

Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro: Primer reporte de caso en Ecuador

Neurodegeneration with brain iron accumulation: First case report in Ecuador

Diana Victoria Moreira-Vera,¹ Carlos Alfredo León Andrade,² Lennyn Alban León,³ Emilio Patricio Abad Herrera⁴

Resumen

La neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro es un grupo raro de enfermedades neurodegenerativas que presenta síntomas extrapiramidales, trastornos del estado de ánimo y deterioro cognitivo. Se estima una prevalencia de 1 a 2 casos por millón de habitantes. En América Latina no existe una prevalencia estimada, aunque existen algunos casos reportados con presentación típica. Se presenta el primer reporte de caso de esta enfermedad en el Ecuador, en una presentación atípica, bajo el descarte de diferenciales y cumplimiento de criterios diagnósticos.

Palabras clave: Acumulación cerebral de hierro, Neurodegeneración

Abstract

Neurodegeneration with brain iron accumulation is a rare group of neurodegenerative diseases that present extrapyramidal symptoms, mood disorders, and cognitive impairment. A prevalence of 1 to 2 cases per million inhabitants is estimated. In Latin America, there is no estimated prevalence, although there are some reported cases with typical presentation. The first case report of this disease in Ecuador is presented, in an atypical presentation, under the ruling out of differentials and compliance with diagnostic criteria.

Keywords: Brain iron accumulation, Neurodegeneration

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 2, 2023

Introducción

La neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro es un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el depósito focal de hierro en el cerebro, especialmente en los ganglios de la base, provocando manifestaciones clínicas centradas en deterioro cognitivo, depresión y trastornos del movimiento (parkinsonismo y distonía), entre otros. La prevalencia actual no está adecuadamente definida, sobre todo por el amplio espectro de enfermedades que pueden presentarse dependiendo de la alteración genética,¹⁻³ la presentación clínica y su debut inicial, lo que conduce a errores diagnósticos y no informados.

Al ser una enfermedad “ultra rara,” se ha estimado una prevalencia de 1-2 casos por millón de habitantes.^{3,4} Tiene una presentación típica, debutando generalmente

en la infancia, y una presentación atípica, presentándose comúnmente en la vida adulta.⁵

A pesar de la gravedad de su diagnóstico, se han reportado pocos casos en América Latina, principalmente en Colombia y Cuba.³⁻⁵

En Ecuador no existen reportes de casos de esta enfermedad, ni existen estadísticas sobre su prevalencia, de ahí la relevancia de esta publicación.

Reporte de caso

Presentamos el caso de una paciente ecuatoriana, de 56 años de edad, nacida y residente actualmente en Quito (durante 35 años vivió en Estados Unidos), estudios superiores, casada, bailarina contemporánea y gimnasta profesional, actualmente profesora de yoga, lateralidad diestra. No refiere alergias ni transfusiones. Tenía ante-

¹Médico Internista. Departamento de Medicina Interna. Universidad Internacional del Ecuador, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

²Psiquiatra. Hospital Metropolitano, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador.

³Neurorradiólogo. Departamento de Neuroimagenología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

⁴Neurólogo. Postdoctorado en Neurociencias. Departamento de Neurología. Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Emilio Patricio Abad Herrera.

Teléfono: 099 773 9222

E-mail: pabad@hmetro.med.ec
Quito, Ecuador.

cedentes de depresión severa, alcoholismo, tabaquismo (IPA 1) e insomnio desde hace 10 años, toma medicación para dormir a base de clonazepam 2 miligramos, sertralina 50 miligramos, zopiclona 7,5 miligramos, bupropión 150 miligramos y quetiapina 25 miligramos con suplementos diarios de vitamina B, E, cúrcuma, omega 3, 6, 9, magnesio, calcio y zinc. Fue remitida a nuestra práctica privada por caídas a repetición, menor funcionalidad del brazo derecho superior y bradifrenia.

