. Badanie western blot wykazuje brak białka choreiny w krwinkach osób z zespołem płasawica-akantocytoza. Swoiste testy genetyczne są dostępne dla wszystkich chorób przebiegających z neuroakantocytozą. Diagnostyka różnicowa wymaga uwzględnienia choroby Huntingtona i innych przyczyn postępujących hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych. Brakuje leczenia przyczynowego. W zespole McLeoda konieczne są regularne badania kardiologiczne i unikanie powikłań związanych z przetoczeniem krwi. Hiperkinetyczne zaburzenia ruchowe można leczyć tak jak w chorobie Huntingtona. Inne objawy, w tym zaburzenia psychiczne, powinny być leczone objawowo. Zespoły chorobowe z towarzyszącą neuroakantocytozą cechuje postępujący przebieg, a czas trwania choroby wynosi średnio 2-3 dekady.

## Definicja

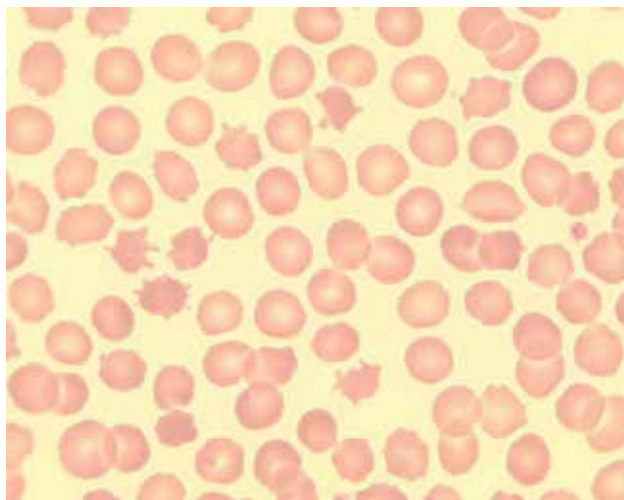
Mianem neuroakantocytozy określa się heterogenną grupę chorób, w których zaburzeniom układu nerwowego towarzyszy akantocytoza krwinek czerwonych, to znaczy deformacja erytrocytów z obecnością kolczastych uwypukleń (ryc. 1).<sup>1</sup> Częstość występowania tego objawu jest różna, dlatego uwidocznienie akantocytów w rozmazie krwi obwodowej nie jest niezbędne

do rozpoznania opisywanych schorzeń. Wyróżnia się dwie główne grupy chorób przebiegających z neuroakantocytozą (tab. 1). Pierwsza grupa – główna, odznacza się degeneracją jąder podkorowych, objawami ruchowymi, zaburzeniami funkcji poznawczych i psychicznymi. Do drugiej grupy należą zaburzenia metabolizmu lipoprotein – głównie abetalipoproteinemia (zespół Bassena-Kornzweiga) i hipobetalipoproteinemia związana z niedoborem witaminy E, w których głównymi elementami obrazu klinicznego są obwodowa neuropatia i ataksja czuciowa związana z degeneracją sznurów tylnych rdzenia, nie występują natomiast inne zaburzenia ruchowe. Akantocytozę stwierdza się czasami w innych rzadkich chorobach (tab. 1). W niniejszym przeglądzie przedstawione zostaną jedynie choroby należące do pierwszej z wymienianych grup.

Choroby przebiegające z neuroakantocytozą określane były początkowo wspólnym eponimem zespół Levine’a-Critchleya.<sup>2,3</sup> Pierwszy opis kliniczny przypadków dokonany przez Critchleya sugeruje rozpoznanie dziedzicznej autosomalnie recesywnie płasawicy-akantocytozy (chorea-acanthocytosis, ChAc, ORPHA2388). Wstępne badania genetyczne rodzin potwierdzają tę diagnozę. Wątpliwości budzi natomiast wzorzec dziedziczenia i objawy kliniczne w rodzinie opisaną przez Levine’a, które nie są typowe ani dla ChAc, ani dla zespołu McLeoda dziedzicznego w sposób recesywny, związanego z chromosomem X (McLeod syndrome, MLS, ORPHA59306). Retrospektywne badanie genetyczne nie jest możliwe ze względu na brak kontaktu z tą rodziną. Oryginalny eponim uznawany jest więc już za przestarzały.

Nazwa MLS wiąże się natomiast z postacią Hugh McLeoda, studenta stomatologii z Harvardu, u którego po raz pierwszy opisano nieprawidłowy wzorzec antygenów powierzchniowych erytrocytów (zmniejszona ekspresja lub całkowity brak antygeny Kell).<sup>4</sup> Początkowo grupa krwi stwierdzona u McLeoda wydawała się nie mieć znaczenia klinicznego, poza koniecznością wykonywania dokładniejszych testów przed przetoczeniem krwi. Później stwierdzono występowanie grupy krwi McLeod u chłopców z przewlekłą ziarniniakowatością związaną z chromosomem X (chronic granulomatous disease, CGD, ORPHA379).<sup>5</sup> Wykazano także, że u bezobjawowych dorosłych mężczyzn z grupą krwi McLeod stężenie kinazy kreatynowej (CK) jest podwyższone, co świadczy o współwystępowaniu patologii komórki mięśniowej.<sup>6</sup> W toku dalszych badań u posiadaczy grupy krwi McLeod stwierdzono zespół objawów złożony z ruchów mimowolnych o typie płasawicznym lub dystonicznym, arefleksji, osłabienia mięśni kończyn, podwyższonego stężenia CK i wrodzonej kardiomiopatii. Zespół ten określany jako MLS jest więc chorobą wieloukładową, której patologia dotyczy układu krwiotwórczego, nerwowo-mięśniowego i ośrodkowego układu nerwowego.<sup>7</sup>

W 1991 roku Hardie i wsp. opisali grupę 19 chorych z neuroakantocytozą. Przez wiele lat publikacja ta była



**RYCINA 1.** Akantocyty widoczne w rozmazie krwi obwodowej u pacjenta z zespołem McLeoda (barwienie May Grunwald-Giemsa, powiększenie 100x, znacznik skali 10  $\mu$ m).

podstawowym doniesieniem na temat NA.<sup>8</sup> W miarę odkrywania molekularnego podłoża różnych zespołów przebiegających z neuroakantocytozą okazało się, że opisana wówczas grupa chorych składała się z osób z ChAc, MLS i neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenową (pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN, ORPHA157850).

