Système Nerveux Central et surcharge en fer

Aurélia Poujois, Paris
Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

Le système nerveux central (SNC) contient 30 à 40 mg de fer, ce qui compte pour moins de 1 % du total de l'organisme, mais en fait le métal le plus abondant dans cet organe. Il entre dans de nombreux processus biologiques fondamentaux comme la production énergétique (transport d'oxygène, phosphorylation oxydative), la synthèse et la réparation de l'ADN, les fonctions mitochondriales, le métabolisme des phospholipides, la synthèse de la myéline, la synthèse et le métabolisme de neurotransmetteurs.

**LE FER DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**

**Distribution du fer**

Le fer du SNC est stocké majoritairement sous la forme de ferritine. Seuls la substance noire et le locus coréuleus conservent le fer sous une forme particulière, la neuromelanine.

La distribution du fer dans le SNC est très hétérogène. Il apparaît très concentré au niveau de la substance noire, du noyau caudé et du putamen. Il est également présent au niveau du cortex visuel, du cortex cingulaire antérieur et du cervelet mais à des concentrations deux fois moindre (cf. Figure 1).†

**Figure 1. Distribution des dépôts de fer dans le SNC†**

Dépôts de fer cérébraux en vues axiales, sagittales et coronales (de gauche à droite), © del C. Valdés Hernández
Mécanismes de régulation du fer

Une parfaite homéostasie du fer est nécessaire à un fonctionnement cellulaire optimal. La régulation de l’homéostasie cérébrale du fer, comme en périphérie, met en jeu de nombreuses protéines à chacune de ses étapes que sont l’absorption, le transport, le flux et le stockage intracellulaire. Ainsi, le transport du fer est assuré par la transferrine synthétisée par les plexus choroides et les oligodendrocytes, la céreluloplasmine produite par l’hépatocyte mais aussi par les astrocytes conserve son activité ferroxidase. On y retrouve également la ferroportine régulée par l’hépcidine qui intervient dans l’efflux cellulaire du fer, la ferritine impliquée dans le stockage du fer au niveau des astrocytes notamment, et des régulateurs comme les IRPs et IRE (iron responsive elements)³.

Fer et barrière hémato-encéphalique

Si les acteurs de l’homéostasie du fer dans le SNC sont également présents au niveau périphérique, le système nerveux central présente une spécificité avec la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui va le protéger contre l’afflux massif de fer.

Le fer sous forme ferrique Fe³⁺ lié à la transferrine, arrive au niveau du pôle luminal des cellules endothéliales de la BHE où le complexe est capté par le récepteur de la transferrine TFR1. Les modalités du passage dans le cytoplasme ne sont pas très bien éclaircies. Elles impliqueraient la formation de vacuoles d’endocytose englobant le fer capté par le complexe TFR1. Le fer pourrait alors être libéré de la vacuole dans le cytoplasme via le transporteur membranaire divalent metal transporter-1 (DMT1) puis excréter au niveau abluminal de la cellule via la ferroportine régulée par l’hépcidine. L’endosome pourrait également migrer vers la partie abluminal de la cellule endothéliale, fusionner avec la membrane plasmatique et libérer le fer par exocytose [Ward 2014]. Le fer va ensuite pouvoir gagner les autres cellules du cerveau, astrocytes, neurones et oligodendrocytes en empruntant les mêmes systèmes d’entrée et de sortie que dans la cellule endothéliale (cf. Figure 2).

![Figure 2. Rôle de la barrière hémato-encéphalique](image-url)
PATHOLOGIES ASSOCIÉES À DES ANOMALIES DE L'HOMÉOSTASIE DU FER DU SNC

Quelle que soit son origine, la distribution anormale du fer dans les cellules ou les tissus avec accumulation régionale est associée à la production de radicaux libres qui vont être responsables d'un stress oxydatif neurotoxique et de dommages cellulaires.

Deux grands groupes de maladies

Il est possible de distinguer deux grands groupes de pathologies associées à des anomalies de l'homéostasie du fer intracérébral : 1) un groupe hétérogène de maladies génétiques monogéniques regroupées sous le terme de NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) ; 2) un groupe également très hétérogène de maladies neurodégénératives polygéniques comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique.

L'hémosidérose marginales du névrate n'entre dans aucun de ces deux groupes. Cette pathologie, relativement rare, avec une prévalence comprise entre 0,2 et 0,9 %, est liée à des dépôts d'hémosidérine dans la leptoméninge cérébrale et médullaire. Elle est secondaire à un saignement chronique sous-arachnoïdien ou intraventriculaire. Au plan clinique, elle s'exprime par une triade symptomatique caractéristique marquée par une surdité de perception, une ataxie cérébelleuse et un syndrome pyramidal d'installation progressive. La prise en charge repose sur le traitement de la cause du saignement. Les chélateurs ne sont que de peu d'apport.

