



# Ukládání kovů jako příčina onemocnění CNS

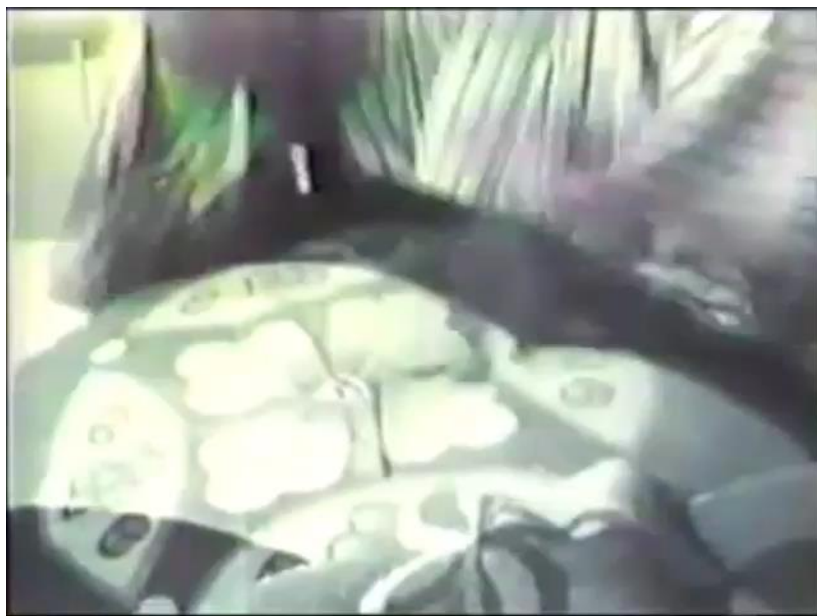
**Petr Dušek**

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

# Kovy jsou esenciální i toxické pro život

- Základní prvky (20-1000 g): Na, K, Ca, Mg
- Stopové prvky (2.5-4 g): **Fe**, Zn
- Ultra-stopové prvky (1-12mg): **Mn**, **Cu**, Co, Mo, Se (+Cr, V, Ni, Si, As)
  
- *Hg, Pb, Th, Bi...*



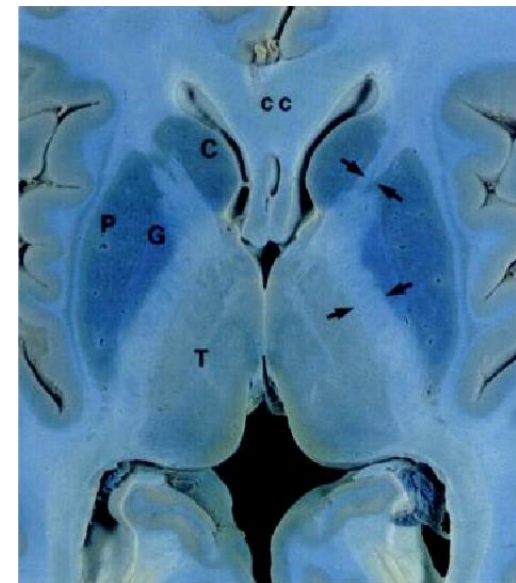
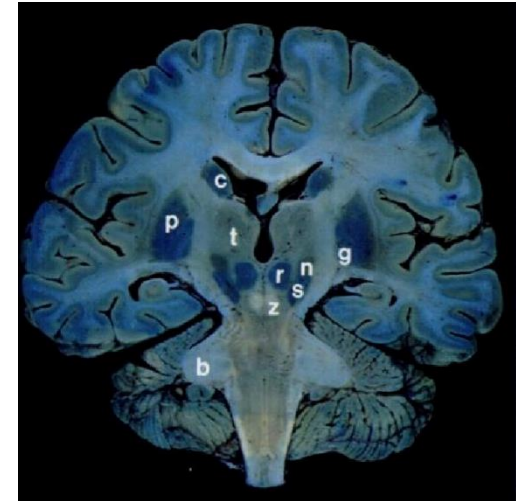
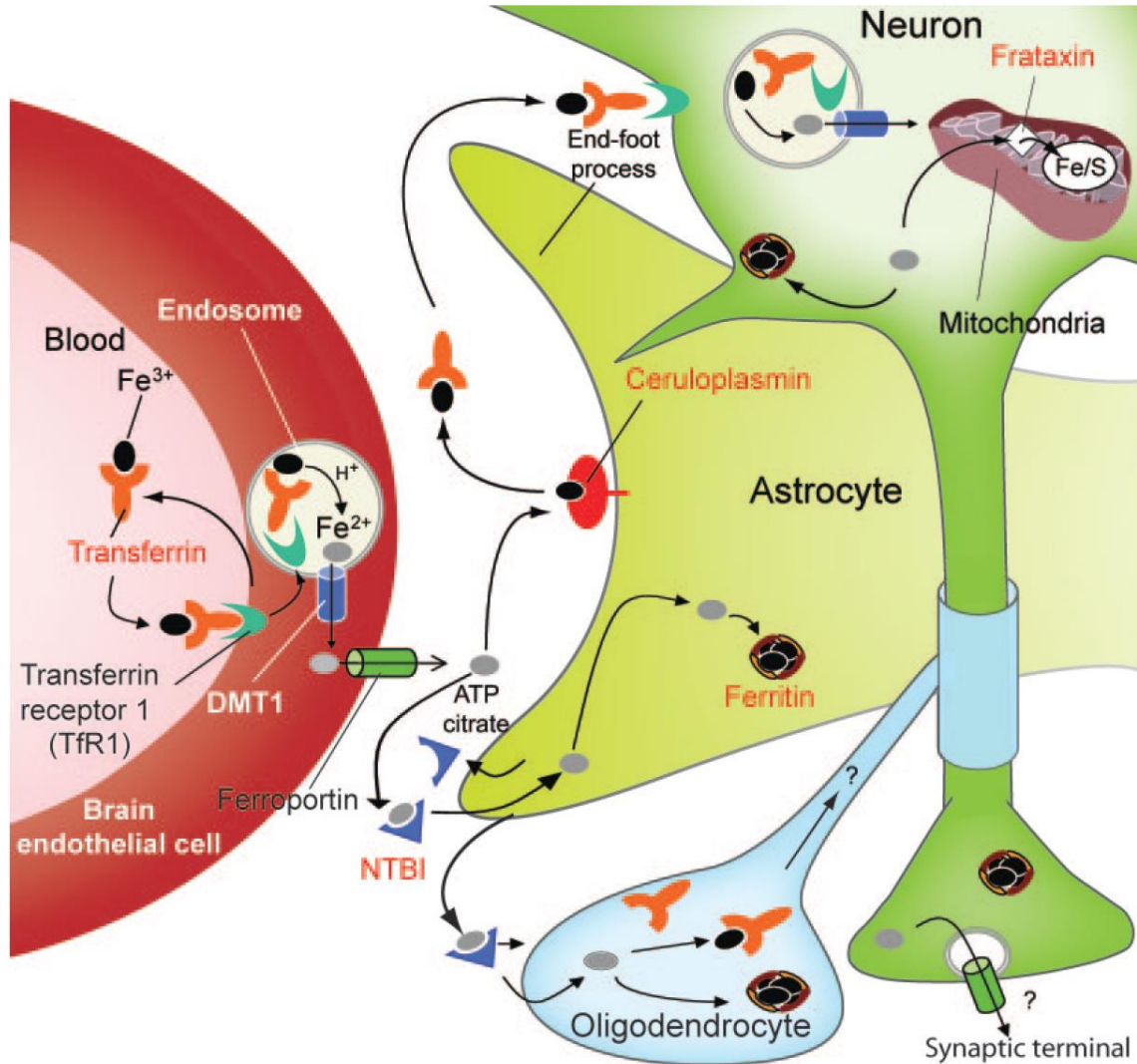
Zdroj: youtube.com



# Železo (Fe)

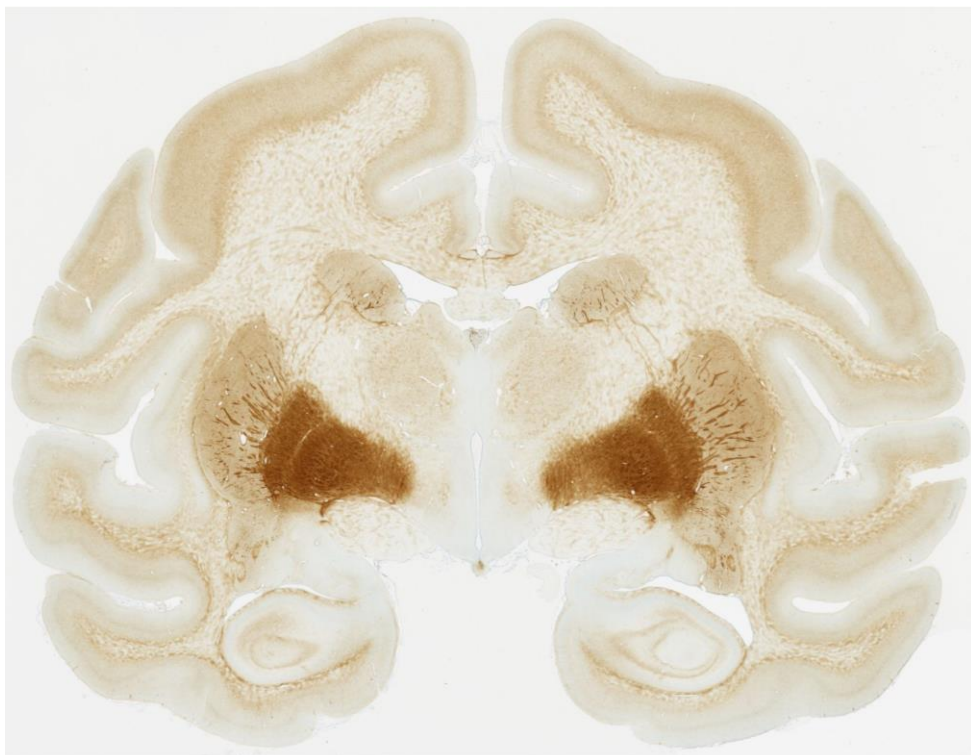
- **Energetický metabolismus**
  - Cytochromy b, c, a (mitochondriální dýchací řetězec)
- **Fosfolipidový metabolismus – myelinizace**
  - Glc-6-fosfát dehydrogenáza – produkce NADPH pro syntézu mastných kyselin
- **Syntéza a oprava DNA**
  - ribonukleotid reduktáza, helikázy, nukleázy, glykozylázy, demethylázy
- **Syntéza neurotransmiterů**
  - Tyrozin hydroxyláza (dopamin)