Do głównych zespołów przebiegających z neuroakantocytozą zalicza się obecnie dziedziczną w sposób autosomalnie recesywny ChAc powodowaną przez mutację w genie *VPS13A*<sup>9,10</sup> oraz zespół McLeoda (MLS) związany z chromosomem X z mutacją obecną w genie *XK*.<sup>11</sup> Ponadto akantocyty stwierdza się niekiedy w innych chorobach uwarunkowanych genetycznie, np. w PKAN<sup>12</sup> i zespole podobnym do choroby Huntingtona typu 2 (ORPHA98934).<sup>13</sup> Opisano także pojedyncze przypadki lub całe rodziny, w których akantocytoza towarzyszy objawom zupełnie innego typu, np. dyskinezom napadowym<sup>14</sup> lub chorobie mitochondrialnej.<sup>15</sup>

## Epidemiologia

Wszystkie choroby przebiegające z neuroakantocytozą występują bardzo rzadko, ale prawdopodobnie często pozostają nierozpoznane. Szacuje się, że na świecie jest około tysięcy osób z ChAc i kilkaset chorych z MLS. ChAc wydaje się nieco częściej występować w Japonii, co być może wynika z tzw. efektu założyciela.<sup>10</sup> W pewnych izolowanych społeczności czasami występują grupy chorych, na przykład w populacji francuskich Kanadyjczyków.<sup>16</sup> Przypadki MLS opisano w Europie, Ameryce Północnej i Południowej i Japonii, jednak bez tendencji do tworzenia większych grup chorych.<sup>17</sup> Częstość występowania PKAN jest nieco wyższa i wynosi

TABELA 1. ZESPOŁY PRZEBIEGAJĄCE Z NEUROAKANTOCYTOZĄ

Główne zespoły przebiegające z neuroakantocytozą	Zespoły przebiegające z neuroakantocytozą i zaburzeniami metabolizmu lipoprotein	Akantocytoza w chorobach układowych, którym mogą towarzyszyć objawy neurologiczne
Pląsawica-akantocytoza (ChAc)	Abetalipoproteinemia (zespół Bassena-Kornzweiga)	Ciężkie niedożywienie (np. anoreksja)
Zespół McLeoda (MLS)	Rodzina hipobetalipoproteinemia	Rak, mięsak
Zespół podobny do choroby Huntingtona typu 2 (HDL2)	Choroba Andersona	Choroby tarczycy, obrzęk śluzowaty
Neurodegeneracja związana z kinazą pantotenową (PKAN)	Choroba Wolmana o nietypowym przebiegu	Splenektomia
		Marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa
		MELAS
		Łuszczyca
		Choroba Ealesa (młodzieńcza angiopatia siatkówki)

MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) – encefalopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i epizodami udaropodobnymi.

1-3 przypadki na milion osób. Bardzo rzadka jest natomiast HDL2, którą rozpoznano w mniej niż 50 rodzinach. Większość z nich jest pochodzenia afrykańskiego,<sup>18</sup> w tym dwie rodziny pochodzące z Brazylii, u których początkowo nie wykazano afrykańskich korzeni.<sup>19</sup> Opisano dotąd jeden przypadek HDL2 na Bliskim Wschodzie,<sup>20</sup> brakuje jednak dokładniejszych informacji.

## Charakterystyka kliniczna

Główne choroby przebiegające z neuroakantocytozą, ChAc i MLS, obrazem klinicznym przypominają chorobę Huntingtona. Do ich głównych cech należą hiperkinetyczne ruchy mimowolne, objawy psychiczne i postępujące zaburzenia funkcji poznawczych, stanowią więc one fenokopie HD. W obu chorobach objawy pojawiają się w wieku dorosłym i postępują bardzo powoli. Pewne cechy szczególne, takie jak zaburzenia nerwowo-mięśniowe, w postaci miopatii i arefleksji, pozwalają wcześniej wysunąć podejrzenie tych schorzeń. Dodatkowo w obu chorobach stwierdza się niekiedy hepatosplenomegalię, spowodowaną nadmiernym rozpadem krwinek czerwonych. Objawy HDL2 i PKAN najczęściej pojawiają się w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym. HDL2 zwykle rozpoznaje się u osób pochodzenia afrykańskiego.

### PLĄSAWICA-AKANTOCYTOZA

ChAc jest chorobą postępującą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, której objawy pojawiają się zwykle w drugiej dekadzie życia, a więc dość późno jak na recesywny wzorzec dziedziczenia (tab. 2).<sup>1</sup> Do pierwszych objawów należą najczęściej dyskretne zaburzenia funkcji poznawczych

oraz zaburzenia psychiczne, które często wyprzedzają o kilka lat pojawienie się objawów neurologicznych. Stosowanie neuroleptyków może opóźnić rozpoznanie zaburzeń ruchowych w przebiegu postępującego procesu neurodegeneracyjnego. W niektórych przypadkach napady padaczkowe nawet o dekadę wyprzedzają pojawienie się ruchów mimowolnych.<sup>21</sup> W miarę postępu choroby u większości chorych pojawia się zespół objawów złożony z pląsawicy, bardzo charakterystycznej dystonii ust z wysunięciem języka,<sup>22</sup> dyskinez ustno-twarzowych, mimowolnych wokalizacji, dyzartrii i mimowolnego przygryzania języka i warg. Zwraca uwagę chód typu „człowieka z gumy” (rubber man) z niestabilnością i gwałtownymi, nagłymi skurczami mięśni tułowia.<sup>23</sup> U większości chorych z ChAc rozwija się uogólniona pląsawica, a u części także zespół parkinsonowski. Dystonii ustno-twarzowo-językowej towarzyszy często dystonia tułowia. U przynajmniej jednej trzeciej pacjentów pierwszym objawem choroby są napady padaczkowe, zazwyczaj uogólnione. Często występują zaburzenia pamięci i funkcji poznawczych, choć nie są one stałą cechą. Do objawów psychicznych należą psychozy schizofrenopodobne i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. U większości chorych stężenie kinazy keratynowej jest podwyższone. W odróżnieniu od MLS nasilenie miopatii i neuropatii aksonalnej jest zazwyczaj niewielkie. Do objawów zaburzeń nerwowo-mięśniowych należą arefleksja, neuropatia czuciowo-ruchowa oraz osłabienie siły mięśniowej z zanikiem mięśni o różnym nasileniu. Biopsja mięśniowa i badanie elektromiograficzne wykazują najczęściej zmiany neuropatyczne, rzadziej – zmiany typowe dla miopatii. ChAc postępuje zazwyczaj powoli, a choroba trwa zwykle 15-30 lat. Zdarzają się nagłe zgony związane z napadami padaczkowymi lub dysfunkcją układu autonomicznego.

TABELA 2. PORÓWNANIE GŁÓWNYCH CHORÓB PRZEBIEGAJĄCYCH Z NEUROAKANTOCYTOZĄ

Choroba	ChAc	MLS	HDL2	PKAN
Gen	<i>VPS13A</i>	<i>XK</i>	<i>JPH3</i>	<i>PANK2</i>
Białko	Choreina	Białko XK	Junktofilina 3	Kinaza pantotenurowa 2
Dziedziczenie	Autosomalne recesywne	Związane z chromosomem X	Autosomalne dominujące	Autosomalne dominujące
Akantocyty	+++	+++	±	±
Stężenie CK w surowicy (U/l)	300-3000	300-3000	Prawidłowe	Prawidłowe
Badanie neuroobrazowe	Zanik prążkowania	Zanik prążkowania	Zanik prążkowania i kory	Objaw „tygrysięgo oka”
Wiek początku objawów	20-30	25-60	20-40	Dzieciństwo
Płasawica	+++	+++	+++	+++
Inne zaburzenia ruchowe	Dystonia chodu i aparatu połykania, przygryzanie języka i warg, parkinsonizm	Wokalizacje	Dystonia, parkinsonizm	Dystonia, parkinsonizm, spastyczność
Napady padaczkowe	Uogólnione, częściowe złożone	Uogólnione	Brak	Brak
Objawy nerwowo-mięśniowe	Arefleksja, osłabienie siły mięśniowej, zanik mięśni	Arefleksja, osłabienie siły mięśniowej, zanik mięśni	Brak	Brak
Objawy ze strony układu krążenia	Brak	Migotanie przedsionków, złośliwe zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa	Brak	Brak