Les maladies génétiques monogéniques : NBIA

Caractéristiques communes des différentes NBIA

Les NBIA sont des maladies génétiques monogéniques à tropisme neurologique. On distingue un groupe de pathologies liées à une anomalie primaire du métabolisme du fer (aclerouléoplasminémie et neuroferritinopathie), et un groupe de maladies liées à des anomalies d'autres voies métaboliques, plus particulièrement des voies des phospholipides et des sphingolipides, qui vont entraîner une accumulation secondaire de fer.

La prévalence des NBIA est de l'ordre de 0,5/100 000 avec un âge d'apparition variable. Elles se caractérisent par un début clinique insidieux, lentement progressif, et un phénotype clinique et radiologique commun qui sera retrouvé de façon plus ou moins typique chez tous les patients. Ainsi, ils présentent tous un syndrome clinique associant de façon variable des mouvements anormaux (dystonie, parkinson, chorée), un syndrome pyramidal et une détérioration cognitive avec, parfois, des troubles psychiatriques. L'IRM cérébrale montre des hyposignaux bi-pallidaux T2 et T2* qui reflètent l'accumulation régionale anormale de fer dans cette région.

Les différentes maladies appartenant à ce groupe des NBIA se distinguent par l'âge de début, la présence d'autres signes cliniques comme une rétinopathie ou une neuropathie, l'importance de la surcharge en fer à l'IRM et les gènes impliqués. Le diagnostic est confirmé par l'analyse moléculaire des différents gènes responsables.

NBIA avec anomalies primaires du métabolisme du fer

La neuroferritinopathie

La neuroferritinopathie est une maladie très rare, à transmission autosomique dominante, liée à des mutations du gène FTL (pour ferritine light-polypeptide) codant pour la chaîne légère de la ferritine. Les conséquences des mutations génétiques sont une accumulation de fer ferreux non lié toxique et la formation d'agrégats de ferritine non fonctionnelle. Au plan clinique, la maladie apparaît en moyenne durant la quatrième décennie (13-63 ans) avec une chorée (50 %), une dystonie (42,5 %), un syndrome parkinsonien (7,5 %) et une atteinte caractéristique représentées par des dyskinésies oromandibulaires (65 %). Suivent des atteintes cognitives et psychiatriques, une dysphagie et une dystartrhie. La généralisation des symptômes est lente, sur 5 à 10 ans,
voir plus. Au plan biologique, la ferritinémie et le fer ferrique sont bas. Le bilan hépatique peut être anormal. L'IRM cérébrale en T2 et T2* est évolution au cours des décennies. La surcharge en fer n'apparaissant que tardivement, elle peut être normale alors que les patients sont déjà symptomatiques, avec des dystonies notamment. Les classiques hyposignaux initiaux des ganglions de la base évoluent ensuite vers des cavités kystiques.

Le traitement est très décevant. Les chélateurs du fer comme les saignées ont été tentés chez quelques patients mais semblent peu efficaces à court terme. Il n'existe pas d'étude sur le long terme. Le traitement symptomatique notamment des dystonies (toxine botulique) est habituellement efficace.

Nous illustrerons ce chapitre par un cas de neuroferritinopathie suivi dans notre service. Le patient, sans antécédents familiaux, a vu s'installer une dystonie progressive du membre inférieur droit à l'âge de 27 ans. L'IRM était normale. Un traitement par toxine botulique a donné de très bons résultats. Durant les quinze années qui ont suivi, les dystonies se sont étendues progressivement et est apparu un hyposignal putaminal bilatéral qui s'est majoré au cours des années. À 43 ans, les troubles neurologiques étaient présents sur la face et aux 4 membres (choree et dystonie, dysarthrie). L'IRM montrait une évolution kystique des images. Avec un recul de trois ans, un traitement par déferriprone, un chélateur qui passe la BHE, parait stabiliser le patient au plan clinique et IRM.

L'acéroluplasminémie
L'acéroluplasminémie est également une maladie très rare (1 cas sur 2 millions au Japon), de transmission autosomique récessive. Elle est liée à des mutations du gène de la céruleplasmine qui entraînent une atteinte directe de l'activité ferroxysdasique avec une surcharge secondaire diffuse dans de nombreux organes : foie, pancréas, cœur, rétine et cerveau.

