

Marta Skowrońska<sup>1</sup>, Iwona Kurkowska-Jastrzębska<sup>1</sup>, Agnieszka Cudna<sup>1</sup>, Agnieszka Antos<sup>1</sup>, Marcel Rydzewski<sup>1</sup>, Justyna Janikiewicz<sup>2</sup>, Aneta M. Dobosz<sup>2</sup>, Agata Wydrych<sup>2</sup>, Magdalena Lebiedzińska-Arciszewska<sup>2</sup>, Barbara Pakuła<sup>2</sup>, Patrycja Jakubek<sup>2</sup>, Mariola Popielarz<sup>4</sup>, Agnieszka Dobrzyń<sup>2</sup>, Maciej Cwyl<sup>3,4</sup>, Mariusz R. Więckowski<sup>2</sup>

Otrzymano: 05.05.2023  
Zaakceptowano: 21.12.2023  
Opublikowano: 29.07.2024

## Ocena stopnia niepełnosprawności polskiej populacji NBIA-MPAN na podstawie badania ankietowego

Assessment of the degree of disability of the Polish NBIA-MPAN population based on a patient survey

<sup>1</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Politechnika Warszawska, Warszawa, Polska

<sup>4</sup> Stowarzyszenie NBIA Polska, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Marta Skowrońska, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: mskowronska@ipin.edu.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2024.0003>

### ORCID iDs

- |                                |   |                                       |   |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| 1. Marta Skowrońska            | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3573-6275">https://orcid.org/0000-0002-3573-6275</a> | 9. Magdalena Lebiedzińska-Arciszewska | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2725-5551">https://orcid.org/0000-0002-2725-5551</a> |
| 2. Iwona Kurkowska-Jastrzębska | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6553-9080">https://orcid.org/0000-0001-6553-9080</a> | 10. Barbara Pakuła                    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3752-2350">https://orcid.org/0000-0002-3752-2350</a> |
| 3. Agnieszka Cudna             | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8912-2973">https://orcid.org/0000-0002-8912-2973</a> | 11. Patrycja Jakubek                  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8517-387X">https://orcid.org/0000-0002-8517-387X</a> |
| 4. Agnieszka Antos             | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0755-7309">https://orcid.org/0000-0002-0755-7309</a> | 12. Mariola Popielarz                 | <a href="https://orcid.org/0009-0008-7903-5180">https://orcid.org/0009-0008-7903-5180</a> |
| 5. Marcel Rydzewski            | <a href="https://orcid.org/0009-0002-4776-4860">https://orcid.org/0009-0002-4776-4860</a> | 13. Agnieszka Dobrzyń                 | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6331-9460">https://orcid.org/0000-0002-6331-9460</a> |
| 6. Justyna Janikiewicz         | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6484-9164">https://orcid.org/0000-0002-6484-9164</a> | 14. Maciej Cwyl                       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2894-7840">https://orcid.org/0000-0002-2894-7840</a> |
| 7. Aneta M. Dobosz             | <a href="https://orcid.org/0000-0002-7274-2914">https://orcid.org/0000-0002-7274-2914</a> | 15. Mariusz R. Więckowski             | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0789-4521">https://orcid.org/0000-0003-0789-4521</a> |
| 8. Agata Wydrych               | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8724-3720">https://orcid.org/0000-0002-8724-3720</a> |                                       |   |

