

Léčitelná onemocnění CNS s akumulací kovů

MUDr. Petr Dušek

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Některá neurologická onemocnění způsobená akumulací kovů v CNS jsou léčitelná. Pro všechna tato onemocnění platí, že neurologické příznaky jsou reverzibilní, pouze pokud se léčba zahájí včas. Nejlepších výsledků je dosaženo, pokud se léčba zahájí ještě před vznikem neurologických příznaků. V této kapitole jsou probrány klinické projevy, diagnostika a léčebné strategie u léčitelných onemocnění s akumulací mědi (Wilsonova nemoc), kalcia (hypoparathyreóza), manganu (poruchy transportérů SLC30A10 a SLC39A14) a železa (aceruloplazminemie).

Klíčová slova: Wilsonova nemoc, neurodegenerace s akumulací železa, manganismus, hypoparathyreóza.

Treatable CNS disorders with brain metal accumulation

Some neurological diseases caused by accumulation of iron in CNS are treatable. If the initiation of treatment is early, neurological symptoms may be reversible. The best results are achieved when the treatment is started before the manifestation of neurological symptoms. In this chapter we summarize the clinical features, diagnosis and treatment strategies in treatable diseases with the accumulation of copper (Wilson's disease), calcium (hypoparathyroidism), manganese (SLC30A10 and SLC39A14 transporter deficiency) and iron (aceruloplasminemia).

Key words: Wilson disease, neurodegeneration with brain iron accumulation, manganism, hypoparathyroidism.

Úvod

Biogenní kovy jsou nezbytné pro normální fungování organismu, ale jejich patologicky zvýšené koncentrace jsou toxické, přičemž centrální nervový systém (CNS) je jednou z nejvíce citlivých tkání na toxicitu

kovů. Neurologická onemocnění vznikající v důsledku akumulace mědi, kalcia, manganu a železa jsou vzácná léčitelná onemocnění, která mají některé společné charakteristiky (tabulka 1). Kovy se v CNS preferenčně akumulují v jádrech centrální mozkové šedi a bez

ohledu na konkrétní kov má jejich akumulace podobné klinické projevy zahrnující kombinaci parkinsonismu, dyskinez, ataxie, kognitivní poruchy a psychiatrických příznaků. Ve všech případech se jedná o systémová onemocnění s depozity kovů v dalších orgánech, zejména

Tab. 1. Přehled léčitelných neurologických onemocnění s akumulací kovů

Onemocnění	Etiologie/akumulovaný kov	Systémové příznaky	Léčba	Typický nálezn na MRI mozku	Monitorace léčby
Wilsonova nemoc	Mutace ATP7B/měď	Hepatopatie	Dieta s nízkým Cu D-penicilamin/Trientin Solí zinku	T2 hyperintenzní léze jader centrální šedi a kmene	Volná sérová Cu Odpady Cu močí
Hypoparathyreóza	Postoperační, autoimunitní, genetické/kalcium	Katarakta Tetanie Skeletální abnormality Cefalea	Suplementace kalcia Vitamin D Rekombinantní parathormon	CT hyperdenzní/ T2(*) hypointenzní/ T1 hyperintenzní léze jader centrální šedi a cév v bílé hmotě	Sérové kalcium a fosfáty Kalcium v moči
Poruchy manganových transportérů	Mutace SLC30A10, SLC39A14/ mangan	Hepatopatie Polycytemie	Suplementace železa CaNa ₂ -EDTA DMSA	T1 hyperintenzity v bazálních gangliích a pontu	Sérový mangan
Aceruloplazminemie	Mutace ceruloplazminu/ železo	Mikrocytární anémie Diabetes Hepatopatie	Deferipron a deferoxamine, případně venepunkce	T2(*) hypointenzní léze v jádrech centrální šedi a kortexu	Krevní obraz Sérový ferritin

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Dušek, pdusek@gmail.com

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(2):115-119

Článek přijat redakcí: 17. 8. 2021

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2021

játrech. Jejich léčba by tedy měla být multidisciplinární se zapojením specialistů interních oborů. Pro všechna onemocnění také platí, že léčba je tím účinnější, čím dříve se zahájí, ideálně ještě před vznikem neurologických příznaků.

