

Neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro, de inicio precoz, en dos hermanas

Neurodegeneration due to early-onset brain iron accumulation in two sisters

Dámaris González Vidal^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9570-9861>

Oswaldo Ramón Aguilera Pacheco² <https://orcid.org/0000-0003-4292-5135>

Francisco Gómez Álvarez² <https://orcid.org/0000-0003-0239-2573>

¹Hospital Docente Pediátrico Sur “Dr. Antonio María Béguez César”. Santiago de Cuba, Cuba.

²Hospital Provincial Clínico Quirúrgico “Saturnino Lora”. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dgy@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas e imagenológicas de la neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro, de inicio precoz, en dos hermanas.

Casos clínicos: Se presentan dos pacientes femeninas (hermanas), de 8 y 3 años de edad. La mayor tuvo inicio de las manifestaciones en la lactancia, con afectación del neurodesarrollo; se diagnosticó, en ese momento, con una parálisis cerebral infantil. Posteriormente, aparecieron alteraciones neuropsiquiátricas, deterioro de las funciones motoras, del lenguaje, cognitivas y espasmos distónicos severos. El segundo caso, tras un aparente desarrollo psicomotor normal, comenzó con trastornos del lenguaje y ataxia, con rigidez de evolución progresiva. El diagnóstico previo de una hermana con neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro, en su forma de inicio precoz, y la evidencia de

imágenes de “ojo de tigre” en la resonancia magnética en ambas pacientes, facilitó el diagnóstico de la hermana menor.

Conclusiones: La aparición de manifestaciones clínicas de disfunción del sistema nervioso de diversa topografía, con evolución lenta y progresiva en etapas tempranas de la vida, y el hallazgo de imagen de “ojo de tigre” en resonancia magnética, permitió el diagnóstico de neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro en ambos casos. El antecedente familiar facilitó el diagnóstico de la segunda hermana.

Palabras clave: genética; neurodegeneración; pantotenato quinasa; Pediatría.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and imaging characteristics of neurodegeneration due to early onset brain iron accumulation in two sisters.

Clinical cases: We report the case of two patients (female siblings), 8 and 3 years old, respectively. The oldest child had onset of manifestations in infancy, with neurodevelopmental involvement; she was diagnosed, at that time, with infantile cerebral palsy. Subsequently, neuropsychiatric alterations, deterioration of motor, language, cognitive functions and severe dystonic spasms appeared. After an apparent normal psychomotor development, the second child began to show language disorders and ataxia, with rigidity of progressive evolution. The older sister's previous diagnosis of neurodegeneration due to brain accumulation of iron, in its early form, and the tiger's eye images on magnetic resonance imaging in both patients, facilitated the younger sister's diagnosis.

Conclusions: The appearance of clinical manifestations of dysfunction of the nervous system of different topography, with slow and progressive evolution in early ages, and the finding of tiger's eye images on magnetic resonance, allowed the diagnosis of accumulation neurodegeneration iron brain in both cases. The family history facilitated the diagnosis of the younger child.

Keywords: genetics; neurodegeneration; pantothenate kinase; Pediatrics.

Recibido: 19/03/2020

Aprobado: 25/05/2020

Introducción

La neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro (NBIA, por sus siglas en inglés) es un raro desorden neurológico, de causa genética, con herencia autosómica recesiva, que se debe a un defecto en el gen relacionado con la enzima pantotenato quinasa (gen PANK 2), localizado en el cromosoma 20p12.3-p13.^(1,2,3)

Esta enfermedad fue descrita por dos neuropatólogos alemanes en 1922 y fue conocida, por mucho tiempo, como el síndrome de Hallervorden-Spatz. Sin embargo, dada la vinculación de ambos a prácticas no éticas, este nombre ha sido paulatinamente sustituido, y los más utilizados actualmente son: neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NBIA) y neurodegeneración asociada a la pantotenato quinasa (PKAN 2).^(4,5,6)

En la mayoría de los reportes clínicos, se hace referencia a la forma de inicio en la infancia (como clásica o típica) y a la forma del adulto o atípica.^(1,2,5,6,7) La forma clínica de comienzo precoz infantil, descrita por Fernández Álvarez en 1993,⁽⁸⁾ empieza en los primeros meses de vida, con evidentes afectaciones en el desarrollo psicomotor (lo que no impide, inicialmente, un lento progreso de adquisición de las habilidades) y, cuando se logra la marcha independiente, generalmente, es anormal. Si no existen antecedentes de otros miembros de la familia afectados, es frecuente que se haga el diagnóstico de parálisis cerebral infantil.^(1,6,7)