### Streszczenie

Neurozwyrodnienie ze spichrzaniem żelaza (*neurodegeneration with brain iron accumulation*, NBIA) to grupa ultrazadkich chorób uwarunkowanych genetycznie, występujących z częstością 1–3/1 000 000. Trzecią co do częstości postacią NBIA jest neurozwyrodnienie związane z białkiem błony mitochondrialnej (*mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration*, MPAN), odpowiedzialne za około 10% przypadków NBIA na świecie i aż 50% przypadków w Polsce. Celem prezentowanego badania ankietowego, przeprowadzonego przez Stowarzyszenie NBIA Polska, było zebranie danych dotyczących funkcjonowania chorych z NBIA-MPAN na podstawie samooceny w skali EQ-5D-5L (EuroQoL 5-Dimension 5-Level). W badaniu wzięło udział 50 pacjentów z Polski, wśród nich – 26 z NBIA-MPAN. Średni wiek osób z NBIA-MPAN wynosił 22 lata; średni wiek, w którym występują pierwsze objawy, to 10 lat. W chwili badania większość pacjentów była niesprawna i wymagała pomocy w czynnościach dnia codziennego. Ponad 50% uczestników wymagało pomocy w myciu czy ubieraniu się, 40% nie było w stanie samodzielnie chodzić. Blisko 50% chorych deklarowało objawy wskazujące na obniżony nastrój. Wyniki badania ankietowego pokazują, że NBIA-MPAN prowadzi do dużej niesprawności w krótkim czasie od pojawienia się objawów. Trwają intensywne prace nad odkryciem roli białka C19orf12 i stworzeniem strategii terapeutycznych. Konieczne są działania poprawiające komfort życia codziennego pacjentów z NBIA-MPAN oraz poprawa dostępu do rehabilitacji, także domowej.

**Słowa kluczowe:** neurozwyrodnienie ze spichrzaniem żelaza, NBIA, MPAN, C19orf12

### Abstract

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) describes a group of extremely rare hereditary disorders with an estimated prevalence of 1–3/1,000,000. Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration (MPAN) is the third most common form of NBIA, accounting for 10% of NBIA cases globally and up to 50% of cases in Poland. This survey was conducted by the Association NBIA Poland to collect data on the functioning of patients with NBIA/MPAN based on self-reported EQ-5D-5L (EuroQoL 5-Dimension 5-Level) scores. A total of 50 patients living in Poland, including 26 patients with NBIA/MPAN, participated in the study. The mean age of NBIA/MPAN patients was 22 years; the mean age at symptom onset is 10 years. At the time of the survey, most patients were disabled and required assistance with daily activities.

More than 50% of participants needed help with hygiene or dressing, and 40% were unable to walk on their own. Nearly 50% of patients declared symptoms indicating lowered mood. The survey showed that NBIA/MPAN leads to significant disability within a short period of time after symptom onset. Intensive work is underway to discover the role of the C19orf12 protein and develop therapeutic strategies. Actions are necessary to improve the comfort of everyday life of patients with NBIA/MPAN and to improve access to rehabilitation, including home-based programmes.

**Keywords:** neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA, MPAN, C19orf12

## WSTĘP

**N**eurozwyrodnienie ze spichrzaniem żelaza (*neurodegeneration with brain iron accumulation*, NBIA) to grupa ultrzardkich chorób uwarunkowanych genetycznie, występujących z częstością 1–3/1 000 000. Ich wspólną cechą jest gromadzenie żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym, przede wszystkim w gałce błędej i istocie czarnej (Schneider *et al.*, 2013, 2012), co daje charakterystyczne zmiany w badaniach obrazowych (Lee *et al.*, 2020). W badaniu metodą rezonansu magnetycznego u pacjentów z NBIA stwierdza się hipointensywne zmiany w czasach T2 i T2\* w miejscach o dużej zawartości żelaza.

Do 2001 roku różne odmiany NBIA traktowano jako wspólną jednostkę chorobową – zespół Hallervordena–Spatza (nazwy tej nie powinno się stosować). Postęp badań molekularnych sprawił, że zidentyfikowano poszczególne postaci NBIA, różniące się zarówno rodzajem mutacji, jak i przebiegiem klinicznym. Najczęstszą postacią NBIA, występującą w około 50% przypadków, jest neurozwyrodnienie związane z kinazą pantotenianu (*pantothenate kinase-associated neurodegeneration*, PKAN). PKAN to skutek mutacji w genie *PANK2* – kinazy pantotenianu 2, biorącej udział w syntezie koenzymu A (CoA). Klinicznie w przypadku PKAN wyróżniamy postać klasyczną, charakteryzującą się wczesnym wystąpieniem objawów (<6. roku życia), oraz postać atypową, w której objawy pojawiają się w 2. dekadzie życia. Do objawów klinicznych PKAN należą objawy piramidowe (spastyczność, objawy patologiczne, wygórowane odruchy ścięgniste) i objawy pozapiramidowe (dystonia uogólniona, włącznie z niezwykle typową dystonią języka i ustno-żuchwową) (Schneider *et al.*, 2013, 2012). Drugą co do częstości postacią jest neurozwyrodnienie związane z fosfolipazą PLA2G6 (*PLA2G6-associated neurodegeneration*, PLAN), odpowiedzialne za około 20% przypadków NBIA. Przyczyną PLAN jest mutacja w genie *PLA2G6*, kodującym fosfolipazę iPLA2β – niezależną od wapnia fosfolipazę A2 grupy VIA, która hydrolizuje glicerofosfolipidy, przez co bierze udział w remodelingu błon komórkowych i oksydacji kwasów tłuszczowych (Schneider *et al.*, 2013, 2012). W ramach PLAN wyróżnia się trzy postaci kliniczne: dziecięcą dystrofię neuroaksonalną (zahamowanie rozwoju psychoruchowego, hipotonia osiowa, ataksja, objawy piramidowe, zaniki nerwu II, napady padaczkowe), atypową dystrofię