# Metabolismus Fe v CNS

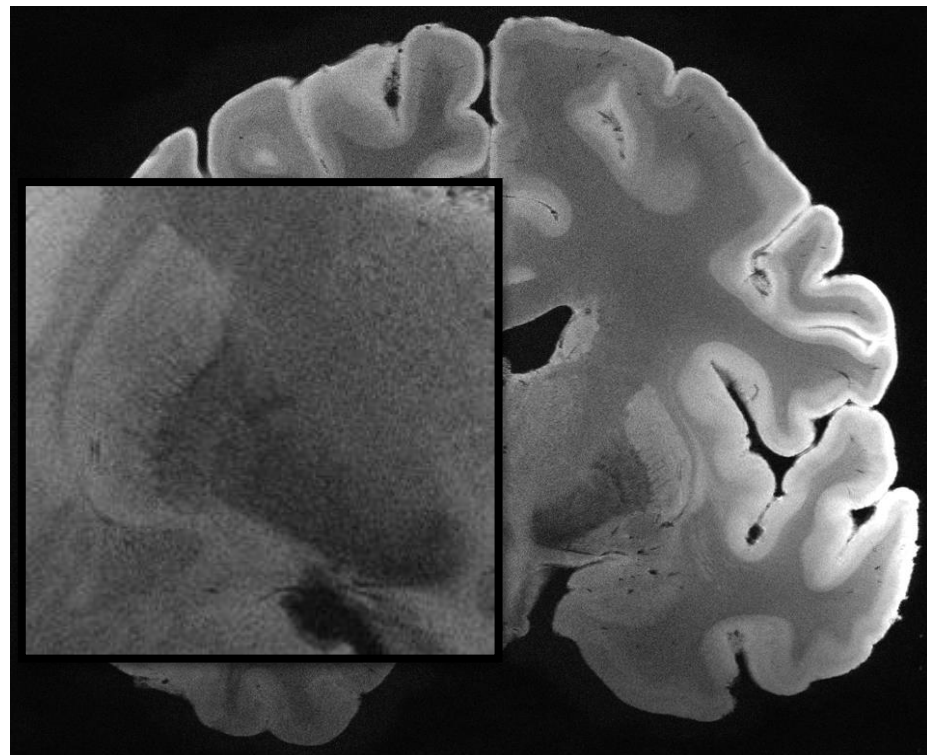


# Detekce Fe pomocí MRI

GP, SNr > Put > Caud > ND > Thal > GM > WM



Chlorocebus Aethiops  
DAB-zvýrazněné Pearlovo barvení  
<http://brainmaps.org>



Člověk, ex-vivo  
GRE sekvence, 7T MRI  
0.1 x 0.1 x 2 mm<sup>3</sup>

# Detekce Fe pomocí MRI

Lokální nehomogenity magnetického pole

Rychlejší rozfázování  $H^+$  spinů

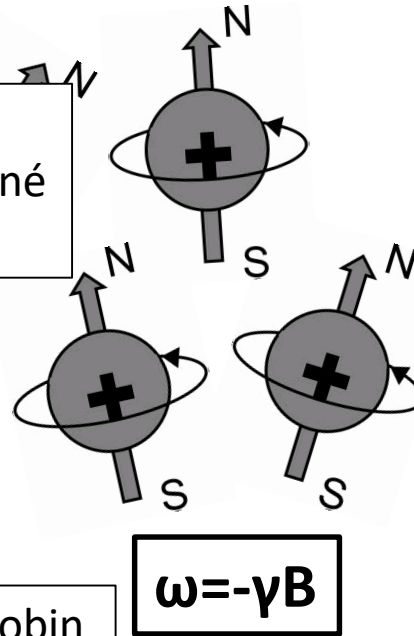
Pokles signálu T2/T2\* vážené MRI

Rozhraní vzduch/kost

Silně myelinizované dráhy

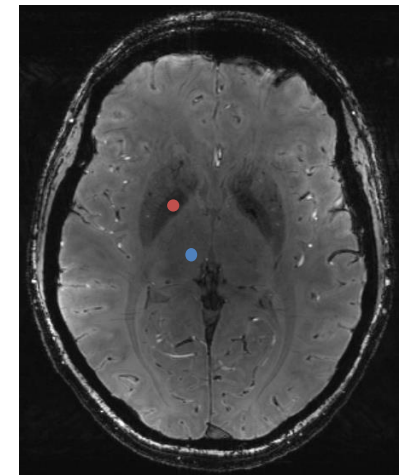
kalcifikace

deoxyhemoglobin

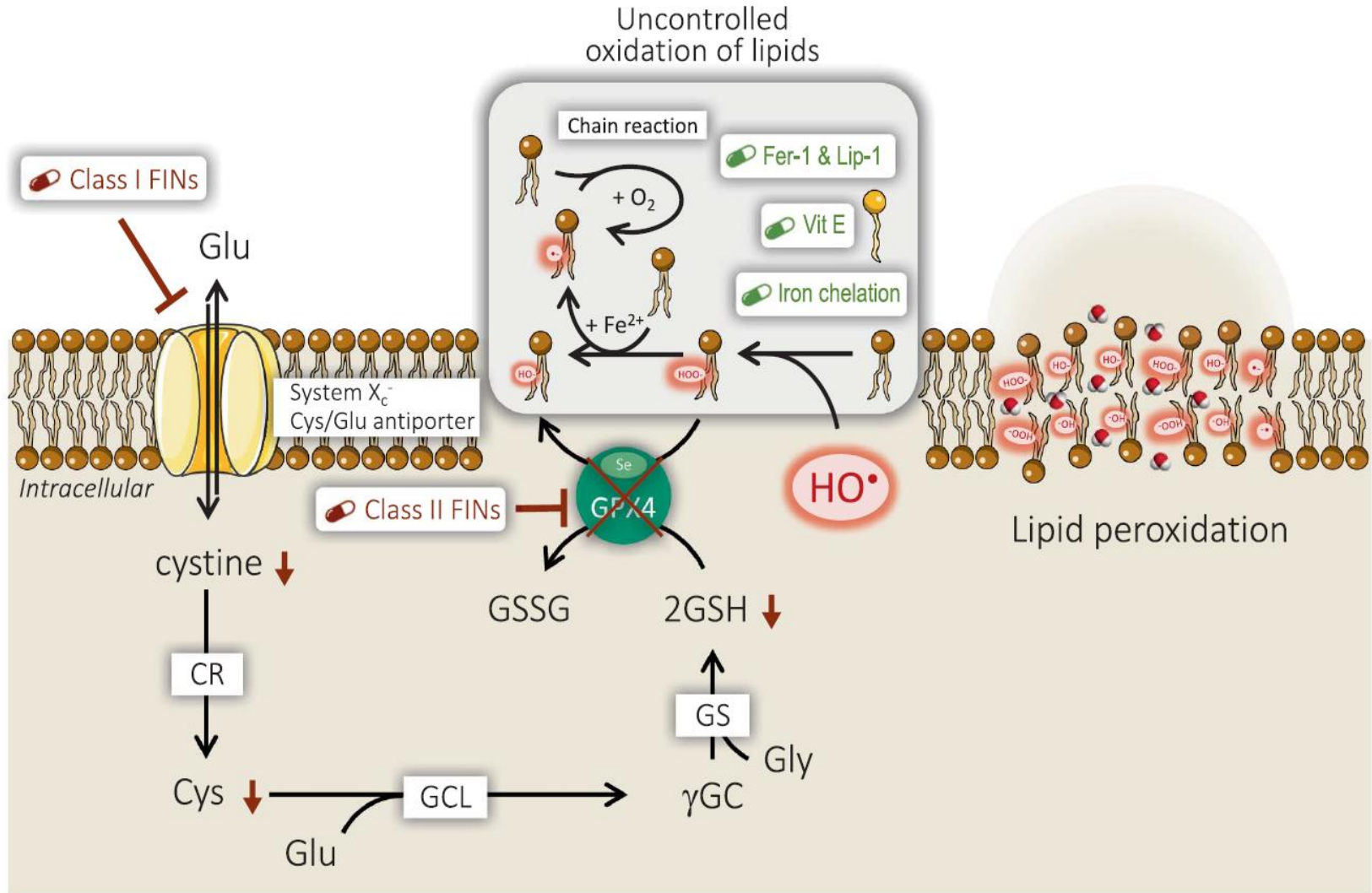


MR signál

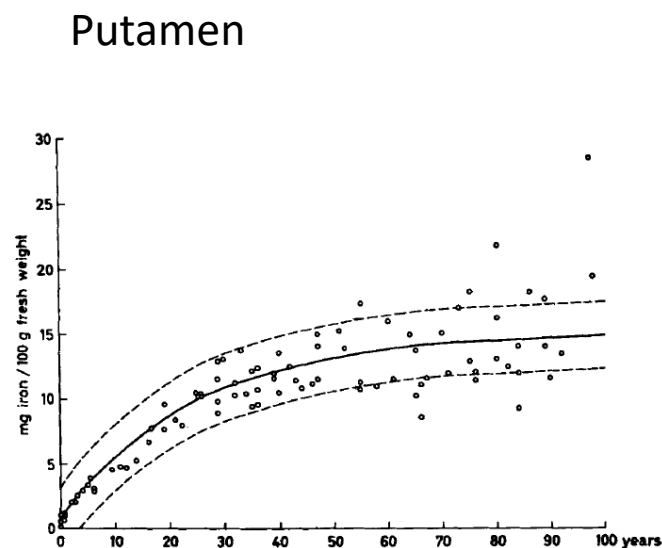
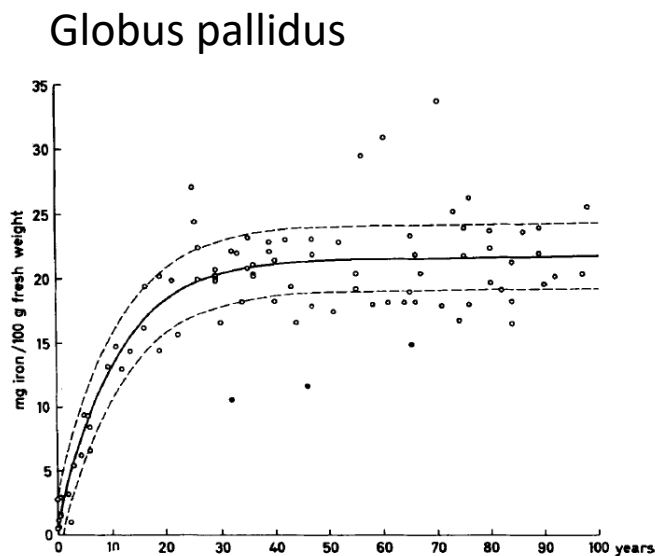
čas (TE)



