

MALALTIES NEURODEGENERATIVES AMB ACUMULACIÓ CEREBRAL DE FERRO

QUÈ SÓN LES MALALTIES NEURODEGENERATIVES AMB ACUMULACIÓ CEREBRAL DE FERRO (MNACF)?

Les malalties neurodegeneratives amb acumulació cerebral de ferro [(MNACF, en anglès Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA))] són trastorns genètics (hereditaris) on hi ha una acumulació excessiva de ferro a nivell dels ganglis basals (principalment el globus pàl·lid) i la substància negra, la qual cosa causa un defecte en la seva funció.

QUINA IMPORTÀNCIA TÉ EL FERRO PER AL NOSTRE ORGANISME/CERVELL?

El ferro és un metall essencial per al nostre organisme. Compleix diverses i importants funcions fisiològiques. El nostre organisme l'obté a través dels aliments.

A la sang forma part de l'hemoglobina, que és l'estructura que transporta l'oxigen en els glòbuls vermells per ser distribuït als diferents teixits.

És tan important que el nostre organisme ha desenvolupat estratègies per conservar-lo. Així, l'excedent de ferro s'emmagatzema en la medulla òssia, fetge i melsa. La manca de ferro produeix una disminució de l'hemoglobina, el que anomenem anèmia. El seu excés porta a l'acumulació anormal en diferents òrgans.

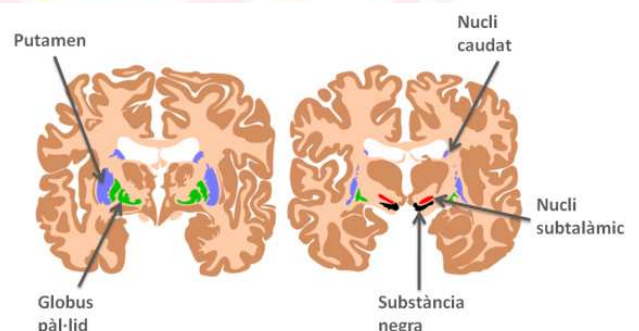
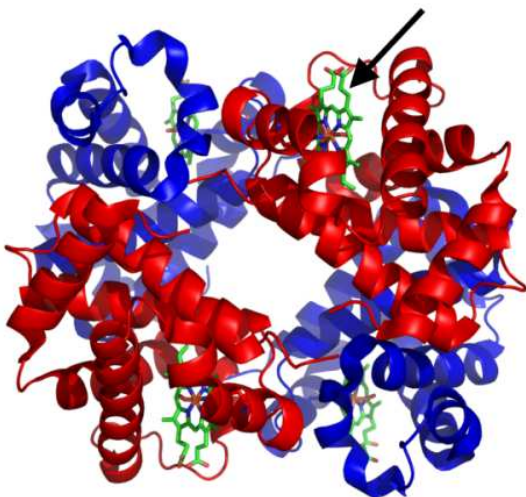
El ferro està implicat en processos vitals com el desenvolupament neuronal, l'expressió de gens, la funció de proteïnes (enzims), la síntesi de neurotransmissors (com la dopamina) i compleix un paper fonamental en la cadena respiratòria mitocondrial (procés que permet a les cèl·lules obtenir energia). Dins del cervell el ferro es concentra principalment a nivell dels ganglis basals.

S'observa acumulació de ferro normalment en l'envelliment. Quan les concentracions de ferro són excessives es torna tòxic perquè s'oxida fàcilment i augmenta l'estrès oxidatiu cel·lular, lesionant proteïnes, lípids i ADN.

QUÈ SÓN ELS GANGLIS BASALS?

Els ganglis basals són grans estructures neuronals (agrupacions de neurones) situades en la profunditat dels hemisferis cerebrals. Estan formats pel nucli caudat, el putamen, el globus pàl·lid, el nucli subtalàmic i la substància negra.

Grup Hemo



Compleixen una funció fonamental en el control motor, emocional i cognitiu. Per això és habitual que les persones que pateixen malalties que lesionen els ganglis basals presentin alteracions en alguna d'aquestes tres àrees.

QUINES SÓN LES PRINCIPALS MALALTIES NEURODEGENERATIVES AMB ACUMULACIÓ DE FERRO CEREBRAL?

Les dues síndromes principals són la neurodegeneració associada a pantotenat quinasa (PKAN) i la neurodegeneració associada a PLA2G6 (PLA). A més existeixen altres alteracions gèniques menys freqüents que poden causar una simptomatologia similar i, d'altra banda, s'han descrit pacients amb una simptomatologia típica sense causa genètica identificable (formes "idiopàtiques").

Les MNACF es presenten en la infància com un trastorn motor progressiu. Per exemple, poden començar amb problemes en la marxa o moviments anormals tipus corea, distonia, parkinsonisme i espasticitat i/o alteracions neuropsicològiques.

