

Presentación clínica típica y atípica de déficit de pantotenato quinasa, reporte de 2 casos

Typical and atypical presentation pantothenate kinase deficiency: reports of two cases and a review of current literature

Elkin Jose Beltran Carrascal (1). Felipe Fernando Pretelt Burgos (2). Juan Carlos Perez Poveda (3). Fernando Jiménez Colocassio, Sonia Catalina Cerquera Cleves (1)

RESUMEN

Los síndromes de neurodegeneración asociada al hierro son una causa secundaria importante de extrapiramidismo (1). De aparición entre los 6 y 40 años, se asocian además a cambios comportamentales y demencia (2). La base fisiopatológica son los depósitos de hierro a nivel ganglio basal. De estas enfermedades, la más frecuente es el déficit de pantotenato quinasa (PKAN por su siglas en inglés), constituyendo más del 50% de los casos de esta enfermedad. Se han descrito 2 formas de presentación típica o temprana, y atípica o tardía. Se reportan a continuación dos casos: uno de presentación típica y otro de presentación atípica, diagnosticados en el hospital San Ignacio de Bogotá, Colombia.

PALABRAS CLAVES. Pantotenato Quinasa, PKAN, Neurodegeneracion, Depositos de Hierro, Extrapiramidismo (DECS).

SUMMARY

Neurodegenerations associated with iron deposits are an important secondary cause extrapiramidalism. Their onsets are between 6 and 40 years, and are associated with behavioral changes and dementia. The pathophysiological bases are iron deposits at the basal ganglia. Of these diseases, the most frequent is Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN by its acronym), which constitutes over 50% of cases of the disease. Two forms of presentation have been described: typical (early onset) and atypical (late onset). We report two cases in the following: one typical and one atypical presentation, both diagnosed in San Ignacio Hospital in Bogotá, Colombia.

KEY WORDS. Pantothenate Kinase, PKAN, Neurodegeneration, Iron Deposits, Extrapiramidalism (MeSH)..

INTRODUCCIÓN

Desde 1922, cuando los Neuropatólogos alemanes Hallervorder y Spatz describieron 5 mujeres de una familia de 12 hermanos, con un cuadro clínico caracterizado por deterioro cognitivo, parkinsonismo y distonía asociada a coloración parduzca de globo pálido (3), han sido muchos los avances en el estudio de las causas y de probables esquemas terapéuticos de la neurodegeneración asociada a depósitos de hierro y, más específicamente, al déficit de pantotenato quinasa.

Actualmente se sabe que ésta es una enfermedad autosómica recesiva, causada por una alteración en el cromosoma 20q13 (2), en el gen que codifica a la pantotenato quinasa, gen que codifica la enzima pantotenato quinasa 2. Esta enzima es el paso crucial para la formación de fosfopantotenato y de coenzima A. En dicho paso al pantotenato se le agrega glicina y hierro, motivo por el que la alteración en la función de esta enzima produce acumulación de hierro y formación de radicales libres. Se han descrito dos formas clínicas: la forma típica y la atípica, ambas diferenciadas por clínica y edad de presentación, que serán expuestas en los siguientes 2 casos.

(1) Residente Neurología. Pontificia Universidad Javeriana- Hospital San Ignacio.

(2) Neurólogo Clínico, Jefe de Unidad de Neurología Hospital San Ignacio.

(3) Neurólogo Pediatra Hospital San Ignacio.

Presentación de caso 1

Femenina de 8 años de edad, con adecuado neurodesarrollo hasta los 6 años de edad. A esta edad comienza, de forma progresiva, alteración en la marcha con posturas intermitentes en extensión de miembros inferiores: al comienzo con la intención, con la marcha, y cada vez más frecuentes, hasta el punto de hacerse permanentes. Tras varios meses, comenzó con posturas distónicas de la cabeza y miembros superiores, descritas como extensión de la cabeza, además de posturas distónicas en extensión de miembros superiores y muñeca, y fascies hipomímicas.

En el último año, la funcionalidad de la paciente se ha visto marcadamente afectada, hasta el punto de ser completamente dependiente para sus actividades básicas e instrumentales. Se observan también disartria, hipofonía progresivamente hasta la anartria, cambios comportamentales, heteroagresividad, disfagia de sólidos. En el momento solo es capaz de digerir líquidos.