# Toxicita železa - ferroptóza



# Změny koncentrace Fe s věkem



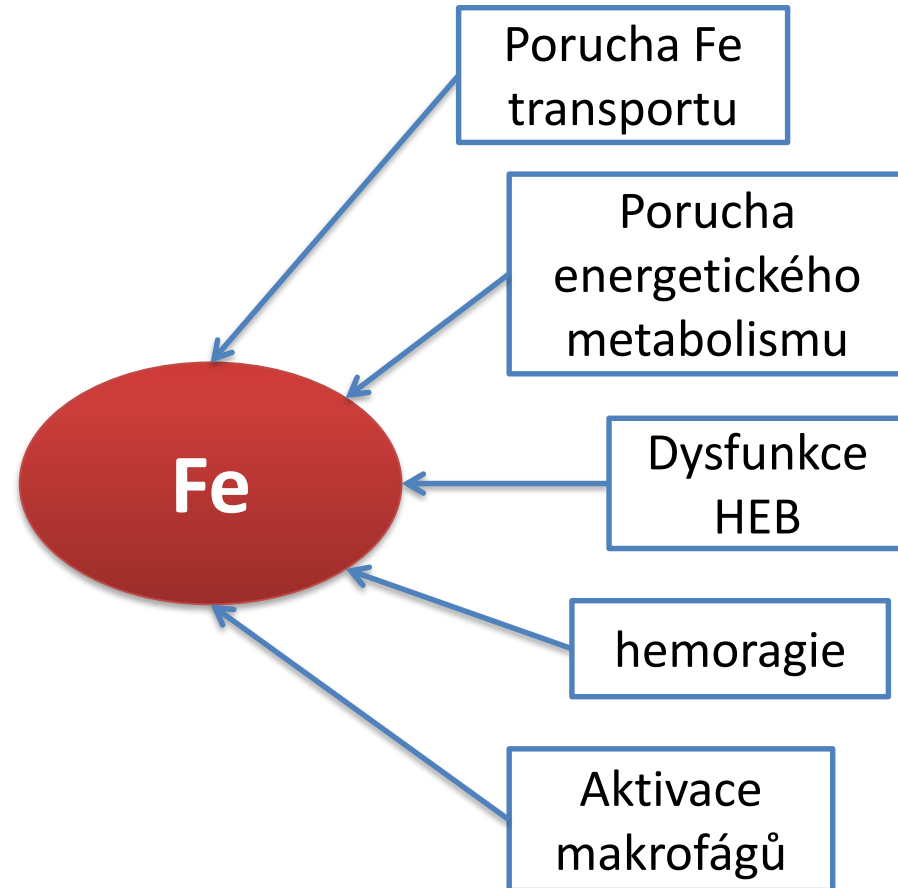
(Hallgren, Sourander 1958)

- Inverzní asociace koncentrace Fe s kognitivním výkonem v seni – vysvětluje cca 20% variability exekutivní fcí a PM tempa (Ghadery et al. 2015)
- Vyšší koncentrace Fe v putamen predikuje jeho rychlejší atrofizaci při longitudinálním sledování (Daugherty, Raz 2016)



# Akumulace Fe v CNS

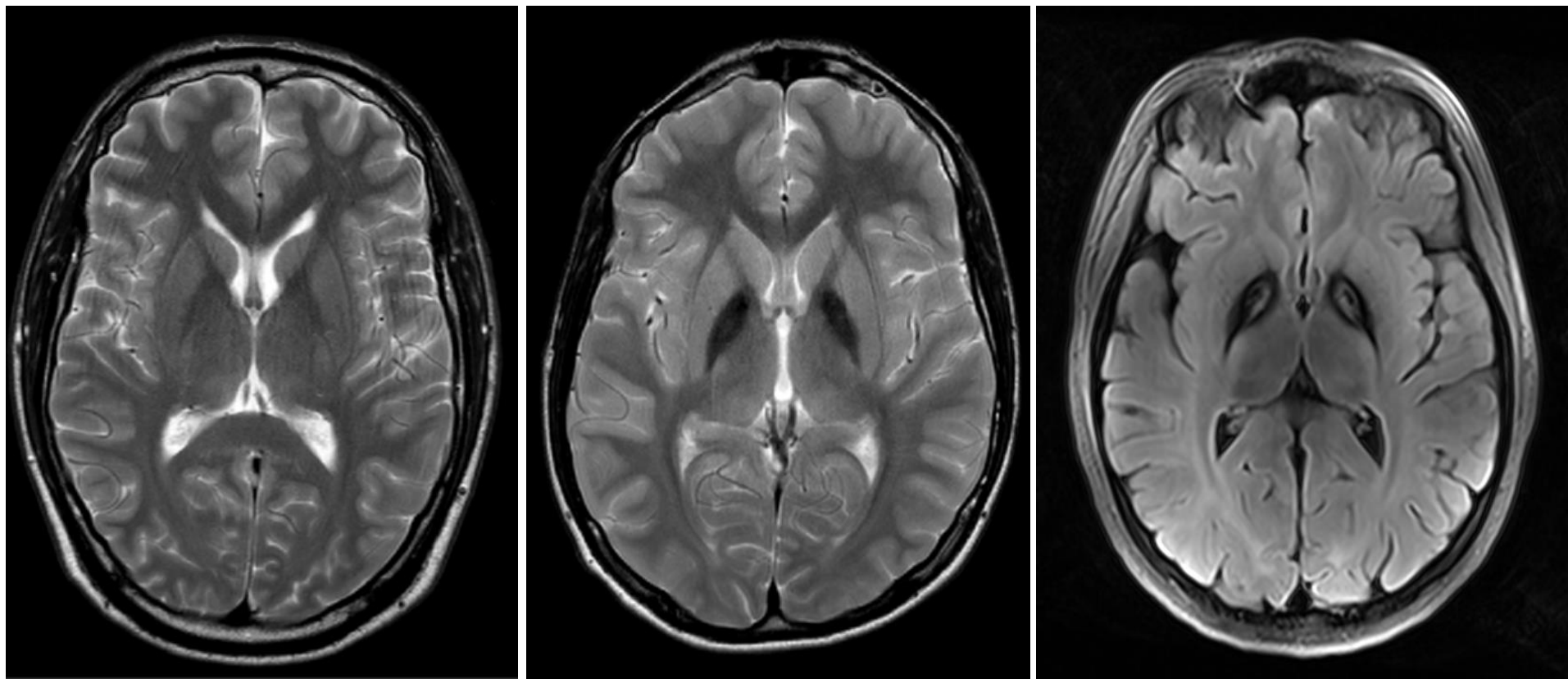
- **Stárnutí**
- **NBIA**
- **Další genetické poruchy**
  - Friedreichova ataxia
  - Huntingtonova nemoc
  - Wilsonova nemoc
  - FXTAS
- **Sporadické neurodegenerace**
  - Parkinsonova nemoc, MSA, PSP
  - Alzheimerova nemoc, ALS
- **Vaskulární a zánětlivé poruchy**
  - Roztroušená skleróza
  - Superficiální sideróza
  - iCMP



# NBIA

## Neurodegeneration with brain iron accumulation

= skupina vzácných genetických onemocnění se zvýšenou akumulací Fe v bazálních gangliích



# Typy NBIA

„Velká čtyřka“ a mutace v dalších genech

Mutace v genech spojených s metabolismem Fe

**Onemocnění**

PKAN, PLAN, MPAN, BPAN, (CoPAN, FAHN...)

aceruloplasminémie  
neuroferritinopatie

**Vzorec deponit Fe**

fokální: GP, SNr

systemová: játra, mozek (BG, kortex, thalamus), další orgány

**Věk počátku**

1-2. dekáda

4-5. dekáda

**Patofyziologie**

Neznámá – poruchy lipidového a energetického metabolismu, myelinizace

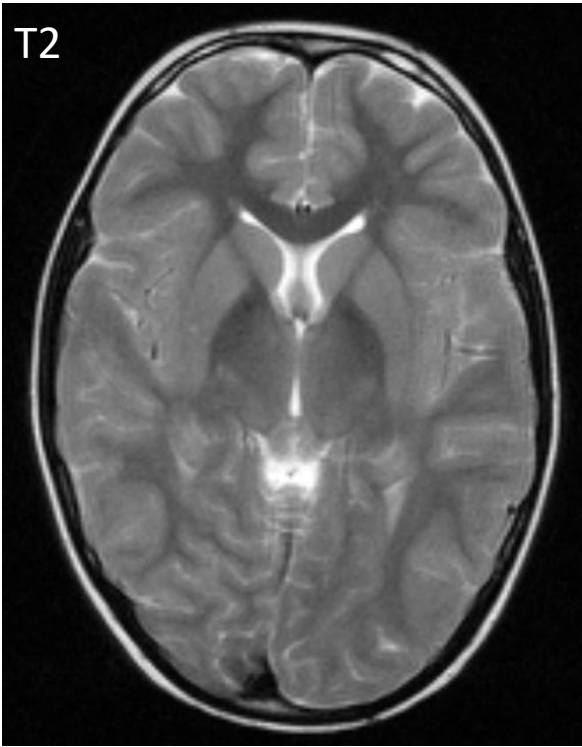
Toxické působení Fe (oxidativní stres, ferroptóza)

1997 (3y)

