

## **Systeme 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.

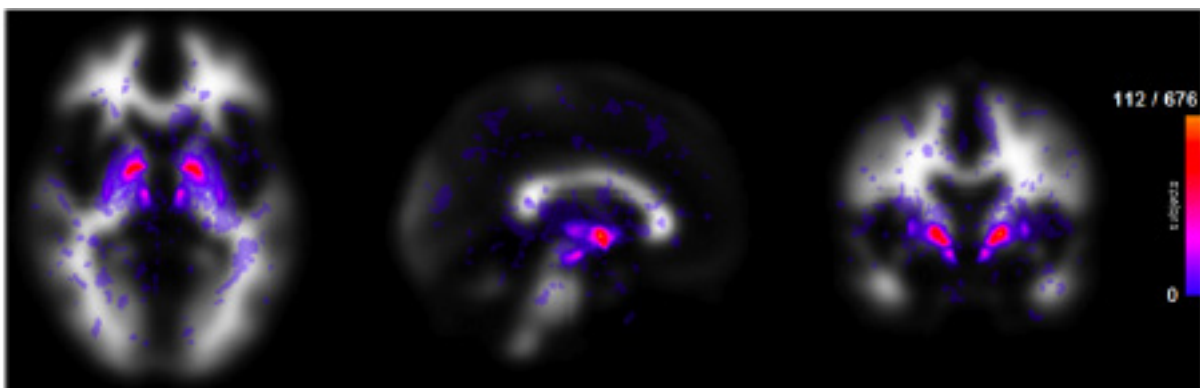
## LE FER DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

### Distribution du fer

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

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).<sup>1</sup>

**Figure 1. Distribution des dépôts de fer dans le SNC<sup>2</sup>**



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

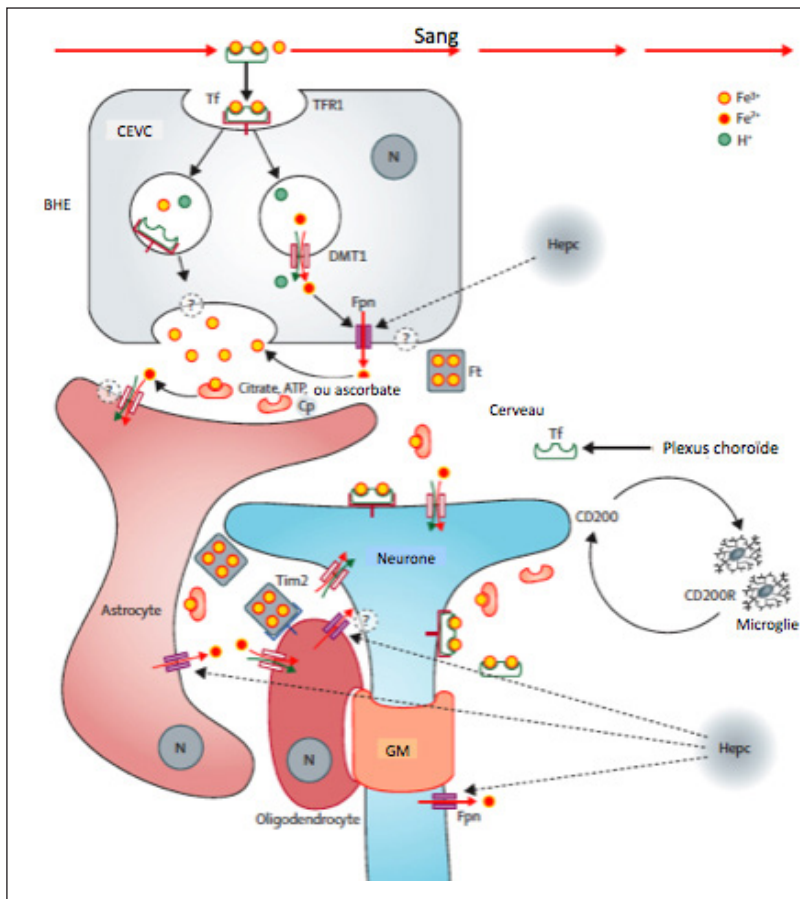
## Mécanismes de régulation du fer

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 choroïdes et les oligodendrocytes, la céruloplasmine produite par l'hépatocyte mais aussi par les astrocytes conserve son activité ferroxidasique. On y retrouve également la ferroportine régulée par l'hepcidine 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)<sup>3</sup>.

