

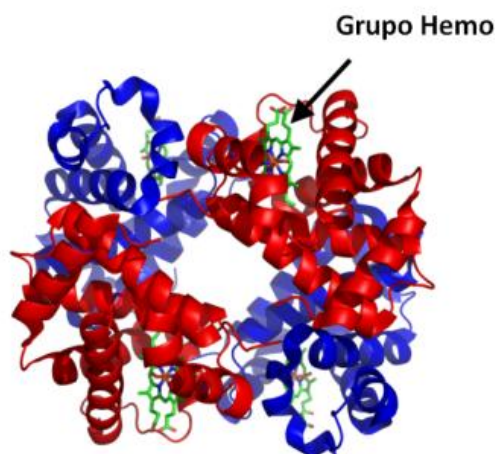
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO (DNACF)

O QUE SÃO AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO (DNACF)?

As doenças neurodegenerativas com acúmulo de ferro cerebral (NBIA em inglês) são transtornos genéticos (hereditários) em que existe uma acumulação excessiva de ferro a nível dos gânglios da base (principalmente no globo pálido) e na substância cinzenta, causando um defeito no seu funcionamento.

QUAL A IMPORTÂNCIA DO FERRO PARA O NOSSO ORGANISMO/CÉREBRO?

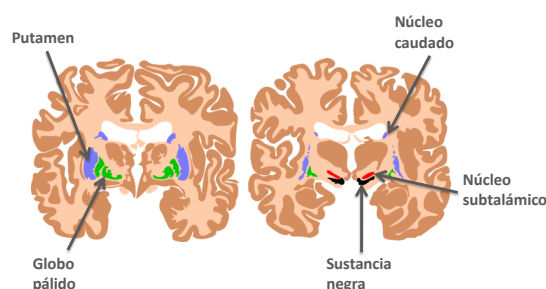
O ferro é um metal essencial para o nosso organismo. Cumpre diversas e importantes funções fisiológicas. O nosso organismo obtém-no através dos alimentos. No sangue faz parte da hemoglobina (no grupo Heme, ver figura), que é a estrutura que transporta o oxigénio nos glóbulos vermelhos para ser distribuído para os vários tecidos. É tão importante que o nosso organismo desenvolveu estratégias para o conservar. Assim, o excedente de ferro armazena-se na medula óssea, fígado e baço. A carência de ferro produz uma diminuição da hemoglobina, a que chamamos anemia. O seu excesso leva à acumulação anormal em diversos órgãos.



O ferro está envolvido em processos vitais como o desenvolvimento neuronal, na expressão de genes, na função de proteínas (enzimas), na síntese de neurotransmissores como a dopamina, cumprindo ainda várias funções fundamentais na cadeia respiratória mitocondrial (processo que permite às células obter energia). Dentro do cérebro o ferro concentra-se principalmente a nível dos gânglios da base. Observa-se acúmulo de ferro no processo normal do envelhecimento. Quando as concentrações de ferro são excessivas, este torna-se tóxico porque aumenta o "stress" oxidativo celular lesando proteínas, lípidos e ADN.

O QUE SÃO OS GÂNGLIOS DA BASE?

Os gânglios da base são grandes estruturas neuronais (grupos de neurónios) localizados na profundidade dos hemisférios cerebrais. São constituídos pelo Núcleo Caudado, o Putámen, o Globo Pálido, o Núcleo Subtalâmico e a Sustância Negra.



Cumprem uma função fundamental no controlo motor, emocional e cognitivo, por isso é habitual que as pessoas que têm doenças que lesem os gânglios da base apresentem alterações em alguma destas três áreas.

PRINCIPAIS DNACF

Os dois síndromes principais são a **neurodegenerescência associada à pantotenato cinase (PKAN)** e a **neurodegenerescência associada a PLA2G6 (PLAN)**. Existem outros genes menos frequentes que podem dar uma sintomatologia similar e, por outro lado, existem também doentes com uma sintomatologia típica sem causa genética identificável (formas “idiopáticas”).

As DNACF apresentam-se na infância como um **transtorno motor progressivo**. Por exemplo, podem começar com problemas na marcha ou movimentos anormais tipo coreia, distonia, parkinsonismo e espasticidade e/ou alterações neuropsicológicas. Desconhece-se a fisiopatologia, mas sabe-se que a maioria dos defeitos genéticos deste grupo de doenças afectam o metabolismo dos fosfolípidos. Portanto, ainda que não haja marcador bioquímico, ou seja, uma substância que se possa medir ou detetar no sangue para facilitar o seu diagnóstico, podem considerar-se doenças metabólicas.

O QUE SIGNIFICA UM ERRO METABÓLICO?