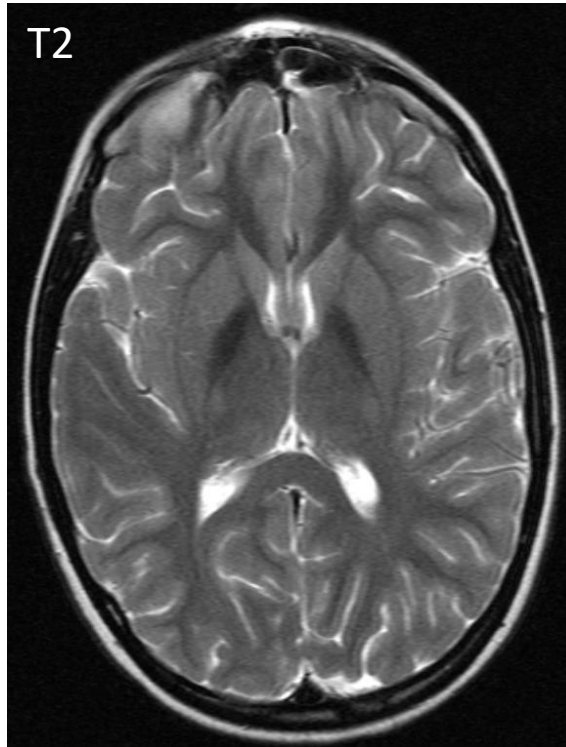
2001 (7y)

2005 (11y)