Wilsonova nemoc

Klinické projevy

Wilsonova nemoc (WN) je systémově autosomálně recesivní hereditární onemocnění způsobné mutací v genu pro transmembránový transportér mědi ATP7B. Tento protein je exprimován zejména v játrech a je nezbytný pro vylučování přebytečné mědi do žlučových cest. V důsledku jeho dysfunkce dochází k akumulaci toxických hladin mědi v organismu, zejména v játrech a mozku. Prevalence onemocnění se odhaduje mezi 33–59 případy na 1 000 000 a populační frekvence heterozygotních přenašečů se odhaduje na 1–2,5 % (Czlonkowska et al., 2018).

Játra jsou nejčasněji a nejčastěji postižený orgán u WN a hepatopatie se může projevit širokým spektrem příznaků od klinicky asymptomatické elevace jaterních enzymů, přes steatózu, akutní hepatitidu, až po akutní jaterní selhání. Při chronickém průběhu postupně vzniká jaterní fibróza, případně cirhóza. Neurologická forma WN je považována za pozdější stadium, které vzniká v případě, kdy je jaterní fáze asymptomatická, není správně diagnostikována a/nebo léčena. Více než 50 % pacientů s neurologickou formou WN má významnou jaterní fibrózu či cirhózu (Przybylowski et al., 2014). Obvyklý věk začátku neurologických příznaků je 20–40 let, ale byli popsáni pacienti s počátkem v první až osmé dekádě života.

Neurologické příznaky mohou zpočátku progredovat pomalu, ale při neléčeném onemocnění vedou postupně k těžkému postižení s fatálním koncem. Pro WN je typická přítomnost kombinace různých typů dyskinez, parkinsonismu a cerebelární ataxie spolu s psychiatrickými příznaky. Monosymptomatické postižení je u WN raritní. Nejčastějším neurologickým příznakem je dysartrie, která je obvykle smíšená se složkou cerebelární, pseudobulbární a hyperkinetickou nebo hypokine-

tickou. Dysartrie je často doprovázena dysfagií a hypersalivací. Třes je přítomný u více než 50 % pacientů, může být klidový, posturální i kinetický, s různou mírou asymetrie. Pro WN je velmi charakteristický třes připomínající mávání křídel (tzv. wing-beating tremor), který se projevuje na horních končetinách v extenzi v ramenou a flexi v loktech jako proximální, obvykle asymetrický třes objevující se s několikavteřinovou latencí a se stoupající amplitudou. Dystonie, parkinsonismus a ataxie jsou dalšími častými projevy WN a jejich četnost je v různých studiích odhadována mezi 11–65 % (Dusek et al., 2019). Dystonie může být fokální (např. cervikální, grafospasmus či blefarospasmus), segmentová či generalizovaná. Dystonie mimických svalů způsobuje abnormální výraz obličeje s fixovaným úsměvem označovaným jako „risus sardonius“. Parkinsonismus se obvykle projevuje v kombinaci s dalšími symptomy, může se manifestovat jako mírná akineze a rigidita horních končetin či hypomimie, ale v těžších případech se může objevit i těžká porucha chůze s freezingy a instabilitou při poruše posturálních reflexů. Cerebelární ataxie se může podílet na poruše stability, koordinace končetin a způsobovat intenzívní složku třesu. Mezi vzácnější projevy WN s četností pod 10 % patří chorea, myoklonus, epileptické záchvaty, poruchy okulomotoriky, příznaky léze kortikospinální dráhy, syndrom neklidných nohou nebo porucha chování v REM spánku (Dusek et al., 2019). Těžší poruchy kognitivních funkcí jsou u Wilsonovy nemoci vzácné, ale často bývá přítomna porucha exekutivních funkcí. Z psychiatrických příznaků jsou nejčastější deprese, úzkosti, emoční nestabilita, iritabilita a antisociální chování (Zimbrea et al., 2017).