## 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<sup>3</sup>.

Le fer sous forme ferrique  $Fe^{3+}$ , 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'hepcidine. L'endosome pourrait également migrer vers la partie abluminale de la cellule endothéliale, fusionner avec la membrane plasmique 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.)<sup>3</sup>.



**Figure 2. Rôle de la barrière hémato-encéphalique<sup>3</sup>**

BHE : barrière hémato-encéphalique ;  
 TFR1 : récepteur de la transferrine 1 ;  
 Tf : transferrine ;  $Fe^{2+}$  : fer ferreux ;  
 $Fe^{3+}$  : fer ferrique ;  
 CEVC : cellules endothéliales vasculaires cérébrales ;  
 Cp : céruloplasmine ; Fpn : ferroportine ;  
 DMT1 : *divalent metal transporter 1* ;  
 Ft : ferritine ; IRP : *iron regulatory protein* ;  
 IRE : *iron responsive or regulatory élément* ;  
 Hepc : hepcidine ; N : noyau ;  
 GM : gaine de myéline ; ? : voie ou mécanisme inconnu ; CD200 : glycoprotéine de membrane OX-2 ; CD200R : récepteur CD200.

Prof Roberta J Ward, The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders, The Lancet Neurology. ©Elsevier Ltd. Tous droits réservés.

## **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<sup>4</sup>.

L'hémossidérose marginale du névraxe 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'hémossidérine 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 (acéruplasminémie 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<sup>4</sup>.

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 dysarthrie. 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<sup>5</sup>. L'IRM cérébrale en T2 et T2\* est évolutive 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<sup>6,7</sup>. 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 (chorée et dystonie, dysarthrie). L'IRM montrait une évolution kystique des images. Avec un recul de trois ans, un traitement par déferiprone, un chélateur qui passe la BHE, paraît stabiliser le patient au plan clinique et IRM.

### **L'acéruplasminémie**

L'acéruplasminémie 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 céruloplasmine qui entraînent une atteinte directe de l'activité ferroxidasique 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-insulino dépendant. 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 céruloplasmine est effondré, la cuprémie est basse de même que le fer sérique et la ferritine 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 font état d'un syndrome cérébelleux avec dysarthrie associé à une hyperréflexie tendineuse qui s'installe progressivement en une vingtaine d'années après la mise en évidence d'un diabète de type 2<sup>8</sup>. 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 céruloplasmine diminuée mais non effondrée, une cuprémie basse, une ferritine normale ou élevée et une activité ferroxidasique diminuée mais non effondrée.

Le traitement par déferiprone a un intérêt démontré dans les formes homozygotes pré symptomatiques. Il semblerait que dans les formes hétérozygotes symptomatiques, les chélateurs procurent un bénéfice plus marqué que dans les formes homozygotes symptomatiques<sup>9</sup>, le sulfate de zinc a aussi été essayé avec un succès modéré chez une patiente<sup>10</sup>.

### ***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<sup>11</sup>.

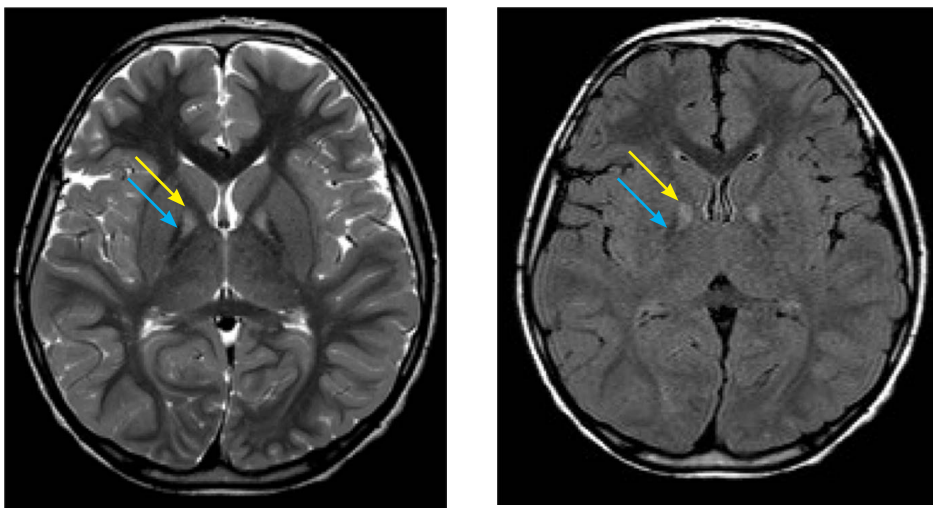
Les NBIA secondaires débutent dans l'enfance avec un tableau commun caractérisé par un retard de développement, une atteinte pyramidale (paraparésie spastique) et extra-pyramidale (mouvements anormaux). Les anomalies du fer au niveau du cerveau sont au second plan et apparaissent ainsi beaucoup moins 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 (démýélinisation, atrophie...).