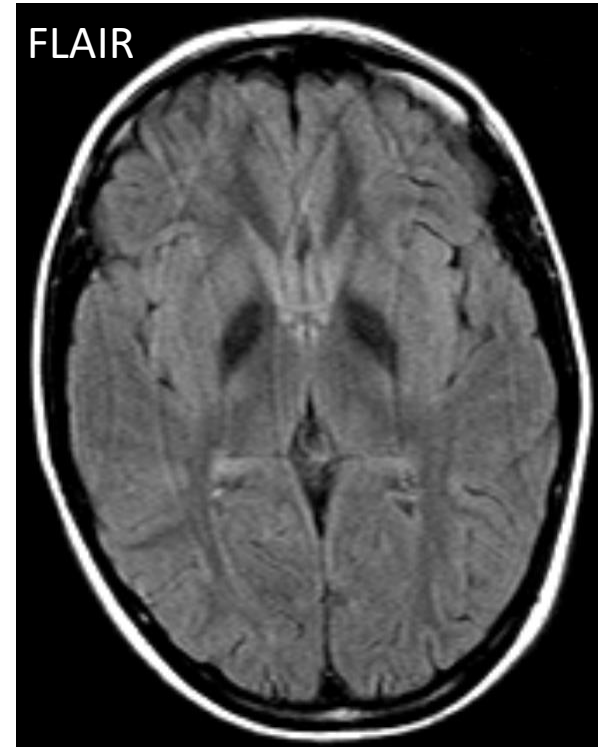
T2



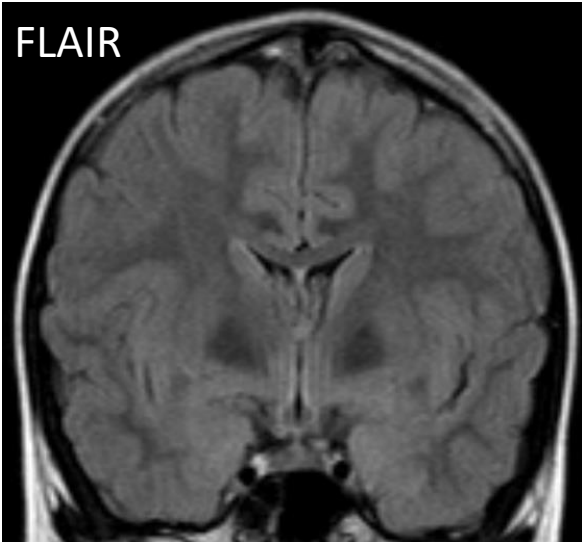
T2



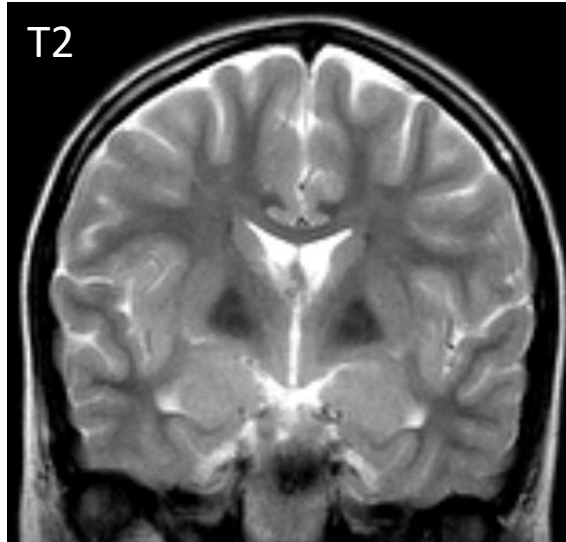
FLAIR



FLAIR



T2

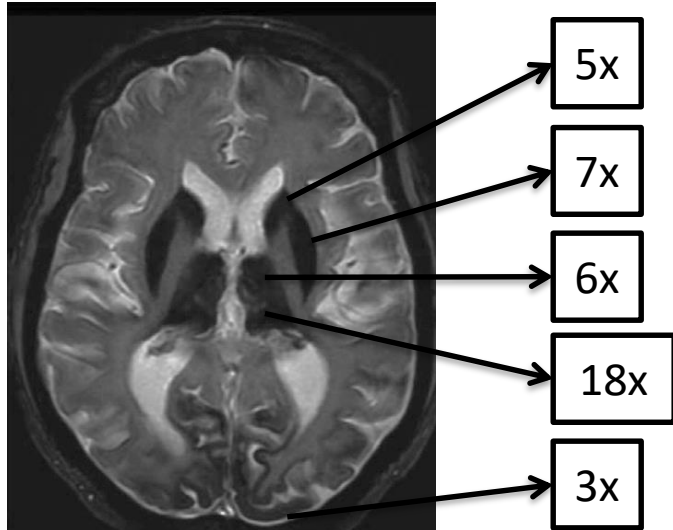


T2

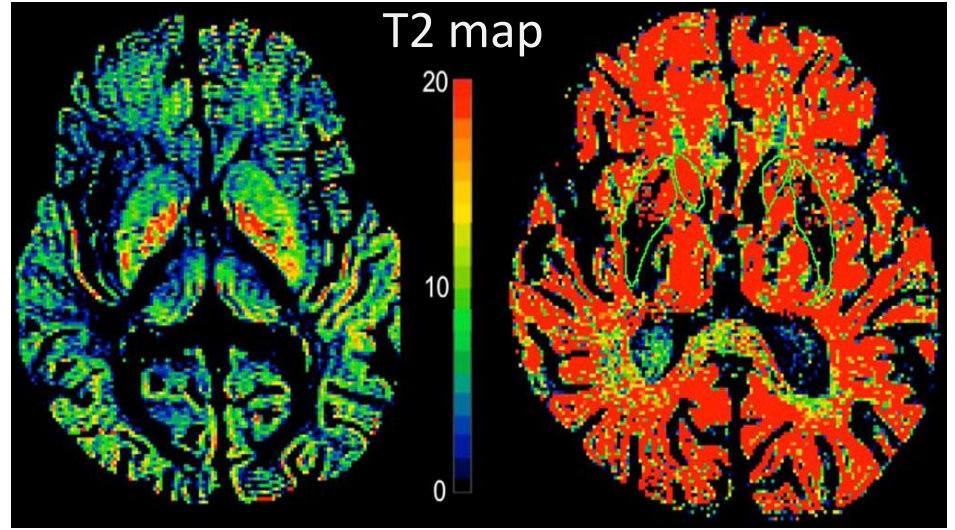


# Genetické poruchy metabolismu Fe

Aceruloplasminémie

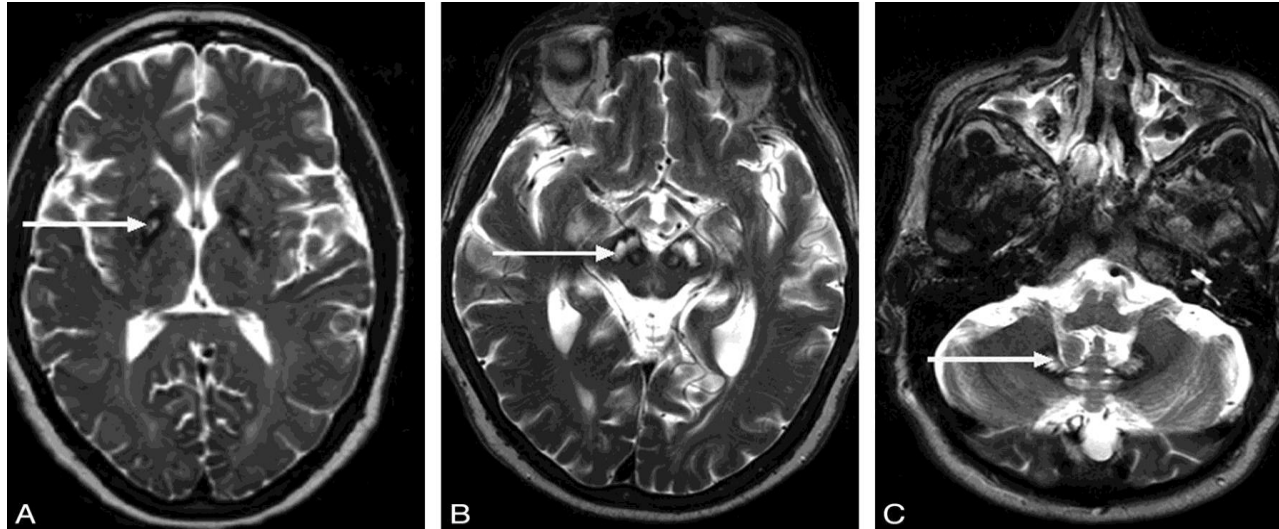


*Parks 2013*



*(Miyajima 2015)*

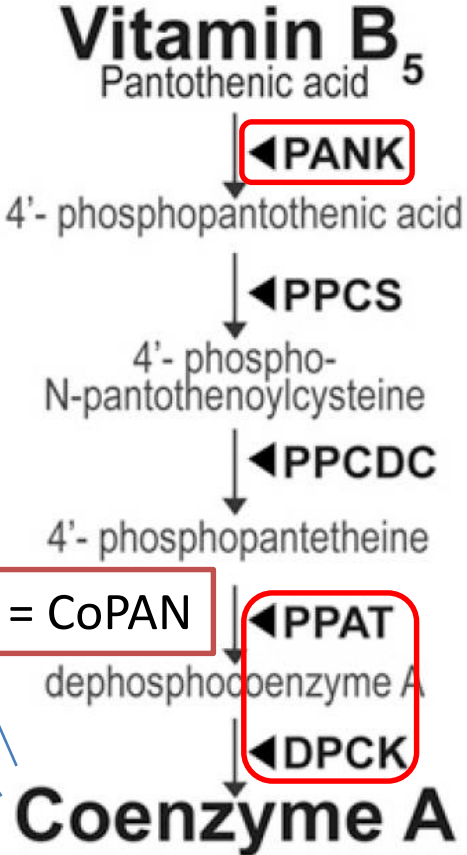
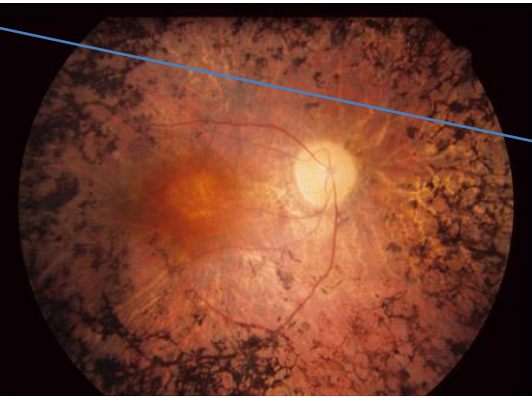
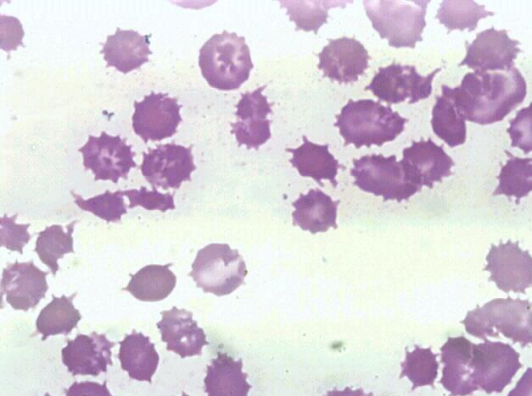
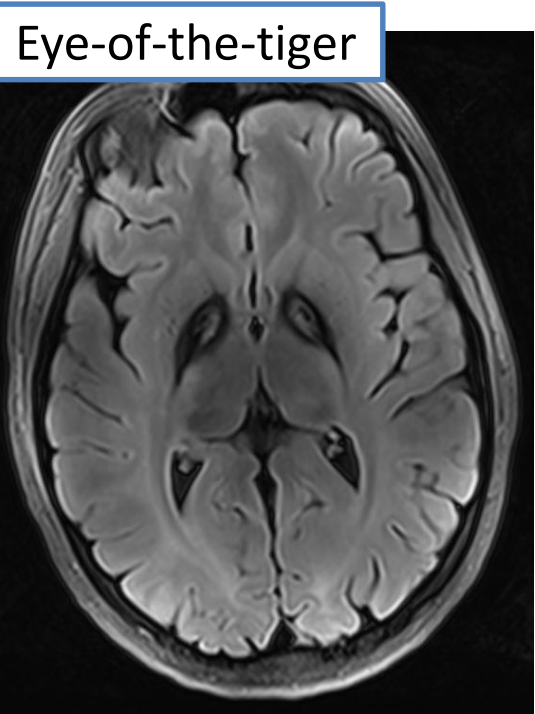
Neuroferritinopatie



*McNeill 2012*

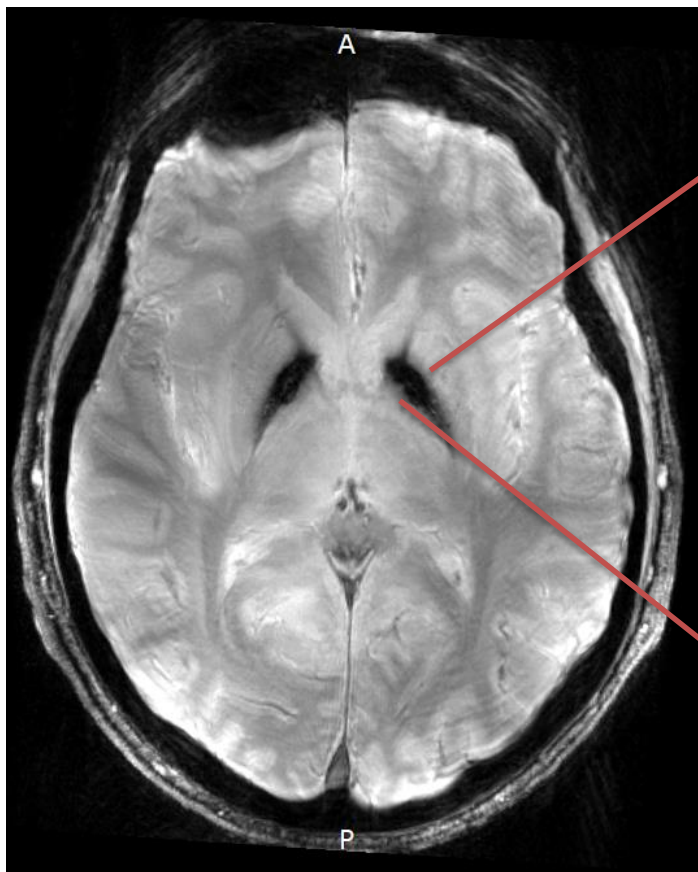
# Pantothenát-kináza asociovaná degenerace

Porucha lipidového/ energetického metabolismu:  
↓ prebetalipoproteiny, TGC, ↑ laktát



(Leoni 2012, Kruer 2011, Egan 2005, Higgins 1992, Rana 2010, Dusi 2014)

# Klinicko-radiologická korelace u PKAN



**=pallido-pyramidový syndrom**

Léze GP:

- Segmentální dystonie → generalizovaná dystonie → parkinsonismus
- dysartrie, dysfágie
- neuropsychiatrické symptomy
- instabilita, porucha chůze

Léze capsula interna:

