

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

ANA PAULA BERTOLO SELGA

LORENA BRANDÃO PAVAN

MATHEUS MOTA SOARES

**NEURODEGENERAÇÃO COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO -  
REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA – ES  
2013

ANA PAULA BERTOLO SELGA

LORENA BRANDÃO PAVAN

MATHEUS MOTA SOARES

**NEURODEGENERAÇÃO COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO -  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Jovana Gobbi Marchesi Ciríaco.

VITÓRIA – ES  
2013

ANA PAULA BERTOLO SELGA  
LORENA BRANDÃO PAVAN  
MATHEUS MOTA SOARES

## **NEURODEGENERAÇÃO COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO - REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof.(a) Jovana Gobbi Marchesi Ciríaco  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM  
Orientadora

---

Prof.º José Antônio Fiorot Junior  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM

---

Prof.º Renan Barros Domingues  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”*

*Charles Chaplin*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus, por mais essa vitória.

À nossa orientadora, professora Jovana, pelo apoio e dedicação.

Às nossas famílias que sempre nos proporcionaram o suporte necessário.

E a todos amigos e professores que contribuíram para que este momento se tornasse possível.

## **RESUMO**

Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro (NBIA) compreende um grupo raro de desordens neurodegenerativas, caracterizado pelo acúmulo de ferro no sistema nervoso central. A neurodegeneração associada à pantotenato quinase (PKAN) é responsável por aproximadamente 50% dos casos, consiste em um erro inato do metabolismo da coenzima A (CoA) e pode ser dividida em duas formas de apresentação: forma clássica e forma atípica. Na forma clássica, os sintomas têm início na infância e a progressão ocorre de maneira mais rápida. Na forma atípica, os sintomas geralmente se iniciam na adolescência, apresentando evolução mais lenta e resultando em incapacidade após anos de doença.

Diante disso, será realizada uma revisão bibliográfica, baseada na literatura internacional, sobre neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro e suas variações fenotípicas.

**Palavras-Chave:** NBIA; PKAN; Hallervorden-Spatz; Distonia; Neurodegeneração.

## **LISTA DE ABREVIACOES**

**BFMDRS: Escala de distonia Burke Fahn Marsden**

**CoA: Coenzima A**

**DBS: Estimulação cerebral profunda**

**GPI-DBS: Estimulação cerebral profunda do globo pálido**

**HARP: Hipoprebetalipoproteinemia, acantocitose, retinite pigmentosa e degeneração palidal**

**HSS - Hallervorden-Spatz**

**INAD: Distrofia neuroaxonal infantil**

**LCN: Lipofuscinose ceróide neuronal**

**NAD: Distrofia neuroaxonal atípica**

**PANK1: Pantotenato quinase 1**

**PANK2: Pantotenato quinase 2**

**PANK3: Pantotenato quinase 3**

**PANK4: Pantotenato quinase 4**

**PKAN: Neurodegeneração associada  pantotenato quinase**

**RNM: Ressonância nuclear magnética**

**SNC: Sistema nervoso central**

**TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade**

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>08</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>12</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>13</b>
<b>5 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
5.1 INTRODUÇÃO .....	14
<b>5.1.1 NBIA</b> .....	<b>14</b>
<b>5.1.2 REVISÃO HISTÓRICA</b> .....	<b>15</b>
<b>5.1.3 PKAN</b> .....	<b>16</b>
<b>5.1.3.1 Genética - PANK2 e Patogênese</b> .....	<b>17</b>
5.2 QUADRO CLÍNICO .....	21
<b>5.2.1 FORMA CLÁSSICA</b> .....	<b>21</b>
<b>5.2.2 FORMA ATÍPICA</b> .....	<b>22</b>
5.3 NEUROIMAGEM .....	24
5.4 DIAGNÓSTICO .....	26
5.5 TRATAMENTO .....	28
<b>5.5.1 TRATAMENTO CLÍNICO</b> .....	<b>28</b>
<b>5.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO</b> .....	<b>29</b>
<b>5.5.2.1 DBS</b> .....	<b>29</b>
<b>5.5.2.1.1 EVENTOS ADVERSOS À IMPLANTAÇÃO DO DBS</b> .....	<b>30</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>31</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro (NBIA) compreende um grupo raro e heterogêneo de desordens neurodegenerativas extrapiramidais progressivas, caracterizada pelo acúmulo de ferro no cérebro, sobretudo nos gânglios da base, e pela presença de esferóides axonais, geralmente limitada ao sistema nervoso central. <sup>1,2,3,4</sup>

O termo NBIA abrange o espectro de desordens anteriormente chamadas de síndrome de Hallervorden-Spatz (HSS), bem como os distúrbios adicionais com concentração elevada de ferro no cérebro. <sup>1,2</sup>

A HSS foi descrita originalmente por Júlio Hallervorden e Hugo Spatz em 1922. Em 2002, nova nomenclatura foi proposta para a doença, com base em sua identidade genética: neurodegeneração associada à pantotenato quinase (PKAN). <sup>3,4</sup>

PKAN é responsável por aproximadamente 50% dos casos de NBIA e consiste em um erro inato autossômico recessivo do metabolismo da coenzima A (CoA), decorrente de mutações no gene pantotenato quinase 2 (PANK2) do cromossomo 20p. <sup>1,2,3,4, 5</sup>