La forme homozygote classique s'installe vers 40-50 ans avec une anémie microcytaire et un diabète non-insulinodépendant. Suivent une rétinite pigmentaire et l'apparition progressive de troubles neurologiques (mouvements anormaux, atteinte cérébelleuse, puis troubles cognitifs) par atteinte des ganglions de la base. Au plan biologique, le dosage de la céruleplasmine est essondré, la cuprémie est basse de même que le fer sérique et la ferritinémie élevée. Typiquement, l'imagerie révèle une surcharge en fer massive cérébrale (ganglions de la base, cervelet) et hépatique-pancréatique.

Il existe des formes hétérozygotes qui sont le plus souvent asymptomatiques. Les quelques formes hétérozygotes symptomatiques publiées sont état d'un syndrome cérébelleux avec dysarthrie associé à une hyperreflexie tendineuse qui s'installe progressivement en une vingtaine d'années après la mise en évidence d'un diabète de type 2. L'IRM peut montrer une atrophie cérébelleuse ou être normale alors que le PET-scan permet de visualiser un hypométabolisme au niveau des ganglions de la base et/ou du cervelet. Au plan biologique, on retrouve une anémie, une céruleplasminémie diminuée mais non effondrée, une cuprémie basse, une ferritinémie normale ou élevée et une activité ferroxysdasique diminuée mais non effondrée.

Le traitement par déferriprone a un intérêt démontré dans les formes homozygotes prê symptomatiques. Il semblerait que dans les formes hétérozygotes symptomatiques, les chélateurs procurent un bénéfice plus marqué que dans les formes homozygotes symptomatiques, le sulfate de zinc a aussi été essayé avec un succès modéré chez une patiente.

**NBIA secondaires à l'atteinte d'autres voies métaboliques avec répercussion sur le fer**

Le métabolisme des phospholipides et des céramides met en jeu des voies complexes pouvant être perturbées par les mutations de nombreux gènes aboutissant à une synthèse anormale de la membrane phospholipidique et à une myélinisation anormale, ainsi qu'à une accumulation secondaire de fer.
Les NBIA secondaires débutent dans l'enfance avec un tableau commun caractérisé par un retard de développement, une atteinte pyramidal (paraparésie spastique) et extra-pyramidal (mouvements anormaux). Les anomalies du fer au niveau du cerveau sont au second plan et apparaissent ainsi beaucoup moins marquées que dans les NBIA primaires. L'imagerie IRM montre classiquement des hyposignaux T2* dans le globus pallidus interne et/ou dans la substance noire qui peuvent s'associer à d'autres lésions (démélinisation, atrophie...).

Neurodégénérescence associée à la pantothenate kinase PKAN
La mutation de la pantothenate kinase PANK2 est à l'origine du phénotype PKAN (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration). PANK2 intervient dans la voie de la synthèse du coenzyme A à partir de la vitamine B5 ou pantothenate, qui joue un rôle clé dans le métabolisme énergétique. La mutation de PANK2 est donc associée à un déficit en pantothenate kinase.

La neurodégénérescence associée à la pantothenate kinase est la plus fréquente des NBIA (35 à 50 %) avec une incidence de 1 à 3 par million. Dans la forme classique, la maladie débute avant 6 ans par des troubles de la marche, une atteinte pyramidal et extra-pyramidal, une dystonie oromandibulaire, puis une ataxie et des troubles psychiatriques. Le développement d'une rétinite pigmentaire est caractéristique. Biologiquement, les lactates sont élevés et les triglycérides bas. Il existe des formes atypiques, plus tardives, dans lesquelles l'atteinte cognitive prédomine sur l'atteinte motrice. L'IRM montre une image en « œil de tigre » bilatéral typique au niveau du globus pallidus (cf. Figure 3)\(^1\).

Figure 3. Caractéristiques radiologiques de PKAN sur l'IRM cérébrale\(^1\)

![Caractéristiques radiologiques de PKAN sur l'IRM cérébrale. Coupes axiales en T2 (A) et FLAIR (B) montrant un aspect en « œil de tigre » avec hyposignal du globus pallidus médial (flèche jaune) entouré par une zone en hypersignal (flèche bleue).](image)