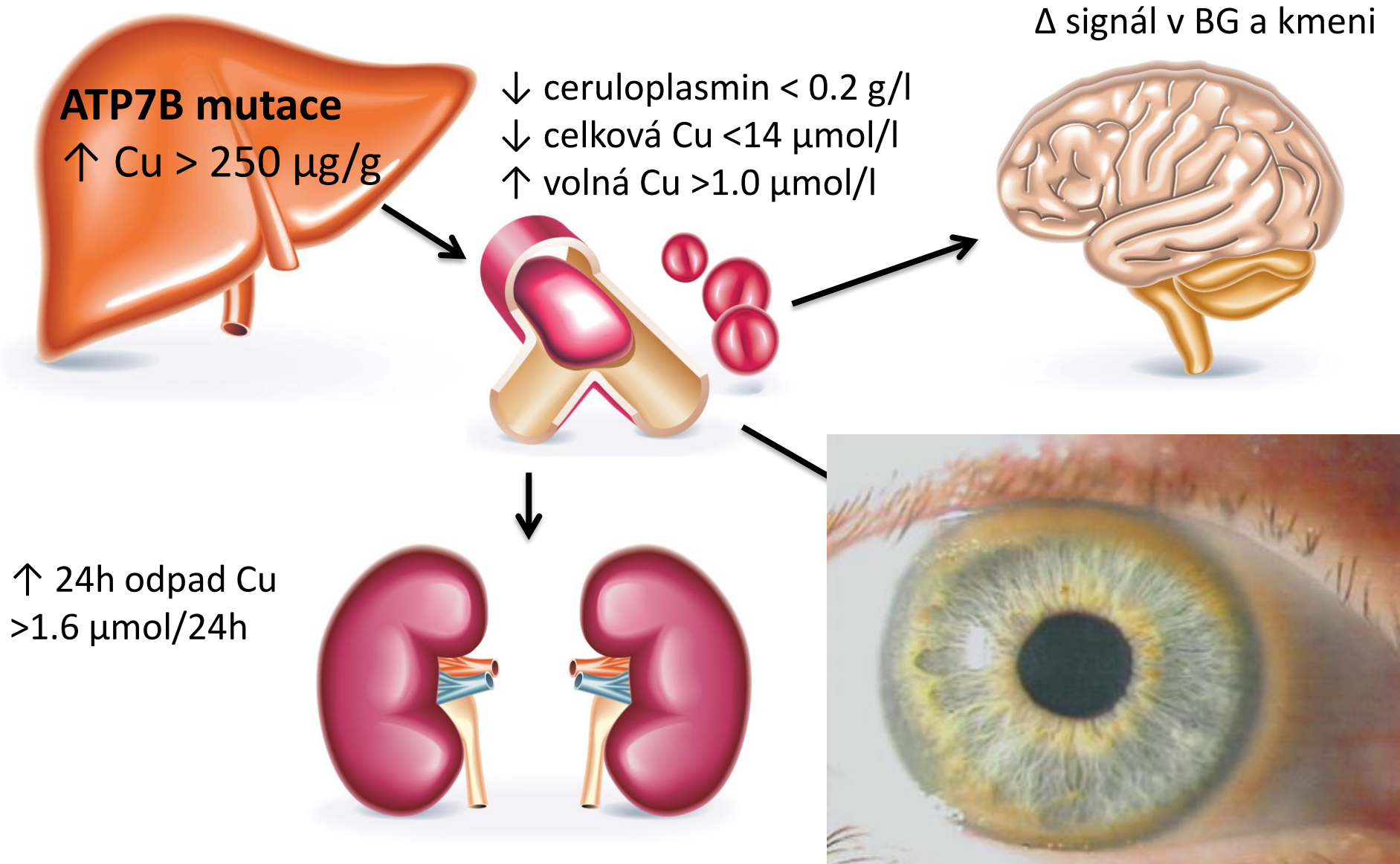
- spastická paréza

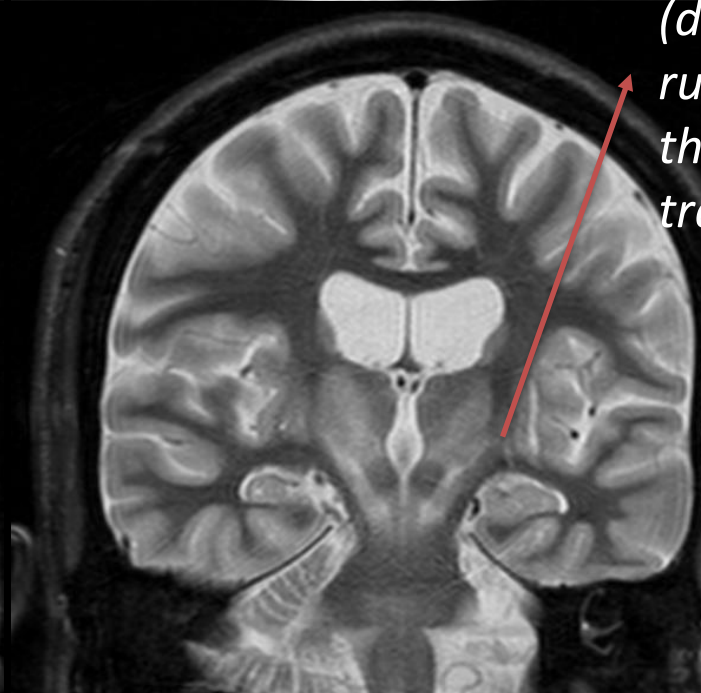
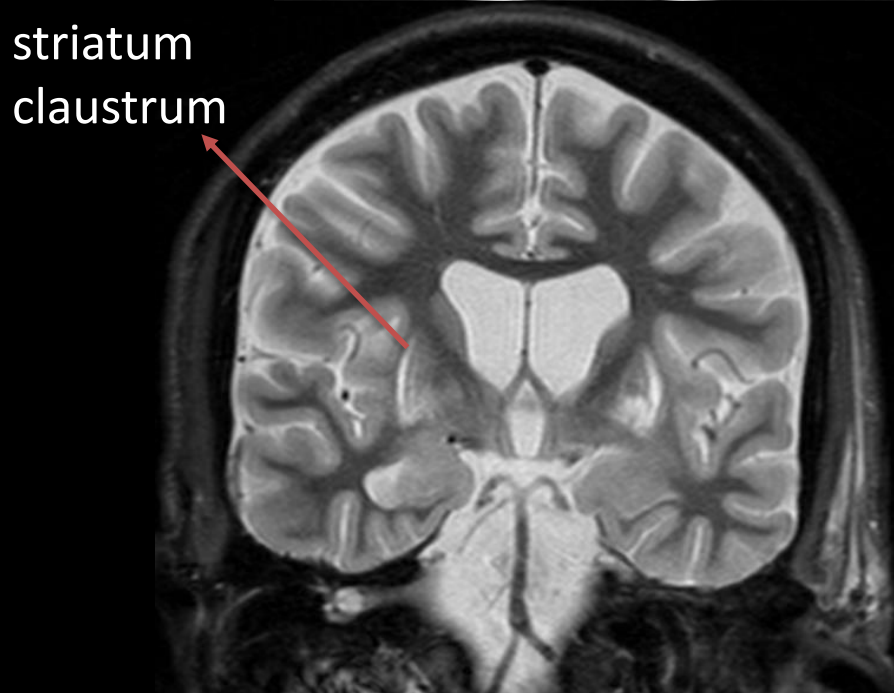
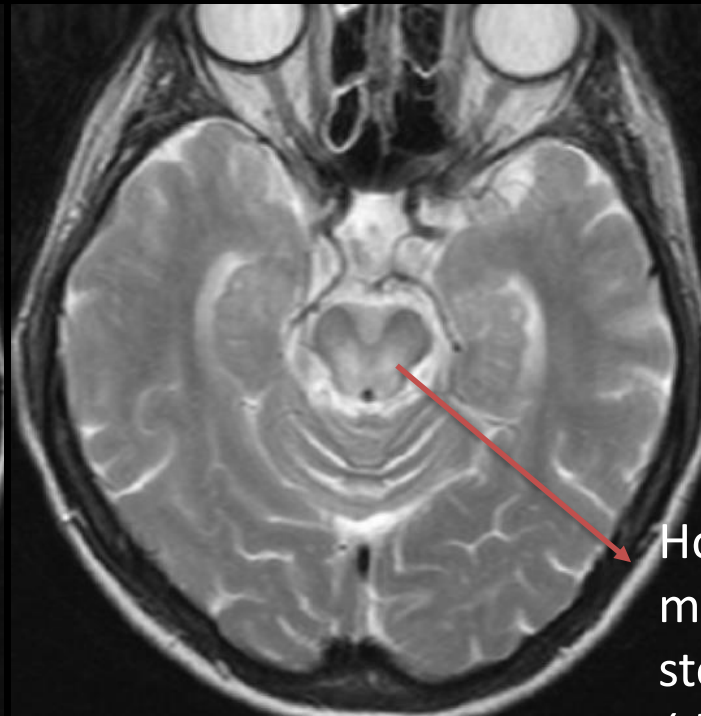
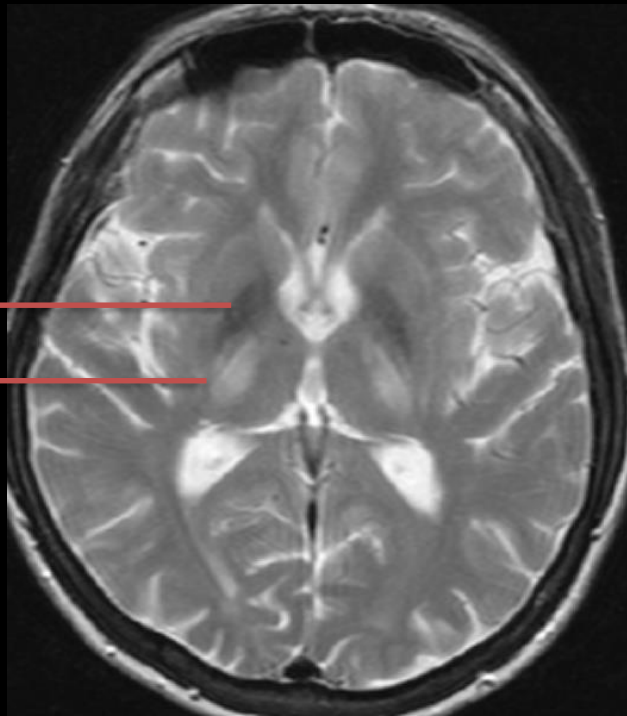
# Měď (Cu)

- **Energetický metabolismus**
  - Cytochrom C oxidáza
- **Antioxidační ochrana**
  - Superoxid-dismutáza 1
- **Metabolismus železa**
  - Ceruloplasmin
- **Metabolismus neurotransmitterů**
  - Tyrozináza, dopamin- $\beta$ -monoxygenáza (dopamin)



# Wilsonova nemoc





# Kazuistika – Wilsonova nemoc

**\*1963**

**2012** – náhodný nález hepatopatie na UZ břicha; v jaterní biopsii obraz steatózy

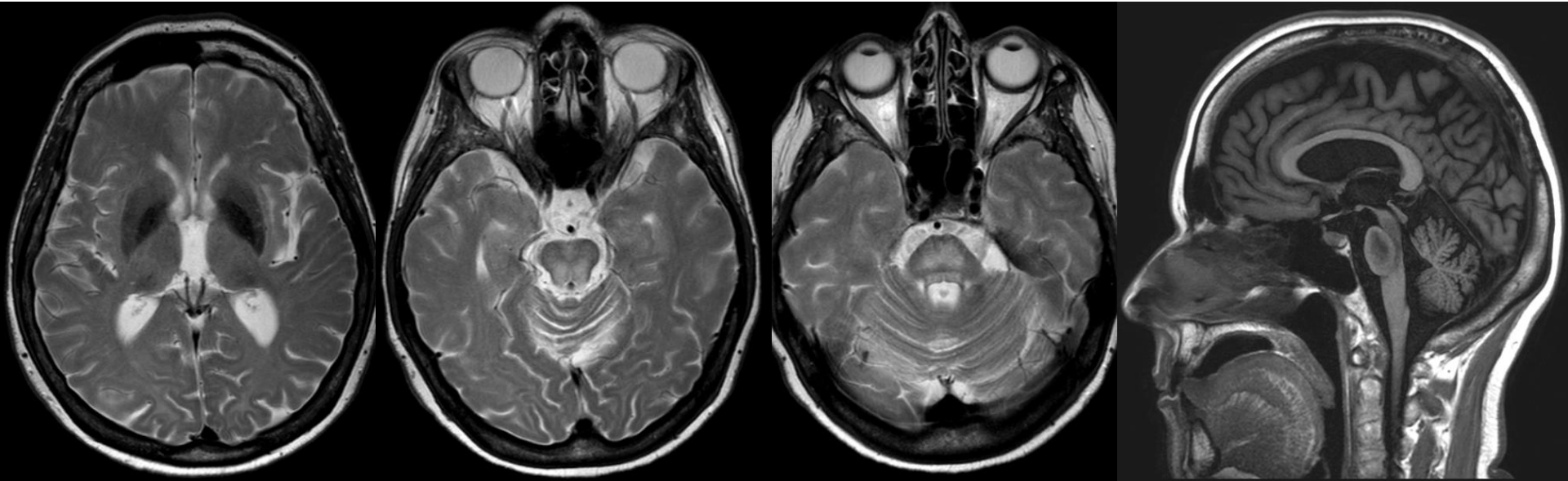
**2014** – třes hlavy a HK

**2015** – dysartrie

**2016** – únava a instabilita stoje a chůze

# Kazuistika – Wilsonova nemoc

- Odpad Cu močí **1.67  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$**
- ceruloplasmin **0,11 g/l**
- Oftalmogické vyšetření - Kayser-Fleischer prstenec negativní