Outros distúrbios pertencentes ao grupo são: aceruloplasminemia, neuroferritinopatia, distrofia neuroaxonal infantil (INAD) e distrofia neuroaxonal atípica (NAD), além da forma idiopática de NBIA. <sup>1,2,3,4</sup>

Além disso, sabe-se, cada vez mais, sobre a existente sobreposição entre os diferentes transtornos de NBIA, bem como com outras doenças. <sup>5</sup>

A doença pode ser dividida em duas formas de apresentação: forma clássica e forma atípica. <sup>1,2</sup>

Na forma clássica, os sintomas têm início na infância e a progressão ocorre de maneira mais rápida. O fenótipo é caracterizado por alterações piramidais e distonia importante, que tendem a evoluir com incapacitação devido à dificuldade da marcha, da fala, dor e insuficiência respiratória. Alterações extrapiramidais como coreia e parkinsonismo podem estar presentes, assim como alterações psiquiátricas. Os indivíduos acometidos podem apresentar alterações na eletrorretinografia, além de acantocitose e alterações nervo oculomotor. <sup>3,4,5</sup>

Na forma atípica, os sintomas geralmente iniciam na adolescência, apresentando evolução mais lenta e resultando em incapacidade após anos de doença. Retinopatia e atrofia do nervo óptico tendem a ser menos comuns nesta forma de doença. <sup>3,4,9</sup>

A ressonância magnética vem desempenhando papel importante no diagnóstico destes pacientes. Os indivíduos com doenças neurodegenerativas associadas à deposição de ferro no SNC tendem a apresentar hipointensidade no globo pálido e substância negra. <sup>12,14</sup>

Na existência de mutação do gene PANK2, pode haver uma área central de hiperintensidade no globo pálido, gerando uma imagem característica, chamada de “sinal do olho do tigre”, que corresponde ao acúmulo de ferro e gliose. Tal imagem pode desaparecer com a progressão da doença, o que faz do teste genético uma importante ferramenta diagnóstica em indivíduos sob forte suspeita e imagem negativa. <sup>3,4,8,15</sup>

O tratamento farmacológico não é baseado em evidências, devido ao pequeno número de pacientes, sendo, dessa forma, guiada por experiência em outras formas de distonia. <sup>2</sup>

O baclofeno e a triexifenidila são drogas eficazes em pacientes com distonias incapacitantes e espasticidades. <sup>3,4</sup>

Em geral, pacientes com PKAN não se beneficiam do uso de levodopa, entretanto tem sido relatado um impacto positivo desta sobre alguns pacientes com NBIA sem mutações PANK2. A toxina botulínica pode ser utilizada para pacientes com sintomas focais. <sup>2,3,4</sup>

A terapia com quelante de ferro se mostrou efetiva na remoção de ferro do globo pálido, entretanto o estado clínico e a qualidade de vida desses pacientes não melhoraram. <sup>16</sup>

A estimulação cerebral profunda (DBS) é uma opção para aliviar alguns sintomas. Fornece alívio em curto prazo para pacientes que apresentam distonia extrema e espasticidade. <sup>3,4</sup>

Outras opções de tratamento cirúrgico são a talamotomia bilateral e a palidotomia uni ou bilateral. <sup>2</sup>

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura, referente à neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo consistem em:

- I) Ampliar conhecimentos relacionados às doenças neurodegenerativas associadas ao acúmulo de ferro no sistema nervoso central, com ênfase na neurodegeneração associada à pantotenato quinase.
- II) Avaliar a variação fenotípica da doença.
- III) Discutir a patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, evolução e tratamento da doença.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro é uma doença rara, que apresenta impacto importante na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

Com a revisão da literatura, pretende-se descrever a clínica da doença e suas variações fenotípicas. E visto que houve grande avanço científico no diagnóstico e tratamento dos distúrbios de movimento, devemos ressaltar a possibilidade de diagnóstico de doenças raras, de forma a melhorar a qualidade de vida dos pacientes a partir do conhecimento do seu diagnóstico. Além de beneficiar a comunidade científica, contribuindo para o conhecimento médico mais aprofundado dessa doença.

## **4 METODOLOGIA**

Esta revisão de literatura foi realizada no segundo semestre de 2012, por meio da busca ativa de publicações na literatura internacional, através de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálises publicados sobre o assunto nos últimos 25 anos (1988-2013) e disponíveis nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, PUBMED, SCIELO, PORTAL CAPES, além de tratados de neurologia.

Foram selecionados textos de relevância, publicados em revistas reconhecidas e conceituadas.

## 5 REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1 INTRODUÇÃO

#### 5.1.1 NBIA

Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro compreende um grupo raro e heterogêneo de desordens neurodegenerativas extrapiramidais progressivas, caracterizada pelo acúmulo de ferro no cérebro, sobretudo nos gânglios da base, e pela presença de esferóides axonais, geralmente limitada ao sistema nervoso central. <sup>1,2,3,4</sup>

O termo NBIA é suficientemente amplo para abranger o espectro de desordens anteriormente chamadas de síndrome de Hallervorden-Spatz, bem como os distúrbios adicionais de ferro cerebral elevado. <sup>1,2</sup>

A HSS foi descrita originalmente por Júlio Hallervorden e Spatz Hugo em 1922. Durante décadas, a maioria dos pacientes com evidência radiográfica ou patológica de ferro nos gânglios basais recebeu este diagnóstico, independentemente do quadro clínico de acentuada heterogenicidade. <sup>3,4</sup>