**Autres maladies du métabolisme des phospholipides et céramides**
- Neurodégénérescence associée à la phospholipase A2 du groupe 6 (PLAN, pour PLA2G6 associated neurodegeneration) : consécutives à des mutations de PLA2G6 codant pour une phospholipase A2 de groupe VI. Elle concerne 20% des NBIA secondaires. Elle débute dans l'enfance ou chez l'adulte jeune et se caractérise par une dystrophie nerveuse infantile avec hypotonie axiale et régression motrice, une atrophie optique et une neuropathie axonale. L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébelleuse majeure. La surcharge en fer au niveau des globus pallidii et de la substance noire peut être minime.
- Neurodégénérescence associée aux protéines membranaires mitochondriales (MSPAN pour mitochondrial-membrane protein-associated neurodegeneration) : consécutives à des mutations de c19orf12 codant pour des protéines mitochondriales. La maladie concerne 6 à 10% des NBIA secondaires. Elle débute chez l'adulte jeune. Le phénotype est proche de PKAN mais plus tardif et d'installation plus lente avec une atrophie optique et une neuropathie.
• Neurodégénérescence associée aux protéines de l’hélice bêta (BPAN pour beta-propeller protein-associated neurodegeneration) : consécutive à des mutations de WDR45. Concerne 1 à 2% des NBIA secondaires. Elle est à transmission X dominante. Son évolution est biphasique avec un pseudo-Rett dans l’enfance, puis une encéphalopathie à l’adolescence.
• Neurodégénérescence associée à la protéine COASY (COPAN, pour COASY protein-associated neurodegeneration) : consécutive à des mutations du gène COASY qui intervient dans la synthèse du coenzyme A. Elle débute dans l’enfance avec un phénotype très proche du PKAN, mais sans rétinopathie et avec une neuropathie axonale. L’IRM montre un hypersignal des globus pallidi et de la substance noire associé à des hypersignaux T2 des striata.
• Neurodégénérescence associée à l’hydroxylase des acides gras (FAHN pour fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration) : consécutive à des mutations de FA2H, une hydroxylase intervenant dans la myélisation. Elle est caractérisée par une atrophie optique, un syndrome cérébelleux, des troubles cognitifs et un déclin par à-coups. L’IRM révèle une leucopénie, une atrophie cérébelleuse et une petite surcharge en fer. FAHN et COPAN sont les plus rares des NBIA secondaires.

Maladie de Wilson
La maladie de Wilson est une maladie génétique secondaire à des mutations (plus de 500) du gène ATP7B codant pour une ATPase transportant le cuivre. Ces mutations entraînent une accumulation de cuivre dans l’organisme se manifestant par des atteintes du foie et du système nerveux central. La surcharge en cuivre est parfois associée à une ferritine élevée. L’IRM montre des hypersignaux (cuivre) et des hypsignaux T2 et T2* (fer) au niveau pallidal notamment.

Traitement des NBIA

De rares études menées en ouvert sur de très petits effectifs (6 à 9 patients), ont montré que le traitement chélateur par le déferiprone permettrait une certaine stabilisation et une diminution de la surcharge en fer13,14.

Le traitement symptomatique des mouvements anormaux notamment est essentiel pour réduire les tremblements, la salivation excessive ou les contractions musculaires. Dans certains cas, des injections de toxine botulique peuvent être effectuées pour réduire les dystonies. La stimulation cérébrale profonde peut être d’un apport dans ces formes dystoniques très handicapantes.

Maladies neurodégénératives polygéniques

Les maladies neurodégénératives polygéniques présentant des anomalies de l’homéostasie du fer intracérébral constituent un groupe très hétérogène comportant, notamment, la maladie d’Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique.

De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été émises pour expliquer le rôle de la dys-homéostasie du fer intracérébral dans la genèse de ces maladies. Elles impliquent une multitude d’événements moléculaires comme le stress oxydatif, l’agréation de protéines, un dysfonctionnement mitochondrial, etc. En outre, de nombreuses études ont mis en évidence une dérégulation de l’homéostasie des métaux, du cuivre et du zin notamment, mais également du fer.

La maladie de Parkinson

L’imagerie IRM et de nombreuses études neuropathologiques ont montré une accumulation de fer au niveau de la substance noire et des ganglions de la base. Celle-ci apparaît constituer un signal cardinal de la dégénérescence cellulaire régionale6. Une étude menée à Lille par l’équipe de David Devos a évalué l’intérêt des chélateurs du fer sur un modèle animal de la maladie de Parkinson. Elle a montré que le déferiprone diminue le stress oxydatif induit par l’excès de fer et qu’elle sauve les neurones dopaminergiques surchargés en fer en neutralisant le fer labile des mitochondries. La même équipe a initié une première étude clinique chez des
patients parkinsoniens naïfs de traitement qui a montré que les symptômes initiaux étaient améliorés par la déséproune, sans anémie associée (étude FAIR II)\(^6\).

