

Presentación de Caso

111

Neurodegeneración asociada a pantetonato quinasa. Presentación de un caso

Neurodegeneration associated to pantotenate quinase. Case presentation

Eugenio Lázaro Negrete Torres¹, Eduardo Silvio Negrete Torres¹, Carlos Alberto Rodríguez Ardines¹, Teresa Osbourne O' Farrill¹, Alina Arlena Negrete Díaz¹, Daniel Santos Iglesias¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “General Calixto García”. Policlínico Docente Reina.

Contacto: leugenio@infomed.sld.cu

Recibido: 30 de marzo de 2018

Aceptado: 4 de junio de 2018

RESUMEN

La neurodegeneración asociada a pantetonato quinasa es un trastorno infrecuente autosómico recesivo, que se caracteriza por depósitos de hierro a nivel de los núcleos basales. Predomina en las dos primeras décadas de la vida. Clínicamente se manifiesta con disartria, atrofia óptica, temblor, alteraciones de la marcha, manifestaciones extrapiramidales, deterioro intelectual y distonía. El diagnóstico se realiza por estudios de imagen, siendo la resonancia magnética (IRM) la más adecuada, en la cual se observan imágenes hipointensas a nivel de los núcleos basales con una hiperintensidad central, denominándose signo del “ojo del tigre”, que indica depósitos de hierro y degeneración neuroaxonal. El presente caso muestra la evolución terapéutica favorable de un paciente que presenta un cuadro clínico sugestivo de la enfermedad. El tratamiento fisiátrico se basó en magnetoterapia, termoterapia superficial, kinesiología aplicada y terapia ocupacional.

Palabras clave: Neurodegeneración Asociada a Pantetonato Quinasa; Quinasa; Enfermedades Neurodegenerativas; Ganglios Basales; Medicina Física y Rehabilitación; Distonía.

SUMMARY

The neurodegeneration correlated to pantetonate quinase is an infrequent upset autosomic that is characterized for iron deposits on the basal nuclei. It predominates in the first decades of life. Clinically he become manifest with dysarthria, optic atrophy, shake alterations, extra-pyramidal manifestations, intellectual deterioration, and dystonia. The diagnosis becomes after studies of image, being the magnetic resonance (IRM) the best in which can be observed hypo-intenses images on the basal nuclei with a central hyper-intensity, called sign of the “eye of the tiger”, showing iron deposits and degeneration neuroaxonal. The present case evidences the therapeutic favorable evolution of a patient that shows the disease’s clinical suggestive picture. The treatment is based on magnetotherapy, superficial thermotherapy, applied kinesiology, and occupational therapy.

Key words: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; Kinase; Neurodegenerative Diseases; Basal Ganglia; Physical and Rehabilitation Medicine; Dystonia.

INTRODUCCIÓN

Entre los variados desórdenes con movimientos involuntarios, una entidad nosológica fue descrita en 1922, cuando los doctores Julius Hallervorden (1882-1965) y Hugo Spatz (1888-1969) reportaron sus observaciones clínicas e histopatológicas en cinco mujeres de una familia de doce hermanos.¹

El Síndrome de Hallervorden- Spatz es un epónimo caído en desuso, pues estos médicos afiliados al régimen nazi, usaron métodos éticamente enjuiciables, como la experimentación de gas y resistencia a la temperatura en más de 700 cerebros para lograr la autopsia de los pacientes. Esta entidad se identifica en la actualidad con otros términos:

1. Neurodegeneración asociada a la pantotenato quinasa (PKAN por sus siglas en inglés).
2. Síndrome de distrofia neuroaxonal.
3. Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro Tipo 1 (NBIA-1).