Entre los 5-10 años, comienza la progresión de la enfermedad: deterioro gradual, pérdida de habilidades motoras, pérdida del lenguaje, caídas frecuentes, trastornos de conducta con irritabilidad. Le sigue la aparición de distonías generalizadas, dificultad para la deglución, mutismo y trastornos disautonómicos. Los pacientes fallecen entre los 11-15 años. Ningún tratamiento modifica esta evolución.^(1,3,8)

Los estudios de imágenes en la resonancia magnética muestran la presencia del “signo del ojo de tigre”, hipointensidad difusa del globo pálido en secuencia T2 con focos centrales hiperintensos, hiposeñal variable en T2 en la sustancia negra y en núcleos dentados, y presencia de atrofia cortical en la etapa clínica avanzada.^(1,2,4,8,9,10)

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas e imagenológicas de la neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro, de inicio precoz, en dos hermanas.

Presentación de casos

Caso 1

Paciente femenina de 8 años de edad, con antecedentes prenatales de madre asmática, la cual presentó infecciones urinarias durante el embarazo. Fue producto de un parto eutócico a término, normopeso, sin complicaciones, hija de padres no consanguíneos. Desde la etapa de lactante, la paciente presentó hipertensión y lenta adquisición de habilidades del desarrollo psicomotor, fundamentalmente en las esferas motora y el lenguaje. Se sentó a los 7 meses, se paró con apoyo a los 9 meses, caminó a los 18 meses (en puntas de pies) y con caídas frecuentes. Ante este cuadro clínico se planteó, inicialmente, el diagnóstico de parálisis cerebral infantil, causado por un posible evento perinatal. A partir de los 2 años, comenzó con irritabilidad marcada y autoagresiones. Por este motivo, se le impuso tratamiento con neurolépticos por vía oral sin mejoría evidente. A los 3 años aparecieron distonías focales que, posteriormente, se hicieron generalizadas e imposibilitaron la marcha alrededor de los 5 años. En breve tiempo presentó disfagia y deterioro cognitivo progresivo. No logró el control esfinteriano en ningún momento.

El examen neurológico mostró déficit cognitivo severo, trastorno marcado del lenguaje (solo vocalización) y dificultades en la deglución con babeo constante. Se observó postura distónica mantenida, con espasmos severos que la confinaron al lecho. Tenía rigidez generalizada con deformidades posturales, signo de rueda dentada y reflejos osteotendinosos exaltados en las 4 extremidades. Su fuerza muscular era difícil de evaluar por el predominio de signos extrapiramidales.

Electroencefalograma (EEG): Se observan oleadas de ondas lentas frontales bilaterales.

Imagen de resonancia magnética (IRM): Se visualizan imágenes hiperintensas en los núcleos de la base del cerebro (imagen de “ojo de tigre”) (Fig. 1).

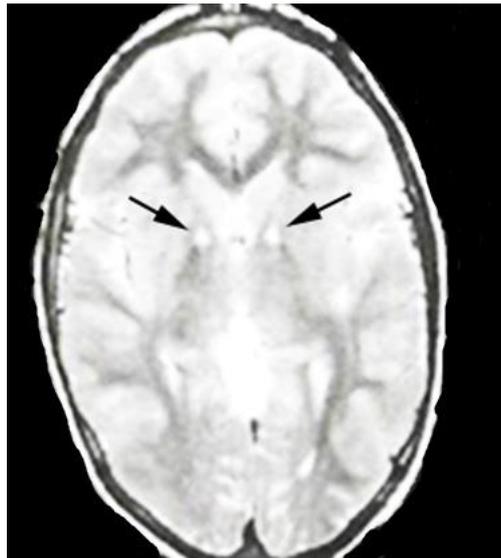


Fig. 1 - Imagen de resonancia magnética en secuencia de T2 (Caso 1). Imagen de “ojo de tigre” por depósito cerebral de hierro en globo pálido bilateral (flechas).

Con estos elementos clínicos e imagenológicos se hizo el diagnóstico de neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro de inicio precoz (a los 6 años de edad). Constituye el primer caso en esta familia.

Caso 2

Paciente femenina de 3 años de edad, hermana del caso anterior, con antecedentes de madre con infecciones urinarias durante la gestación. Fue producto de un parto eutócico a término, normopeso, sin complicaciones. En su desarrollo psicomotor, presentó trastornos del lenguaje.

