

Neurodegeneración Asociada a Pantotenato Quinasa. Reporte de Caso y Revisión de Literatura

Pantothenate Kinase-associated Neurodegeneration. Case Report and Literature Review

Diana Ramírez Rivera¹ and Aneún López Ferrera²

- 1 Pediatra, Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS), Tegucigalpa, Honduras
- 2 Neurólogo pediatra, Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS), Tegucigalpa, Honduras

Fecha de recepción: March 07, 2020, **Fecha de aceptación:** April 16, 2020, **Fecha de publicación:** April 23, 2020

***Correspondencia:**

Diana Ramírez Rivera

 dianaramirezaxs1@gmail.com

Resumen

La neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro es un grupo heterogéneo de enfermedades raras, devastadoras y potencialmente mortales, secundarias a la acumulación focal de hierro en el cerebro. Caracterizados por disfunción motora progresiva, que conduce a la discapacidad mental y muerte prematura. El 50% de los casos son atribuibles a neurodegeneración asociada a Pantotenato Quinasa (PKAN).

Presentamos el caso de una paciente femenina de 9 años que inició con distonía y rigidez generalizada, con signo típico de "ojo de tigre" en las imágenes ponderadas en T2 en Resonancia Magnética (RM). No se realizó estudio genético molecular por no disponer en el país. Por características clínicas e imagen se concluyó se trata de PKAN.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas; Hierro; Déficit de pantotenato quinasa asociado a neurodegeneración; Pediatría

Abstract

Neurodegeneration with brain iron accumulation is a heterogeneous group of rare, devastating and life-threatening diseases, secondary to focal iron accumulation in the brain. Characterized by progressive motor dysfunction, which leads to mental disability and premature death. 50% of cases are attributable to neurodegeneration associated with Pantothenate Kinase deficiency (PKAN).

We present a classic case of the disease in a 9-year-old female who began with dystonia and generalized stiffness with a "tiger's eye" sign on T2-weighted magnetic resonance imaging scan. No molecular genetic study was performed because it was not available in the country. Due to clinical and imaging characteristics, it was concluded that it is PKAN.

Keywords: Neurodegenerative diseases; Iron; Pantothenate kinase-associated neurodegeneration; Pediatrics

Introducción

La Neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro (NBIA por sus siglas en inglés, Neurodegeneration with brain iron accumulation), comprende un grupo de trastornos clínicos y genéticamente heterogéneos que afectan a niños y adultos. Los principales síntomas comprenden el trastorno del movimiento progresivo, que a menudo incluye distonía dolorosa, un grado variable de compromiso piramidal, cerebeloso, nervioso periférico, autónomo que conduce a la discapacidad mental y muerte prematura [1].

La mayoría de los trastornos de NBIA son causados por defectos en las proteínas sin un papel directo conocido en la homeostasis del hierro [2]. De estos la neurodegeneración asociado a Pantotenato Quinasa que constituye la mayoría de los casos (PKAN por sus siglas en inglés) además de las características clínicas ya mencionadas presenta el signo clásico de “ojos de tigre” en las imágenes ponderadas en T2 en la Imagen de Resonancia Magnética (RM) [3]. Poco se conoce sobre su fisiopatología y en la actualidad su tratamiento es sintomático [4]. Por ser esta una enfermedad rara y de difícil diagnóstico presentamos este caso clínico para que esta entidad se considere en los pacientes que cursen con patología neurodegenerativa, con alteración motora de predominio extrapiramidal y neuroimagen con el signo de “ojos de tigre”.

Presentación de Caso

Paciente femenina de 9 años de edad, atendida en el Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras. Madre primigesta, embarazo y nacimiento sin complicaciones, padres no consanguíneos. Sin antecedentes patológicos previos personales ni familiares. Con neurodesarrollo normal, alumna de primaria con buen rendimiento académico.

Antecedente de cefalea universal de 3 meses de evolución, leve intensidad, de ocurrencia casi diaria durante dos meses, la cual cedió espontáneamente. Presenta de forma súbita contractura en región cervico mandibular, que le limita la apertura bucal, acompañado de trismo, rigidez cervical con desviación lateral de la cabeza a la izquierda. Sin afectar deambulación en ese momento. Niega trauma, fiebre convulsiones e ingesta de sustancias tóxicas. Es ingresada en nuestro hospital, se inicia clonazepam como relajante muscular y se realiza Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral la cual fue normal. En RM cerebral se observó en T2 y FLAIR, hiperintensidad simétrica en regiones mediales de ambos globos pálidos, rodeada por área de hipointensidad, evidenciando el signo radiológico de “ojos del tigre” característico de Neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro por PKAN (**Figura 1**). En evaluación oftalmológica no se encontró retinitis pigmentaria. No se pudo realizar confirmación de la mutación por estudio molecular ya que no se dispone en el país. Por características clínicas y de imagen se concluyó se trata de PKAN.