La fisiopatologia no és del tot coneguda, però se sap que la majoria dels defectes genètics d'aquest grup de malalties afecten el metabolisme dels fosfolípids. Per tant, encara que no tinguin marcador bioquímic, és a dir, una substància que es pugui mesurar o detectar a la sang per facilitar el seu diagnòstic, es poden considerar malalties metabòliques.

QUÈ SIGNIFICA UN ERROR METABÒLIC?

Quan hi ha un error en el metabolisme, alguna de les reaccions implicades en ell no es produeix amb la deguda eficàcia i diferents processos es veuen afectats, en aquest cas, el **metabolisme dels fosfolípids**.

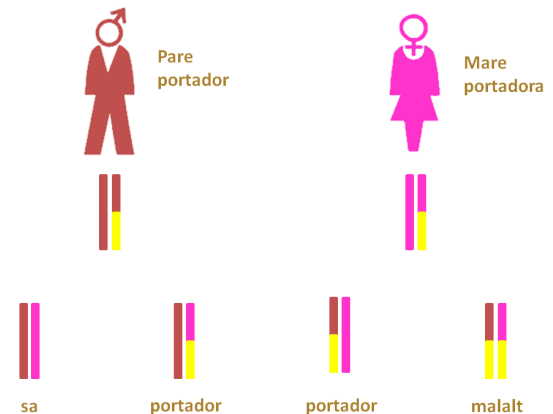
PER QUÈ ES PRODUEIX UN DEFECTE GENÈTIC D'ALGUNA DE LES PROTEÏNES IMPLICADES EN LES MNACF?

Cadascuna de les reaccions del metabolisme, enzims o transportadors cel·lulars del nostre cos està determinada genèticament (codificada). Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que funcioni cadascuna d'elles. La deficiència d'activitat d'una proteïna enzimàtica, transportadora o receptora relacionada amb el metabolisme es produeix a causa de **mutacions** (canvis estables i hereditaris) en un gen determinat que codifica la proteïna i fa que no funcioni correctament.

En el cas de les MNACF que es manifesten en l'edat pediàtrica, s'han descrit patrons d'**herència autosòmica recessiva** i d'**herència dominant lligada al cromosoma X**.

En el primer cas, els pares són portadors de mutacions en el gen encara no pateixen els efectes de la deficiència. Si ambdós pares transmeten una mutació al nen, aquest patirà un defecte de la proteïna codificada per aquest gen.

Herència autosòmica recessiva



En el segon cas, es produeix una **mutació "de novo"** en el nen, que no estava present en els pares. Els gens coneguts fins al moment són: **PANK2, PLA2G6, FA2H, ATP13A2, c19orf12 i WDR45**. Les mutacions en aquests gens alterarien les funcions cel·lulars relacionades amb el metabolisme energètic, dels neurotransmissors, de fosfolípids i d'àcids grassos. Aquests dos últims estan relacionats amb la integritat de les membranes cel·lulars.

COM ES REALITZA EL DIAGNÒSTIC D'UNA ENACH?

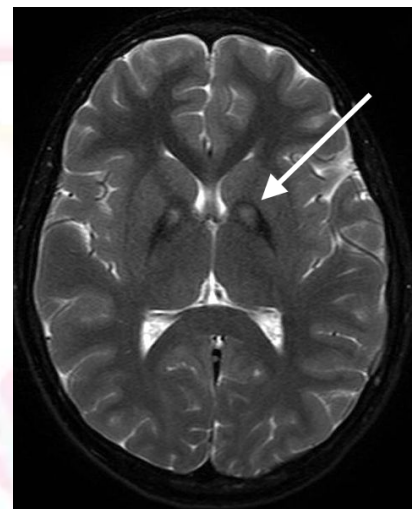
El diagnòstic d'aquestes malalties es basa en la presentació clínica i la neuroimatge característica que té la presència de ferro observada en la ressonància magnètica.

Atès que aquest grup de trastorns poden associar afectació a nivell de nervi òptic, la retina, els nervis perifèrics i poden causar crisis epilèptiques, calen generalment altres estudis complementaris per al seu diagnòstic diferencial. Davant d'un quadre de MNACF cal fer un hemograma i determinar el metabolisme del ferro i del coure (coure, ceruloplasmina, ferro, ferritina) així com investigar la presència de acantòcits en una extensió de sang perifèrica (**PANK2**). L'examen oftalmològic i els potencials visuals poden ser útils per identificar una retinopatia pigmentària (**PANK2**) o una atròfia òptica (**PLA2G6** i **c19orf12**). L'estudi perifèric pot identificar una neuropatia axonal (**PLA2G6** i **c19orf12**). Finalment el diagnòstic específic de cada trastorn es