### ZESPÓŁ MCLEODA

Cechą grupy krwi McLeod, która może być przypadkowo wykryta podczas rutynowego badania, jest brak antygeny Kx i niewielka ekspresja antygenów Kell (tab. 2).<sup>4,24</sup> U większości nosicieli grupy krwi McLeod stwierdza się akantocytozę i podwyższoną aktywność CK, a kliniczne objawy zespołu McLeoda rozwijają się u nich w ciągu kilku dekad.<sup>17,24</sup> Pierwsze objawy neurologiczne pojawiają się zwykle w wieku 25-60 lat, a czas trwania choroby wynosi średnio 30 lat, zwykle nieco dłużej niż w ChAc.<sup>17,24</sup> U około jednej trzeciej pacjentów z MLS występują objawy płasawicy jak w przebiegu HD.<sup>25</sup> Ponadto częste są dyskinezy twarzy i wokalizacje. W odróżnieniu od ChAc tylko u nielicznych chorych z zespołem McLeoda występują przygryzanie ust i języka, dysfagia, dystonia czy parkinsonizm.<sup>24</sup> Do typowych objawów psychicznych należą depresja, psychozy schizofrenopodobne i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, które mogą o wiele lat wyprzedzać pojawienie się zaburzeń ruchowych.<sup>26</sup> U części pacjentów z MLS stwierdza się zaburzenia funkcji poznawczych, głównie w późniejszym okresie choroby. U połowy pacjentów występują uogólnione napady padaczkowe.

Prawie w każdym przypadku stwierdza się podwyższone stężenie CK. U ponad połowy chorych dochodzi do

postępującego uogólnionego osłabienia siły i zaniku mięśni, jednak głębokie osłabienie siły mięśniowej stwierdza się rzadko.<sup>27</sup> Należy jednak pamiętać, że miopatia w przebiegu MLS predysponuje do rhabdomyolizy, zwłaszcza u osób przyjmujących neuroleptyki.<sup>28</sup> Zaburzenia nerwowo-mięśniowe obejmują czuciowo-ruchową neuropatię aksonalną, neurogenne zmiany w obrębie mięśni oraz objawy miopatii o zmiennym nasileniu.<sup>27</sup> U około 60% pacjentów z MLS dochodzi do zajęcia układu krążenia, które objawia się migotaniem przedsionków, złośliwymi zaburzeniami rytmu lub kardiomiopatią rozstrzeniową. Powikłania kardiologiczne bywają częstą przyczyną zgonu, dlatego zarówno pacjenci z MLS, jak i bezobjawowe osoby z grupą krwi McLeod powinni podlegać okresowej kontroli kardiologicznej.<sup>24,29</sup>

U kobiet będących heterozygotami występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego podobne do stwierdzanych w MLS oraz charakterystyczne zmiany neuropatologiczne.<sup>8</sup> U kobiet będących bezobjawowymi heterozygotami w badaniu PET uwidocznić można zmniejszenie wychwyty glukozy w obrębie prążkowania.<sup>26</sup>

MLS może stanowić element złożonego zespołu genetycznego związanego z chromosomem X, do którego przynależą: CGD, dystrofia mięśniowa Duchenne'a lub barwnikowe

zwyródnienie siatkówki związane z chromosomem X. Jest to istotne u chłopców z przewlekłą ziarniniakowatością, którzy dzięki nowoczesnej opiece medycznej osiągają wiek dorosły. Wymagają oni diagnostyki w kierunku grupy krwi McLeod i regularnych badań w celu wczesnego uchwycenia powikłań związanych z tą chorobą.

#### ZESPÓŁ PODOBNY DO CHOROBY HUNTINGTONA TYPU 2

Objawy HDL2 pojawiają się zwykle u młodych dorosłych, ale podobnie jak w HD wiek zachorowania jest odwrotnie proporcjonalny do liczby powtórzeń trójki nukleotydów (tab. 2).<sup>30</sup> Często pierwszym objawem są zaburzenia psychiczne, a płasawica, parkinsonizm i dystonia pojawiają się później.<sup>14</sup> Choroba może ewoluować od płasawicznych ruchów mimowolnych do postaci przebiegającej z dystonią i bradykinezją. Niekiedy przez cały okres choroby dominują objawy parkinsonowskie, ale ich obecność i nasilenie nie są związane z liczbą powtórzeń trinukleotydów. W porównaniu do ChAc i MLS odruchy ścięgniste zwykle są zachowane, nie stwierdza się nieprawidłowości nerwów obwodowych i mięśni, nie opisywano również napadów padaczkowych. Akantocytoza obecna jest u około 10% pacjentów z HDL2, a aktywność CK zwykle jest prawidłowa. Typową nieprawidłowością w badaniu neuroobrazowym jest obustronny zanik prążkowania, który dotyczy głównie jąder ogoniastych. W odróżnieniu od ChAc i MLS w przebiegu choroby dochodzi do uogólnionych zaników kory mózgowej. W badaniu neuropatologicznym stwierdza się ubikwitynododatnie wtręty wewnątrzjądrowe, podobne do tych, które znajdują się u chorych z HD.<sup>30</sup>

#### NEURODEGENERACJA ZWIĄZANA Z KINAZĄ PANTOTENOWĄ

PKAN jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i należy do grupy chorób neurodegeneracyjnych związanych z gromadzeniem żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA). PKAN jest jedyną chorobą z grupy NBIA, w której stwierdzono akantocyty. Pierwsze objawy pojawiają się w dzieciństwie, do ich szybkiej progresji dochodzi w ciągu ok. dziesięciu lat (tab. 2).<sup>12</sup> We wczesnym stadium stwierdza się dystonię ust i twarzy oraz kończyn, choreoatetozę i spastyczność. Często nasiloną dystonią języka nie jest związana z przyjmowaniem posiłków, jak w ChAc. Innymi charakterystycznymi objawami PKAN są zaburzenia mowy pod postacią palalii i dyzartrii.<sup>12</sup> U większości chorych dochodzi do rozwoju retinopatii barwnikowej, a u jednej trzeciej pacjentów – do postępujących deficytów poznawczych. Akantocytozę stwierdza się w 8-10% przypadków PKAN. Przyczyną deformacji krwinek są prawdopodobnie zaburzenia syntezy lipidów.<sup>12</sup> Czasami objawy pojawiają się w wieku późniejszym, a atypowe postaci choroby cechują się większym nasileniem sztywności.<sup>12</sup> W ustaleniu rozpoznania pomagają wówczas charakterystyczny dla obrazu MR jąder podkorowych tzw. objaw tygrysygo oka.

## Etiologia

Zidentyfikowano geny odpowiedzialne za zespoły chorobowe przebiegające z neuroakantocytozą.

ChAc powodowana jest przez wiele mutacji w obrębie 73 egzonu genu *VPS13A*, zlokalizowanego na chromosomie 9 i kodującego choreinę.<sup>9,10</sup> Nie stwierdzono żadnych typowych zależności fenotypowo-genotypowych. Choreina odpowiada prawdopodobnie za właściwą dystrybucję białek wewnątrz komórki, jej dokładne znaczenie fizjologiczne nie zostało jednak poznane. Choreina występuje w mózgu i wielu narządach wewnętrznych. Prawie wszystkie znane mutacje prowadzą do całkowitego niedoboru tego białka i jak dotąd nie wykazano postaci o łagodnym przebiegu, których można byłoby się spodziewać na przykład u heterozygotycznych nosicieli nieprawidłowego genu.

