

Parkinsonismo e neurodegeneração por acúmulo de ferro: um relato de caso

Parkinsonism and neurodegeneration due to iron accumulation: a case report

Parkinsonismo y neurodegeneración debido a acumulación de hierro: un informe de caso

Lara Ferrari Dalcumune¹, Cássio Lebal Peixoto²,
Luiz Sapucaia Oliveira³, Erick Lobato Friedrich⁴, Julia Vescovi Vieira⁵,
Paula Christina de Azevedo⁶

1.Discente, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-9117-6201>

2.Discente, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-9580-3862>

3.Discente, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-7200-8377>

4.Discente, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-7292-5972>

5.Neurologista Especialista em Epilepsia e Eletroencefalografia, Docente de Neurologia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4569-1119>

6.Neurologista Especialista em Distúrbios do Movimentos e Estimulação Cerebral profunda, Mestre em Neurociências, Docente de Neurologia da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória-ES, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8001-0820>

Resumo

Introdução. O transtorno de Neurodegeneração por Acúmulo de Ferro no Cérebro (NAFC) compreende um grupo de distúrbios raros causados por mutações genéticas e elevação dos níveis de ferro nos gânglios da base. Dentre os fenótipos, a Distonia-Parkinsonismo de Início Adulto, cursa com parkinsonismo, sinais piramidais e alterações neuropsiquiátricas. **Relato de Caso.** Paciente diagnosticado com transtorno de NAFC, caracterizado como parkinsonismo-distonia por mutação no gene PLA2G6. **Conclusão.** O diagnóstico e tratamento da NAFC é um desafio médico, considerando-se que apresenta fraca resposta às terapias usuais do parkinsonismo, sendo necessários mais estudos para entendimento da doença e melhores propostas de intervenção.

Unitermos. doença de Parkinson secundária; distrofias neuroaxonais; parkinsonismo

Abstract

Introduction. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) disorder comprises a group of rare conditions caused by genetic mutations and elevated iron levels in the basal ganglia. Among the phenotypes, Adult-Onset Dystonia-Parkinsonism presents with parkinsonism, pyramidal signs, and neuropsychiatric alterations. **Case Report.** A patient diagnosed with NBIA, characterized as parkinsonism-dystonia due to a mutation in the PLA2G6 gene. **Conclusion.** The diagnosis and treatment of NBIA is a medical challenge, considering it shows a poor response to usual parkinsonism therapies, necessitating further studies for a better understanding of the disease and improved intervention proposals.

Keywords. secondary Parkinson's disease; neuroaxonal dystrophies; parkinsonism

Resumen

Introducción. El trastorno de Neurodegeneración por Acumulación de Hierro en el Cerebro (NAFC) comprende un grupo de trastornos raros causados por mutaciones genéticas y la elevación de los niveles de hierro en los ganglios basales. Entre los fenótipos, la Distonia-

Parkinsonismo de Inicio Adulto cursa con parkinsonismo, signos piramidales y alteraciones neuropsiquiátricas. **Informe de Caso.** Paciente diagnosticado con trastorno de NAFC, caracterizado como parkinsonismo-distonía por mutación en el gen PLA2G6. **Conclusión.** El diagnóstico y tratamiento de la NAFC es un desafío médico, considerando que presenta una débil respuesta a las terapias usuales del parkinsonismo, siendo necesarios más estudios para entender la enfermedad y proponer mejores intervenciones.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson secundaria; distrofias neuroaxonales; parkinsonismo

Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória-ES, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 05/08/2024

Aceito em: 08/11/2024

Endereço para correspondência: Lara Ferrari Dalcumune. Vitória-ES, Brasil. Email: laraferarilfd@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os transtornos de Neurodegeneração por Acúmulo de Ferro no Cérebro (NAFC) compreendem um grupo de doenças raras e heterogêneas de caráter genético, manifestadas predominantemente por distúrbios do movimento de caráter progressivo. Dentre os sinais clínicos encontrados no paciente portador, destaca-se a distonia, o parkinsonismo e a coreoatetose, resultado do acúmulo anormal de ferro nos gânglios da base. Os indivíduos afetados também apresentam diversas anormalidades neuropsiquiátricas. As principais mutações genéticas que resultam em NAFC ocorrem nos seguintes genes: PANK2, PLA2G6, WDR45, C19ORF12, FA2H, ATP13A2, COASY, FTL1, CP e DCAF17¹.