Em 2002, nova nomenclatura foi proposta para a doença. Essa alteração foi motivada pela preocupação, no período de guerra, com as atividades censuráveis de Hallervorden e Spatz, neuropatologistas alemães que estiveram envolvidos na eutanásia ativa dos "deficientes mentais" durante a II Guerra Mundial, tornando a nova nomenclatura baseada na identidade genética da doença. <sup>3,4</sup>

A principal forma de NBIA, responsável por aproximadamente 50% dos casos, é a neurodegeneração associada à pantotenato quinase, causada por mutações no gene PANK2. A base genética para esse subtipo de NBIA foi revelada pelo estudo de um subconjunto de famílias com um fenótipo claro e consistente, em 2001. <sup>1,2,3,4</sup>

Aceruloplasminemia, causada por mutações no gene da ceruloplasmina, e neuroferritinopatia, causada por mutações no gene FTL, parecem afetar populações específicas, responsáveis por uma pequena parte da NBIA. <sup>1,3,4</sup>

Nos últimos anos, verificou-se que tanto a distrofia neuroaxonal infantil (INAD) quanto a distrofia neuroaxonal atípica (NAD) são causadas por mutações no gene PLA2G6 e também exibem, em cerca de metade dos casos, ferro cerebral elevado. O padrão de acúmulo do ferro e a presença de esferóides axonais na NAD infantil e atípica são consistentes com outras formas de NBIA e levaram a propor a inclusão de distúrbios relacionados ao PLA2G6 a essa categoria. <sup>1,20</sup>

Ainda existe um grupo de pacientes com a forma idiopática de NBIA provavelmente causada por outros genes ainda desconhecidos. <sup>1,2,3,4</sup>

Além disso, sabe-se, cada vez mais, sobre a existente sobreposição entre os diferentes transtornos de NBIA, bem como com outras doenças. Autópsia de casos geneticamente confirmados demonstrou presença de corpos de Lewy e/ou de emaranhados em algumas subformas, o que estabeleceu uma ponte com as doenças neurodegenerativas mais comuns, como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer. <sup>5</sup>

Distúrbios NBIA podem ser de difícil diagnóstico, já que muitas vezes há sobreposição fenotípica entre as diferentes entidades da doença.

### **5.1.2 REVISÃO HISTÓRICA**

Os primeiros estudos sistemáticos sobre a presença de ferro no cérebro humano foram realizados em 1920 por Hugo Spatz (1888-1969), que classificou as regiões do cérebro em 4 grupos, de acordo com a intensidade de coloração. <sup>5</sup>

Observou-se que o globo pálido e a substância negra “*pars reticulata*” coravam-se mais intensamente, o que chamou a atenção para as concentrações de ferro proeminentes nos núcleos do sistema motor extrapiramidal.<sup>5</sup>

Ao mesmo tempo, Julius Hallervorden (1882-1965) notou a existência de uma desordem neurológica progressiva, em que as características extrapiramidais eram predominantes.<sup>5</sup>

A histologia revelou altos níveis de ferro cerebral e o quadro morfológico foi caracterizado pela presença de corpos esferóides que, geralmente, são arredondados, homogêneos ou ligeiramente granulares, medindo até 100  $\mu\text{m}$  de diâmetro.<sup>5</sup>

Em 1952, Seitelberger descreveu a forma de início precoce, posteriormente rotulada como INAD por Cowen e Olmstead, que descreveram dois novos casos, distinguindo-os da doença de Hallervorden-Spatz clássica.<sup>5,19</sup>

Um marco importante na propedêutica destas doenças foi o desenvolvimento da ressonância magnética de alto campo na década de 1980, permitindo uma imagem neurológica não invasiva *in vivo*, com demonstração da diminuição do tempo de relaxamento em T2, causada pela deposição de ferro.<sup>19</sup>

Uma relação linear foi encontrada entre a taxa de relaxamento em T2 e a concentração de ferro no cérebro pós-morte, em voluntários previamente saudáveis, de modo que a RNM agora se tornou uma importante ferramenta diagnóstica nos transtornos do ferro, incluindo a NBIA.<sup>5</sup>

### **5.1.3 PKAN**

A neurodegeneração associada à pantotenato quinase, representa a maioria dos casos de NBIA, e consiste em um erro inato, autossômico recessivo, do metabolismo da CoA, decorrente de mutações no gene PANK 2 do cromossomo 20p.<sup>3,4,5</sup>

Hipóteses sobre a patogênese da PKAN baseiam-se nas previsões de deficiência de Co A tecido-específica e do acúmulo de cisteína contendo substratos, decorrente da ausência funcional da PANK2. <sup>3,4,8</sup>

A doença é caracterizada por distonia e retinopatia pigmentar em crianças e distúrbios neuropsiquiátricos e da fala em adultos. <sup>3,4</sup>

Um padrão específico na RNM do cérebro, chamado de sinal do “olho de tigre”, é virtualmente patognomônico da doença e corresponde ao acúmulo de ferro e gliose no globo pálido. <sup>3,4</sup>

Mesmo que a PANK2 não esteja diretamente envolvida no metabolismo de ferro, a sua ausência pode contribuir para o acúmulo cerebral desse elemento, levando à morte neuronal através do estresse oxidativo. <sup>8</sup>