Przyczyną MLS jest mutacja w genie *XK*, kodującym białko XK, tworzące antygen Kx erytrocytów.<sup>11</sup> Większość patogennych mutacji to mutacje nonsensowne lub delecje, których rezultatem jest skrócenie łańcucha aminokwasów białka XK z utratą miejsca wiązania antygeny Kell. Dotąd nie poznano znaczenia fizjologicznego ludzkiego białka XK. Badania na nicieniach *C. elegans* sugerują jego udział w regulacji apoptozy.<sup>31</sup> Białko XK posiada 10 domen przezłonowych i prawdopodobnie ma znaczenie transportowe. W erytrocytach jest połączone z białkiem Kell za pomocą wiązań dwusiarczkowych. Kompleks ten zawiera antygeny grupy krwi Kell – trzeciego co do częstości układu grupowego krwi u ludzi. Antygen Kx (na białku XK) nie występuje u osób z zespołem McLeoda, a ekspresja innych antygenów grupy Kell jest znacznie ograniczona.<sup>4,17</sup> W mięśniach antygeny Kell i XK nie współwystępują,<sup>32</sup> natomiast w tkance nerwowej obecne jest białko XK, ale brakuje białka Kell. Te odmienności ekspresji sugerują różne funkcje fizjologiczne tych białek w różnych tkankach.<sup>33,34</sup>

Zespół HDL2 jest spowodowany zwiększeniem liczby powtórzeń trójki nukleotydów w genie dla junktofiliny 3 (*JPH3*). Podobnie jak w HD występuje zjawisko antycypacji i wiek początku choroby jest odwrotnie proporcjonalny do liczby powtórzeń trójki nukleotydów. U chorych liczba powtórzeń tripletu CAG/CTG wynosi 41-59 (u osób zdrowych 6-27). Zwiększona liczba powtórzeń trinukleotydów w genie *JPH3* prowadzi do powstania ubikwitynododatnich wtrętów wewnątrzjądrowych<sup>30,35,36</sup> i cytoplazmatycznych wtrętów mRNA.<sup>37</sup> Badania hodowli komórkowych sugerują związek wtrętów cytoplazmatycznych z przedwczesną śmiercią komórek.<sup>37</sup> *JPH3* reguluje strukturę białek błonowych i gospodarkę wapniową.

Przyczyną PKAN są mutacje w obrębie genu kodującego kinazę pantotenową typu 2 (*PANK2*) na chromosomie 20p13. Większość przypadków choroby powodują mutacje skracające długość łańcucha aminokwasowego. Kinaza pantotenowa odpowiada za katalizę jednego z etapów syntezy koenzymu A z witaminy B<sub>5</sub> (pantotenian). Rezydualna

aktywność tego enzymu koreluje z objawami klinicznymi choroby. U większości chorych brakuje aktywnego enzymu. W postaci atypowej o początku objawów w wieku dorosłym występują mutacje *PANK2* typu zmiany sensu.<sup>12</sup> Zaburzenia syntezy lipidów prawdopodobnie odpowiadają za występowanie zjawiska akantocytozy. W ostatnim czasie wykryto geny, których mutacje odpowiadają za występowanie innych chorób z grupy NBIA. Nie wiadomo nic na temat występowania akantocytozy w tych przypadkach.

## Trudności diagnostyczne

Standardowe badanie nie zawsze pozwala wykryć akantocyty, a ujemny wynik badania rozmazu krwi nie wyklucza rozpoznania neuroakantocytozy.<sup>38</sup> W automatycznym badaniu morfologii krwi zwykle stwierdza się zwiększoną liczbę erytrocytów hiperchromicznych. Bardziej czułą i swoistą metodą wykrywania akantocytów jest ocena rozmazu krwi rozcieńczonej solą fizjologiczną w stosunku 1:1 pod mikroskopem z kontrastem fazowym.<sup>39</sup> W porównaniu do często ujemnego wyniku badania pod kątem akantocytów, stężenie CK jest podwyższone w prawie wszystkich przypadkach ChAc i MLS.

U chorych z ChAc w badaniu western blot stwierdza się brak ekspresji choreiny w erytrocytach.<sup>40</sup> Potwierdzającą rozpoznanie analiza DNA genu *VPS13A* jest trudna ze względu na duży jego rozmiar i znaczną heterogenność miejsc ulegających mutacji w jego obrębie.<sup>4-6,9,10</sup> Obecnie komercyjny test genetyczny przeprowadzany jest tylko w jednym laboratorium (<http://www.mgz-muenchen.de>). Postępowaniem z wyboru w diagnostyce MLS jest stwierdzenie braku antygeny Kx i zmniejszonej liczby antygenów Kell w błonie erytrocytów u mężczyzn oraz wynik badania FACS antygenów Kell u kobiet będących heterozygotami. Analiza genu *XK* pozwala potwierdzić rozpoznanie i można ją wykonać w wielu ośrodkach akademickich.

U chorych z ChAc i MLS w badaniu elektroneurograficznym stwierdza się cechy czuciowo-ruchowej polineuropatii aksonalnej, natomiast elektromiografia wykazuje uszkodzenie o charakterze zarówno neuro-, jak i miogennym. Nieprawidłowości w badaniu elektroencefalograficznym są nieswoiste. Zapis EEG często bywa prawidłowy, niekiedy stwierdza się uogólnione lub ogniskowe zwolnienie rytmu oraz zmiany o charakterze napadowym. W neuroobrazowaniu uwagę zwraca głównie zanik prążkowania, zwłaszcza w zakresie głów jąder ogoniastych oraz zmniejszenie metabolizmu glukozy o podobnym nasileniu do stwierdzanego u osób z HD (ryc. 2).<sup>24,26</sup> Badanie metodą morfometrii opartej na analizie wokseli (voxel-based morphometry) uwidacznia szczególnie nasilenie patologii w obrębie głowy jądra ogoniastego.<sup>41,42</sup> W obu głównych zespołach przebiegających z neuroakantocytozą zmiany neurodegeneracyjne dotyczą głównie jądra ogoniastego, skorupy i gałki bladej. W ChAc nieprawidłowości stwierdza się również we wzgórzu i w istocie czarnej.

W odróżnieniu od HD nie stwierdza się ewidentnej patologii w zakresie kory mózgu.<sup>8,43-45</sup> Badanie histopatologiczne wykazuje zmniejszenie liczby neuronów, gliozę o różnym nasileniu, nie stwierdza się natomiast wtęretów i innych charakterystycznych zmian neuropatologicznych.

Badanie MR mózgowia ma duże znaczenie diagnostyczne w PKAN, a potwierdzeniem rozpoznania jest wynik badania genu *PANK2* (ryc. 2). Przy podejrzeniu HDL2 u osób pochodzenia afrykańskiego przeprowadza się analizę liczby powtórzeń trinukleotydu CTG w genie *JPH3*.