Es un raro desorden neurológico caracterizado por signos piramidales, extrapiramidales y deterioro mental.² La mayoría de los casos son familiares y el patrón de herencia corresponde a una transmisión recesiva autosómica.³⁻⁵ Con una baja incidencia, ocurre en todas las razas y tiene una frecuencia similar en ambos sexos.¹ El inicio generalmente es en la infancia, aunque se han descrito casos de comienzo en adultos. La mayoría tiene un curso fatal en dos a diez años.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 11 años de edad.
 Nivel de estudios: Cursa estudios primarios.
 Procedencia geográfica: Rural.
 APF: No refiere.
 Motivo de ingreso: "Dificultad para la marcha".

Historia de la enfermedad actual:

Embarazo normal, solo prurito generalizado a partir de los cinco meses. Parto eutócico, a término. Llanto fácil y prolongado desde el nacimiento. Sedestación a los nueve meses y gateo a los diez. Caminó al año y dos meses, presentando caídas fáciles y frecuentes al dar solo dos a tres pasos. A los cinco años comenzó a presentar rigidez de las manos. En la escuela en segundo año del básico, temblor al coger el lápiz; comenzó a escribir con la derecha, pero actualmente escribe con la izquierda. La maestra orienta a la familia y es llevado al SCS, de donde es remitido a nuestros servicios con un diagnóstico clínico de distrofia muscular.

Al examen físico como datos positivos obtuvimos una marcha atáxica con lateropulsión a la derecha a cortos pasos. Miembros superiores con temblor de reposo distal predominantemente en miembro superior derecho, acompañado de hipobradicinesia y rigidez que impide realización de pinza digital. Hiperreflexia en las cuatro extremidades. Fuerza muscular disminuida en miembros inferiores.

Exámenes Complementarios:

- o RM simple de cráneo-encéfalo. (19 de agosto de 2014)

Hallazgos: El estudio practicado demuestra cambios de señal a nivel de los globos pálidos: Hipointensos en las secuencias cortas y aumenta su señal en las largas, especialmente en su porción más central, apreciándose la periferia hipointensa. Dichas imágenes sugieren la posibilidad de secuelas hipóxico isquémicas. También podría tratarse del Síndrome de Hallervorden Spatz por depósitos de hierro (signo del ojo del tigre). Interfase adecuada entre las sustancias gris y blanca. Sistema ventricular de configuración habitual.

Estudios de conducción motora y sensitiva y EMG. (08/07/2014).

CONCLUSIÓN

El estudio electrodiagnóstico de rastreo, presenta latencias, amplitud de los Potenciales de Acción de músculo compuesto y de nervio sensitivo, así como de las velocidades de conducción motora y sensitiva, en valores normales. La EMG del brazo derecho y de las extremidades inferiores, presenta una actividad insercional normal, silencio eléctrico con el musculo en reposo. Potenciales de Unidad Motora de amplitud y duración normal, Reclutamiento normal, con un Patrón Interferencial completo. En resumen, estudio normal. No se encuentra afectación de musculo ni de nervio. La sintomatología del paciente parece corresponder a una distonía.

DISCUSIÓN

Todo lo anterior llevó al equipo a un cuestionamiento del diagnóstico inicial y se inició la búsqueda de un tratamiento adecuado para una mejor respuesta sintomática. Se interconsulta con los Servicios de Psicología Clínica de nuestra institución y aplican Test de Pressey, que arroja un coeficiente de inteligencia normal.

El diagnóstico del SHS se establece en base a varios criterios de inclusión.⁵

Criterios obligatorios: Debut de la enfermedad antes de los 20 años de edad, curso progresivo, disfunción extrapiramidal.

Criterios de apoyo al diagnóstico: Afectación corticoespinal, deterioro intelectual progresivo, retinosis pigmentaria (que puede ir acompañada o no de atrofia óptica). Crisis epilépticas, antecedentes familiares compatibles con un patrón de herencia autosómica recesiva, áreas hipointensas en la zona de los ganglios basales reveladas mediante estudios de RMN del cráneo,

citomas anormales en linfocitos circulantes, presencia de histiocitos color azul marino en la médula ósea.