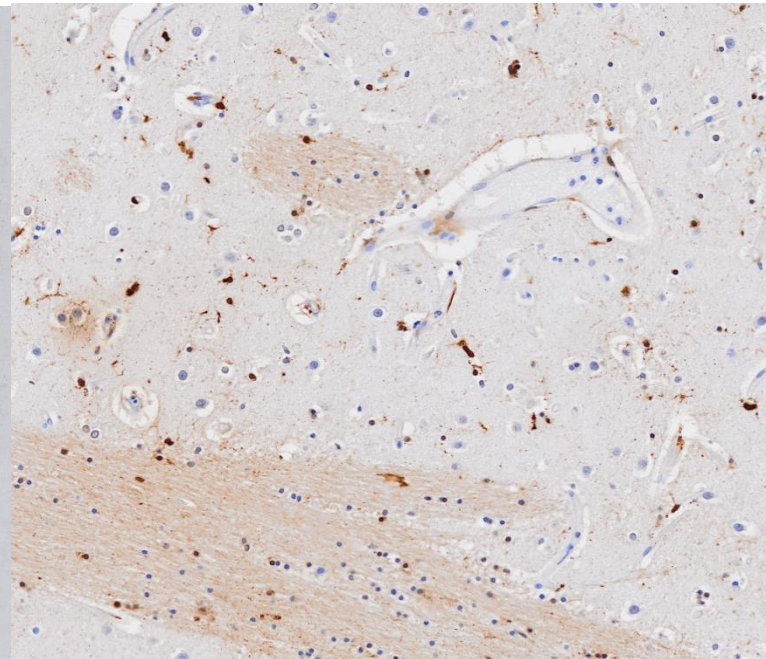
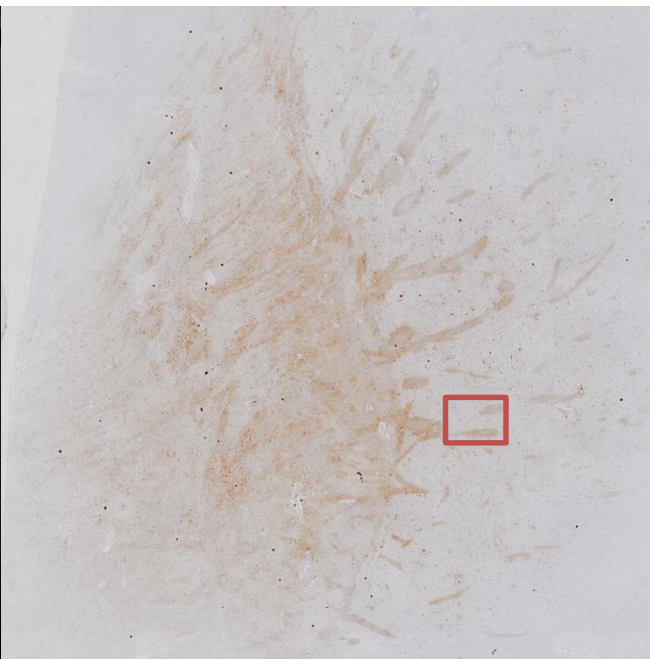
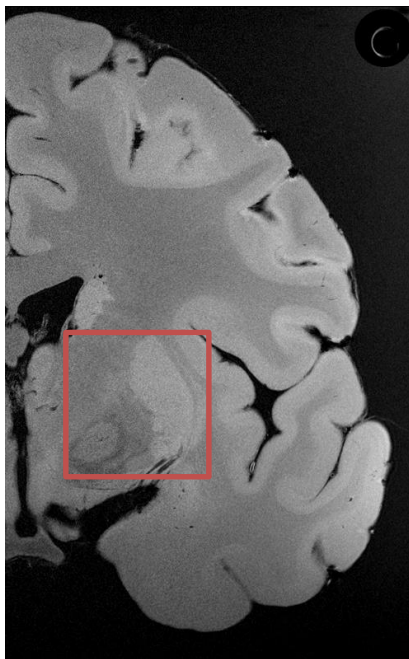
- Obsah Cu v jaterní sušině **500  $\mu\text{g}/\text{g}$**  (histologie - cirrhóza)
- Genetické vyš. – homozygotní mutace **p.His1069Gln/ p.His1069Gln**

7T MP-RAGE MRI

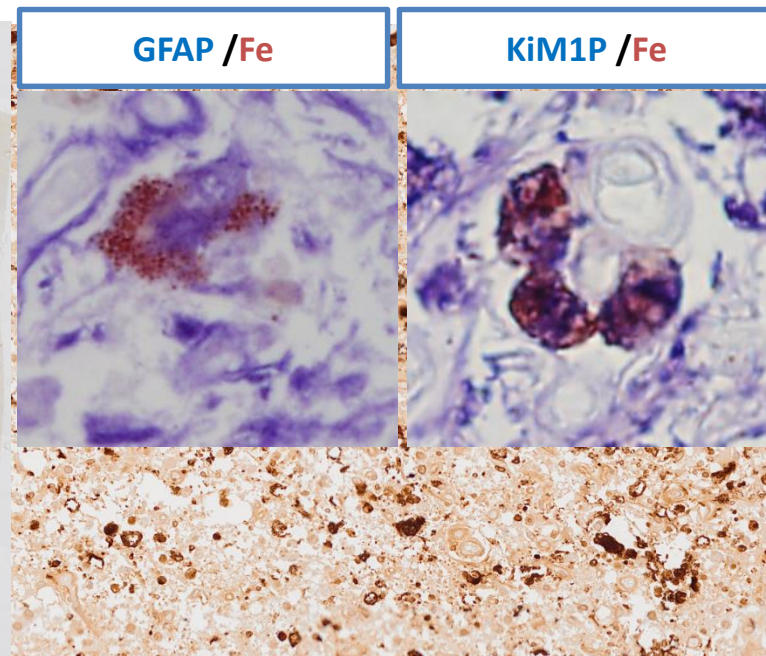
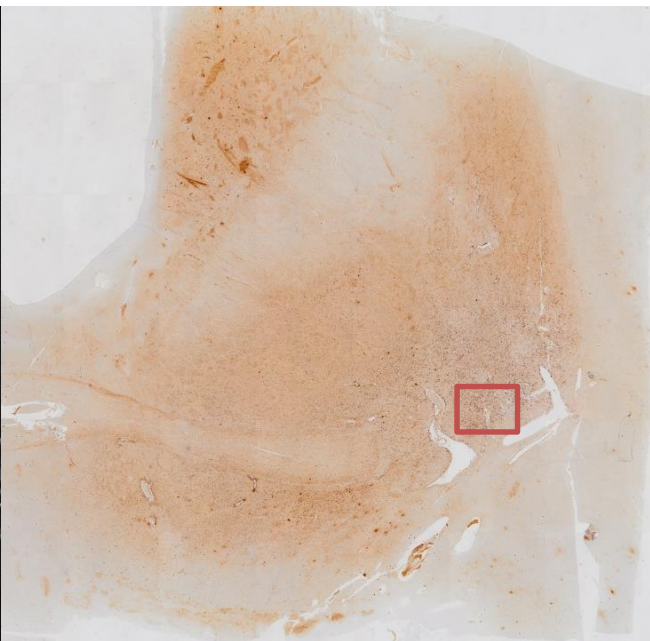
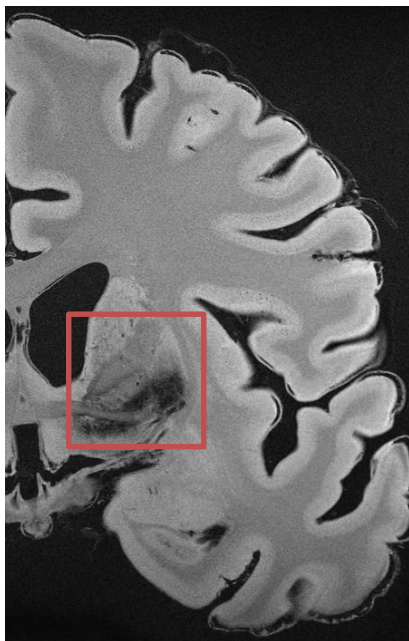
DAB Turnbull Fe barvení

Fe barvení – 100x zvětšení

kontrola



Wilsonova nemoc



(Dusek et al. 2016)

# Mangan (Mn)

- **Antioxidační ochrana**
  - Superoxid-dismutáza
- **Intermediární metabolismus**
  - Pyruvát karboxyláza, argináza
- **Neurotransmise v CNS**
  - Glutamin-synthetáza

# Příčiny manganismu

## 1. Profesionální expozice

→ těžba, sváření, výroba slitin a baterií

## 2. Intravenózní podání

→ methcatinon, parenterální nutrice

## 3. Genetické poruchy (*Quadri 2012, Tuschl 2012, Tuschl 2016*)

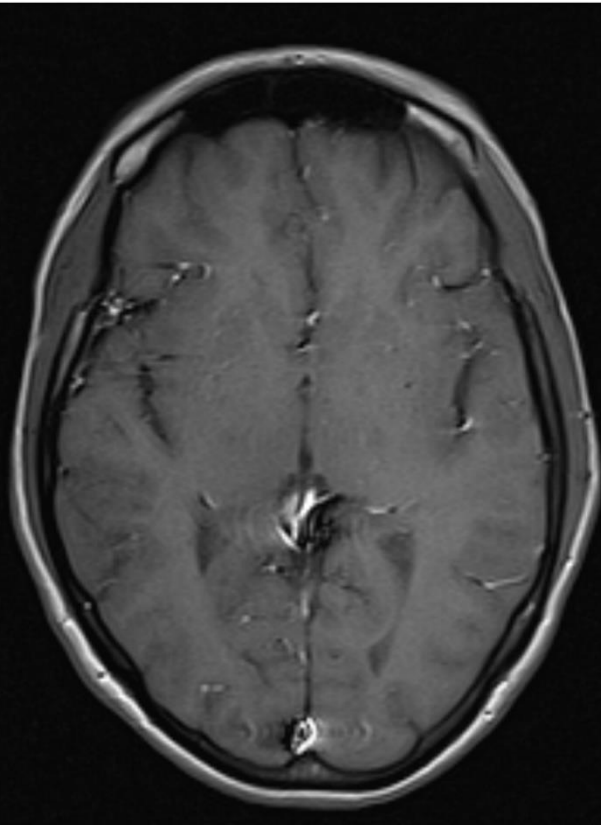
gen	protein	věk manifestace	Klinické příznaky	biochemie
SLC30A10	Mn transportér	2-57 let	Polycythemia cirrhosis	↓serum Fe/ ferritin; ↑Mn
SLC39A14	ZIP14	7-36 měs.		