Como antecedente de importancia, se tiene que la hermana de la niña tuvo un cuadro similar y falleció a los 9 años. La madre afirma que tuvo exactamente la misma sintomatología, y dado que tuvo un retraso en el lenguaje, fue diagnosticada con Parálisis Cerebral.

Al examen neurológico se encontró paciente sin emisión del lenguaje, que obedece algunas ordenes sencillas, pero no obedece ordenes complejas. Movimientos oculocefalógiros con leve limitación a la superversión. Fascies hipomímicas. Simetría facial. Pares bajos evidencia de postura distónica de la lengua. La paciente moviliza simétricamente las 4 extremidades, se evidencia postura distónica en extensión de las 4 extremidades y la cabeza. Reflejos miotendinosos ++/++++ respuestas plantares flexoras (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Postura distónica en extensión de miembros superiores e inferiores durante el reposo



Figura 2. Postura distónica en miembros superiores durante el movimiento.

Se realizó diagnóstico de distonía generalizada secundaria por el compromiso del neurodesarrollo y se estudiaron causas secundarias, por lo que se solicitó Ácido láctico: 6.6 mg/dl (4.5-19.8) normal, Cobre sérico: 100 ug/dl (80-156). Neuroconducciones y electromiografía normales. La resonancia magnética cerebral evidenció hipodensidad a nivel de globos pálidos bilaterales con leve hiperintensidad central en secuencias de FLAIR y T2, además presente en secuencia de susceptibilidad ferromagnética compatibles con depósitos de hierro y signo de ojo de tigre compatible con Deficit de pantotenato Quinasa (Figura 3).

Presentación de caso 2

Femenina de 51 años, sin antecedentes hasta hace 4 años, quien comienza con cuadros de manía, logorrea, ánimo expansivo, insomnio; requirió múltiples manejos hospitalarios por parte de psiquiatría con benzodiazepinas sin mejoría, por lo que es hospitalizada en la unidad de psiquiatría de nuestra institución, donde se inició manejo con levomepromazina y haloperidol. Se decidió además estudiar causa orgánica, dada la tardía aparición de síntomas psiquiátricos. Se realizó resonancia magnética cerebral que evidenció hipodensidad en secuencias FLAIR y T2 con hiperintensidad central en globos pálidos bilaterales, compatibles con Deficiencia de Pantotenato Quinasa (Figura 4)



Figura 3. Hipodensidad a nivel de globos pálidos bilaterales con leve hiperintensidad central en secuencias de FLAIR , T2, y secuencia de susceptibilidad ferromagnética compatibles con depósitos de hierro

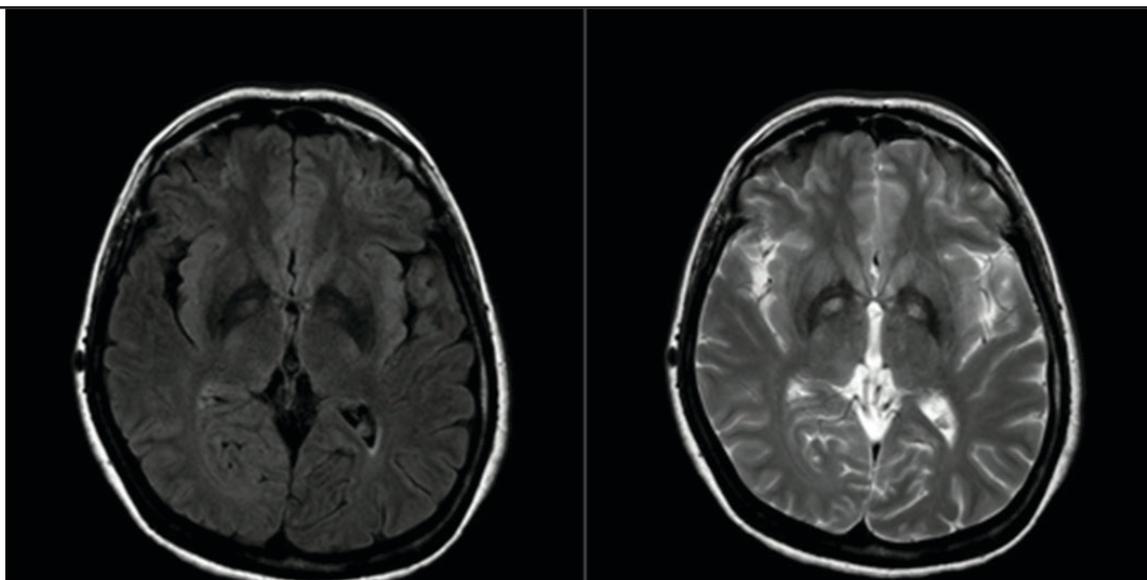


Figura 4. Hipodensidad en secuencias FLAIR y T2 con hiperintensidad central en globos pálidos bilaterales (Signo de Ojos de Tigre)