Se han preconizado los siguientes *criterios de exclusión* del SDS:⁵

Niveles anormales de ceruloplasmina, otras anomalías del metabolismo del cobre, daño visual grave, crisis epilépticas de difícil control, predominio de la epilepsia, grave degeneración retiniana, daño visual que precede a otros síntomas neurológicos, atrofia del núcleo caudado en estudios neuroimagenológicos, actividad deficitaria de la enzima hexosa-minidasa A, actividad deficitaria de la enzima galactosidasa del gangliósido ácido 1-monosialico (GM1), curso clínico no progresivo, y ausencia de signos extrapiramidales.

El diagnóstico cierto del SHS requiere de la presencia de todos los criterios obligatorios de inclusión y al menos dos de apoyo, y la ausencia de todos los criterios de exclusión.^{5,12}

El desarrollo de las técnicas neuroimagenológicas, en particular la RM del cráneo, ha permitido perfeccionar el diagnóstico de este trastorno. La RM del cráneo de los pacientes con SHS suele mostrar una imagen hipointensa en T2 a nivel de los globos pálidos mediales, y que es provocada por el acúmulo excesivo de hierro en esta zona. En el centro de esa región hipointensa se detecta un área hiperintensa, producto de la degeneración de las neuronas palidales mediales y la gliosis de esta zona, todo lo cual conforma la clásica imagen de "ojos de tigre".^{9,10-16}

En la actualidad la búsqueda de la mutación del gen PANK2 mediante estudios genéticos constituye un marcador invaluable para el diagnóstico de los casos típicos del SHS. Sin embargo, no ocurre igual en los casos atípicos, en los que solo un tercio de los casos muestra la mutación del gen PANK2.

Se ha descrito la estrecha relación que existe

entre la mutación de este gen y la imagen en "ojos de tigre" en la RMN del cráneo. ^(15,16)

Objetivo terapéutico

Presentar el abordaje diagnóstico de un caso de Neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa, con el propósito de conservar los arcos articulares, aumentar la fuerza muscular, mejorar la coordinación y la marcha, mejorar la realización de sus actividades de la vida diaria, mejorar la capacidad física del pacientes y su estado psicológico mediante la promoción de la actividad física adecuada y la realización de ejercicios.

Tratamiento fisiátrico

1. Magnetoterapia. Campo Magnético Local a una frecuencia de 30 Hertz, con una intensidad del 50 % durante 20 minutos tres veces por semana. Se realizaron 20 aplicaciones al inicio del tratamiento.
2. Termoterapia Superficial mediante compresas calientes, solo en manos y pies, con rigidez articular.
3. Kinesiología Aplicada. Eje central de nuestro tratamiento. Se realizaron movilizaciones pasivas, fundamentalmente en porciones distales de los cuatro miembros, hasta llegar a las movilizaciones activas con resistencia progresiva, tonificación muscular, tracciones y estiramientos. Además se realizan ejercicios flexibilizadores y fortalecedores de la musculatura paravertebral.
4. Terapia Ocupacional. Se trabaja en los ejercicios de coordinación y el entrenamiento de las actividades básicas cotidianas. El paciente no colabora en las técnicas de relajación, pero sí con actividades lúdicas.

Evolución

Durante nueve meses de tratamiento fisiátrico, con una frecuencia de tres sesiones semanales de una hora de duración, se han mejorado los rangos articulares fundamentalmente en los miembros inferiores, lo que favorece una marcha normal, carreras sin caídas, e inclusive la inclusión en un equipo de fútbol escolar. Además se ha logrado una mejor coordinación de miembros superiores, facilitando la escritura, dibujar y colorear.