neuroaksonalną (dystonia, dyzartria, zaburzenia psychiczne, tetrapareza spastyczna, napady padaczkowe) oraz zespół dystonia-parkinsonizm (dystonia, objawy pozapiramidowe) (Schneider *et al.*, 2013, 2012).

Trzecią pod względem częstości postacią NBIA jest neurozwyrodnienie związane z białkiem błony mitochondrialnej (*mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration*, MPAN), odpowiadające za około 10% przypadków NBIA na świecie i aż 50% przypadków w Polsce (dane Stowarzyszenia NBIA Polska). MPAN po raz pierwszy opisano właśnie w polskiej grupie pacjentów (Hartig *et al.*, 2011). Przyczyną MPAN jest mutacja w genie *C19orf12*, którego funkcja pozostaje nieznana (prawdopodobnie bierze on udział w metabolizmie kwasów tłuszczowych) (Hinarejos *et al.*, 2020). Typowo objawy pojawiają się w 1. dekadzie życia pacjenta (zakres: 4.–30. rok życia). Występują objawy piramidowe (spastyczność, objawy patologiczne, wygórowane odruchy ścięgniste) i pozapiramidowe (dystonia, parkinsonizm), a także zanik nerwu wzrokowego, zaburzenia funkcji poznawczych i neuropatia aksonalna.

Polska jest krajem, gdzie – prawdopodobnie w wyniku efektu założyciela – obserwujemy dużo przypadków NBIA. Pacjenci i ich rodziny, zarówno w Polsce, jak i na świecie, tworzą prężnie działające stowarzyszenia, wspomagające organizacyjnie i finansowo badania nad NBIA. W 2012 roku pierwsze organizacje pacjentów utworzyły międzynarodowe zrzeszenie NBIA Alliance, do którego w roku 2019 przystąpiło również Stowarzyszenie NBIA Polska – największe w Europie pod względem liczby członków (pacjentów) i jedno z największych na świecie.

Celem badań prezentowanych w niniejszym artykule, przeprowadzonych przez Stowarzyszenie NBIA Polska, było zebranie danych dotyczących funkcjonowania pacjentów z NBIA-MPAN na podstawie samooceny w skali EuroQoL 5-Dimension 5-Level – EQ-5D-5L.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie ankietowe było częścią większego projektu prowadzonego przez Stowarzyszenie NBIA Polska w światowej populacji NBIA. Projekt obejmował badania dotyczące pierwszych objawów, czasu oczekiwania na diagnozę, funkcjonowania w codziennym życiu, a także pochodzenia rodzin i migracji – wyniki tej pracy zostaną przedstawione w osobnym artykule.

## Przygotowanie ankiety dla populacji polskiej

Ankieta składała się z 26 pytań. Uruchomienie oprogramowania i wyświetlenie pytań były możliwe po akceptacji warunków anonimowości ankiety i niewykorzystywania zebranych danych do celów innych niż prowadzenie badań naukowych w populacji NBIA. Administratorem zgromadzonych danych jest Stowarzyszenie NBIA Polska, które odpowiadało za techniczne przygotowanie ankiety,

zbieranie danych, archiwizowanie i przetwarzanie materiałów. Zakres pytań obejmował ogólną charakterystykę uczestnika: wiek, płeć, zdiagnozowany typ NBIA, kraj pochodzenia pacjenta i przodków, wiek, w którym pojawiły się pierwsze symptomy, oraz czas, który upłynął od rozpoznania pierwszych symptomów do pełnej diagnozy genetycznej. Do oceny stanu funkcjonowania w życiu codziennym posłużyła skala EQ-5D-5L (Ciećko *et al.*, 2017; Herdman *et al.*, 2011).