Historicamente, pensou-se que outra variante rara, chamada de hipoprebetalipoproteinemia, acantocitose, retinite pigmentosa e degeneração palidal (HARP), fosse uma forma clinicamente distinta de NBIA, pois, ao contrário da NBIA típica, pacientes com HARP apresentavam níveis reduzidos ou ausentes de prebetalipoproteínas. Uma vez que o genótipo e o fenótipo da PKAN foram delineados, a classificação de HARP como uma entidade separada entrou em questão. Em 2002, uma mutação PANK2 foi encontrada no paciente com HARP original e, por isso, esta já não é distinguida de PKAN. <sup>3,4</sup>

### **5.1.3.1 Genética - PANK2 e Patogênese**

PKAN2 é o gene que codifica a pantotenato quinase 2, enzima chave na regulação da biossíntese de CoA, necessária para o metabolismo energético, síntese e degradação de ácidos graxos, metabolismo de neurotransmissores e glutathione, dentre outras funções. <sup>1,3,4</sup>

Acredita-se que atua como um “sensor” da palmitoilcarnitina na mitocôndria, aumentando a regulação da biossíntese de CoA à medida em que há aumento da demanda de cofator para a  $\beta$ -oxidação. <sup>1,3,4</sup>

Neste modelo, a produção insuficiente de energia resulta na geração de espécies reativas de oxigênio, as quais danificam os fosfolípidos de membrana, por meio de peroxidação, e levam à apoptose. <sup>3,4</sup>

Os gânglios basais e a retina estão entre os tecidos mais sensíveis aos danos do estresse oxidativo, e a sua destruição na PKAN pode ocorrer devido a um dano oxidativo aumentado ou a um defeito no metabolismo de lípidos. Especula-se também que a característica fundamental da deposição de ferro nos gânglios basais pode ser explicada pelo acúmulo de cisteína, um aminoácido quelante do ferro. <sup>3,4</sup>

Como a pantotenato é um composto solúvel em água, sem toxicidade conhecida, o seu acúmulo não contribui para o desenvolvimento da doença. Entretanto, dois substratos de fosforilação pela pantotenato quinase, N-pantotenil-cisteína e panteteína, podem se acumular e são mais propensos a causar toxicidade celular. <sup>3,4</sup>

A phosphopantothenate é outro produto da pantotenato quinase, que normalmente se condensa com a cisteína, em uma das etapas da síntese de CoA. Na PKAN, a phosphopantothenate é deficiente, levando ao acúmulo de cisteína. <sup>3,4</sup>

A cisteína, que já é citotóxica, sofre uma rápida auto-oxidação na presença de ferro, o que resulta na produção de radicais livres. Além disso, a peroxidação lipídica induzida pelo ferro, um provável mecanismo de patogênese secundária da PKAN, é reforçada pela cisteína livre. <sup>3,4</sup>

Nos seres humanos, três genes adicionais codificam as proteínas relacionadas, com base em estudos de homologia, e são designados PANK1, PANK3 e PANK4. Em contraste com outras pantotenato quinases, apenas a PANK2 é direcionada para a mitocôndria. <sup>1,3,4,7</sup>

Pelo menos dois outros genes da NBIA (PLA2G6 e C19orf12) codificam proteínas que compartilham, com a PANK2, uma localização mitocondrial e desempenham um papel na homeostase de lípidos. <sup>7</sup>

O gene PANK2 codifica uma transcrição 1,85 kb, que é derivada a partir de sete éxons que abrangem acima de 35 kb de DNA genômico. <sup>3,4,20</sup>

Mutações deletérias foram encontradas em todos os sete éxons do gene, bem como no local de união. Duas mutações comuns são responsáveis por cerca de um terço dos alelos da doença. A mais frequente é a 1231G> A, que corresponde a 25% dos alelos da doença e a 1253C> T que corresponde a cerca de 8%. Pacientes homocigóticos para a mutação 1231G> A tem a doença clássica. <sup>1,18,20</sup>

A maioria dos alelos anormais restantes é particular para cada família afetada. <sup>1,3,4</sup>

Mutações na PANK2 são encontradas em aproximadamente 97% de todos os casos diagnosticados com o sinal do “olho-de-tigre”. E em cerca de 10% dos casos, apenas uma mutação é identificada. <sup>1,3,4</sup>

Estudos preliminares sugerem que até 25% dos alelos, anteriormente não identificados, são deleções ou duplicações, que serão detectáveis através de um ensaio separado. <sup>1,3,4</sup>

A correlação genótipo-fenótipo na PKAN é limitada, embora algumas conclusões gerais possam ser pensadas. Mutações nulas levam à PKAN de início precoce, rapidamente progressiva. <sup>1,3,4</sup>

Doença de início tardio com progressão prolongada ocorre geralmente em pacientes com mutações que preservam a função parcial da enzima, muitas vezes mutações missenses (mutações de sentido trocado). <sup>1,3,4</sup>

Com base nessas conclusões, foi sugerido que as mutações no local de ligação do ATP, na interface do dímero, e na proteína interior comprometem a estabilidade da

proteína e a atividade da enzima e são geralmente associadas à PKAN clássica, enquanto que mutações de superfície parecem ser cataliticamente ativas, com instabilidade leve, e estão associadas a um fenótipo mais leve. <sup>1,3,4</sup>

## 5.2 QUADRO CLÍNICO

A doença pode ser dividida em duas formas de apresentação: a forma clássica e a forma atípica, as quais estão intimamente relacionadas à idade de início. <sup>12</sup>