## Diagnostyka różnicowa

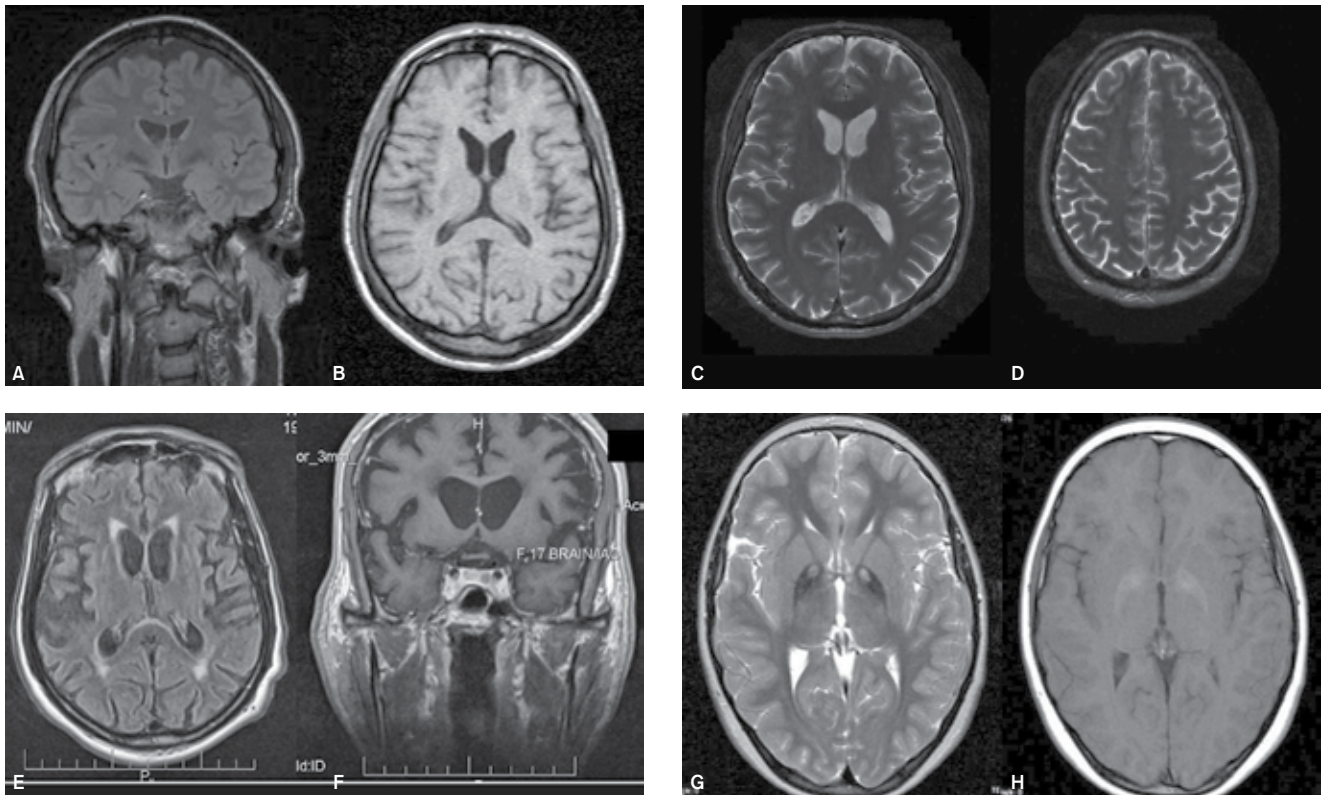
Diagnostyka różnicowa zespołów chorobowych przebiegających z neuroakantocytozą zależy od objawów klinicznych, które charakteryzują się dużą różnorodnością. Pierwsze objawy mogą sugerować chorobę psychiczną, taką jak schizofrenia, depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, tiki, zespół Tourette'a, zaburzenia funkcji poznawczych czy zaburzenia osobowości. Często w początkowym stadium choroby występują parkinsonizm, płasawica, dystonia, neuropatia obwodowa, miopatia, kardiomiopatia lub napady padaczkowe.<sup>1</sup> Grupa krwi McLeod wykrywana jest niekiedy podczas rutynowych badań dawców krwi wiele lat przed początkiem objawów neurologicznych. Badanie grupy krwi należy rozważyć u osób diagnozowanych w kierunku przewlekłej ziarniniakowatości, szczególnie jeśli ma ona charakter dziedziczny, związany z chromosomem X. Zarówno MLS, jak i ChAc można wykryć przypadkiem, stwierdzając podwyższoną aktywność CK lub enzymów wątrobowych. Postawienie właściwego rozpoznania pozwala uniknąć dodatkowych inwazyjnych i nie-diagnostycznych badań, takich jak biopsja mięśnia, szpiku kostnego lub wątroby.

Objawy ChAc, MLS i HDL2 pojawiają się u młodych dorosłych, przy czym MLS rozwija się najpóźniej. Objawy PKAN rozpoznawane są w dzieciństwie, choć opisano również postać choroby o początku w wieku dorosłym, gdy mutacja przyczynowa nie doprowadza do całkowitej supresji aktywności enzymu *PANK2*.

Samookaleczenia warg, przygryzanie języka lub inne formy samookaleczenia, takie jak zadrapania skóry głowy, przygryzanie palców, sugerują rozpoznanie ChAc. Do podobnych samookaleczeń dochodzi u chłopców z zespołem Lescha-Nyhana, w którym jednak początek objawów jest znacznie wcześniejszy. U pacjentów z PKAN stwierdza się niekiedy nasiloną dystonię językową, która wydaje się jednak nie mieć charakteru swoistego zadaniowo.

## Poradnictwo genetyczne

Przebieg ChAc jest nietypowy jak na schorzenie o autosomalnym recesywnym wzorcu dziedziczenia. Pierwsze objawy



**RYCINA 2.** Neuroobrazowanie.

*ChAc.* Obrazy w sekwencji FLAIR, w płaszczyźnie czołowej (**A**) oraz w czasie T1 zależnym w płaszczyźnie poprzecznej (**B**) przedstawiają umiarkowany zanik jąder ogoniastych. *MLS.* Na obrazach w czasie T2 zależnym w płaszczyźnie poprzecznej widać umiarkowany zanik jądra ogoniastego i skorupy (**C**) bez istotnego zaniku kory (**D**). *HDL2.* Obrazy w sekwencji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej (**E**) oraz w czasie T1 zależnym w płaszczyźnie czołowej (**F**) przedstawiają zanik jąder ogoniastych i kory czołowo-skroniowej. Dodatkowo na obrazie w sekwencji FLAIR widać hiperintensywne obszary w obrębie okotokomorowej istoty białej (dzięki uprzejmości: Nora Chan, MD, UCLA, Los Angeles, USA). *PKAN.* Tzw. objaw tygrysięgo oka widoczny na obrazach w sekwencji szybkiego echa spinowego w czasie T2 zależnym (**G**) oraz w czasie T1 zależnym (**H**). Badanie MR dziecka z PKAN (dzięki uprzejmości: Susan J. Hayflick, MD, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA).

pojawiają się bowiem u młodych dorosłych, gdy rodzice osoby chorej zazwyczaj nie planują już dalszej prokreacji. Szanse pojawienia się objawów u rodzeństwa wynoszą 1:4. Dzieci osób chorych dziedziczą jeden zmutowany allel, więc nie wystąpią u nich objawy kliniczne. MLS jest chorobą związaną z chromosomem X, mężczyźni z tą chorobą przekazują nieprawidłowy chromosom X potomstwu płci żeńskiej. Synowie tych kobiet mają 50% szans na rozwój MLS, a córki – 50% szans na pozostanie nosicielami mutacji. U heterozygotycznych nosicieli mutacji rzadko dochodzi do rozwoju objawów neurologicznych. PKAN cechuje autosomalny recesywny sposób dziedziczenia i prawdopodobieństwo wystąpienia objawów u rodzeństwa osoby chorej wynosi 1:4. HDL2 odznacza się autosomalnym dominującym wzorcem dziedziczenia, a potomstwo ma 50% szans na zachorowanie. Podobnie, prawdopodobieństwo wystąpienia choroby u rodzeństwa osoby

z HDL2 wynosi 1:2. Zjawisko antycypacji, polegające na zwiększaniu się liczby powtórzeń trinukleotydu w kolejnych pokoleniach, powoduje wcześniejsze występowanie objawów u potomstwa osoby chorej. Podłoże genetyczne opisywanych chorób zostało dokładnie poznane, można więc stosować rutynowe metody poradnictwa genetycznego.