**La maladie d'Alzheimer**

De nombreuses études ont, à cette date, montré que la maladie d'Alzheimer implique des surcharges en fer localisées dans les plaques amyloïdes, dans la microglie activée autour des plaques amyloïdes, ainsi que dans les zones de dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires qui sont des marqueurs neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Dans des modèles animaux, l'augmentation du fer dans le cerveau induit la formation de plaques amyloïdes et l'agrégation de protéines tau. On induit ainsi des troubles cognitifs chez les souris\(^3\).

Des études cliniques ont montré que l'importance de la surcharge en fer (mesurée par l'indice de ferritine dans le LCR) est corrélée à une moins bonne cognition, à une atrophie cérébrale plus marquée à 6 ans et aux marqueurs neuropathologiques tau et Aβ42 de la maladie.

Sur le plan thérapeutique, la chélation du fer semblait neuroprotectrice dans les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer. Une étude déjà ancienne a ainsi évalué la déferroxamine intramusculaire quatre jours par semaine pendant deux ans chez 48 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Elle a montré une moindre dégradation à deux ans du score d'activités de la vie quotidienne\(^7\). En réalité, les chélateurs du cuivre et du zinc paraissent aujourd'hui plus prometteurs et la piste du fer semble abandonnée.

**CONCLUSION**

Le fer est un métal dominant dans le cerveau avec une très forte activité oxydative. Il joue un rôle clé en intervenant dans nombreux processus fondamentaux du cerveau comme la production énergétique, la synthèse de neurotransmetteurs, etc. Mais il importe de garder à l'esprit que le métabolisme du fer est en interconnexion continue avec celui d'autres métaux.

La perturbation de l'homéostasie du fer est à l'origine d'une sidérose régionale qui entraîne l'altération de nombreuses voies chimiques et un stress oxydatif neurotoxique.

L'imagerie et la génétique sont d'un grand apport dans la recherche des causes de surcharge en fer. Deux grandes causes de surcharge en fer sont identifiées : les maladies génétiques monogéniques ou Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation primaire et secondaire et les maladies polygéniques neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique.

La déséproune qui passe la barrière hémato-encéphalique a, probablement, une place dans le traitement de ces pathologies et les premiers résultats obtenus dans la maladie de Parkinson sont prometteurs.
BIBLIOGRAPHIE (les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur pub Med)

The central nervous system and iron overload

Aurélie Poujois, Paris
Notes are linked to the references page.

The central nervous system (CNS) contains 30–40 mg of iron, accounting for less than 1% of the total in the body although it is the most abundant metal in this organ. It is involved in many fundamental physiological processes, including energy generation (oxygen transport, oxidative phosphorylation), DNA repair and synthesis, mitochondrial function, phospholipid metabolism, myelin synthesis and neurotransmitter synthesis and metabolism.

IRON IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Distribution

In the CNS, most of the iron is stored in the form of ferritin, although in the substantia nigra and the locus caeruleus it is kept in a special form, namely neuromelanin. The distribution of iron in the CNS is highly heterogeneous. It appears to be highly concentrated in the substantia nigra, caudate nucleus and putamen and is also found in the visual cortex, anterior cingulate cortex and cerebellum, but at half the concentration (see Figure 1).1

Figure 1. Distribution of iron deposits in the CNS

Cerebral iron deposits in axial, sagittal and coronal views (left to right). © C. Valdés Hernández
Iron regulation

Perfect iron homeostasis is essential for optimum cell function. The regulation of iron homoeostasis in the brain—as in the periphery—implies many different proteins at various stages of absorption, transport, circulation and intracellular storage. Iron is transported on transferrin produced in the liver cells and astrocytes maintain its ferroxidase activity. There is also ferroportin, which is regulated by hepcidin that is involved in pumping iron out of cells, ferritin that is involved in iron storage, especially in astrocytes, and regulators like the iron-responsive element-binding proteins (IREs) and iron-responsive elements (IREs).3

Iron and the blood–brain barrier

Although most regulators of iron homeostasis in the CNS are also found in the periphery, the CNS has the specific feature of the blood–brain barrier (BBB), which protects against excessive iron influx.1

Iron in the form of ferric ion Fe3+ bound to transferrin arrives at the luminal pole of BBB endothelial cells where the complex is bound by the TFR1 transferrin receptor. How it then reaches the cytoplasm is not fully elucidated, but it involves the formation of endocytic vacuoles around the iron captured by the TFR1 complex. The iron could then be released from the cytoplasmic vacuole via the membrane-bound divalent metal transporter 1 (DMT1) and then excreted at the abluminal surface via hepcidin-regulated ferroportin. Alternatively, the endosome might migrate towards the cell’s abluminal surface, fuse with the plasma membrane and release the iron through exocytosis.3 The iron will then travel to other brain cells and exploit the same entry and exit systems as in the endothelial cells (see Figure 2).3