Refiere enfermedad actual caracterizada por problemas de memoria, dificultad para recordar su historia personal. Puede olvidar las citas, ha hecho pagos dos veces. Comenta que vive el momento, no recuerda lo que pasó en la mañana. Su esposo nota que comienza a caerse, tropezar y dejar caer cosas (rompió platos). Siempre fue muy atlética, con altas dotes para la gimnasia, el yoga, etc. por lo que le llama la atención las dificultades a nivel motor. Ella agrega dificultades para escribir con la mano derecha, subir escaleras con el pie derecho. Además, gradualmente nota dificultades en el habla y pérdida de audición. Desarrolla un cuadro de depresión severa como consecuencia de la pérdida de su trabajo asociado a su patología actual.

Mantiene actividad laboral, con muy pocos errores. Maneja sus finanzas, recuerda tomar su medicación (con un ligero olvido). El esposo comenta que en las actividades de la vida diaria notan fallas menores, como confusión cuando ella cocina, la familia se preocupa por conducir el carro porque ha tenido pequeños golpes. No se notaron alucinaciones ni delirios, pero se reportan cambios de conducta, además de depresión y ansiedad. Come bien, aunque ha perdido 10 libras en el último año. Hay días que no quiere salir, ni quiere ver a nadie, con llanto, tristeza, irritabilidad y labilidad. Cuando ella duerme, su esposo informa que siempre notaba ciertos movimientos corporales.

El análisis de ingreso muestra valores elevados de ferritina (287), vitamina B12 (1043) y niveles elevados

de hierro (273). Se realizó una resonancia magnética de cerebro con hallazgos de pocos focos hiperintensos inespecíficos de sustancia blanca supratentorial; aumento del depósito de hierro más de lo habitual en los ganglios basales, sustancia negra, núcleos rojos y núcleos dentados, obligando a investigar ferrinopatía (Figura 1).

Para valorar diagnósticos diferenciales se realizaron pruebas complementarias con valores normales de función hepática, renal y pancreática. La ecografía de abdomen superior más elastografía hepática no mostró alteraciones. La resonancia magnética cardíaca no mostró depósitos de hierro, con resultados dentro de los parámetros normales.

Electroencefalograma y evaluación oftalmológica, sin patología.

Se realizó estudio genético con evidencia de genes heterocigotos TIA1 variante c.397T>C (p.Ser133Pro) y homocigotos HFE (variante c.187C>G (p.His63Asp) de baja penetrancia.

De esta forma, debido al compromiso neurológico evidenciado clínica e imagenológicamente, por depósitos de hierro más el hallazgo de una variante de interés genético, sin compromiso sistémico, se le diagnosticó Neurodegeneración por acumulación de hierro en el cerebro.

Discusión

La neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro fue reportada inicialmente por los neuropatólogos alemanes Julius Halleorden y Hug Spatz bajo el programa "Racial Hygiene" durante la Segunda Guerra Mundial.⁶ Si bien inicialmente se detallaron manifestaciones clínicas como alteraciones posturales, posteriormente también se evidenció parkinsonismo, alteraciones conductuales y deterioro cognitivo.⁷

Dentro de la patología molecular se han descrito alteraciones en la vía del gen pantotenato quinasa (PKAN2), síndrome de Kufor-Rakeb (ATP13A2), sín-