## 4. Porto-systémový zkrat při jaterní poruše

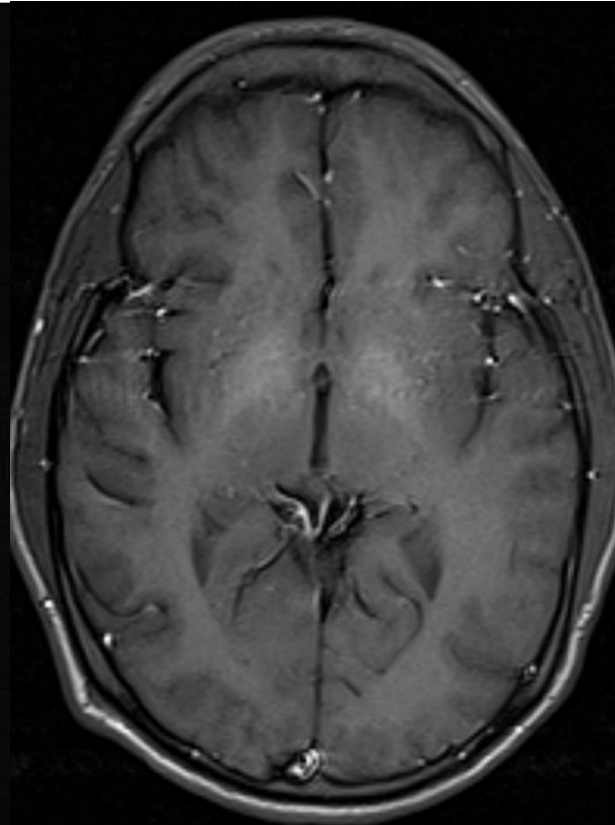
→ získaná hepatocerebrální degenerace

# Manganismus v MRI

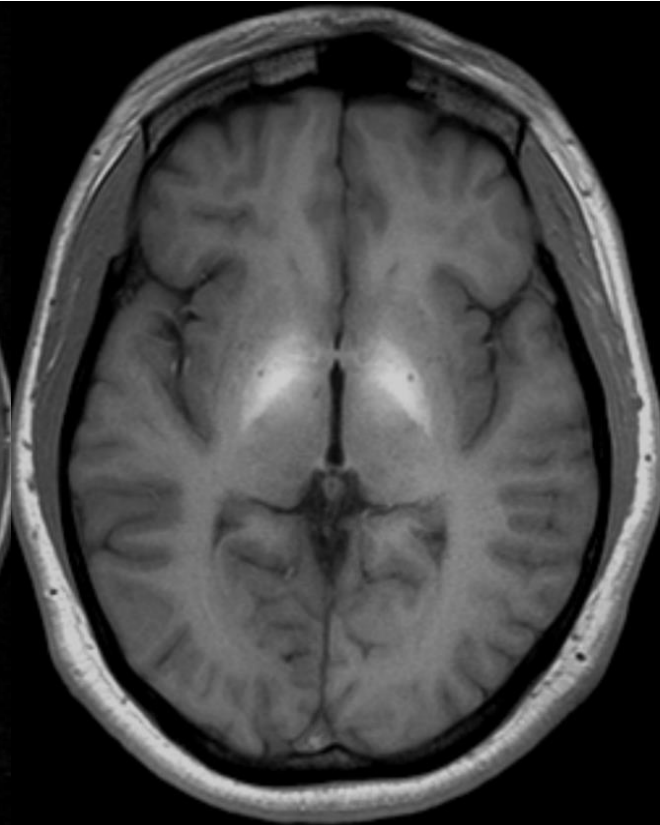
Zdravá kontrola



Hepatocerebrální  
degenerace



Aktivní abúzus  
efedronu





# Manganismus při abúzu efedronu

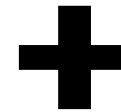
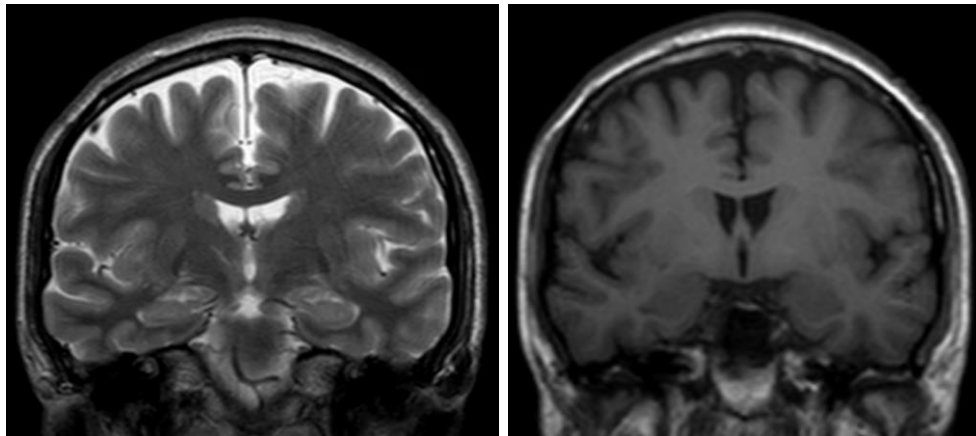
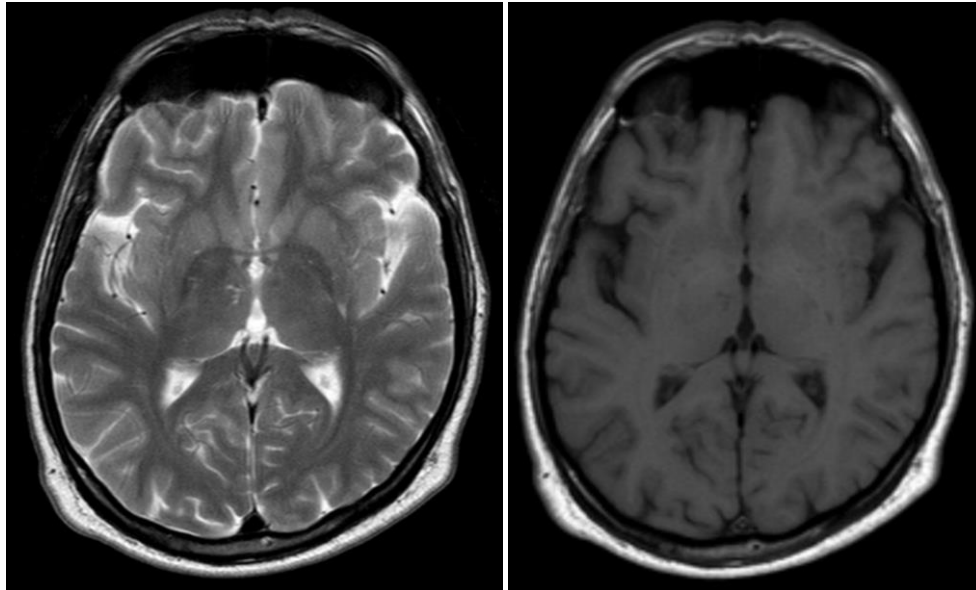
**\*1973**

**1999** – denně užíval i.v. methcatinon (ephedron) po několik měsíců

**2000** – rychlý rozvoj poruchy iniciace chůze, nešikovnost HK, tremor, dysartrie...

Fluktuující/ zhoršující se průběh

# Manganismus při abúzu efedronu



# Chelatace Cu

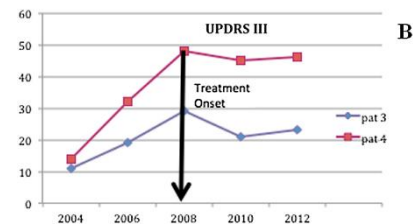
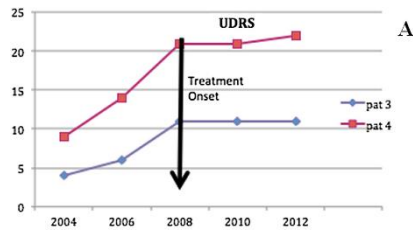
- Chelatace Cu u Wilsonovy nemoci pomocí **D-penicillaminu/ trientinu** zlepší jaterní a neurologické příznaky **během 3-12 měsíců** (*Walshe 1993*)
- **Téměř normalizace tkáňového Cu** během léčby (vyloučení x detoxifikace); K-F prstence – roky (*Wieberes 1977*), játra – rychlý pokles během 1.roku (*Gibbs 1990*), likvor – 48 měsíců (*Steurenburg 2000*)
- Nejlepší výsledek u **presymptomatických pacientů** (*Sternlieb and Scheiberg 1968*)

# Chelatace Fe

- Deferipron, desferoxamin, deferasirox
- Aceruloplasminémie
- PKAN
- Parkinsonova nemoc

# PKAN

Study (year)	Disease duration	Patient Nr. (age)	Medication (duration)	Radiology	Clinical outcome
Zorzi (2011)	4-25, median 11	9 (7-39, median 26)	DFP (25 mg/kg/d) 6 mo	30% ↑T2* in GP	-
Pratini (2013)	10	1 (15)	DFP (1000mg/d) 12 mo	n.a.	++ (dystonia)
Cossu (2014) Abbruzzese (2011)	6-27	5 (22-40)	DFP (30 mg/kg/d) 36-48 mo	20-50% ↑T2* in GP	stabilization of dystonia in 4 pts



Cossu 2014

# Parkinsonova nemoc

- **FAIR-PARK** (*Devos 2014*)
  - 40 pacientů, 18 měsíců, „delayed start paradigm“ (20 pacientů zahájilo léčbu s 6 měsíčním zpožděním)
  - **deferipron 30 mg/kg**
  - UPDRS-III → ↓2.4 bodů v M18 ve skupině s časným nasazením
  - R2\* v SN a Putamen → ↓10%
  - Serum: ferritin, Fe, CPL, Tf-sat; Likvor: ferritin, Fe → 0 rozdíl
  - Likvor: Malonaldehyd, karbonylované proteiny, 8-oxdG → ↓10%
  - Likvor: GPX, SOD → ↑20%

# Závěr

- Kovy jsou nezbytné pro život, ale zároveň toxické - v případě poruchy regulace jejich metabolismu
- K akumulaci Fe v mozku dochází při stárnutí a celé řadě patologických neurodegenerativních a jiných procesů
- MRI měří obsah železa pouze nepřímo, ale je to dobře validovaný nástroj pro kvantifikaci železa v bazálních gangliích
- Chelatace je léčbou volby u genetických poruch vedoucích k akumulaci Cu a Mn v organismu
- V současné době probíhají studie zkoumající možnosti chelatace Fe u degenerativních poruch