CONCLUSIÓN

Consideramos que estamos ante un caso clínico de Neurodegeneración asociada a pantetonato quinasa, y que estos pacientes pueden mejorar su calidad de vida con tratamiento rehabilitador. El protocolo terapéutico debe ser individualizado y enfocado al tratamiento de los síntomas neuromotores y sensorioceptivos.¹⁹ La falta de estudios al respecto y teniendo en cuenta que nuestros datos se refieren a un único caso clínico tratado, hacen difícil extrapolar nuestros resultados al resto de personas afectadas por esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- WIGBOLDUS JM, BRUYN GW. Hallervorden-Spatz disease, Handbook of Clinical Neurology: diseases of the basal ganglia. Amsterdam, North Holland Publishing Co, Vol 6, 604-31, 2014.
- 2.- BROUWER OF, LABOYRIE PM, PETERS AC, VIELVOYE GJ. Follow-up magnetic resonance imaging in Hallervorden- Spatz Disease. Clin. Neurol. Neurosurg 94 (suppl, s) 57-60, 2012.
- 3.- BRADLEY W, RILEY D, LANG A. Neurology in Clinical Practice, 18ª Edition, Ed. Butterworth-Heinemann, 1768-1769, 2015.
- 4.- HALLIDAY W. The Nosology of Hallervorden-

- Spatz Disease. *Journal of the Neurological Sciences* 134 (suppl.): 84-91, 2015.
- 5.- SWAIMAN K. Hallervorden-Spatz Syndrome and Brain Iron Metabolism. *Arch. Neurol.* 48: 1285-1293, 2014.
 - 6.- VAKILI S, DREW A, VON SCHUCHING S, BECKER D. Hallervorden-Spatz Syndrome, *Arch. Neurol.* 34: 729-38, 2017.
 - 7.- ZHOU B, WESTAWAY SK, LEVINSON B. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2017; 28:345-9.
 - 8.- BRADLEY W, RILEY D, LANG A. *Neurology in Clinical Practice*, 2ª Edition, Ed. Butterworth-Heinemann, 1768-1769, 2016.
 - 9.- HALLIDAY W. The Nosology of Hallervorden-Spatz Disease. *Journal of the Neurological Sciences* 134 (suppl.): 84-91, 2015.
 - 10.-OSTERGAARD J, CHRISTENSEN T, NORGAARD K. In vivo Diagnosis of Hallervorden-Spatz Disease, *Developmental Medicine and Child Neurology* 37: 827-833, 2014.
 - 11.-PERRY T, NORMAN M, VOON WEE YONG, WHITING S. Hallervorden-Spatz Disease: Cysteine Accumulation and Cysteine Dioxygenase Deficiency in the Globus Pallidus, *Ann Neurol.* 18: 482-489, 2015.
 - 12.-GARÓFALO GÓMEZ N, GÓMEZ GARCÍA AM, VARGAS DÍAZ J. Síndrome de Hallervorden-Spatz en la infancia. Presentación de dos casos. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2008;18(1):127-133.
 - 13.-SETHI KD, ADAMS RJ, LORING DW. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 2016; 24:692-4.
 - 14.-SHAH J, PATKAR D, PATANKAR T. Hallervorden Spatz disease: MR imaging. *J Postgrad Med* 2015; 45:114-7.
 - 15.-SUSAN J. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2013; 348:33-40.
 - 16.-FARAGE L, CASTRO MA, MACEDO TA, ASSIS MC, SOUZA LP, FREITAS LO. Hallervorden Spatz syndrome: magnetic resonance findings. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 62(3A):730-2.
 - 17.-TAYLOR TD, LITT M, KRAMER P, PANDOLFO M. Homozygosity Mapping of Hallervorden-Spatz Syndrome *Nat. Genet* 14:4, 479-481, 2016.
 - 18.-A. GREGORY. Neurodegeneration with brain iron accumulation; *Folia Neuropathol.* 2015; 43(4): 286–296.
 - 19.-GARCÍA DIEZ ME, LEÓN PUY JF. Fisioterapia del Síndrome de Hallervorden – Spatz. A propósito de un caso. Universidad de Zaragoza, Facultad de Ciencias de la Salud, 2014.