A los 2 años comenzó con pérdida de habilidades motoras (caídas frecuentes), no control de esfínteres, rigidez de miembros superiores e irritabilidad. Por este motivo, fue llevada a consulta con el neurólogo, dada la similitud de los síntomas con la hermana mayor, aunque menos severos.

Al examen físico neurológico se detectó conducta irritable, poco desarrollo del lenguaje, marcha con aumento de la base de sustentación, rigidez en miembros superiores y espasticidad en los inferiores, signo de rueda dentada en los miembros superiores, reflejos osteotendinosos exaltados en las 4 extremidades. IRM: Se observaron imágenes hiperintensas a nivel de los núcleos de la base del cerebro (imagen de “ojo de tigre”) (Fig. 2)

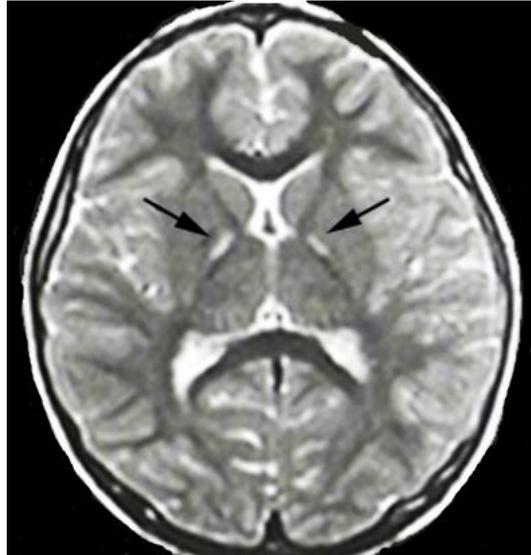


Fig. 2 - Imagen de resonancia magnética en secuencia de T2 (Caso 2). Imagen de “ojo de tigre” por depósito cerebral de hierro en globo pálido bilateral (flechas).

Con el antecedente familiar, el examen clínico y el resultado de la IRM, se diagnosticó a la paciente con una neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro en su forma infantil precoz. Fue el segundo caso en la familia.

Discusión

La neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro, con inicio en edades tempranas de la vida, se asocia con la mutación del gen PANK 2, situado en el locus 20p 12.3-p13. Este gen tiene gran variabilidad alélica, que codifica para la pantotenato quinasa, enzima mitocondrial reguladora esencial en la biosíntesis de coenzima A (CoA) y la expresión del gen de la ferroportina. El bloqueo de la síntesis de coenzima A aumenta la concentración de cisteína en el cerebro, produce acumulación de hierro y liberación de radicales con incremento del estrés oxidativo y neurodegeneración.^(4,11,12)

Las manifestaciones clínicas se deben al depósito de hierro en los núcleos de la base del cerebro, a nivel del globo pálido, y en otros sitios como la sustancia nigra, hipocampo, núcleo dentado, algunas regiones subcorticales y la retina del ojo.^(1,2,9,10)

Desde el punto de vista genético, su presentación es variable. Se han descrito con patrones de herencia autosómica dominante, ligada al cromosoma X. Puede ser

de presentación esporádica y también con patrón de herencia autosómica recesiva.⁽⁴⁾

En los casos presentados no existía historia de generaciones anteriores afectadas y son estas hermanas los únicos casos en la familia (Fig. 3).

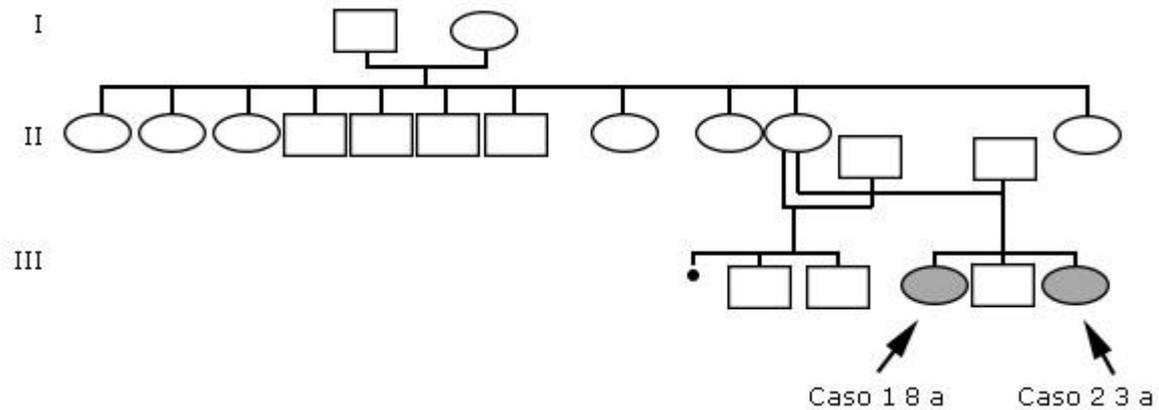


Fig. 3 - Árbol genealógico de la familia.