## Leczenie

Obecnie nie ma żadnych metod leczenia przyczynowego ani modyfikującego przebieg choroby, dlatego postępowanie terapeutyczne ma charakter wyłącznie objawowy. Kluczowe znaczenie ma rozpoznanie poddających się leczeniu powikłań, takich jak napady padaczkowe, zaburzenia połykania i zaburzenia kardiologiczne. Problemy neuropsychiczne,

zwłaszcza depresja, mają znaczny wpływ na jakość życia, ale dobrze odpowiadają na farmakoterapię. Antagoniści dopaminy, takie jak tiaprydal czy kłozapina, oraz leki usuwające dopaminę z zakończeń synaptycznych, jak tetrabenazyna, zmniejszają nasilenie ruchów mimowolnych. W leczeniu napadów drgawkowych stosuje się klasyczne leki przeciwpadaczkowe, takie jak fenytoina i kwas walproinowy. Należy podkreślić, że lamotrygina i karbamazepina mogą nasilić ruchy mimowolne.<sup>21</sup> Odpowiednie leki przeciwpadaczkowe mogą wywierać korzystny wpływ na zaburzenia ruchowe i objawy psychiczne. Duże ryzyko powikłań kardiologicznych w przebiegu MLS powoduje, że dużą rolę odgrywa regularna kontrola stanu układu krążenia. Opcją terapeutyczną w przypadku ciężkiej kardiomiopatii jest transplantacja serca, choć dotąd żaden chory z MLS nie był w ten sposób leczony.

Nie uzyskano dotąd jednoznacznych wyników zastosowania głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu powikłań ruchowych ChAc. Nie ustalono także optymalnej lokalizacji elektrod i wartości parametrów stymulacji.<sup>46-48</sup> Obserwowano korzystne wyniki stymulacji brzuszno-przyśrodkowego jądra wzgórza (*ventro-oral posteriori nucleus*, Vop) oraz części wewnętrznej gałki bladej (*globus pallidus internus*, GPi).<sup>46-48</sup> Stymulacja wzgórza zastosowana u jednego pacjenta z ChAc doprowadziła do zdecydowanej i długotrwałej redukcji ruchów mimowolnych tułowia, nie zaobserwowano jednak korzystnego wpływu w odniesieniu do dyzartrii i hipotonii. Stymulacja o wysokiej częstotliwości (130 Hz) GPi spowodowała nasilenie zaburzeń mowy i płasawicy, ale złagodziła objawy dystonii oraz zredukowała częstość i nasilenie odbijania się, dyskinetycznych ruchów oddechowych i przygryzień języka. Opisano także wpływ stymulacji o niższej częstotliwości (40 Hz) na zmniejszenie objawów płasawicy, korzyści nie zaobserwowano jednak w odniesieniu do dystonii. Alternatywą dla długoterminowej implantacji elektrod może być chirurgiczne leczenie ablacyjne. Ogólnie leczenie neurochirurgiczne opisywanych chorób ma charakter eksperymentalny i musi być rozważane indywidualnie oraz dopasowane do każdego przypadku.

Duże znaczenie dla poprawienia funkcjonowania chorego mają terapie pozamedyczne. Pomoc logopedy jest szczególnie cenna u chorych z dysfagią i utratą wagi ciała. Dystonia dolnej części twarzy i języka może doprowadzić do ciężkich samouszkodzeń ust i języka u pacjentów z ChAc. Jej skutki są skutecznie łagodzone przy użyciu aparatów ortodontycznych. Dystoniczne wysunięcie języka w czasie przyjmowania posiłków u osób z ChAc można redukować przez miejscowe iniekcje toksyny botulinowej do mięśnia bródkowo-językowego. Ta skuteczna metoda terapii wymaga jednak znacznej ostrożności ze względu na ryzyko wystąpienia mechanicznej obstrukcji dróg oddechowych i nasilenia zaburzeń połykania związanych z porażeniem mięśni języka. W późniejszych stadiach zaawansowania choroby czasowe lub stałe zastosowanie sondy dożołądkowej oraz gastrostomii pozwala skutecznie zapobiegać niedożywieniu oraz zmniejszyć ryzyko

zachłyśnięcia. Fizykoterapia i terapia zajęciowa są pomocne w zmniejszaniu zaburzeń chodu i równowagi oraz zwiększają zakres wykonywanych codziennych czynności. Szczególnie istotna dla funkcjonowania pacjentów i rodzin jest stała, sześcioletnia i wielospecjalistyczna pomoc psychologiczna.

## Rokowanie

Wszystkie choroby przebiegające z neuroakantocytozą mają charakter postępujący, a rokowanie jest niekorzystne. Nagły zgon może być spowodowany napadem padaczkowym lub dysfunkcją układu autonomicznego. Najczęściej obserwuje się postępujące, uogólnione pogorszenie sprawności, którego skutkiem jest zgon w przebiegu zachyłstowego zapalenia płuc lub innej infekcji.

## Niewyjaśnione kwestie

Wiedza na temat molekularnych mechanizmów neurodegeneracji w przebiegu zespołów przebiegających z neuroakantocytozą nie jest pełna. Szczególnie niejasny jest związek między nieprawidłową strukturą erytrocytów a uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Nieco lepiej poznane są molekularne mechanizmy degeneracji w PKAN. Należy mieć nadzieję, że wyjaśnienie molekularnej patofizjologii tych chorób przyczyni się do opracowania skutecznej terapii hamującej postęp choroby na poziomie komórkowym.

## Podsumowanie

Zespoły chorobowe przebiegające z neuroakantocytozą należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej choroby Huntingtona. Jest to szczególnie istotne w przypadku ujemnego wyniku testu genetycznego w kierunku HD. Zespoły przebiegające z neuroakantocytozą cechuje obecność dodatkowych objawów klinicznych, takich jak padaczka, neuropatia obwodowa, kardiomiopatia (MLS), jak również dyskinezy twarzy i ust oraz dystonia aparatu połykania (ChAc). Obecność akantocytozy i podwyższona aktywność CK w surowicy bywają kluczowe dla postawienia właściwego rozpoznania i wyboru dalszych badań laboratoryjnych, takich jak oznaczenie grupy krwi Kell oraz test *western blot* na obecność choreiny. Ostatecznym potwierdzeniem diagnozy jest badanie genetyczne. Leczenie opisywanych chorób jest wyłącznie objawowe, odpowiednio dobrana terapia może jednak znacząco wpłynąć na długość i jakość życia.