Recibió medicación con el fin de mejorar componente distónico con Levodopa/Carbidopa. Sin mejoría por lo que se inició Tizanidina con lo que disminuyó rigidez. Progresivamente se suspendió Clonazepam, Levodopa/Carbidopa, continuando únicamente con Tizanidina y terapia física y rehabilitación. A los 3 meses del debut de la enfermedad hubo empeoramiento de los síntomas distónicos, llevando a una extrema desviación lateral izquierda de la cabeza, retrocolis e hiperlordosis lumbar que limitan la deambulación, acompañado de postura distónica con rigidez en hiperextensión de miembros superiores e inferiores que le limitaron manipulación de objetos y deambulación (**Figura 2**). Se administró toxina botulínica, observando mejoría en las primeras 24 horas posterior a la aplicación del medicamento con disminución de distonía cervico-craneal que permitió a la paciente la apertura bucal y alimentación. Un año después se

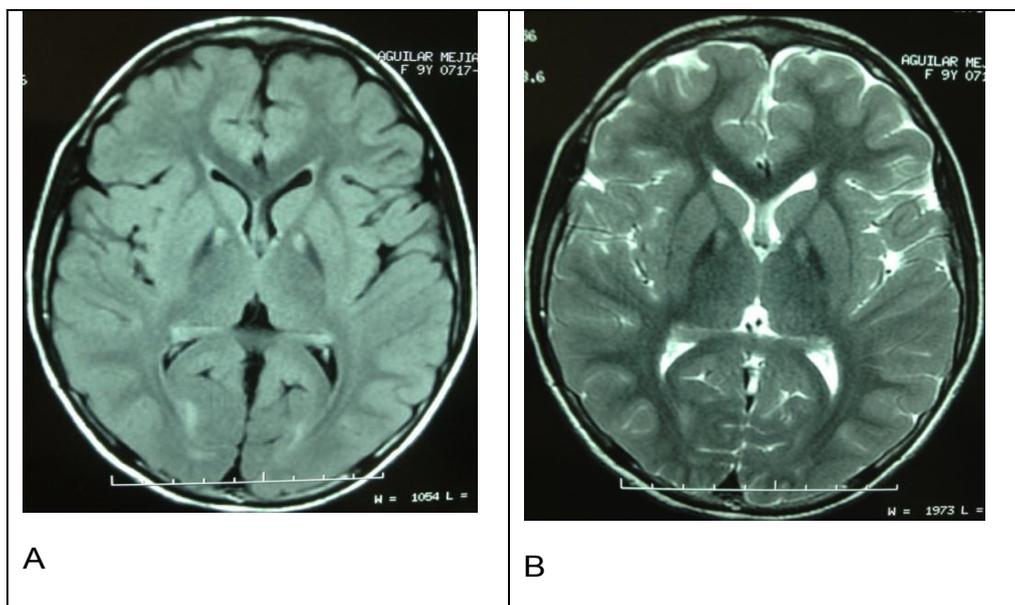


Figura 1 Resonancia Magnética Cerebral: imágenes axiales ponderadas en A. FLAIR y B. T2. Lesiones hiperintensas rodeadas de halo hipointenso a nivel de globos pálidos bilateral. Imágenes conocidas como signo de “ojos de tigre”.



Figura 2 A. Facies distónicas. B. Postura con distonía generalizada, paciente requiere apoyo para mantener bipedestación.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para PKAN.

Criterios Obligatorios	Criterios de soporte
Inicio en las primeras tres décadas de la vida	Alteración de vía corticoespinal
Rápida progresión de signos y síntomas	Retinopatía pigmentosa y/o atrofia óptica
Evidencia de disfunción piramidal	Historia sugestiva de herencia autosómica recesiva
Evidencia de hipodensidad en globos pálidos, con signo de ojos de tigre presente	Acantocitosis

PKAN: Neurodegeneración Asociada a Pantotenato Quinasa

administró una segunda dosis de toxina botulínica.