Figure 2. Role of the blood–brain barrier3

BBB, blood-brain barrier; TFR1, transferrin receptor; T, transferrin; Fe3+, ferric ion; Fe2+, ferrous ion; Fe2+, ferric ion; CEV, cerebrovascular endothelial cells; Cp, ceruloplasmin; Fpn, ferroportin; DMT1, divalent metal transporter 1; FT, ferritin; IRE, iron regulatory protein; IRE, iron-responsive or regulatory element; Hepc, hepcidin; N, nucleus; GM, myelin sheath; ?, pathway or mechanism unknown; CD200, OX-2 membrane glycoprotein; CD200R, CD200 receptor.
© Robert J Ward
PATHOLOGIES ASSOCIATED WITH DEFECTIVE IRON HOMEOESTASIS IN THE CNS

Whatever the cause, abnormal iron distribution between these cells and tissues with high localised concentrations leads to the generation of free radicals which cause neurotoxic oxidative stress and damage cells.

Two distinct types of disease

Distinction can be made between two broad classes of disease associated with abnormal iron homoeostasis in the brain: (i) a disparate group of single-gene disorders grouped together under the term neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) diseases; (ii) an equally disparate group of polygenic neurodegenerative diseases such as Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease and amyotrophic lateral sclerosis.

Superficial siderosis is not classified with either of these groups. This relatively rare disease (prevalence 0.2–0.9%) is caused by the deposition of haemosiderin in cerebral and medullary leptomeninges as a result of chronic subarachnoid or intraventricular bleeding. Typical clinical expression is a triad of symptoms, with hearing loss, cerebellar ataxia and progressively worsening pyramidal syndrome. Treatment involves stopping the causal bleeding; chelating agents are ineffective.

Single-gene disorders: NBIA

Common characteristics of the various NBIA diseases

NBIA diseases are single-gene disorders with predominantly neurological impact. One group is caused by a primary abnormality in iron metabolism (acerosplasminemia and neuroferritinopathy) and another is related to defects in other metabolic pathways—notably the phospholipid and sphingolipid pathways—that lead to secondary iron build-up.

The prevalence of NBIA disease is of the order of 0.5/100,000 and the age of onset varies. These diseases are characterised by insidious clinical development and common clinical and radiological signs that are more or less typical in all patients. All present with abnormal movements (dystonia, Parkinsonism, chorea), pyramidal syndrome and cognitive degeneration, sometimes with psychiatric problems. Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows bi-pallidal T2 and T2* hypointensities due to abnormal iron build-up in these areas.

The various disease entities that belong to the NBIA group differ with respect to age of onset, the presence of other symptoms such as retinopathy or neuropathy, the severity of the iron overload as assessed by MRI and which genes are involved. The diagnosis is confirmed by molecular genetic analysis.

NBIA with primary iron metabolism abnormalities

Neuroferritinopathy

Neuroferritinopathy is a very rare autosomal dominant disease caused by mutation of the ferritin light-polypeptide (FLP) gene (which encodes the light chain). Unbound, toxic ferrous ion builds up and non-functional aggregates of ferritin form. In clinical terms, the average age of onset of this disease is in the fourth decade (13–63 years) with chorea (50%), dystonia (42.5%), Parkinsonism (7.5%) and a characteristic picture of otorhinolaryngeal dyskinesia (65%). This progresses to cognitive deficit and psychiatric symptoms, dysphagia and dysarthria. Symptoms develop gradually, over 5–10 years or even longer. Laboratory tests show low levels of ferritin and ferric ion; sometimes, liver function is impaired.

T2 and T2* brain MRI findings evolve over decades. Iron overload is seen late and brain MRI may be normal when the patient is already exhibiting symptoms, in particular dystonia. The classic initial basal ganglia hypointensity subsequently changes to a cystic cavities aspect.
Treatment options are poor; iron-chelating agents and bloodletting have been attempted in a few patients but neither seems to be very effective in the short term. No information is available concerning long-term impact. Symptomatic treatment is usually effective, especially for the dystonia (botulinum toxin).

This section will be illustrated with a case history of a patient with neuroferritinopathy being followed in the author’s department. With no relevant family history, the patient began to experience dystonia in his lower limbs at the age of 27 years. The MRI picture was normal and botulinum toxin treatment gave good results. Over the following 15 years, the dystonia steadily worsened and a putaminal hyposignal became more marked over the years. At 43 years of age, there was neurological involvement of the face and all four limbs (chorea, dystonia and dysarthria). MRI showed cystic changes in the striata. After three years of treatment with deferiprone, a chelating agent that crosses the BBB, the patient seemed to be stabilised both clinically and radiologically.