© 2011 Jung et al; licensee BioMed Central Ltd. Neuroacanthocytosis Syndromes, Hans H Jung, Adrian Danek and Ruth H Walker. Translated into Polish from Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:68, doi:10.1186/1750-1172-6-68. The original English language version of this article is available in open access from <http://www.ojrd.com/content/6/1/68>



**PIŚMIENNICTWO**

1. Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C, Rampoldi L, Sano A, Tison F, Danek A: Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 2007, 68(2):92-98.
2. Critchley EM, Clark DB, Wikler A: Acanthocytosis and neurological disorder without betalipoproteinemia. *ArchNeurol* 1968, 18(2):134-140.
3. Levine IM, Estes JW, Looney JM: Hereditary neurological disease with acanthocytosis. A new syndrome. *ArchNeurol* 1968, 19(4):403-409.
4. Allen FH, Krabbe SMR, Corcoran PA: A new phenotype (McLeod) in the Kell blood-group system. *Vox Sang* 1961, 6:555-560.
5. Marsh WL, Taswell HF, Oyen R, Nichols ME, Vergara MS, Pineda AA: Kx antigen of the Kell system and its relationship to chronic granulomatous disease. Evidence the Kx gene is X-linked. *Transfusion* 1975, 15:527.
6. Marsh WL, Marsh NJ, Moore A, Symmans WA, Johnson CL, Redman CM: Elevated serum creatine phosphokinase in subjects with McLeod syndrome. *Vox Sang* 1981, 40(6):403-411.
7. Schwartz SA, Marsh WL, Symmans A, Johnson CL, Mueller KA: New clinical features of McLeod syndrome. *Transfusion* 1982, 22:404.
8. Hardie RJ, Pullon HW, Harding AE, Owen JS, Pires M, Daniels GL, Imai Y, Misra VP, King RH, Jacobs JM: Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain* 1991, 114(Pt 1A):13-49.
9. Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, Danek A, Chalmers RM, Wood NW, Verellen C, Ferrer X, Malandrini A, Fabrizi GM, et al: A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *NatGenet* 2001, 28(2):119-120.
10. Ueno S, Maruki Y, Nakamura M, Tomemori Y, Kamae K, Tanabe H, Yamashita Y, Matsuda S, Kaneko S, Sano A: The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet* 2001, 28(2):121-122.
11. Ho M, Chelly J, Carter N, Danek A, Crocker P, Monaco AP: Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell* 1994, 77(6):869-880.
12. Haylick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, Gitschier J: Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348(1):33-40.
13. Walker RH, Rasmussen A, Rudnicki D, Holmes SE, Alonso E, Matsuura T, Ashizawa T, Davidoff-Feldman B, Margolis RL: Huntington's disease-like 2 can present as chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2003, 61(7):1002-1004.
14. Tschopp L, Raina G, Salazar Z, Micheli F: Neuroacanthocytosis and carbamazepine responsive paroxysmal dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord* 2008, 14(5):440-442.
15. Mukoyama M, Kazui H, Sunohara N, Yoshida M, Nonaka I, Satoyoshi E: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with acanthocytosis: a clinicopathological study of a unique case. *J Neurol* 1986, 233(4):228-232.
16. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Jansen A, Andermann F, Dubeau F, Robert F, Summers A, Lang AE, Chouinard S, Danek A, et al: Identification of a VPS13A founder mutation in French Canadian families with chorea-acanthocytosis. *Neurogenetics* 2005, 6(3):151-158.
17. Jung HH, Danek A, Frey BM: McLeod syndrome: a neurohaematological disorder. *Vox Sang* 2007, 93(2):112-121.
18. Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A, Gourley L, O'Hearn E, Ross CA, Seltzer WK, Walker RH, Ashizawa T, Rasmussen A, et al: Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol* 2004, 56(5):670-674.
19. Santos C, Wanderley H, Vedolin L, Pena SD, Jardim L, Sequeiros J: Huntington disease-like 2: the first patient with apparent European ancestry. *Clin Genet* 2008, 73(5):480-485.
20. Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, Schneider SA, Beck J, Bhatia KP, Rossor MN, Davis MB, Tabrizi SJ: Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord* 2008, 23(5):716-720.
21. Al-Asmi A, Jansen AC, Badhwar A, Dubeau F, Tampieri D, Shustik C, Mercho S, Savard G, Dobson-Stone C, Monaco AP, et al: Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of chorea-acanthocytosis. *Epilepsia* 2005, 46(8):1256-1263.
22. Bader B, Walker RH, Vogel M, Prosielg M, McIntosh J, Danek A: Tongue protrusion and feeding dystonia: A hallmark of chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2010, 25(1):127-129.
23. Schneider SA, Lang AE, Moro E, Bader B, Danek A, Bhatia KP: Characteristic head drops and axial extension in advanced chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2010, 25(10):1487-1491.
24. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, Ho M, Dobson-Stone C, Tison F, Symmans WA, Oechsner M, Kalkkreuth W, Watt JM, et al: McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol* 2001, 50:755-764.
25. Danek A, Tison F, Rubio J, Oechsner M, Kalkkreuth W, Monaco AP: The chorea of McLeod syndrome. *Mov Disord* 2001, 16(5):882-889.
26. Jung HH, Hergersberg M, Kneifel S, Alkadhri H, Schiess R, Weigell-Weber M, Daniels G, Kollias S, Hess K: McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *AnnNeurol* 2001, 49(3):384-392.
27. Hewer E, Danek A, Schoser BG, Miranda M, Reichard R, Castiglioni C, Oechsner M, Goebel HH, Heppner FL, Jung HH: McLeod myopathy revisited: more neurogenic and less benign. *Brain* 2007, 130(Pt 12):3285-3296.
28. Jung HH, Brandner S: Malignant McLeod Myopathy. *Muscle Nerve* 2002, 26:424-427.
29. Oechslin E, Kaup D, Jenni R, Jung HH: Cardiac abnormalities in McLeod syndrome. *Int J Cardiol* 2009, 132(1):130-132.
30. Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, Willour V, Holmes SE, Franz ML, Callahan C, Hwang HS, Troncoso JC, Ross CA: A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion. *Ann Neurol* 2001, 50(6):373-380.
31. Stanfield GM, Horvitz HR: The ced-8 gene controls the timing of programmed cell deaths in *C. elegans*. *Mol Cell* 2000, 5(3):423-433.
32. Jung HH, Russo D, Redman C, Brandner S: Kell and XK immunohistochemistry in McLeod myopathy. *Muscle Nerve* 2001, 24(10):1346-1351.
33. Lee S, Sha Q, Wu X, Calenda G, Peng J: Expression Profiles of Mouse Kell, XK, and XPLAC mRNA. *J Histochem Cytochem* 2007, 55(4):365-374.
34. Claperon A, Hattab C, Armand V, Trotter S, Bertrand O, Ouimet T: The Kell and XK proteins of the Kell blood group are not co-expressed in the central nervous system. *Brain Res* 2007, 1147:12-24.
35. Walker RH, Morgello S, Davidoff-Feldman B, Melnick A, Walsh MJ, Shashidharan P, Brin MF: Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine-containing neuronal inclusions. *Neurology* 2002, 58(7):1031-1037.
36. Greenstein PE, Vonsattel JP, Margolis RL, Joseph JT: Huntington's disease like-2 neuropathology. *Mov Disord* 2007, 22(10):1416-1423.
37. Rudnicki DD, Holmes SE, Lin MW, Thornton CA, Ross CA, Margolis RL: Huntington's disease-like 2 is associated with CUG repeat-containing RNA foci. *Ann Neurol* 2007, 61(3):272-282.
38. Sorrentino G, De Renzo A, Miniello S, Nori O, Bonavita V: Late appearance of acanthocytes during the course of chorea-acanthocytosis. *J Neurol Sci* 1999, 163(2):175-178.
39. Storch A, Kornhass M, Schwarz J: Testing for acanthocytosis A prospective reader-blinded study in movement disorder patients. *J Neurol* 2005, 252(1):84-90.
40. Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Filippone LA, Westbury S, Storch A, Erdmann T, Wroe SJ, Leenders KL, Lang AE, Dotti MT, et al: Chorein detection for the diagnosis of chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol* 2004, 56(2):299-302.
41. Henkel K, Danek A, Grafman J, Butman J, Kassubek J: Head of the caudate nucleus is most vulnerable in chorea-acanthocytosis: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2006, 21(10):1728-1731.
42. Walterfang M, Yucel M, Walker R, Evans A, Bader B, Ng A, Danek A, Mocellin R, Velakoulis D: Adolescent obsessive compulsive disorder heralding chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2008, 23(3):422-425.
43. Brin MF, Hays A, Symmans WA, Marsh WL, Rowland LP: Neuropathology of McLeod phenotype is like chorea-acanthocytosis (CA). *Can J Neurol Sci* 1993, 20(Suppl):S234.
44. Rinne JO, Daniel SE, Scaravilli F, Pires M, Harding AE, Marsden CD: The neuropathological features of neuroacanthocytosis. *Mov Disord* 1994, 9(3):297-304.
45. Geser F, Tolnay M, Jung HH, Walker RH, Shinji S, Danek A: The Neuropathology of McLeod Syndrome. *Neuroacanthocytosis Syndromes II Berlin Heidelberg: Springer; 2008, 197-203.*
46. Wihl G, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Sturm V, Freund HJ: Deep brain stimulation of the internal pallidum did not improve chorea in a patient with neuro-acanthocytosis. *Mov Disord* 2001, 16(3):572-575.
47. Burbaud P, Rougier A, Ferrer X, Guehl D, Cuny E, Arne P, Gross C, Bioulac B: Improvement of severe trunk spasms by bilateral high-frequency stimulation of the motor thalamus in a patient with chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2002, 17(1):204-207.
48. Burbaud P, Vital A, Rougier A, Bouillot S, Guehl D, Cuny E, Ferrer X, Lagueny A, Bioulac B: Minimal tissue damage after stimulation of the motor thalamus in a case of chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2002, 59(12):1982-1984.



## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer  
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

**A**rtykuł przeglądowy poświęcony jest rzadkim zespołom neuroakantocytozy, definiowanym jako grupa heterogennych schorzeń, w których współwystępują zaburzenia układu nerwowego oraz akantocytoza. Akantocyty to erythrocyty z wypustkami na obwodzie, które występują we wrodzonych i nabytych schorzeniach. Autorzy podkreślają, że akantocyty można przeoczyć, zwłaszcza przy stosowaniu automatycznej oceny preparatów krwi, a ich występowanie może sugerować zwiększona liczba hiperchromicznych krwinek czerwonych.

Autorzy dzielą zespoły neuroakantocytozy na grupy:

- główną – choroby ze zwyrodnieniem jąder podstawy mózgu, zaburzeniami ruchowymi i psychicznymi,
- występujące w zaburzeniach lipoprotein (choroby metaboliczne wrodzone, zaburzenia powstałe w wyniku genetycznie uwarunkowanych bloków enzymatycznych),
- występujące w innych chorobach układowych.

Podział ten zawarto w pracy w przejrzystej tabeli 1.

Komentowany artykuł omawia głównie choroby z pierwszej grupy, do której należą:

- zespół Levine'a-Critchleya, czyli choreoakantocytoza,
- zespół McLeoda,
- zespół podobny do choroby Huntingtona typu 2 (HDL-2),
- choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego związana z kinazą pantotenową (PKAN).

Cechy charakterystyczne i porównanie tych chorób doskonale przedstawiono w tabeli 2.

Wspólną cechą jest występowanie ruchów płaśawicznych, które najczęściej spotyka się u osób z chorobą Huntingtona, w płaśawicy Sydenhama, ale mogą występować także u kobiet w ciąży jako powikłanie leczenia estrogenami, u osób w podeszłym wieku, w przebiegu naczyniowego uszkodzenia mózgu (nagły początek objawów), tocznia układowego czy zespołu antyfosfolipidowego.

W zespołach neuroakantocytozy mogą występować ponadto inne objawy kliniczne, np. różne zaburzenia ruchowe, neuropsychiczne, nerwowo-mięśniowe, kardiologiczne i napady padaczkowe.

Przy prowadzeniu diagnostyki genetycznie uwarunkowanej płaśawicy, po wykluczeniu choroby Huntingtona i SCA17, należy wykonać badanie preparatu krwi (wynik dodatni – neuroakantocytoza) lub badanie rezonansu magnetycznego mózgowia (wynik dodatni – PKAN).<sup>1</sup>

Wiedza dotycząca etiologii i patogenetyki tych chorób wzrasta, ale rola patologicznych erythrocytów i żelaza w procesach zwyrodnienia układu nerwowego nadal nie jest jasna.<sup>2</sup> Coraz większe są nasze możliwości diagnostyczne, zwłaszcza badań genetycznych. Niestety dostępne leczenie jest tylko objawowe i polega na korygowaniu zaburzeń neuropsychicznych, ruchowych i kardiologicznych. Z leków zmniejszających ruchy hiperkinetyczne najbezpieczniejsza wydaje się tetrabenazylna (informacje ustne od ekspertów), stosowane są także tiapryd lub klozapina. Autorzy zwracają uwagę, że niekiedy leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, lamotrygina) mogą nasilać ruchy mimowolne. Bardzo ostrożnie podchodzą do oceny leczenia za pomocą głębokiej stymulacji mózgu (DBS) (indywidualne wskazania, zwłaszcza przy braku poprawy po leczeniu farmakologicznym)<sup>3</sup> oraz podkreślają rolę szeroko pojętej rehabilitacji i działań zabezpieczających chorych przed powikłaniami.

Zdaniem autorów zespoły neuroakantocytozy są z rzadka rozpoznawane. Komentowany artykuł gorąco polecam do przeczytania wszystkim lekarzom, zwłaszcza neurologom i psychiatrom (przede wszystkim przygotowującym się do egzaminów specjalizacyjnych), ponieważ stanowi on niewątpliwie cenne źródło aktualnej wiedzy dotyczącej tych rzadkich chorób.

### PIŚMIENNICTWO:

1. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol* 2007; 7(6): 360-373.
2. Prohaska R, Sibon OC, Rudnicki DD, et al. Brain, blood and iron: Perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2012; 46(3): 607-624.
3. Edwards TC, Zrinzo L, Limousin P, Foltynie T. Deep brain stimulation in the treatment of chorea. *Mov Disord* 2012; 27(3): 357-363.