Samoocena stanu zdrowia pacjentów z NBIA-MPAN (n = 26)					
Pytanie I	Ocena funkcji motorycznych – możliwości poruszania się				
Odpowiedź	Nie mam żadnych problemów	Mam niewielkie problemy	Mam umiarkowane problemy	Mam poważne problemy	Nie jestem w stanie chodzić
Odsetek i liczba odpowiedzi	7,7% (n = 2)	3,8% (n = 1)	19,2% (n = 5)	30,8% (n = 8)	38,5% (n = 10)
Pytanie II	Możliwość wykonywania prostych czynności związanych z samoobsługą, higieną i prostymi czynnościami domowymi				
Odpowiedź	Nie mam żadnych problemów	Mam niewielkie problemy	Mam umiarkowane problemy	Mam poważne problemy	Nie jestem w stanie samodzielnie tego wykonać
Odsetek i liczba odpowiedzi	15,4% (n = 4)	11,5% (n = 3)	23,1% (n = 6)	15,4% (n = 4)	34,6% (n = 9)
Pytanie III	Możliwość wykonywania prostych czynności związanych z życiem codziennym, pracą, szkołą, domem i życiem rodzinnym				
Odpowiedź	Nie mam żadnych problemów	Mam niewielkie problemy	Mam umiarkowane problemy	Mam poważne problemy	Nie jestem w stanie samodzielnie tego wykonać
Odsetek i liczba odpowiedzi	7,7% (n = 2)	7,7% (n = 2)	30,8% (n = 8)	26,9% (n = 7)	26,9% (n = 7)
Pytanie IV	Ocena ogólnego samopoczucia – ocena poziomu odczuwania bólu i dyskomfortu				
Odpowiedź	Nie odczuwam żadnego bólu i dyskomfortu	Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort	Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort	Odczuwam poważny ból lub dyskomfort	Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort
Odsetek i liczba odpowiedzi	23,1% (n = 6)	23,1% (n = 6)	38,5% (n = 10)	15,4% (n = 4)	0,00%
Pytanie V	Ocena ogólnego samopoczucia – ocena poziomu odczuwania przygnębienia lub niepokoju związanego z chorobą				
Odpowiedź	Nie odczuwam żadnego niepokoju lub przygnębienia	Jestem trochę niespokojny(-a) lub przygnębiony(-a)	Jestem umiarkowanie niespokojny(-a) lub przygnębiony(-a)	Jestem poważnie niespokojny(-a) lub przygnębiony(-a)	Jestem krańcowo niespokojny(-a) lub przygnębiony(-a)
Odsetek i liczba odpowiedzi	30,8% (n = 8)	23,1% (n = 6)	34,6% (n = 9)	11,5% (n = 3)	0,00%
Pytanie VI	Czy pacjent wymaga wsparcia farmakologicznego w związku ze swoim zdrowiem psychicznym?				
Odpowiedź	Nie biorę leków wspomagających stan psychiczny			Tak, biorę leki wspomagające stan psychiczny	
Odsetek i liczba odpowiedzi	57,7% (n = 15)			42,3% (n = 11)	
<b>NBIA</b> – neurodegeneration with brain iron accumulation – neurozwyrodnienie ze spichrzaniem żelaza; <b>MPAN</b> – mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration – neurozwyrodnienie związane z białkiem błony mitochondrialnej.					