Na primeira forma, os sintomas são mais homogêneos; já na segunda, existe uma maior variabilidade tanto na idade inicial como na variedade de apresentação dos sintomas. <sup>9</sup>

### 5.2.1 FORMA CLÁSSICA

Doença de início precoce, em geral, antes dos 6 anos de idade (idade média de 3 a 4 anos) e progressão rápida. <sup>3,4,9</sup>

Avança a uma taxa não uniforme, com tendência a apresentar períodos de rápida progressão (durando cerca de 1-2 meses), intercalados por longos períodos de relativa estabilidade da doença. <sup>3,4,9</sup>

Dificuldade na marcha ou postura geralmente estão presentes, com perda da capacidade de deambulação cerca de 10 a 15 anos após o início da doença. <sup>3,4,9</sup>

O fenótipo é caracterizado por alterações piramidais (espasticidade, hiperreflexia e presença do sinal de Bakinski) e distonia acentuada de início predominantemente na musculatura do crânio e dos membros, devido ao acometimento do trato corticoespinal e das vias extrapiramidais. <sup>3,4,9</sup>

Distonia generalizada grave frequentemente é um sintoma importante e pode ser muito incapacitante, causando alteração da marcha, disartria, dificuldade de deglutição, posturas bizarras, dor e desconforto respiratório e, em alguns casos, morte devido à tempestade distônica, insuficiência respiratória ou infecção. <sup>3,4,17</sup>

O envolvimento oromandibular é bastante comum, caracterizado principalmente por envolvimento da musculatura da língua e careteamento facial. Outras alterações extrapiramidais como coréia e parkinsonismo, assim como alterações comportamentais, como demência e TDAH, podem ocorrer. Algumas crianças podem ter atraso de desenvolvimento. <sup>3,4,5,9,17</sup>

A eletrorretinografia evidencia retinopatia em cerca de 68% dos pacientes, predominando a degeneração pigmentar da retina. A acantocitose apresenta incidência de aproximadamente 8%. <sup>3,4</sup>

Anormalidades sugestivas de degeneração dos nervos oculomotores no mesencéfalo são comuns. Pode haver também reações pupilares lentificadas com paralisia setorial da íris. A deposição de ferro no mesencéfalo ou perto da substância negra pode induzir uma degeneração proximal das fibras que conduzem para a íris e causar alterações pupilares semelhantes às pupilas de Adie. <sup>3,4,5</sup>

Paralisia supranuclear do olhar vertical tem sido relatada; esta também pode estar associada à doença de Niemann-Pick e à doença de Kufor-Rakeb. Respostas optocinéticas verticais podem ser anormais e há incapacidade para suprimir o reflexo vestibulo-ocular. <sup>5,18</sup>

Nas fases tardias, a morte ocorre principalmente por causas secundárias, como pneumonia aspirativa e desnutrição acentuada. <sup>9,17</sup>

### **5.2.2 FORMA ATÍPICA**

Doença de início mais tardio e progressão mais lenta. A idade média de início é de 13 a 14 anos. <sup>3,4,9</sup>

Alterações extrapiramidais como distonia e rigidez também são comuns nestes indivíduos, assim como sinais de acometimento do trato corticoespinhal. Porém, o envolvimento motor, de maneira geral, é menos intenso e tem evolução mais

arrastada, deixando os portadores incapazes de deambular após 15 a 40 anos do início da doença.<sup>3,4</sup>

Alterações da fala, como disartria e palilalia, são sinais frequentes em fases iniciais, assim como transtornos psiquiátricos incluindo transtorno obsessivo compulsivo, depressão, labilidade emocional, impulsividade e explosões violentas.<sup>3,4,11</sup>

Degeneração pigmentar da retina foi reconhecida como um sintoma proeminente em pacientes com início precoce, entretanto a maioria dos pacientes com doença atípica apresentam ao menos alterações eletrorretinográficas.<sup>3,4</sup>

Retinopatia e atrofia do nervo óptico são menos prevalentes nesta forma da doença.

### 5.3 NEUROIMAGEM

O uso da RNM vem sendo extremamente útil na distinção das diferentes formas de NBIA, direcionando, assim, os neurologistas para a solicitação de testes moleculares apropriados. Esse exame se tornou componente padrão para avaliação diagnóstica neste grupo de doenças. <sup>3,4,12</sup>

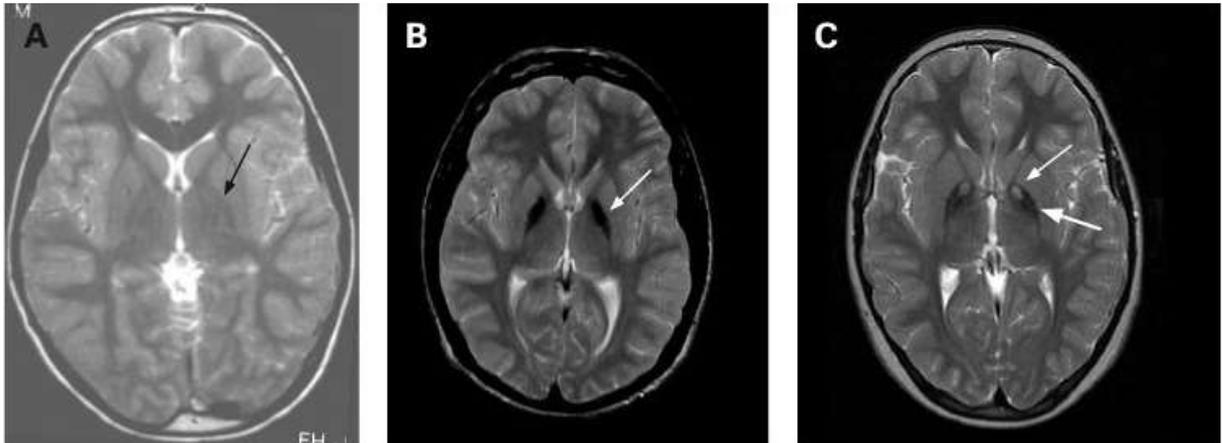
Pacientes com NBIA apresentam acúmulo anormal de ferro nos gânglios da base, radiologicamente manifestado como áreas hipointensas na região do globo pálido e da substância negra “pars reticulata”, nas imagens ponderadas em T2. <sup>14</sup>