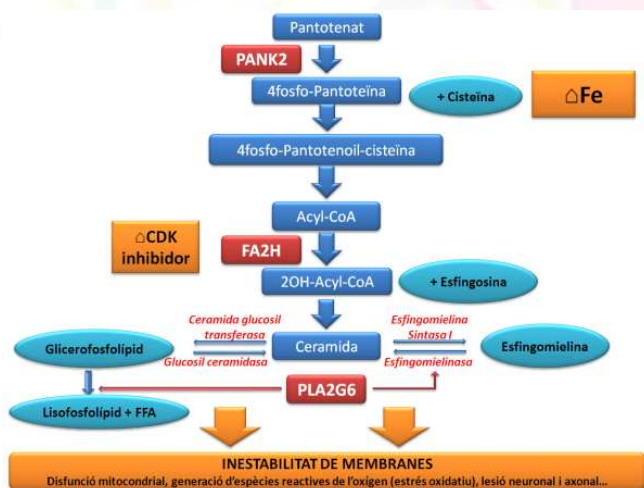
realitza mitjançant estudis genètics que evidencien la/s mutació/ns en un gen determinat. No obstant, un percentatge significatiu de casos roman sense causa genètica coneguda.

QUÈ PASSA EN EL CAS D'UN NEN / NENA QUE NEIX AMB UNA MNACF?

La malaltia pot debutar a qualsevol edat. Dins dels quadres clínics descrits en l'edat pediàtrica, en general, el nen neixen normals i tenen un desenvolupament normal en els primers anys de vida. En la primera dècada debuten les formes clàssiques o típiques de distròfia neuroaxonal o PKAN i en la segona dècada ho fan les formes atípiques.



A la **PKAN atípica** la presentació és més tardana (13 a 14 anys) i la progressió és més lenta. Els trastorns de la parla, la marxa i símptomes psiquiàtrics poden presentar-se a l'inici. A la RM cerebral, en la majoria dels casos de PKAN, hi ha una imatge característica (signe d'"ull de tigre", que correspon a l'acumulació de ferro en el globus pàlid.



Hi ha diverses causes genètiques que poden donar lloc a una MNACF generant diferents quadre clínics:

1) Neurodegeneració associada a pantotenat quinasa (PKAN): És la forma més freqüent de MNACF. Es produeix per una mutació en el gen **PANK2**. Representa aproximadament la meitat dels casos de MNACF.

En la **PKAN clàssica** l'inici és precoç (abans dels 6 anys) i té una progressió ràpida. Generalment comença amb un trastorn de la marxa o la postura amb aparició de distonia, presentant augment del to muscular (anomenat rigidesa o espasticitat). El compromís oromandibular és característic i presenten protrusió lingual severa, problemes d'alimentació i per articular les paraules (disàrtria). A més presenten anomalies a nivell dels moviments oculars. L'evolució és progressiva i el nen afectat pot perdre la capacitat de caminar.

- 2) Neurodegeneració associada a fosfolipasa A2 grup 6 (**PLAN**).
- 3) Neurodegeneració associada a la hidroxilasa d'àcids grassos (**FAHN**).
- 4) Malaltia de Kufor-Rakeb (**PARK 9**).
- 5) Neurodegeneració associada a proteïna de la membrana mitocondrial (**MPAN**).
- 6) Neurodegeneració associada a proteïna beta-hèlix (**BPAN**).
- 7) **ENACH** idiopàtica.

QUÈ CAL FER PER EVITAR LES CONSEQÜÈNCIES D'UNA MNACF?

No hi ha actualment un tractament curatiu per a les MNACF. El tractament actual és pal·liatiu dels símptomes d'aquests trastorns per millorar la qualitat de vida.

El seguiment dels pacients cal que sigui multidisciplinari que involucri el pediatre, neuròleg, genetista, oftalmòleg, fisioterapeuta, gastroenteròleg, traumatòlegs i neurocirurgia, segons les necessitats.

El tractament implica mesures bàsiques, com manteniment d'un adequat estat nutricional i vigilància de l'aparició de trastorns deglutoris (**disfàgia**).

La distonia i l'espasticitat poden ser tractades amb fàrmacs com benzodiazepines, baclofè i / o trihexifenidil, així com injeccions de toxina botulínica en cas de distonies focals.

La neurocirurgia funcional (estimulació pal·lidal profunda, bomba de baclofè intratecal) és una estratègia terapèutica en pacients amb distonia generalitzada resistents a fàrmacs. L'estimulació pal·lidal ha estat principalment usada en PKAN amb millora dels espasmes distònics i de la qualitat de vida.



Actualment hi ha tractaments que encara estan en fase d'investigació, com el deferiprone, que ha demostrat que pot reduir el dipòsit de ferro en ganglis basals en pacients amb *PANK2*, encara que no s'ha pogut demostrar que aquests canvis es tradueixin en una millora clínica significativa.

Les diferents MNACF són malalties hereditàries que, no tractades, poden comportar greus conseqüències. No obstant això, en molts casos, el diagnòstic i tractament simptomàtic primerencs poden millorar la qualitat de vida dels pacients.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona
Tel: +34 93 203 39 59
www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.