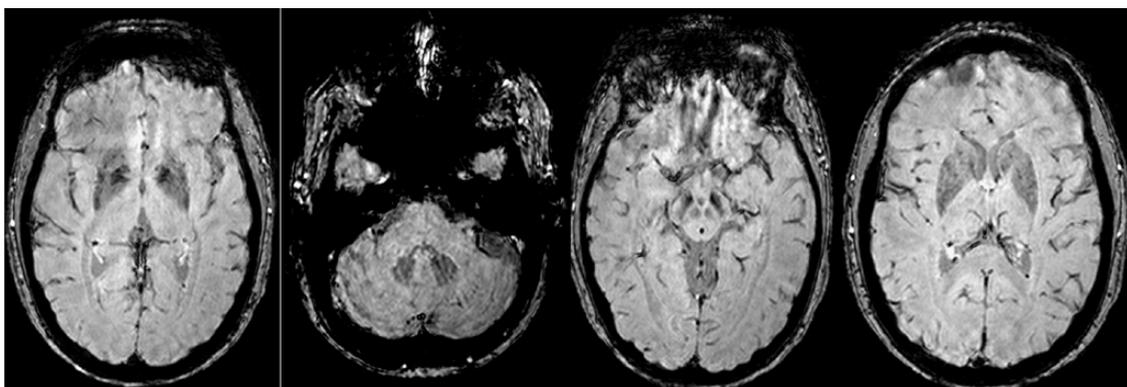


Figura 1. En las secuencias de susceptibilidad magnética (SWI) se demuestra la presencia de incremento del depósito de hierro en los ganglios basales, sustancia negra, núcleos rojos y núcleos dentados. Estos hallazgos se relacionan con enfermedad neurodegenerativa con alteración en la acumulación de hierro en el cerebro.

drome de Woodhouse-Sakati, neuroferrinopatías, aceru-
plasminemia, entre otras.^{8,9}

En cuanto a los hallazgos de neuroimagen, según el tipo de gen afectado podemos encontrar el patrón característico de "ojo de tigre", debido a las hiperintensidades bilaterales con hipodensidad, especialmente en el globo pálido (PKAN), aunque también podemos encontrar aparentemente normal resonancias cerebrales, como en el caso de la neurodegeneración asociada a fosfolipasa.⁶

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para la neurodegeneración cerebral por acumulación de hierro; sin embargo, la evidencia muestra beneficios potenciales en la progresión de la enfermedad en pacientes en tratamiento con quelantes de hierro (deferiprona), como el paciente del presente reporte de caso. Se pueden utilizar otras terapias como el tratamiento de apoyo para los trastornos del movimiento y los trastornos del estado de ánimo y del sueño.^{6,10,11}

Referencias

1. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Mar 1];13(10):1045–60. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70117-6)
2. Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN). Review of Two Major Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) Phenotypes. *Int Rev Neurobiol*. 2013;110:49–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410502-7.00003-X>
3. Gómez Naranjo H, Espinosa García E, Paredes Á. Déficit de pantotenato quinasa asociado a neurodegeneración. Reporte de un caso clásico y revisión de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 1];31(3):318–24. <https://doi.org/10.22379/2422402247>
4. Labrada-Aguilera PE, Guach-Hevia DA, Almira-Gómez CR, González-Lago DA. Type 1 neurodegeneration with brain iron accumulation: a case report. *J Med Case Rep*. 2022 Dec 1;16(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03430-7>
5. Beltran Carrascal EJ, Pretelt Burgos FF, Perez Poveda JC, Jiménez Colocasio F, Cerquera Cleves SC. Typical and atypical presentation pantothenate kinase deficiency: reports of two cases and a review of current literature. *Acta Neurológica Colombia*. 2014;30(2):124–7. <https://doi.org/10.22379/issn.2422-4022>
6. Tonekaboni SH, Mollamohammadi M. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: An Overview. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(4):1–8. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v8i4.7574>
7. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 1];8(1). <https://doi.org/10.14802/jmd.14034>
8. Aoun M, Tiranti V. Mitochondria: A crossroads for lipid metabolism defect in neurodegeneration with brain iron accumulation diseases. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2015 Jun 1;63:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.01.018>
9. Tschentscher A, Dekomien G, Ross S, Cremer K, Kukuk GM, Epplen JT, et al. Analysis of the C19orf12 and WDR45 genes in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Neurol Sci*. 2015 Feb 15;349(1–2):105–9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.036>
10. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 1];147:293–305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1>
11. Dusek P, Hofer T, Alexander J, Roos PM, Aaseth JO. Cerebral Iron Deposition in Neurodegeneration. *Biomolecules* 2022, Vol 12, Page 714 [Internet]. 2022 May 17 [cited 2023 Mar 28];12(5):714. <https://doi.org/10.3390/biom12050714>

Conflicto de interés: Ninguno de los autores declara conflictos de interés en relación con esta investigación.
Consideraciones bioéticas: Ninguno de los datos del paciente fue revelado durante el informe del caso. Se tomaron consideraciones bioéticas en la elaboración de la historia clínica y su publicación.