Quando a mutação no gene PANK2 está presente, existe uma área de hiperintensidade central correspondente a edema ou necrose (decorrente de insulto tecidual primário), associada à área de hipointensidade (alto teor de ferro) circundante do globo pálido, conhecida como “sinal do olho do tigre” (praticamente patognomônico de PKAN). <sup>3,4,15</sup>

Com a progressão da doença, há evidências de que a área hipointensa pode passar a predominar e, por conseguinte, a área central hiperintensa diminuir e vir a desaparecer. Por esta razão, é prudente realizar rastreamento de mutações do gene PANK2 em pacientes com NBIA sem o sinal do “olho de tigre”, para afastar definitivamente a hipótese de forma PKAN da doença. <sup>3,4</sup>

A espectroscopia de ressonância magnética pode mostrar níveis muito reduzidos de N-acetilaspártato no globo pálido desses pacientes, podendo representar perda neuronal. <sup>3,4</sup>

Figura 1 – RNM de crânio.

Fonte: <sup>4</sup>

Padrões de acúmulo de ferro em ressonâncias magnéticas de cérebro, ponderadas em T2:

- Imagem A: paciente normal.
- Imagem B: paciente com NBIA idiopática (mutação negativa da PANK2). Observa-se região de hipointensidade (seta) visto no globo pálido medial.
- Imagem C: paciente com a mutação positiva da PANK2, associada à neurodegeneração (PKAN). Sinal do “olho de tigre” presente – área de hipointensidade (seta grossa) com uma região central de hiperintensidade (seta fina) no globo pálido medial. <sup>4</sup>

## 5.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado no quadro clínico, na história familiar, no exame de neuroimagem e no teste genético.

Entretanto, o estabelecimento do diagnóstico de NBIA, com a determinação do subtipo específico, na maioria das vezes, é uma tarefa difícil. Principalmente porque as alterações fenotípicas e radiológicas levam anos para se consolidarem. Além disso, as apresentações clínicas das doenças podem ser similares, tornando a RNM uma importante ferramenta para a orientação investigativa, devendo, portanto, ser prontamente solicitada nos casos de suspeição diagnóstica.<sup>3,4</sup>

A presença do sinal do “olho do tigre” é altamente relacionada à mutação do gene PANK2, tanto na forma típica, quanto na forma atípica da doença. Portanto, diante de tal imagem, o estudo genético deve ser pedido imediatamente para confirmar o diagnóstico.<sup>3,4,14</sup>

No caso de pacientes que apresentam acúmulo de ferro no sistema nervoso central, porém, sem o sinal do “olho do tigre” presente, pode-se também pensar em PKAN, já que evidências sugerem que tal sinal pode desaparecer ao longo do tempo. Sendo assim, diante de tal suspeita, também está indicada a solicitação do teste genético.<sup>3,4,21</sup>

Nos casos em que tais testes apontam negatividade para a mutação PANK2, ainda assim pode-se manter a hipótese diagnóstica de PKAN, porém é importante considerar outros diagnósticos.<sup>3,4</sup>

De forma geral, o diagnóstico pode ser feito pela presença de todos os critérios obrigatórios e, pelo menos, dois critérios corroborativos citados abaixo, na ausência de critérios de exclusão.<sup>10</sup>

Critérios obrigatórios:

- Início durante as primeiras 2 décadas de vida.
- Progressão de sinais e sintomas.
- Evidência de disfunção extrapiramidal, incluindo um ou mais dos seguintes: distonia, rigidez, coreoatetose. <sup>10</sup>

Critérios corroborativos:

- Envolvimento do trato corticoespinhal.
- Déficit intelectual progressivo.
- Retinite pigmentosa e/ou atrofia óptica.
- Convulsões.
- História familiar positiva consistente com herança autossômica recessiva.
- Áreas hipointensas na RM envolvendo os gânglios da base.
- Cytosomes anormais no sangue circulante.
- Histiócitos azul- mar na medula óssea. <sup>10</sup>

Critérios de exclusão:

- Níveis anormais de ceruloplasmina e/ou alterações do metabolismo do cobre.
- Presença evidente de lipofuscinose ceróide neuronal (LCN).
- Predomínio de sintomas epilépticos.
- Degeneração grave da retina ou outras alterações visuais precedendo os outros sintomas.
- Presença de história familiar de coreia de Huntington.
- Herança autossômica dominante de distúrbios de movimento.
- Presença de atrofia do núcleo caudado em estudos de imagem.
- Deficiência de hexosaminidase A.
- Deficiência de GM galactosidase 1.
- Curso não progressivo.
- Ausência de sintomas extrapiramidais. <sup>10</sup>