**Aceruloplasminaemia**

Aceruloplasminaemia is another very rare disease (one case in 2 million in Japan), which is transmitted as an autosomal recessive trait. It is caused by mutation of the gene for ceruloplasmin that directly affects ferroxidase activity and leads to diffuse secondary overload in multiple organs, including the liver, pancreas, heart, retina and brain.

The classic homozygous form starts at around the age of 40 or 50 years with microcytic anaemia and non-insulin-dependent diabetes. This progresses to retinitis pigmentosa and progressively worsening neurological problems (abnormal movements and cerebellar involvement followed by cognitive deficits) due to basal ganglia involvement. Blood tests show very low ceruloplasmin, low levels of copper and iron, and high ferritin. Typically, imaging shows massive iron overload in the brain (basal ganglia, cerebellum), liver and pancreas.

There are also heterozygous forms that are usually asymptomatic. The odd symptomatic cases reported in the literature describe cerebellar syndrome with dysarthria and exaggerated tendon reflexes progressively worsening over some 20 years after the onset of type 2 diabetes. MRI may show cerebellar atrophy or may be normal but positron emission tomography (PET) will detect slow metabolism in the basal ganglia or cerebellum. Blood tests show anaemia, low (but not collapsed) ceruloplasmin and ferroxidase activity, low copper and normal or elevated ferritin.

Deferiprone has been shown to be effective in pre-symptomatic homozygous forms and chelating agents seem to be even more effective in symptomatic heterozygous forms; zinc sulphate also proved successful in one female patient.

**NBIA secondary to impairment of other metabolic pathways with impact on iron**

The metabolism of phospholipids and ceramides involves complex pathways that can be compromised by mutation in any of a whole host of genes, leading to abnormal phospholipid membrane function, abnormal myelinisation and secondary iron build-up.

Secondary NBIA disorders start in childhood with a common picture of retarded development, pyramidal involvement (spastic paraparesis) and extra-pyramidal symptoms (abnormal movements). Iron abnormalities in the brain are secondary in importance and less marked than in a primary NBIA. MRI classically shows T2* hyposignals in the internal globus pallidus or substantia nigra, sometimes associated with other lesions (demyelination, atrophy, etc.).

**Pantothenate kinase-associated neurodegeneration**

Mutation of the gene for pantothenate kinase PANK2 underlies pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). PANK2 is involved in the synthesis of coenzyme A from vitamin B3 or pantothenate, which plays a key role in energy metabolism. Mutation of PANK2 is therefore associated with pantothenate kinase deficiency.
PKAN is the most common of the NBIA disorders (35–50%), with an incidence of one to three per million. The classic form starts before the age of six years, with difficulty walking, pyramidal and extrapyramidal symptoms and crampindibular dystonia followed by ataxia and psychiatric problems. Retinitis pigmentosa is characteristic. Lactate levels tend to be high and triglycerides low. Atypical forms exist with later onset and cognitive impairment predominating over the motor involvement. MRI shows a pathognomic ‘eye of the tiger’ image at the globus pallidus on both sides (see Figure 3).\textsuperscript{12}

**Figure 3. Radiological features of PKAN on brain MRI\textsuperscript{12}**

![Radiological features of PKAN on brain MRI. Axial T2 (A) and axial FLAIR (B) images indicating the ‘eye-of-the-tiger’ sign with medial globus pallidus hyperintensity (yellow arrow) surrounded by a region of hypointensity (blue arrow).](https://example.com/radiological-features.png)

**Other disorders of phospholipid and ceramide metabolism:**

- Phospholipase A2 group 6-associated neurodegeneration (PLAN) resulting from mutation of the gene for phospholipase A2 group 6 (PLA2G6) accounts for 20% of secondary NBIA disorders. It onsets in childhood or young adulthood and is characterized by infantile neuro-axonal dystrophy with axial hypotonia, motor regression, optic atrophy and axonal neuropathy. MRI of the brain shows major cerebellar atrophy. Iron overload at the globus pallidus and substantia nigra may be minimal.

- Mitochondrial-membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN) resulting from mutation of cl9orf12 that codes for a mitochondrial protein accounts for 6–10% of secondary NBIA disorders and starts in young adulthood. Its phenotype is similar to that of PKAN but it starts later and its development is slower, with optic atrophy and neuropathy.

- Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) resulting from mutation of WDR45 accounts for 1–2% of secondary NBIA disorders. It is a dominant X-linked trait. Its natural history has two phases with a pseudo-Rett syndrome in infancy followed by encephalopathy in adolescence.