Diagnostika

V anamnéze je důležité pátrat po známých nevysvětlených hepatopatiích (např. náhodně zjištěná elevace jaterních testů nebo anamnéza hepatitidy bez průkazu infekční etiologie). U každého pacienta s kombinací jaterních a neurologických příznaků bez zřejmé příčiny je nutno vyloučit WN bez ohledu na věk. Při diagnostice WN je v každém případě nutno provést vyšetření sérové hladiny ceruloplazminu, odpady mědi močí a oftalmologické vyšetření k detekci Kayser-Fleischerova

prstence. Doporučeno je i doplnění MRI mozku. Sérová hladina volné mědi je u WN zvýšená, ale její koncentraci je při rutinním vyšetření možno pouze odhadnout výpočtem jako rozdíl celkové mědi a mědi navázané na ceruloplazmin, a její použití v diagnostice WN je tedy málo spolehlivé. Sérová hladina ceruloplazminu je u WN typicky snížena pod 0,2 g/l, v případě hodnot pod 0,1 g/l je diagnóza WN dosti pravděpodobná. Snížené hodnoty sérového ceruloplazminu mohou být způsobeny také malnutricí, hypokupremií nebo aceruloplazminemií. Ke změření odpadů mědi je nutno sbírat moč po dobu 24 hodin do čistě vymyté plastové nádoby a zaznamenat celkový objem moči. Hodnoty odpadu mědi nad 1,6 μmol/24 hodin jsou považovány za patologické, mohou být však způsobeny i dietou s vysokým obsahem mědi, akutní hepatopatií jiné etiologie nebo u heterozygotů pro ATP7B mutaci. Zvýšení odpadů mědi močí po podání D-penicilaminu (tzv. penicilaminový test) je v některých centrech považováno za spolehlivý diagnostický ukazatel WN. Jeho použití je oficiálně doporučováno však pouze pro pediatrickou populaci. V diagnóze dospělých pacientů vzhledem k nedostatečné standardizaci a inkonzistentním publikovaným výsledkům v současné době není doporučován (European Association for Study of Liver, 2012). Kayser-Fleischerův prstenec je pozitivní u více než 90 % WN s neurologickou formou a může být viditelný pouhým okem jako zlato-hnědý lem rohovky (Czlonkowska et al., 2018). K jeho potvrzení či vyloučení je nutné vyšetření zkušeným oftalmologem za pomoci štěrbínové lampy. Falešně pozitivní nález Kayser-Fleischerova prstence může být u jaterních onemocnění s chronickou cholestázou nebo u mnohotného myelomu (Czlonkowska et al., 2018). Abnormální nález na MRI mozku je přítomný u naprosté většiny pacientů s neurologickou formou WN a pokud je plně vyjádřený, je prakticky patognomický pro WN. Typickým nálezem jsou T2 hyperintenzní léze v bazálních gangliích, thalamech, pontu a mesencefalu, které jsou variabilně doprovázeny různou mírou centrální atrofie a T2(*) hypointenzitami v bazálních gangliích, které odpovídají depozitům železa (Dusek et al., 2020). Stále větší roli v diagnostice WN hraje genetické vyšetření. Ve střední Evropě

je dominantní patogenní variantou H1069Q, která odpovídá za 60 % mutovaných alel (Vrabelova et al., 2005). V případě, že screeningové vyšetření této mutace neprokáže patogenní nález na obou alelách, je nutno provést sekvenaci celého *ATP7B* genu. V případě nedostupnosti genetického vyšetření je možné WN potvrdit nálezem vysoké koncentrace mědi (přes 250 µg/g jaterní sušiny) v jaterní biopsii. Falešně pozitivní výsledky mohou nastat v případě chronické cholestázy. Je třeba zdůraznit, že v případě diagnózy WN je důležité vyšetřit sourozence pacienta, kteří mají 25% riziko, a děti pacienta, kteří mají 4% riziko WN.