A fisiopatologia não é muito bem conhecida e registrada em literatura médica. Apesar disso, sabe-se que mudanças nestes genes podem acarretar alterações das vias do metabolismo de ferro e lipídios, da remodelação de membranas, da síntese de coenzima A (CoA) e da

autofagia, além de uma disfunção mitocondrial e de danos oxidativos¹.

As mutações no gene da fosfolipase A2 do grupo VI (PLA2G6), uma enzima que está envolvida no metabolismo dos fosfolipídios, é essencial para a manutenção da homeostase da membrana celular. Dessa forma, acredita-se que a perda da capacidade de manter a composição fosfolipídica no cérebro, devido a desregulação da via da fosfolipase A2, seja a causadora da degeneração de neurônios dopaminérgicos no sistema nervoso central².

Os detalhes da disfunção neuronal e mecanismos de Neurodegeneração Associada a PLA2G6 (PLAN) permanecem obscuros. Porém, sabe-se que a marca patológica da PLAN é a presença de esferoides em todo o sistema nervoso localizados em axônios periféricos e terminais nervosos, que são compostos por acúmulo de membranas com estruturas túbulo-vesiculares que geralmente são positivas para α -sinucleína (α -syn) e ubiquitina¹.

As alterações genotípicas podem apresentar-se com três diferentes fenótipos, sendo eles classificados de acordo com a idade de início: Distrofia Neuroaxonal Infantil, Distrofia Neuroaxonal Atípica ou pela forma de Distonia-Parkinsonismo de Início Adulto (PARK14)¹.

A forma de Distonia-Parkinsonismo apresenta início tardio e pode cursar com manifestações clínicas diversas. A realização de exame físico neurológico em pacientes portadores desta patologia pode evidenciar tremores,

principalmente em repouso, rigidez, bradicinesia, e, menos especificamente, sinais piramidais, distúrbios da motilidade ocular extrínseca, declínio cognitivo e alterações neuropsiquiátricas¹.

Os achados de ressonância magnética (RM) cerebral revelaram que a maioria dos pacientes com distúrbios neurodegenerativos por alteração do PLA2G6 apresentam atrofia cortical cerebelar e deposição de ferro no globo pálido e na substância negra³. Esses achados são classificados, portanto, como transtorno de Neurodegeneração por Acúmulo de Ferro no Cérebro tipo 2 (NAFII)⁴.

O diagnóstico definitivo é realizado por meio da identificação de variantes patogênicas dos alelos do gene PLA2G6 em testes genéticos moleculares. A história clínica, identificação da idade de início dos sinais e sintomas e progressão do quadro, exame físico completo e neurológico são essenciais, assim como os exames de imagem para identificação de alterações radiológicas e diagnósticos diferenciais.

O objetivo deste estudo é relatar um caso de Neurodegeneração por Acúmulo de Ferro no Cérebro em um paciente com mutação no gene PLA2G6 e características clínicas de parkinsonismo e distonia.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, com abordagem qualitativa, na modalidade de relato de caso

clínico, realizado a partir dos registros médicos do paciente, disponibilizados pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo, Brasil. A coleta de dados ocorreu no mês de setembro de 2023, a partir de anamnese detalhada contendo informações da história da doença atual, história prévia, história familiar, terapêutica medicamentosa e exames complementares. Foi realizado exame físico neurológico sob consentimento do paciente. Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o parecer de número 71036923.6.0000.5065. A pesquisa foi operacionalizada após autorização por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, com idade de 26 anos, previamente hígido, iniciou acompanhamento no ambulatório de neurologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória no ano de 2021, relatando queixa de dificuldade para sentar-se, levantar-se e andar, além de quedas frequentes, de início súbito e progressão lenta, com perda da capacidade de realização de atividades básicas do cotidiano dentro de cerca de sete meses do início dos sintomas. Referia alteração comportamental e declínio cognitivo associado. Na anamnese, nega uso de drogas ou álcool. Sem histórico familiar relevante, não possui irmãos e não há consanguinidade entre os pais. Na história pessoal patológica pregressa não há relato de internações, cirurgias

ou doenças prévias. História gestacional e parto sem intercorrências.