Durante la evolución la paciente presentó síntomas conductuales y emocionales como depresión, hiperactividad con inatención, impulsividad e intolerancia a la frustración. Además movimientos coreoatéticos, disartria, mordedura de lengua, limitación para la deglución de alimentos de forma importante con desnutrición que deterioró a la paciente. Se solicitó apoyo nutricional por servicio de gastroenterología y se propuso realización de gastrostomía que fue rechazada por padres. Paciente falleció a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad.

Discusión

El reconocimiento de las enfermedades de depósito de hierro en el cerebro se atribuye a los neuropatólogos alemanes Julius Hallervorden y Hugo Spatz, quienes notaron una gruesa decoloración de los globos pálidos en cerebros postmortem de pacientes que presentaban síntomas extrapiramidales [5].

La edad de inicio de las NBIA, gravedad y compromiso cognitivo son variables. Cuando se presentan en la niñez, la mayoría son

enfermedades autosómicas recesivas [6]. Se han implicado hasta 15 genes en su etiología. Los cuatro trastornos más comunes de la NBIA incluyen la neurodegeneración asociada a la proteína pantotenato quinasa (PKAN) debido a mutaciones en PANK2, la neurodegeneración asociada a la fosfolipasa A2 causada por la mutación en PLA2G6, la neurodegeneración asociada a la proteína de la membrana mitocondrial de las mutaciones en C19orf12 y la neurodegeneración asociada a la proteína de hélice beta por mutaciones en WDR45 [7]. Describimos PKAN por ser la más frecuente vista que PKAN.

Neurodegeneración secundaria a pantotenato quinasa (PKAN)

La enfermedad PKAN fue descrita como un síndrome clínico en 1924 Hallervorden, conocida originalmente como Síndrome de Hallervorden-Spatz (SHS) y posteriormente redesignado como síndrome PKAN [8]. Este representa aproximadamente el 50% de las NBIA de la niñez con una prevalencia de 1-3 casos por millón de habitantes. El 75% de los pacientes tienen el fenotipo clásico de inicio en la niñez y rápida progresión, los restantes presentan

la forma atípica de PKAN que inicia en la segunda o tercera década de la vida y es de lenta progression [9].

Clínica

PKAN clásico tiene una presentación homogénea, el 88% de los casos inicia a los 6 años de edad (6 meses-12 años). Los síntomas más comunes son dificultades para la marcha y postura, síntomas extrapiramidales como distonía, disartria, rigidez y coreoatetosis. Distonía es el más constante de los síntomas en el 87% de los pacientes, esta puede involucrar la musculatura craneal y de extremidades, con distonía axial que se desarrolla posteriormente. La mayoría de los pacientes tienen distonía oromandibular y disartria. La distonía craneal puede llevar a recurrente mordedura de la lengua, en algunos casos requiere extracción dental. Pueden encontrarse también manifestaciones piramidales, como espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski. La mayoría tienen retinitis pigmentaria. La historia natural de la forma clásica de PKAN deterioro progresivo, con períodos de estabilidad de hasta 2 meses. El deterioro deterioro cognitivo puede encontrarse en el 29% de los pacientes. La mayoría pierden habilidad de deambular a los 15 años del diagnóstico [10].

PKAN atípico tiene características clínicas variadas. Con inicio en las tres primeras décadas de la vida. El primer signo puede ser temblor distónico o distonía focal. Los defectos del habla incluyen palilalia, taquilalia/taquilogia y disartria. La retinopatía es rara en la enfermedad atípica. Se presentan trastornos conductuales y del sueño REM, sahos y movimientos periódicos de extremidades [11].

Fisiopatología

El defecto enzimático PKAN2 codifica para una enzima, la Pantotenato cinasa 2, la cual fosforila Pantotenato que es paso inicial y limitante en la biosíntesis de coenzima A. PKAN2 tiene un blanco en la mitocondria y se localiza en la mitocondria del cerebro humano. La disfunción de esta enzima se propone que causa defecto mitocondrial, llevando a estrés oxidativo y neurodegeneración [12].

Neuroimágenes: Radiológicamente el hallazgo característico es denominado el signo de "ojos de tigre", definido como un área de hiperintensidad central con hipodensidad del globo pálido en cortes coronal y axial en la ponderación T2 de RM, evidenciado también en FLAIR y en T1 es normal. La señal hipointensa en el globo pálido representa alta concentración de hierro, la señal hiperintensa central se asocia con edema. La presencia del signo de ojos del tigre es altamente predictiva de mutación de PKAN y es considerado patognomónico de esta forma de NBIA [8].