Terapie

Léčba WN je nejúčinnější, pokud je zahájena v presymptomatickém nebo lehkém hepatálním stadiu. U takových pacientů, v případě celoživotní léčby, se zabrání vzniku neurologických příznaků a jejich délka života se neliší od zdravé populace. U pacientů s neurologickou formou by léčba měla probíhat na specializovaném pracovišti ve spolupráci hepatologa a neurologa, případně psychiatra. Pravidelná monitorace účinnosti a nežádoucích účinků léčby a compliance pacienta by měla probíhat aspoň dvakrát ročně s vyšetřením klinického stavu, jaterních enzymů, volné sérové mědi a odpadů mědi močí. Pokles odpadů mědi v moči a zvýšení volné sérové mědi při longitudinálním sledování pacientů léčených cheláty je známkou nedostatečné dávky léku či non-compliance (European Association for Study of Liver, 2012). Ke zlepšení neurologických příznaků dochází u cca 60 % pacientů, zejména v prvních třech letech léčby. Paralelně dochází k regresi Kayser-Fleischerova prstence a ústupu T2 hyperintenzních ložisek na MRI mozku. U 10 % pacientů může docházet k paradoxní deterioraci neurologických příznaků. Patofyziologie této komplikace není úplně objasněná, ale předpokládá se, že roli hraje rychlá mobilizace uložené mědi ze tkání a její ukládání v CNS (Czlonkowska et al., 2018). Chelatační léčba by proto měla být zahájena v nízké dávce a postupně titrována za monitorace neurologických příznaků.

Principem léčby je nastolení negativní bilance mědi v organismu jejím odstraněním

z těla močí pomocí chelátů (D-penicillamin, trientin) a/nebo snížením její absorpce zinkem či dietou. V současné době je u symptomatických pacientů preferováno zahájení terapie pomocí chelátů, v případě ČR/SR D-penicillaminem s pomalou titrací do účinné dávky 900–1 200 mg denně. Alternativně je možno zahájit terapii solemi zinku v denní dávce 150 mg elementárního zinku. Symptomatické zlepšení je v tomto případě pomalejší a efekt zinku na jaterní příznaky nemusí být dostatečný. Zinek je možno použít v kombinované léčbě s chelátem nebo pro udržovací léčbu po iniciální stabilizaci stavu. Během prvního roku léčby se doporučuje dodržovat dietu s nízkým obsahem mědi, vyvarovat se zejména jater, mořských plodů, ořechů, čokolády a hub (European Association for Study of Liver, 2012). Transplantace jater u WN se provádí pouze z hepatologické indikace v případě selhání jater.

Poruchy kalciofosfátového metabolismu

Klinické projevy

Intracerebrální kalcifikace mohou mít celou řadu příčin. Mezi nimi jsou klinicky nejdůležitější endokrinní poruchy kalciofosfátového metabolismu, jelikož jsou terapeuticky ovlivnitelné. Sérová hladina kalcia je regulována zejména parathormonem, vitaminem D a kalcitoninem. Sekundární cerebrální kalcifikace jsou v naprosté většině případů způsobeny abnormitami parathormonu, hypoparathyreózou či pseudohypoparathyreózou. Mezi příčiny hypoparathyreózy patří chirurgické výkony na krku, zejména totální thyroidektomie, infiltrace příštítných tělísek, autoimunitní poruchy (např. autoimunitní polyglandulární syndrom) a genetické poruchy asociované s abnormálním vývojem příštítných tělísek. Pseudohypoparathyreóza, neboli rezistence na parathormon, je způsobena poruchou postreceptorové signální dráhy parathormonu a klinicky se projevuje podobně jako hypoparathyreóza. Chronická hypoparathyreóza vede k rozvoji intrakraniálních kalcifikací a neuropsychiatrických příznaků variabilní tíže až u 74 % pacientů (Goswami et al., 2012). Mezi neurologické projevy intrakraniálních kalcifikací patří

parkinsonismus v kombinaci s různými typy dyskinezií, dystonie (např. blefarospasmus, oromandibulární dystonie, dystonie ruky), chorea, periorální stereotypie nebo paroxysmální dyskineze. Z psychiatrických příznaků se často vyskytuje deprese, kognitivní deficit a psychotické poruchy (Aggarwal et al., 2013). K poruchám hybnosti mohou být přidruženy i projevy hypokalcemie, tedy periorální a končetinové parestezie, svalové křeče, karpopedální spasmy, laryngospasmus a epileptické záchvaty. Z dalších projevů mohou být přítomny bolesti hlavy, katarakta a skeletální abnormity (zvýšená kostní minerální denzita) (Kostic et Petrovic, 2017).