Quando existe um erro no metabolismo, algumas das reações não se processam com a devida eficácia e vários processos vão ser afectados, neste caso, o metabolismo dos fosfolípidos.

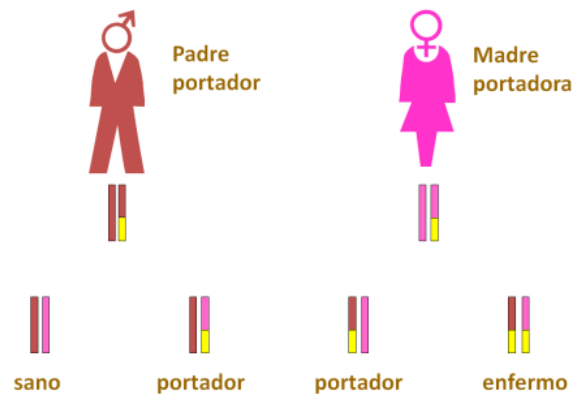
PORQUE É QUE OCORRE UM DÉFICE DAS VÁRIAS ENZIMAS DOS DNACF DE CAUSA GENÉTICA?

Todas as reações do metabolismo, enzimas ou transportadores celulares que existem no nosso organismo são determinados geneticamente (codificados). Todos herdamos de nossos pais a informação que pode ser correcta ou alterada e que vai determinar cada reacção.

A deficiência de actividade de uma proteína enzimática, de um transportador ou de um receptor relacionado com o metabolismo, ocorre devido a mutações (alterações estáveis e hereditárias) num determinado gene que codifica o transportador ou receptor que não funciona correctamente.

As DNACF que se manifestam em idade pediátrica são **doenças genéticas de transmissão autossómica recessiva ou dominante ligada ao cromossoma X**. No primeiro caso os pais são portadores de mutações no gene embora não sofram dos efeitos da deficiência. Se ambos os pais transmitirem a mutação à criança, ela irá apresentar deficiência da proteína codificada, de causa genética.

Herencia autossómica recessiva



No segundo caso, acontece uma **mutação “de novo”** na criança que não estava presente nos pais. Os genes conhecidos até ao momento são: **PANK2, PLA2G6, FA2H, ATP13A2, c19orf12 y WDR45**. As mutações nestes genes alteram as funções celulares relacionadas com o metabolismo energético, dos neurotransmissores, de fosfolípidos e de ácidos gordos. Os dois últimos relacionam-se com a integridade das membranas celulares.

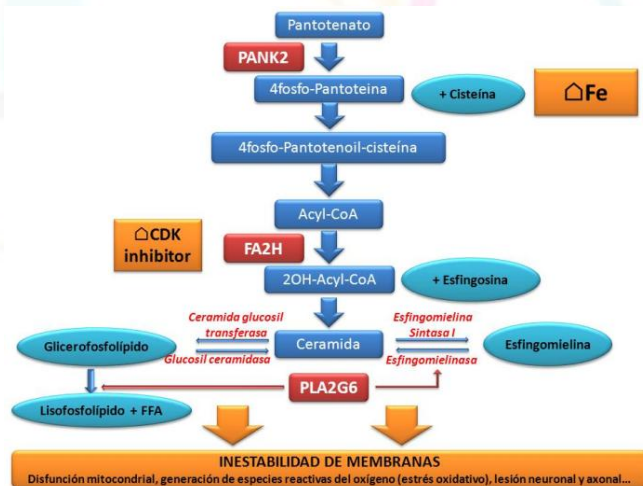
COMO SE FAZ O DIAGNÓSTICO DE UMA DNACF?

O diagnóstico destas doenças baseia-se na apresentação clínica e na imagem característica da presença de ferro observada na ressonância magnética. Uma vez que este grupo de doenças pode dar alterações a nível do nervo óptico, da retina, dos nervos periféricos e podem provocar crises epilépticas, **podem ser necessários outros estudos complementares para o seu diagnóstico diferencial**.

Perante um quadro de DNACF é necessário realizar um hemograma e determinar o metabolismo do ferro e do cobre (cobre, ceruloplasmina, ferro, ferritina), assim como investigar a presença de acantócitos no sangue periférico (**PANK2**). O exame oftalmológico e os potenciais visuais podem ser úteis para identificar uma retinopatia pigmentar (**PANK2**) ou uma atrofia óptica (**PLA2G6 y c19orf12**). O estudo periférico pode identificar uma neuropatia axonal (**PLA2G6 y c19orf12**). Finalmente, **o diagnóstico específico de cada transtorno realiza-se mediante estudos genéticos que evidenciam a mutação**. Ainda assim, uma percentagem significativa de casos permanece sem causa genética conhecida.