### Neurodégénérescence associée à la pantothénate kinase PKAN

La mutation de la pantothénate 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 pantothénate, qui joue un rôle clé dans le métabolisme énergétique. La mutation de PANK2 est donc associée à un déficit en pantothénate kinase.

La neurodégénérescence associée à la pantothénate 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 pyramidale et extrapyramidale, 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.)<sup>12</sup>.

**Figure 3. Caractéristiques radiologiques de PKAN sur l'IRM cérébrale<sup>12</sup>**



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

### Autres maladies du métabolisme des phospholipides et céramides

- Neurodégénérescence associée à la phospholipase A2 du groupe 6 (PLAN, pour PLA2G6 associated neurodegeneration) : consécutive 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 neuro-axonale 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 (MPAN 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 hyposignal des globus pallidii 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 hydroxydase intervenant dans la myélinisation. Elle est caractérisée par une atrophie optique, un syndrome cérébelleux, des troubles cognitifs et un déclin par à-coups. L'IRM révèle une leucopathie, 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 transporteuse du 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 hyposignaux 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 la défériprone permettrait une certaine stabilisation et une diminution de la surcharge en fer<sup>13, 14</sup>.

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'agrégation 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 zinc 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 régionale<sup>15</sup>. 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 la défériprone 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 déferriprone, sans anémie associée (étude FAIR II)<sup>6</sup>.

### ***La maladie d'Alzheimer***

De nombreuses études ont, là aussi, 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<sup>3</sup>. Des études cliniques ont montré que l'importance de la surcharge en fer (mesurée par l'index 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 ABeta 42 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 déferrioxamine 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<sup>17</sup>. 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 déferriprone 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)*

1. Davies KM, Hare DJ, Cottam V, et al. Localization of copper and copper transporters in the human brain. *Metallomics* 2013;5:43-51.
2. Del C Valdés Hernández M, Ritchie S, Glatz A, et al. Brain iron deposits and lifespan cognitive ability. *Age (Dordr)* 2015;37:100.
3. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2014;13:1045-60.
4. Poujois A, Devedjian JC, Moreau C, et al. Bioavailable Trace Metals in Neurological Diseases. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:46.
5. Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28:350-4.
6. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007;130:110-9.
7. Storti E, Cortese F, Di Fabio R, et al. De novo FTL mutation: a clinical, neuroimaging, and molecular study. *Mov Disord* 2013;28:252-3.
8. Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M, Sakamoto M, Sakai N. Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology*. 2001 Nov 30;57:2205–10
9. Bove F, Fasano A. Iron chelation therapy to prevent the manifestations of aceruloplasminemia. *Neurology* 2015;85:1085-6.
10. Kuhn J, Bewermeyer H, Miyajima H, Takahashi Y, Kuhn KF, Hoogenraad TU. Treatment of symptomatic heterozygous aceruloplasminemia with oral zinc sulphate. *Brain Dev.* 2007 Aug;29(7):450–3)
11. Levi S, Finazzi D. Neurodegeneration with brain iron accumulation: update on pathogenic mechanisms. *Front Pharmacol* 2014;5:99.
12. Kurian MA, Hayflick SJ. *Int Rev Neurobiol.* 2013;110:49-71.
13. Cossu G, Abbruzzese G, Matta G, et al. Efficacy and safety of deferiprone for the treatment of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): results from a four years follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:651-4.
14. Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. *Mov Disord* 2011;26:1756-9.
15. Péran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain* 2010;133:3423-33.
16. Devos D, Moreau C, Devedjian JC, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:195-210.
17. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, et al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991 Jun 1;337(8753):1304–8.