Diagnostika

Při podezření na hypoparathyreózu je anamnesticky důležité pátrat po operaci v oblasti krku a symptomech hypokalcemie. Mozkové kalcifikace se prokáží zobrazovacím vyšetřením mozku a diagnóza hypoparathyreózy laboratorním vyšetřením. Pro detekci kalcifikací je specifitější vyšetření CT mozku, kde se zobrazují jako silně hyperdenzní hrudkovité léze lokalizované v globus pallidus, striatu, thalamech, dentatech a v cévách bílé hmoty hemisfér. Izolované kalcifikace v globus pallidus jsou častý náhodný nález vyskytující se až u 20 % seniorů a jejich klinický význam je sporný (Kostic et Petrovic, 2017). Kalcifikace lokalizované i mimo globus pallidus jsou vždy abnormální a jejich nález je indikací k laboratornímu vyšetření. Na MRI mozku mají kalcifikace variabilní a méně specifický obraz. Nejčastěji se zobrazují jako hypointenzity v T2(*) váženém a hyperintenzity v T1 váženém obrazu. Zobrazovací vyšetření nedokáže diferencovat kalcifikace vzniklé na podkladě endokrinní a jiné etiologie (např. genetické primární cerebrální kalcifikace). Laboratorní vyšetření zahrnuje stanovení hladiny kalcia, fosfátů, magnezia, parathormonu a 25-hydroxyvitaminu D. Pro hypoparathyreózu je typický nález hypokalcemie, hyperfosfatemie a nízká nebo normální (neodpovídající kalcii) hladina parathormonu. Do diferenciální diagnózy hypoparathyreózy patří hypomagnezémie a hypovitaminóza D. Obě tyto poruchy mohou způsobovat hypokalcemii s klinickými projevy tetanie. Není však jasné, zda mohou vést k intracerebrálním kalcifikacím.

Terapie

Cílem léčby je normalizovat sérovou hladinu kalcia s cílovou hodnotou 2,0–2,1 mmol/l a redukovat příznaky hypokalcemie. Při včasné zahájené celoživotní terapii lze zabránit rozvoji intrakraniálních kalcifikací. Preventivní opatření (kontroly sérových hladin kalcia a monitorace příznaků hypokalcemie) jsou proto nezbytná u pacientů po rizikových operacích krku. V případě již vyvinutých mozkových kalcifikací a poruchy hybnosti má léčba symptomatický efekt pouze v menšině případů, ale zabrání další progresi postižení CNS. Léčba je založená na suplementaci kalcia (1 000–2 000 mg denně) a vitamínu D (calcitriol 0,5–2 µg/den) za pravidelné monitorace sérové hladiny kalcia a fosfátů a hladiny kalcia v moči. Alternativní terapií druhé linie je suplementace rekombinantním parathormonem. Léčba by měla probíhat za sledování na endokrinologii (Mannstadt et al., 2017).

Hereditární onemocnění s akumulací manganu

Klinické projevy

Autosomálně recesivní hereditární poruchy manganových transportérů SLC30A10 a SLC39A14 jsou velmi vzácná onemocnění, která vedou k systémové akumulaci manganu, zejména v játrech, mozku a svalech. V současné době bylo popsáno pouze několik desítek pacientů na celém světě. Neurologické příznaky se mohou objevit od 2 do 15 let. Manifestují se generalizovanou dystonií, poruchou stability chůze, dysartrií a parkinsonismem. Dystonie dolních končetin se akcentuje zejména při chůzi a způsobuje fenotyp tzv. kohoutí chůze. Polycytemie je detekována u všech pacientů a může být patrná před manifestací neurologických příznaků. Variabilně může být přítomna hepatopatie různé tíže od asymptomatické elevace jaterních enzymů po cirhózu. Hepatopatie někdy předchází neurologickou manifestací (Quadri et al., 2012; Tuschl et al., 2012). U onemocnění SLC39A14 není přítomná polycytemie ani hepatopatie (Tuschl et al., 2016). Neurologické projevy se typicky objevují v mladším věku jako poruchy psychomotorického vývoje.

Diagnostika

Na MRI mozku jsou typické T1 hyperintenzity v globus pallidus, striatu, nucleus dentatus a pontinním tectu. Sérová hladina manganu je zvýšena až desetinásobně (přes 2 000 nmol/l). V laboratorním nálezu je typická polycytemie a nízká sérová hladina ferritinu.