Ao exame físico neurológico evidenciou-se: bradicinesia global, rigidez simétrica de membros superiores e inferiores, ataxia de marcha (alargamento de base e decomposição de movimento), hiperreflexia tendinosa profunda global predominante em membros inferiores, sinal de Babinski bilateralmente, disdiadococinesia, dismetria à prova índice-nariz-índice. Fala preservada, desorientado em tempo, orientado em espaço. Não apresentava alterações em exame físico dos demais sistemas.

Dessa forma, foram solicitados exames complementares para início da investigação etiológica da síndrome parkinsoniana. Ressonância magnética de crânio que demonstrou sinais de redução volumétrica dos hemisférios e do vermis cerebelar sem alteração de sinal associada. A eletroneuromiografia dos quatro membros foi normal. Exames laboratoriais: sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis não reagentes; PCR 0,82; VHS 5,15; cobre sérico 81,5; ceruloplasmina 23,1 (todos dentro da normalidade).

Posteriormente, diante da exclusão dos principais diagnósticos diferenciais de síndrome parkinsoniana, a hipótese diagnóstica de Neurodegeneração por Acúmulo de Ferro no Cérebro foi aventada. A confirmação do diagnóstico realizado pelo teste genético demonstrou

mutação no gene PLA2G6, fenótipo Distonia-Parkinsonismo de Início Adulto da NAFC.

Inicialmente foi prescrito Levodopa/Benserazida BD 100/25mg de 12 em 12 horas, com melhora moderada dos sintomas parkinsonianos. Entretanto, o paciente passou a apresentar movimentos involuntários, amplos e desordenados, que levou a substituição da Levodopa/Benserazida BD pela Levodopa/Benserazida HBS 100/25 mg de 8 em 8 horas, com o propósito de reduzir o efeito adverso de discinesia, associado ao pramipexol 1 mg três vezes ao dia para redução dos sintomas. Porém, o paciente evoluiu com transtorno de controle de impulso, caracterizado por hipersexualidade importante, hiperatividade e agressividade relacionadas ao início do pramipexol, que levou à remoção deste medicamento da prescrição médica por conta desses efeitos adversos. Em seguida foi acrescentada quetiapina e rasagilina para controle de mudança comportamental e logo após, risperidona. Houve melhora considerável dos sintomas neuropsiquiátricos com o uso destas medicações, e controle parcial dos sintomas de parkinsonismo com a Levodopa/Benserazida HBS associado à fisioterapia motora.

Conclusão

O presente caso destaca a importância de mais estudos direcionados a compreensão e o tratamento da Neurodegeneração Associada a PLA2G6. Nas últimas duas décadas, as bases genéticas de quase todos os distúrbios

da NAFC foram elucidadas. Apesar disto, as intervenções terapêuticas desta condição clínica ainda não se encontram bem estabelecidas, pois se trata de um distúrbio do sistema nervoso central pouco conhecido na literatura médica e com resposta parcial às terapias usuais do parkinsonismo. Portanto, são necessárias mais pesquisas para entendimento da doença e melhores propostas de intervenção.

REFERÊNCIAS

- 1.Hinarejos I, Machuca-Arellano C, Sancho P, Espinós C. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation in neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Antioxidants* (Basel) 2020;9:1020. <https://doi.org/10.3390/antiox9101020>
- 2.Mori A, Hatano T, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Koinuma T, Meng H, *et al.* Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA/PLA2G6 regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling. *Proc Nation Acad Sci* 2019;116:20689-99. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902958116>
- 3.Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handbook Clin Neurol* 2018;147:293-305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1>
- 4.Chu YT, Lin HY, Chen PL, Lin CH. Genotype-phenotype correlations of adult-onset PLA2G6-associated neurodegeneration: case series and literature review. *BMC Neurol* 2020;20:101. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01684-6>