Hallazgos patológicos

Histológicamente hay difusa atrofia cortical y subcortical. A nivel del globo pálido se observa infiltración microglial, pérdida de

mielina y axonal, y en tractos de sustancia blanca adyacente. La degeneración neuronal es la patología predominante, y astrogliosis fibrilar reactiva ocurre en regiones afectadas del cerebro. El cerebelo está respetado. Rarefacción de neurópilos es vista prominentemente en globo pálido. Una marcada rarefacción ocurre en la región central del globo pálido, correspondiente con el signo del "ojos de tigre" vista en neuroimagen [5].

Estudio genético molecular

Es causado por mutación en el gen de PKAN2, heredado en patrón autosómico recesiva. El análisis secuencial del gen PANK2 es recomendado después de evidenciar los hallazgos en la RM. Con la mutación en la secuenciación se confirma el diagnóstico. En un 3-5% de los pacientes no se evidencia alteración genética en el estudio de secuenciación del gen y se debe a deleciones parciales o completas [13].

Basados en los hallazgos clínicos y de imagen se han descrito criterios que pueden identificar los pacientes que se beneficien de confirmación genética (**Tabla 1**) [14].

Tratamiento

Se están realizando esfuerzos para desarrollar terapias racionales para PKAN. Actualmente, el tratamiento sigue siendo paliativo. Los dos fármacos más beneficiosos en PKAN clásico y atípico son baclofeno y trihexifenidilo. L-DOPA no es beneficioso en PKAN, aunque puede ser útil en formas de NBIA no PKAN [15]. Las inyecciones de toxina botulínica son el tratamiento de elección en la distonía focal y segmentaria de inicio en adultos. En el contexto de NBIA, este tratamiento local puede ser útil para reducir los síntomas más incapacitantes, como la afectación mandibular o craneal oral que se puede observar con frecuencia en NBIA, particularmente en pacientes con PKAN [16]. En esta enfermedad la muerte ocurre usualmente secundaria a complicaciones cardiorrespiratorias (infección y neumonía por aspiración), complicaciones por malnutrición y raramente por estatus distónico.

Las NBIA incluyendo PKAN constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico, en el caso descrito se cumplieron los criterios clínicos y de neuroimagen, sin embargo no fue posible la confirmación con estudio genético molecular por no disponer del mismo en el país. Según nuestro conocimiento no hay publicaciones en nuestro país de PKAN en niños o adolescentes, debido a su baja prevalencia existe poca literatura publicada sobre esta patología sobretodo en el área pediátrica, sin embargo es una enfermedad que siempre debe de sospecharse.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Kurian MA, Hayflick SJ (2013) Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): Review of two major neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotypes. *Int Rev Neurobiol* 110: 49-71.
2. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, et al. (2003). Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N E J Med* 348: 33-40.
3. Moghimi N, Jabbari B, Szekely AM (2014) Primary dystonias and genetic disorders with dystonia as clinical feature of the disease. *Euro J Paediatr Neurol* 18:79-105.
4. Schneider SA (2016) Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16: 9.
5. Kruer MC (2013) The neuropathology of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Int Rev Neurobiol* 110:165-194.
6. Gregory A, Polster BJ, Hayflick, SJ (2009) Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genetics* 46: 73-80.
7. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P (2018) Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol* 147: 293-305.
8. Goldberg M, Malik K, Jiswant R, Khaku AS (2019) Eye-of-the-tiger sign in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Cureus* 11: e4936
9. Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP (2012) Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord* 27: 42-53.
10. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, et al. (2003) Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *NEJ Med* 348: 33-40.
11. Kruer MC, Boddaert N (2012) Neurodegeneration with brain iron accumulation: A diagnostic algorithm. *Sem Pediatr Neurol* 19: 67-74.
12. Mcneill A, Chinnery PF (2011) Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol* 100: 161-172.
13. Gregory A, Hayflick SJ (2017) Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In *GeneReviews* University of Washington, Seattle.
14. Gregory A, Hayflick SJ (2005) Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia neuropathologica/Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences*, 43: 286.
15. Hayflick S (2010) Hallervorden-Spatz Syndrome (PKAN). In *Encyclopedia of Movement Disorders*. Elsevier Inc. Pp: 1-3.
16. Zorzi G, Nardocci N (2013) Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Int Rev Neurobiol* 110: 153-164.