Tab. 1. Charakterystyka pacjentów z NBIA-MPAN na podstawie samooceny w skali EQ-5D-5L

## WYNIKI

Badanie ankietowe prowadzono od 10 grudnia 2021 do 15 maja 2022 roku wśród pacjentów zrzeszonych w stowarzyszeniach krajowych NBIA na świecie. W sumie w badaniu wzięło udział 93 osób z NBIA, wśród których było 50 pacjentów z Polski: 26 (52%) z MPAN, 14 (28%) z PKAN i 10 z innymi, rzadszymi postaciami NBIA. Średni wiek chorych z NBIA-MPAN wynosił 22 lata, a średni wiek wystąpienia pierwszych objawów – 10 lat. Oczekiwanie na potwierdzenie rozpoznania trwało średnio 5 lat. Dane dotyczące samooceny funkcjonowania polskich pacjentów z NBIA-MPAN przedstawiono w tab. 1. W chwili badania większość ankietowanych była niesprawna i wymagała pomocy w czynnościach dnia codziennego. Dodatkowo blisko 50% pacjentów deklarowało objawy wskazujące na obniżony nastrój, a 40% przyjmowało z tego powodu leki.

## OMÓWIENIE

Wyniki badania ankietowego pokazują, że pacjenci z NBIA-MPAN są dotknięci dużym stopniem niesprawności. Pierwsze objawy są zauważane – przez samych chorych lub opiekunów – u osób w wieku nastoletnim (około 10. roku życia). U pacjentów z NBIA-MPAN obserwujemy wiele objawów klinicznych (opisywanych we wcześniejszych pracach), które mogą wpłynąć na codzienne funkcjonowanie. Parapareza spastyczna, dystonia kończyn dolnych czy parkinsonizm przekładają się na trudności w chodzeniu. Na czynności związane z samoobsługą w dużym stopniu wpływa sprawność kończyn górnych, która jest upośledzona w związku z dystonią, drżeniem i bradykinezją. Zaburzenia funkcji poznawczych oraz zanik nerwu wzrokowego, powodujący stopniową utratę wzroku, również ma wpływ na codzienne funkcjonowanie (Hartig *et al.*, 2011; Hogarth *et al.*, 2013; Olgiati *et al.*, 2017; Sparber *et al.*, 2012).

Badanie oceniające jakość życia pozwala przeanalizować, w jaki sposób powyższe objawy rzutują na funkcjonowanie pacjentów. W całej grupie zaledwie 12% chorych nie ma żadnych problemów z poruszaniem się lub ma niewielkie problemy, a 40% nie jest w stanie samodzielnie chodzić. Połowie badanych trudności sprawia też wykonywanie podstawowych czynności związanych z samoobsługą (mycie, ubieranie, jedzenie), co powoduje, że pacjenci są zależni od opieki osób trzecich, i stanowi obciążenie zarówno dla nich, jak i dla ich rodzin. Ponad połowa ankietowanych odczuwa umiarkowany lub znaczny ból i dyskomfort, a blisko połowa – przygnębienie i niepokój w stopniu umiarkowanym lub znacznym. Wszystkie postaci NBIA, także NBIA-MPAN, mają postępujący przebieg, co wiemy z obserwacji klinicznej oraz publikacji (Iankova *et al.*, 2023). Ankiety wypełniali pacjenci w różnym wieku, jednak w związku z małą liczbą uczestników badania nie publikujemy analizy dotyczącej sprawności w poszczególnych grupach wiekowych.