Terapie

Léčba spočívá v podávání chelátů zvyšujících vylučování manganu močí a suplementaci železa, jež kompetuje s manganem o přenašeče v gastrointestinálním traktu a jeho nedostatek tak zvyšuje vstřebávání manganu. Jako chelát se používá intravenózně podaná dvojsodnovápenatá sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové (CaNa₂-EDTA) po dobu pěti dnů s opakováním v měsíčních cyklech. Alternativně je možno použít dimerkaptojangtarovou kyselinu (DMSA). Při správně vedené celoživotní léčbě se normalizuje sérová hladina manganu a T1 hyperintenzity na MRI mozku. U onemocnění SLC30A10 dochází postupně také k normalizaci hematokritu a hladiny hemoglobinu. Zlepšení neurologických příznaků nastává několik měsíců po zahájení léčby (Zaki et al., 2018).

Aceruloplasminemie

Klinické projevy

Aceruloplasminemie je hereditární autosomálně recesivní onemocnění způsobené patogenními variantami genu pro ceruloplasmin, které je řazeno do skupiny tzv. neurodegenerací s akumulací železa, podobně jako neuroferritinopatie, neurodegenerace asociovaná s poruchou pantothenát kineze (PKAN), neurodegenerace asociovaná s poruchou mitochondriálního proteinu (MPAN) nebo neurodegenerace asociovaná s poruchou beta-propeller proteinu (BPAN). Narušená ferroxidázová aktivita ceruloplasminu u aceruloplasminemie brání výstupu železa z buněk, což vede k systémové akumulaci železa a multiorgánovému poškození postihujícímu játra, slinivku, sítnici a mozek. Aceruloplasminemie je velmi vzácné onemocnění s nejvyšším známým výskytem v Japonsku, v Evropě bylo popsáno pouze několik desítek pacientů. Známky poruchy metabolismu železa, mikrocytární anémie s nízkou saturací transferinu a vysokým sérovým ferritinem, lze detekovat již

u presymptomatických osob. Dalším příznakem je obvykle diabetes, který vzniká typicky ve 4. dekádě. Neuropsychiatrické projevy se objevují v 5.–6. dekádě a typicky se jedná o kombinaci parkinsonismu, dyskinetických projevů, dysartrie a cerebelární ataxie v kombinaci s kognitivním deficitem a psychiatrickými projevy. Hyperkinetické poruchy mohou nabývat různé tíže, od fokálních (blefarospasmus, oromandibulární dystonie, periorální stereotypie) po generalizované choreodystonie. Kognitivní deficit nezřídka dosahuje stupně demence. Dalšími příznaky, klinicky obvykle mírné tíže, jsou retinopatie a hepatopatie s výraznou siderózou jater (Marchi et al., 2019).

Diagnostika

MRI mozku zobrazuje difúzní depozita železa. Nejvíce postiženými oblastmi jsou putamen, caudata, laterální a pulvinární jádra thalamu, nucleus ruber, nucleus dentatus a frontální a okcipitální kortex. Depozita železa se zobrazují jako hypointenzní ložiska v T2(*) a susceptibilně váženém obraze. Z laboratorních nálezů může v diagnostice pomoci mikrocytární anémie se zvýšenou sérovou hladinou ferritinu a zejména velmi nízká až neměřitelná sérová hladina ceruloplasminu. Genetické vyšetření ceruloplasminu slouží k definitivnímu potvrzení diagnózy, stejně jako ke screeningovému vyšetření asymptomatických příbuzných pacienta.

Terapie

Dle metaanalýzy efektu chelatační léčby u 24 symptomatických a 24 asymptomatických pacientů došlo ke stabilizaci stavu nebo klinickému zlepšení téměř u poloviny symptomatických pacientů, zatímco u asymptomatických pacientů oddálila chelatace železa nástup neurologických příznaků přibližně o 10 let. Je třeba zdůraznit, že doba sledování u symptomatických pacientů, kteří se klinicky zlepšili, byla relativně krátká a dlouhodobý efekt léčby není známý (Vroegindeweij et al., 2020). Podobně jako u jiných onemocnění s akumulací kovů je chelatační léčba u aceruloplasminemie nejúčinnější v presymptomatickém stadiu. Léčba je obvykle kombinována, v poslední době je nejčastěji používané schéma deferipron 65–75 mg/kg/den spolu s deferoxaminem (500–1 000 mg 2–5× týdně)