- COASY protein-associated neurodegeneration (COPAN) resulting from mutation of the gene that codes for COASY, which is involved in the synthesis of enoyl-CoA. It starts in childhood and its expression resembles that of PKAN but without retinopathy and with axonal neuropathy. MRI shows a hyposignal at the globus pallidus and substantia nigra associated with T2 hyposignal in the striata.

- Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) resulting from mutation of FA2H, an enzyme involved in myelination. It is characterised by optic atrophy, cerebellar syndrome, cognitive deficit and intermittent flare-ups of degeneration. MRI shows leucodystrophy, cerebellar atrophy and mild iron overload. FAHN and COPAN are the rarest kinds of secondary NBIA.
Wilson's disease

Wilson's disease is a genetic disease due to any of up to 500 mutations of the ATP7B gene that encodes a copper-transporting ATPase. These mutations lead to the accumulation of copper in the body, resulting in damage to the liver and CNS. Copper overload is sometimes associated with high ferritin. MRI shows hypersignals (copper) and T2 and T2* hyposignals (iron), especially in the pallidum.

Treatment

Odd studies on very small groups of patients (six to nine) have shown that the chelating agent deferiprone affords some stabilisation and reduces iron overload.\textsuperscript{13,14}

Symptomatic treatment of the abnormal movements is essential in order to attenuate the tremor, excessive salivation and muscle contractions. In some cases, injections of botulinum toxin can be administered to relieve the dystonia. Deep brain stimulation can be useful in highly debilitating dystonic forms.

Polygenic neurodegenerative disorders

The polygenic neurodegenerative disorders associated with abnormal intracerebral iron homoeostasis constitute a highly disparate group including Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis.

Various hypotheses have been proposed to explain the pathogenic role of the perturbation of intracerebral iron homoeostasis in the development of these diseases. They involve a multitude of molecular factors, including oxidative stress, protein aggregation, mitochondrial dysfunction, etc. Numerous studies have implicated dysregulation of the homoeostasis of metals, notably copper and zinc but also iron.

Parkinson's disease

MRI imaging and numerous neuropathological studies have shown a build-up of iron in the substantia nigra and basal ganglia. This seems to constitute a cardinal sign of local cell degeneration.\textsuperscript{15} One study by David Devos in Lille focused on the effect of iron-chelating agents in an animal model of Parkinson's disease. This showed that deferiprone reduces the oxidative stress induced by excess iron and, by neutralising labile iron in mitochondria, saves overloaded dopaminergic neurones. The same group launched a preliminary clinical study in patients with Parkinson's disease, which showed that early symptoms are relieved by deferiprone without inducing anaemia (the FAIR II Study).\textsuperscript{15}

Alzheimer's disease

Many studies have also shown that Alzheimer's disease is associated with iron overload in the amyloid plaques, activated microglia around the plaques and the areas of intracellular neurofibrillary degeneration that are pathological markers in Alzheimer's disease. In animal models, increasing the iron concentration in the brain induces amyloid plaque formation and tau protein aggregation, which are associated with cognitive problems in mice.\textsuperscript{3}

Clinical studies have shown that the degree of iron overload (as assessed by the ferritin concentration in CSF) correlates with cognitive deficit, cerebral atrophy after six years and levels of the neuropathological markers (tau and Aβeta 42) of the disease.

In terms of treatment, the chelation of iron seems to be neuroprotective in animal models of Alzheimer's disease. In a study that is already old, the administration of intramuscular deferrioxamine four times a week for two years to 48 patients with Alzheimer's disease showed that it lowered the decrease in the score for daily activities.\textsuperscript{17} In fact, agents that chelate copper and zinc now seem to be more promising and the iron avenue seems to have been abandoned.
CONCLUSION

Iron which has strong oxidising potential is the dominant metal in the brain. It plays a key role in a number of fundamental brain processes, including energy generation and neurotransmitter synthesis. However, it is important to bear in mind that iron metabolism is continuously interconnected with that of other metals.

Perturbation of iron homeostasis causes local siderosis that compromises various biochemical pathways and induces neurotoxic oxidative stress pathways.

Imaging and genetics have made huge contributions to research into the causes of iron overload. Two broad disease classes have been identified, namely single-gene disorders (primary and secondary NBIA disorders) and polygenic neurodegenerative diseases such as Parkinson’s, Alzheimer’s and amyotrophic lateral sclerosis. Deferrirprone, which crosses the BBB, probably has its place in the treatment of these conditions and early results obtained in Parkinson’s disease are encouraging.

REFERENCES (Underline references are linked to pub Med abstracts)