## 5.5 TRATAMENTO

Não existe tratamento curativo da PKAN. O tratamento - clínico e cirúrgico - visa a melhoria da qualidade de vida do paciente e o controle dos sintomas. O período de melhora dos sintomas é limitado e, por isso, deve-se manter contato com o paciente e fazer ajustes periódicos do tratamento. <sup>3,4</sup>

### 5.5.1 TRATAMENTO CLÍNICO

A farmacoterapia não é baseada em evidências devido ao pequeno número de pacientes em estudo, e, assim, é guiada por experiência em outras formas de distonia. <sup>2</sup>

Em pacientes com distonias incapacitantes e espasticidades, as drogas mais eficazes são o baclofeno e a triexifenidila. Pode-se considerar a introdução de bomba de baclofeno intratecal contínua quando o baclofeno via oral não for mais capaz de controlar adequadamente o distúrbio de movimento. <sup>3,4</sup>

Em geral, pacientes com PKAN não se beneficiam do uso de levodopa, entretanto tem sido relatado um impacto positivo da levodopa sobre alguns movimentos incapacitantes observados em pacientes NBIA sem mutações PANK2 (particularmente os raros casos com atraso precoce de desenvolvimento e início da distonia no adulto). <sup>2,3,4</sup>

Toxina botulínica pode ser útil, em especial, para pacientes com sintomas focais, sendo necessárias injeções regulares da mesma. Injeções nos músculos faciais ou orobucolingual podem promover melhora importante da fala e da capacidade de comer. <sup>2,3,4</sup>

Um ensaio clínico incluindo nove pacientes em uso de deferiprone foi realizado na Itália. A terapia quelante de ferro com o medicamento se mostrou efetiva na remoção de ferro do globo pálido. Porém, apesar da eficácia demonstrada na

redução do acúmulo de ferro no globo pálido, o estado clínico (avaliado pela BFMDRS) e a qualidade de vida dos pacientes com PKAN não apresentaram melhora. O medicamento foi bem tolerado e não foi relatado nenhum evento adverso severo. <sup>16</sup>

## **5.5.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO**

A estimulação cerebral profunda (DBS) é uma opção para aliviar alguns sintomas. Pode fornecer alívio em curto prazo para pacientes que apresentam distonia extrema e espasticidade. Pacientes tratados com DBS mostraram melhorias gerais na escrita, fala, marcha e medidas globais de habilidades motoras. <sup>3,4</sup>

Foram publicados vários casos em que houve melhora da distonia associada à NBIA, após talamotomia bilateral, bem como palidotomia uni ou bilateral. <sup>2</sup>

### **5.5.2.1 DBS**

A distonia secundária por NBIA é atenuada com GPi-DBS bilateral. No entanto, esta melhora não parece ser igual ao benefício observado em doentes com distonia generalizada primária ou tardia. <sup>2</sup>

Pacientes tratados com DBS mostraram melhorias gerais na escrita, fala, marcha e medidas globais de habilidades motoras. <sup>3,4</sup>

A gravidade pré-operatória da distonia, conforme avaliada pela BFMDRS-M, prediz melhora da mesma após a cirurgia (2-6 meses e 9-15 meses). Assim, pacientes com distonia mais grave parecem se beneficiar mais da GPi-DBS. <sup>2</sup>

Dessa forma, recomenda-se operar os pacientes assim que a distonia se torne incapacitante e antes que surja qualquer deformidade esquelética secundária. <sup>2</sup>

A redução do grau da distonia observada após GPi-DBS é, em geral, menos eficaz do que o registrado em casos isolados e em pequenas séries de casos publicados até o momento. <sup>2</sup>

#### **5.5.2.1.1 EVENTOS ADVERSOS À IMPLANTAÇÃO DO DBS**

Foram relatados eventos adversos relacionados à cirurgia, como alteração da cicatrização da ferida no abdome (no local de implantação do pulso gerador) e tempestade distônica, podendo inclusive ocasionar fraturas. O agravamento inicial dos sintomas desaparece depois de vários dias de estimulação, com melhora da gravidade da distonia. <sup>2</sup>

Eventos adversos relacionados à estimulação, tais como blefaroespasma, piora da marcha e do equilíbrio, parestesia e movimentos hipercinéticos, em geral, são resolvidos com o ajuste gradual dos parâmetros de estimulação e com a estimulação prolongada. <sup>2</sup>

Também foram descritos eventos adversos relacionados ao dispositivo, como: parestesia na área ao redor do implante gerador (devido às fugas de eletricidade), deslocamento do gerador de impulsos e dos cabos, sendo necessária correção cirúrgica, e exaustão da bateria, com necessidade de troca da mesma. <sup>2</sup>