Se han planteado criterios clínicos para el diagnóstico de esta enfermedad. Se incluyen, como obligatorios, el inicio antes de la tercera década de la vida, la rápida progresión de los síntomas, la evidencia de disfunción extrapiramidal y piramidal, la evidencia de hipointensidad en los globos pálidos en IRM, con signo de “ojos de tigre” presente y otros criterios de soporte como retinopatía pigmentosa, que puede estar asociada a atrofia óptica, acantocitosis, e historia sugestiva de herencia autosómica recesiva.^(6,7)

Nuestros casos coinciden con los criterios clínicos expuestos: inicio en edades tempranas de la vida, con manifestaciones piramidales y extrapiramidales, rápida progresión de los síntomas y presencia en ambos casos del signo de “ojo de tigre” en IRM (Figs. 1A, 1B). Además, el patrón de herencia sugiere que sea autosómica recesiva. Estos elementos constituyeron las bases para el planteamiento diagnóstico en ambas pacientes.

Las imágenes (específicamente la imagen en “ojo de tigre” en la IRM) son útiles en el diagnóstico de la neurodegeneración por depósito de hierro, generalmente en la mutación del gen PANK 2.⁽⁶⁾ En los dos casos la presencia de estas alteraciones contribuyó a realizar el diagnóstico. Fue de utilidad conocer el

antecedente familiar para diagnosticar tempranamente la enfermedad en el segundo caso, a pesar de que las manifestaciones clínicas eran poco específicas. El depósito de hierro en el globo pálido genera estrés oxidativo, produce destrucción de lípidos y proteínas y desmielinización a ese nivel, que se extiende al putamen y a otras regiones posteriormente.^(9,10)

En la actualidad, las manifestaciones clínicas y los hallazgos imagenológicos no son suficientes para el diagnóstico. Es importante la confirmación de la alteración genética específica, dado que la neurodegeneración con acumulación de hierro corresponde a un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos y progresivos, que, por vías fisiopatológicas diferentes, provocan el depósito de hierro a nivel cerebral. La más frecuente es la mutación del gen de pantotenato quinasa PANK-2, que ocurre entre 50 % -70 % de los casos.⁽⁷⁾ La forma clínica de inicio precoz de la NBIA, que representa 15 % de los casos, puede simular una encefalopatía estática en su comienzo, pero la evolución progresiva lleva a reevaluar la consideración inicial.⁽⁶⁾

El espectro clínico y patológico se ha ampliado y se están describiendo nuevas presentaciones clínicas dependientes de la edad. Se observa un solapamiento entre los diferentes trastornos NBIA y otras enfermedades, incluidas, paraplejias espásticas, leucodistrofias y lipofuscinosis neuronal ceroida. Por tanto, es un reto el diagnóstico basado, únicamente, en los hallazgos clínicos.

Además de los síndromes típicos de neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN, NBIA tipo 1) y neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 (PLA2G6, NBIA tipo 2), se han identificado otras causas genéticas de neurodegeneración, que incluyen la neurodegeneración asociada a hidroxilasa de ácido graso (FA2H), neurodegeneración asociada a la proteína Beta-propeller (BPAN, NBIA tipo 5), síndrome de Kufor-Rakeb (PARK 9), aceruloplasminemia, neuroferritinopatía (estas dos últimas se presentan solo en adultos), entre otras variantes genotípicas aún en la misma familia.^(13,14,15,16,17)

No existe terapéutica específica. El tratamiento sintomático con agentes quelantes del hierro tiene grandes limitaciones. El manejo multidisciplinario en dependencia del grado de la enfermedad, con especialistas en Neurología, Genética, Pediatría, Fisiatría, Ortopedia, Fonoaudiología, Nutrición y Oftalmología pediátrica puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Las distonías pueden ser abordadas con tratamiento farmacológico (trihexifenidilo, baclofeno oral o intratecal, toxina botulínica), o quirúrgico: palidotomía o talamotomía ablativas. Se ha utilizado estimulación cerebral profunda con resultados discretos.^(12,18,19,20)