O QUE É QUE ACONTECE À CRIANÇA QUE NASCE COM UMA DNACF?

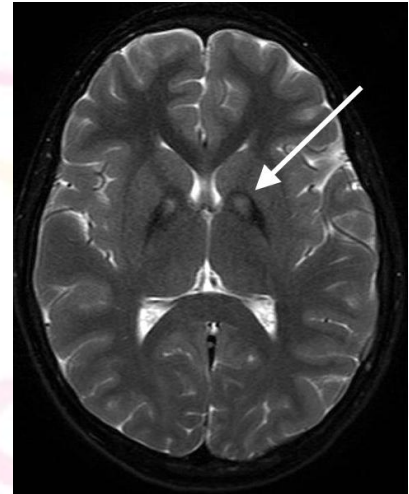
A doença pode iniciar-se em qualquer idade. Dentro dos quadros clínicos descritos em idade pediátrica, geralmente os recém nascidos nascem normais e têm um desenvolvimento normal nos primeiros anos de vida. Na primeira década de vida aparecem as formas clássicas ou típicas de distrofia neuroaxonal ou PKAN e na segunda década as formas atípicas.



Há várias causas genéticas que podem originar uma DNACF, produzindo casos distintos:

- 1) **Neurodegenerescência associada a pantotenato cinase (PKAN):** É a forma mais frequente de DNACF. Produz-se por uma mutação no gene *PANK2*. Representa aproximadamente 50% dos casos de DNACF. Na **apresentação clássica** o início é precoce (antes dos 6 anos) e tem uma progressão rápida. Geralmente começa por um transtorno da marcha ou da postura com aparecimento de distonia e aumento do tónus muscular (chamado rigidez ou espasticidade).
- 2) O compromisso oromandibular é característico, apresentando protusão lingual severa, problemas na alimentação e na articulação de palavras (chamada disartria). Além disso, apresentam anomalias a nível dos movimentos oculares. A evolução é progressiva e a criança afetada pode perder a capacidade de caminhar. Na **PKAN atípica** a apresentação é mais tardia (13 a 14 anos) e a progressão é mais lenta.

As dificuldades em falar, andar e os sintomas psiquiátricos podem apresentar-se desde o início.



Na maioria dos casos de PKAN há um padrão de imagem característico na RM cerebral. Corresponde à acumulação de ferro no globo pálido, que leva à descrição do sinal de "olho de tigre".

- 3) **Neurodegenerescência associada à fosfolipase A2 grupo 6 (PLAN).**
- 4) **Neurodegenerescência associada à hidroxilase de ácidos gordos (FAHN).**
- 5) **Doença de Kufor-Rakeb (PARK9).**
- 6) **Neurodegenerescência associada à proteína da membrana mitocondrial (MPAN).**
- 7) **Síndrome SENDA.**
- 8) **DNACF idiopática.**

O QUE SE PODE FAZER PARA EVITAR AS CONSEQUÊNCIAS DE UMA DNACF?

Não há actualmente um tratamento curativo para as DNACF. O tratamento é paliativo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os pacientes devem ter um seguimento multidisciplinar que envolva o pediatra, neurologista, geneticista, oftalmologista, fisioterapeuta, gastroenterologista, ortopedista e neurocirurgião, conforme as necessidades.

O tratamento requer medidas básicas, tais como a manutenção de um estado nutricional adequado e monitorizar a ocorrência de transtornos da deglutição (disfagia).

A distonia e a espasticidade podem ser tratadas com fármacos, como benzodiazepinas, baclofeno e/ou

trihexifenidilo, assim como injeções de toxina botulínica no caso de distonias focais.

A neurocirurgia funcional (estimulação cerebral profunda, bomba de baclofeno intratecal) é uma estratégia terapêutica em doentes com distonia generalizada resistente a fármacos.

A estimulação cerebral tem sido usada principalmente na PKAN com melhoria dos espasmos distônicos e da qualidade de vida.



Actualmente há tratamentos que ainda estão em fase de investigação, como o deferiprone, um quelante do ferro capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica e transferir o ferro para a transferrina em circulação, a partir do compartimento celular.

Tem-se demonstrado que este fármaco pode reduzir o depósito de ferro nos gânglios da base em doentes com mutações no *PANK2*, embora ainda não tenha sido demonstrado que estas alterações resultem numa melhoria clínica significativa.

As diferentes doenças que causam DNACF são doenças hereditárias que, não tratadas, podem ter graves consequências. No entanto, em muitos casos, o diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Tradução

Carla Rocha, Elisa Leão Teles. Unidade Doenças Metabólicas Centro Hospitalar S. João, Porto

Coordenação do projeto "A Guia Metabólica em Português"

Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR)



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanha
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org