nebo s pravidelnými venepunkcemi. Několik kazuistických sdělení nepotvrdilo efekt chela- tační terapie u jiných onemocnění ze skupiny neurodegenerací s akumulací železa včetně neuroferritinopatie, MPAN a BPAN (Dusek et al., 2016). Naopak možný efekt chelatač- ní léčby na zpomalení progresu nemoci byl pozorován u podskupiny PKAN s pozdějším začátkem onemocnění (Klopstock et al., 2019).

Závěr

Neurologická onemocnění s akumulací ko- vŮ v CNS jsou heterogenní skupinou poruch, z nichž některá jsou dobře léčitelná. Toto platí zejména, pokud je léčba zahájena dříve, než akumulované kovy způsobí ireverzibilní posti- žení nervové tkáně. U hereditárních poruch lze očekávat, že zavedení genetických screenin- gových metod a rozšíření dostupnosti celo-

exomového vyšetření povede k jejich diagnó- ze v presymptomatickém stadiu a nasazení léčby před tím, než dojde k akumulaci kovů v CNS. V současné době probíhá testování no- vých chelátorů s potenciálně lepší účinností, nižší toxicitou a jednodušším dávkováním. Lze očekávat, že ultimátní terapií u hereditárních poruch bude genová terapie, jejíž bezpečnost a účinnost je již testována u WN.

LITERATURA

- Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychologi- cal dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):895-903.
- Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21.
- Dusek P, Litwin T, Czlonkowska A. Neurologic impairment in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2017;7(Suppl 2):S64.
- Dusek P, Schneider SA, Aaseth J. Iron chelation in the treat- ment of neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;38:81-92.
- Dusek P, Smolinski L, Redzia-Ogrodnik B, et al. Semiquanti- tative Scale for Assessing Brain MRI Abnormalities in Wilson Disease: A Validation Study. *Mov Disord*. 2020;35(6):994-1001.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Prac- tice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671-685.
- Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(2):200-206.
- Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodege- neration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):631-642.
- Kostic VS, Petrovic IN. Brain Calcification and Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci*. 2017; Rep 17(1):2.
- Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathy- roidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055.
- Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, et al. Aceruloplasmine- mia: A Severe Neurodegenerative Disorder Deserving an Ear- ly Diagnosis. *Front Neurosci*. 2019;13:325.
- Przybylowski A, Gromadzka G, Chabik G, et al. Liver cir- rhosis in patients newly diagnosed with neurological phe- notype of Wilson's disease. *Funct Neurol*. 2014;29(1):23-29.
- Quadri M, Federico A, Zhao T, et al. Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganese- mia, polycythemia, and chronic liver disease. *Am J Hum Ge- net*. 2012;90(3):467-477.
- Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM Jr, et al. Syndrome of he- patic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganese- mia caused by mutations in SLC30A10, a manganese trans- porter in man. *Am J Hum Genet*. 2012;90(3):457-466.
- Tuschl K, Meyer E, Valdivia LE, et al. Mutations in SLC39A14 disrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia. *Nat Commun*. 2016;7:11601.
- Vrabelova S, Letocha O, Borsky M, Kozak L. Mutation ana- lysis of the ATP7B gene and genotype/phenotype correla- tion in 227 patients with Wilson disease. *Mol Genet Metab*. 2005;86(1-2):277-285.
- Vroegindeweij LHP, Boon AJW, Wilson JHP, Langendonk JG. Effects of iron chelation therapy on the clinical course of aceruloplasminemia: an analysis of aggregated case reports. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):105.
- Zaki MS, Issa MY, Elbendary HM, et al. Hypermanganese- mia with dystonia, polycythemia and cirrhosis in 10 patients: Six novel SLC30A10 mutations and further phenotype deli- neation. *Clin Genet*. 2018;93(4):905-912.
- Zimbren P, Seniow J. Cognitive and psychiatric symp- toms in Wilson disease. *Handbook of clinical neurology/edited by P.J. Vinken and G.W. Bruyn*. 2017;142:121-140.

INZERCE