DISCUSIÓN

La neurodegeneración cerebral por hierro es una causa importante de distonía generalizada (2). Sus manifestaciones clínicas son en su mayoría secundarias a alteración del depósito de hierro a nivel de ganglios basales y sustancia negra (2).

De estas, el déficit de pantotenato quinasa abarca entre el 50 y el 70% de los casos (4). De esta patología se han descrito 2 formas de presentación. La forma típica es de inicio temprano: entre los 4 y 5 años de edad se asocia Distonía generalizada, y es frecuentemente de inicio en miembros

inferiores y oromandibular. Presenta una rápida progresión de cambios comportamentales, demencia, alteración en mirada vertical. 40% pacientes muestran retinitis pigmentosa, atrofia óptica, piramidalismo y en pocos años lleva a la discapacidad total (4).

La forma atípica comienza entre los 20 y 40 años de edad (4), con inicio de síntomas psiquiátricos, como labilidad emocional, depresión, logorrea, falta de control de impulsos. Los síntomas motores inician hasta 20 años posterior al inicio de los síntomas psiquiátricos⁴, con temblor, disartria, distonías focales, pero de mucha menor severidad que en la presentación típica (5).

En la resonancia magnética cerebral, el hallazgo patognomónico, tanto en las formas típicas como en las atípicas es la presencia de hipodensidad de globos pálidos por acumulación de hierro, con un centro hiperintenso. En esta enfermedad, dichos depósitos no se encuentran en otras localizaciones en el sistema nervioso central (6). Estas imágenes son las típicas presentadas en nuestros pacientes.

Basados en todos estos datos clínicos, Gregory et. al. (5) han descrito criterios clínicos que pueden identificar los pacientes que se beneficien de confirmación genética (Tabla 1).

Se deben realizar diagnósticos diferenciales con otras causas de neurodegeneración asociada a hierro, pero que en general se diferencian por depósitos por fuera del pálido de hierro, además atrofia cortical cerebral y cerebelosa, y depósitos de hierro por fuera del sistema nervioso central (4).

En cuanto opciones de tratamiento, todavía el campo es sombrío. Se han probado muchas opciones terapéuticas, con agentes quelantes del hierro, siendo el más usado la deferiprona, único agente quelante que penetra el sistema nervioso central. Esto ha demostrado disminución de los depósitos del hierro en SNC entre un 15-30%, pero no ha demostrado mejoría en el curso clínico (7).

Tabla 1. Criterios clínicos

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 o y 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.	Acantosis

Existen reportes esperanzadores en mejoría de calidad de vida con estimulación cerebral profunda (8) y estimulación cerebral profunda más infusión intratecal de baclofén (9), pero aún falta mucho para establecer cuándo comienza el daño por la acumulación de hierro en el sistema nervioso central y cómo frenar el daño asociado a este.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. GEYER H, BRESSMAN S. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 780–90.
2. KEOGH M, ET AL. Current Concepts and Controversies in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Semin Pediatr Neurol* 19:51-56.
3. J.M.S. PEARCE. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: A Cautionary Tale; *Eur Neurol* 2006;56:66–68.
4. SCHNEIDER S, BHATIA K. Syndromes of Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation. *Semin Pediatr Neurol* 19:57-66.
5. GREGORY A, HAYFLICK S. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005; 43 (4): 286-296.
6. HAYFLICK, S ET AL. Genetic, Clinical, and Radiographic Delineation of Hallervorden–Spatz Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
7. Duseka P, Schneider S. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol* 2012, 25:499–506.
8. CASTELNAU P, ET AL. Pallidal Stimulation Improves Pantothenate Kinase–Associated Neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;57:738–741.
9. PRATINI NR, ET AL. Treatment of Classic Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration with Deferiprone and Intrathecal Baclofen. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:00Y7