## 6 CONCLUSÃO

NBIA compreende um grupo raro e heterogêneo de doenças neurológicas, do qual a neurodegeneração associada à pantotenato quinase representa a grande maioria dos casos. O quadro clínico dessa doença é bastante variável, sendo possível encontrar diferenças fenotípicas até mesmo dentro de uma mesma família, com variações na idade de início e na gravidade da apresentação. O diagnóstico é baseado no quadro clínico, na história familiar, no exame de neuroimagem e no teste genético, este indisponível no Brasil até o momento. Com o advento da neuroimagem e do teste genético ficou muito mais fácil realizar o diagnóstico dessas doenças. Entretanto, a determinação do subtipo específico, na maioria das vezes, é uma tarefa difícil, principalmente devido às limitações na realização desses exames e pela falta de conhecimento médico a respeito da doença. Apesar do avanço na terapêutica nos últimos anos, não existe tratamento curativo da NBIA, sendo o mesmo restrito à melhoria dos sintomas e, mesmo assim, a qualidade de vida desses pacientes permanece bem limitada, dessa forma, o tratamento não afeta de maneira significativa a história natural da doença. Espera-se que, com o avanço da medicina e, em especial, da terapia gênica, surjam novas opções de tratamento, tornando possível melhorar a qualidade de vida desses pacientes ou até mesmo a cura.

## 7 REFERÊNCIAS

- 1 SCHNEIDER, S. A.; BHATIA, K. P. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation. **Semin. Pediatr. Neurol.** v. 19, n. 2, p. 57-66, 2012.
- 2 TIMMERMANN, L.; PAULS, K. A.; WIELAND, K.; JECH, R.; KURLEMANN, G.; SHARMA, N. et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. **Brain**, v. 133, n. 3, p.701-712, 2010.
- 3 HAYFLICK, S.J.; GREGORY, A. Neurodegeneration with brain iron accumulation. **Folia Neuropathol.**, v. 43, n. 4, p. 286-296, 2005.
- 4 GREGORY, A.; POLSTER, B.J.; HAYFLICK, S.J. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. **J. Med. Genet.**, v. 73, p. 73-80, 2008.
- 5 SCHNEIDER, S.A.; HARDY, J.; BHATIA, K.P. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): An update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. **Movement Disorders**, v. 27, n. 1, p. 42-53, 2011.
- 6 KURIAN, M.A.; MCNEILL, A.; LIN, J.P.; MAHER, E.R. Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). **Dev. Med. Child. Neurol.**, v. 53, n. 5, p. 394-404, 2011.
- 7 HAITIG, M.B.; PROKISCH, H.; MEITINGER, T.; KLOPSTOCK, T. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. **Curr Drug Targets**, v. 13, p. 1182-1189, 2012.
- 8 FERNANDEZ,L.L.; FORNARI,L.H.; BARBOSA, M.V.; SCHRODER, M. Ferro e Neurodegeneração. **Scientia Medica**, v. 17, p. 218-224, 2007.

9 HAYFLICK, S.J.; WESTAWAY, S.K.; LEVINSON, B.; ZHOU, B.; JOHNSON, M.A.; CHING, A.H.; GITSCHIER, J. Genetic, Clinical, and Radiographic Delineation of Hallervorden–Spatz Syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 1, p. 33-40, 2003.

10 PATIL, P.V.; MANAKSHE, G.; MAHAJAN, D.P.; SOLANKE, D.B. SAKALE, T. Neurodegeneration with brain iron accumulation: late onset slowly progressive variant. **Journal of The Association of Physicians of India**, v. 59, p. 1-3, 2011.

11 MORPHY, M.A.; FELDMAN, J.A; KILBURN, G. Hallervorden-Spatz disease in a psychiatric setting. **J. Clin. Psychiatry**, v. 50, n. 2, p. 66-68, 1989.

12 GREGORY, A.; HAYFLICK, S.J. Neurodegeneration with brain iron accumulation. **Folia Neuropathol.** , v. 43, p. 286–296, 2005.

13 BENKE, T.; BUTTERWORTH, B. Palilalia and repetitive speech: two cases studies. **Brain Lang**, v.78, n.1, p. 62-81, 2001.

14 HAYFLICK, S.J.; HARTMAN, M.; CORYELL, J.; GITSCHIER, J.; ROWLEY, H. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. **American Journal of Neuroradiology**, v. 27, n. 6, p. 1230-1233, 2006.

15 SETHI, K.D.; ADAMS, R.J.; LORING, D.W.; EL GAMMAL, T. Hallervorden-spatz syndrome: Clinical and magnetic resonance imaging correlations. **Ann. Neurol.**, v. 24, n. 5, p. 692-694, 1988.

16 ZORZI, G; ZIBORDI, F; CHIAPPARINI, L; et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. **Movement. Disorders**, v. 26, n. 9, p. 1756-1759, 2011.

17 Rowland LP, ed. **Merritt's Neurology**. 11th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p 629.

18 CLEMENT, F.; DEVOS, D.; MOREAU, C.; COUBES, P.; DESTEE, A.; DEFEBVRE, L. Neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical, radiographic and genetic heterogeneity and corresponding therapeutic options. **Acta neurol. Belg.**, v. 107, n. 1, p. 26-31, 2007.

19 SHEVELL, M. Hallervorden and history. **N. Engl. J. Med.** v. 348, n. 1, p 3-4, 2003.

20 ZHOU, B.; WESTAWAY, S. K.; LEVINSON, B.; JOHNSON, M. A.; GITSCHIER, J.; HAYFLICK, S. J. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. **Nature Genet.** v. 28, n. 4, p. 345-349, 2001.

21 KUMAR, N.; BOES, C. J.; BABOVIC-VUKSANOVIC, D.; BOEVE, B, F. The 'eye-of-the-tiger' sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation. **Arch. Neurol.** v. 63, n. 2, p.292-293, 2006.