Objawy neurologiczne NBIA-MPAN, prowadzące do ciężkiej niesprawności, sprawiają, że poszukiwania metod terapeutycznych są prawdziwym wyścigiem z czasem. Rola genu *C19orf12*, mimo opisanie mutacji w 2011 roku, do chwili obecnej nie jest znana. W 2022 roku Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN rozpoczęły współpracę z Ministerstwem Edukacji i Nauki w programie „Nauka dla Społeczeństwa” – interdyscyplinarny projekt ma na celu określenie funkcji białka C19orf12 dzięki kompleksowym badaniom nad określeniem skali zaburzenia metabolizmu u osób z NBIA-MPAN. Projekt jest wspierany przez Stowarzyszenie NBIA Polska. W banku materiału biologicznego Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie zabezpieczono próbki pacjentów, które są wykorzystywane w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN do badań nad patomechanizmem choroby i poszukiwaniem metod terapii wspomagających funkcjonowanie chorych. Analizy prowadzone przez zespoły z Pracowni Biologii Mitochondriów i Metabolizmu oraz Pracowni Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych w Instytucie Nenckiego obejmują określenie parametrów bioenergetycznych i przebiegu procesu glikolizy i metabolizmu kwasów tłuszczowych, jak również oznaczenie panelu parametrów informujących o obecności stresu oksydacyjnego (poziom reaktywnych form tlenu, skala uszkodzeń oksydacyjnych, status ochrony antyoksydacyjnej) w komórkach pacjentów. Tworzone są indywidualne profile metaboliczne (nazywane odciskami palca – *fingerprints*), które po porównaniu uwidaczniają podobieństwa i różnice w parametrach metabolicznych fibroblastów kontrolnych i fibroblastów chorych z NBIA-MPAN. Identyczne podejście zastosowano już w badaniach prowadzonych w Instytucie Nenckiego na fibroblastach pacjentów z chorobami mitochondrialnymi (Jędrak *et al.*, 2018; Wojtala *et al.*, 2017). Mamy nadzieję, że trwające obecnie badania pozwolą na określenie funkcji białka C19orf12 i opracowanie metod terapii.

## WNIOSKI

Wyniki badania ankietowego pokazują, że NBIA-MPAN prowadzi do dużej niesprawności w krótkim czasie od wystąpienia objawów. Konieczne jest podejmowanie działań podnoszących codzienny komfort życia pacjentów z NBIA-MPAN – organizacja turnusów rehabilitacyjnych czy poprawa dostępu do rehabilitacji domowej. Niezbędne są też intensywne prace nad odkryciem roli białka C19orf12 i opracowaniem strategii terapeutycznych dla NBIA-MPAN.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do publikacji.*

### Źródło finansowania

Publikacja dofinansowana ze środków budżetu państwa w ramach programu Ministra Edukacji i Nauki pod nazwą „Nauka dla Społeczeństwa” – nr projektu Nds/537386/2021/2022, kwota dofinansowania 1 900 000 PLN, całkowita wartość projektu 1 900 000 PLN.

### Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: MC. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: MC, MP. Analiza i interpretacja danych: MS. Napisanie artykułu: MS, MC, MRW. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: IKJ, AC, AA, MR, JJ, AMD, AW, MLA, BP, PJ, MP, AD, MRW. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: IKJ.

### Piśmiennictwo

Ciećko W, Bandurska E, Zarzeczna-Baran M et al.: Analysis of the quality of life of patients in the advanced phase of chronic diseases. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2017; 11: 84–90.

Hartig MB, Iuso A, Haack T et al.: Absence of an orphan mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 543–550.

Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al.: Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011; 20: 1727–1736.

Hinarejos I, Machuca-Arellano C, Sancho P et al.: Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Antioxidants (Basel)* 2020; 9: 1020.

Hogarth P, Gregory A, Kruer MC et al.: New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013; 80: 268–275.

Iankova V, Sparber P, Rohani M et al.: Phenotype and natural history of mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Brain* 2023: awad357.

Jędrak P, Mozolewski P, Węgrzyn G et al.: Mitochondrial alterations accompanied by oxidative stress conditions in skin fibroblasts of Huntington's disease patients. *Metab Brain Dis* 2018; 33: 2005–2017.

Lee JH, Yun JY, Gregory A et al.: Brain MRI pattern recognition in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Front Neurol* 2020; 11: 1024.

Olgiati S, Doğu O, Tufekcioglu Z et al.: The p.Thr11Met mutation in *C19orf12* is frequent among adult Turkish patients with MPAN. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 39: 64–70.

Schneider SA, Dusek P, Hardy J et al.: Genetics and pathophysiology of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Curr Neuropharmacol* 2013; 11: 59–79.

Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP: Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord* 2012; 27: 42–53.

Sparber P, Krylova T, Repina S et al.: Retrospective analysis of 17 patients with mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration diagnosed in Russia. *Parkinsonism Relat Disord* 2021; 84: 98–104.

Wojtala A, Karkucinska-Wieckowska A, Sardao VA et al.: Modulation of mitochondrial dysfunction-related oxidative stress in fibroblasts of patients with Leigh syndrome by inhibition of prooxidative p66Shc pathway. *Mitochondrion* 2017; 37: 62–79.