Conclusiones

La aparición de manifestaciones clínicas de disfunción del sistema nervioso de diversa topografía, con evolución lenta y progresiva en etapas tempranas de la vida, y el hallazgo de imagen de “ojo de tigre” en las IRM, permitió diagnosticar la NBIA en ambos casos. El antecedente familiar contribuyó al diagnóstico de la segunda hermana. No se pudieron realizar los estudios genéticos específicos de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Sahai I. Inherited Metabolic Diseases of the Nervous System. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, editors. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10 ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 985-6.
2. Ruiz-Miyares F, Deleu D, Chaveco-Bautista D, Frómeta-Luna F, Parrón-Cardero I, Casamajor-Castillo MA, et al. Neurodegeneración por acúmulo de hierro, sepsis, disautonomía y muerte. Rev Neurol. 2009;48(9):498-9.
3. Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2013 [citado: 23/01/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>
4. Bokhari MR, Zulfiqar H, Bokhari SRA. Hallervorden Spatz Disease (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration, PKAN) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado: 23/01/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430689/>

5. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J. Síndrome de Hallervorden-Spatz en la infancia. Presentación de dos casos. Rev Cubana Aliment Nutr. 2008;18(1):127-33.
6. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. J Mov Disord. 2015;8(1):1-13.
7. Vilchez-Abreu C, Roa-Sanchez P, Fermin-Delgado R, Speckter H, Eddy Perez-Then E, Oviedo J, et al. El signo “ojo de tigre” en resonancia magnética: cambios relacionados con la edad. Anales de Radiología. 2013 [citado: 23/01/2020]; 3:189-96. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2013/arm133h.pdf>
8. Fernández Alvarez E, Aicardi J. Movement Disorders in Children. London, England: Mac Keith Press; 2001, p.136-7.
9. Soundarapandian A, Puhazhendhi S, Rajan Seená C, Veeraiyan S. Hallervorden-Spatz Syndrome: A Case Report. International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery. 2018;7(2):RC01-RC03.
10. Schneider SA, Bhatia KP. Excess iron harms the brain: the syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). J Neural Transm (Vienna). 2013;120(4):695-703.
11. Gómez Naranjo H, Espinosa García E, Paredes A. Déficit de pantotenato quinasa asociado a neurodegeneración. Reporte de un caso clásico y revisión de la literatura. Acta Neurol Colomb. 2015;31(3):318-24.
12. Clavero-Ibarra P. Neurodegeneración con acúmulo cerebral de hierro. Rev Neurol. 2012;54(Supl. 4):S99-S106.
13. Zhang Y, Zhou D, Yang T. Novel PANK2 mutation in a Chinese boy with PANK2-associated neurodegeneration: A case report and review of Chinese cases. Medicine. 2019 [citado: 23/01/2020];98(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358370/>
14. Colombelli C, Aoun M, Tiranti V. Defective lipid metabolism in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) syndromes: not only a matter of iron. J Inherit Metab Dis. 2015;38(1):123-36.
15. Hattingen E, Handke N, Cremer K, Hoffjan S, Kukuk GM. Clinical and Imaging Presentation of a Patient with Beta-Propeller Protein-Associated

Neurodegeneration, a Rare and Sporadic form of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). Clin Neuroradiol. 2017;27(4): 481-3.

16. Brugger F, Kägi G, Pandolfo M, Mencacci NE, Batla A, Wiethoff S, et al. Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Syndromes Presenting With Late-Onset Craniocervical Dystonia: An Illustrative Case Series. Movement Disorders Clinical Practice. 2017,4(2):254-7.

17. Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. Pharmaceuticals. 2019;12(1):27. Doi: 10.3390/ph12010027.

18. Zorzi G, Nardocci N. Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation. Int Rev Neurobiol. 2013;110:153-64.

19. Marcos Plasencia LG, Pérez Santana MP, Cillero Romo M. Sobre el uso de quelantes en el tratamiento de las enfermedades por deposición cerebral de hierro. A propósito de un caso. Rev Cubana Aliment Nutr. 2018;28(1):185-90.

20. Núñez MT, Chana-Cuevas P. New Perspectives in Iron Chelation Therapy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. Pharmaceuticals. 2018 [citado: 23/01/2020];(11):109. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347635/>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Dámaris González Vidal. Obtención de los datos, análisis e interpretación formal de los datos del estudio, redacción del documento, ejecución de revisión y correcciones al documento.

Oswaldo Ramón Aguilera Pacheco. Ejecución de revisión y correcciones al documento.

Francisco Gómez Álvarez. Redacción del documento.