NEURODEGENERACIÓN POR ACUMULACIÓN DE HIERRO EN EL CEREBRO POR ERRORES INNATOS DE LA COENZIMA A EN PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS

Chin Cel Georgina Valeria, Fleites Flores Javier Guillermo, Medina May Stephani, Roca Torres Eric Rene
Universidad Marista de Mérida

ANTECEDENTES

La neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA) engloba un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias poco frecuentes asociadas con manifestaciones neurológicas graves y progresivas. Dentro de este espectro, los errores innatos en la biosíntesis de la Coenzima A (CoA) desempeñan un papel patogénico importante. Las alteraciones funcionales de las proteínas *PANK2* y *COASY* interrumpen esta vía metabólica y convergen en un daño mitocondrial severo y un depósito localizado de hierro cerebral. No obstante, debido a la baja frecuencia de estas patologías y a la complejidad de sus mecanismos moleculares, la evidencia clínica permanece escasa, lo que justifica esta revisión[1].

OBJETIVO

Analizar el papel fisiopatológico de las variantes patogénicas de los genes que codifican las proteínas *PANK2* y *COASY* en la vía de la biosíntesis de CoA, y su participación en la acumulación de hierro en el cerebro.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la biosíntesis de CoA y las alteraciones asociadas a variantes de PANK2 y COASY. Se identificaron 127 registros y, tras eliminar duplicados y revisar títulos, resúmenes y textos completos, se incluyeron 13 estudios. El proceso de selección se presenta en la **figura 1**.

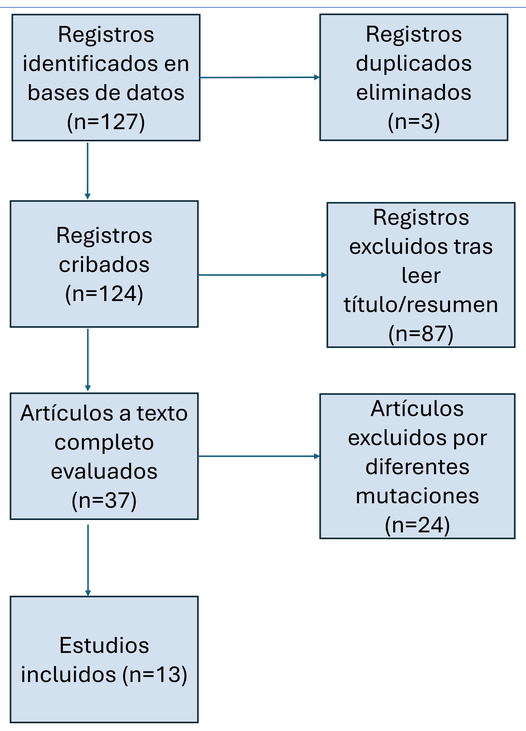


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología aplicada.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia revisada demuestra que las variantes patogénicas en los genes *PANK2* y *COASY* alteran pasos fundamentales de la biosíntesis de la Coenzima A (CoA), lo que provoca la acumulación de intermediarios como la cisteína que quelan el hierro libre y promueven su depósito focalizado en el globo pálido, induciendo estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y neurodegeneración. Aunque estos hallazgos reafirman que la falla en la homeostasis bioenergética y del hierro es la base fisiopatológica central de PKAN y CoPAN, la marcada heterogeneidad alélica, la baja prevalencia y el conocimiento aún incompleto de los mecanismos moleculares dificultan establecer correlaciones genotipo-fenotipo definitivas para predecir la progresión clínica; por lo tanto, el diagnóstico genético oportuno destaca como una herramienta indispensable para el adecuado abordaje y seguimiento de los pacientes con neurodegeneración por acumulación cerebral de hierro[4].

RESULTADOS

Biosíntesis de CoA

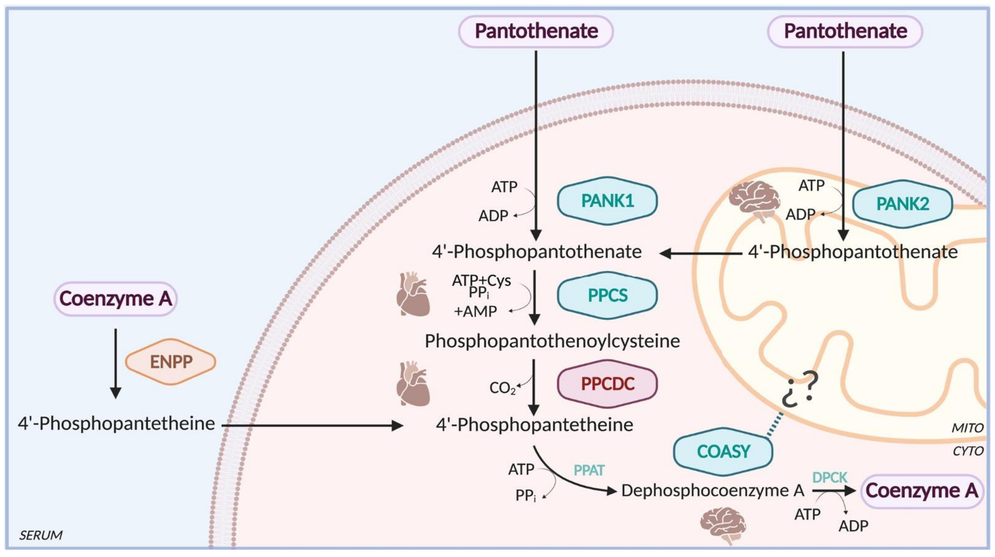


Fig 2. Vía de la biosíntesis de la coenzima A.

La proteína *PANK2* corresponde al primer punto de la regulación de la vía, localizándose en la fosforilación del pantotenato en 4'-fosfopantotenato (**fig. 2**)[1].

La proteína *COASY* corresponde al sitio regulador secundario. Al ser una proteína bifuncional, contiene la fosfopanteteína adeniltransferasa y desfosfo-CoA quinasa, por tanto se va a encontrar en al cuarta y quinta reacción (**fig. 2**)[1].

PANK2

La variante c.1561G>A; p.(Gly521Arg) en el gen *PANK2*, localizado en el cromosoma 20 (20p13), sustituye una glicina por una arginina en la posición 521 de la pantotenato cinasa 2, lo que afecta la primera reacción de la biosíntesis de la coenzima A (CoA)[2].

COASY

La variante c.1495C>T; p.(Arg499Cys) en el gen *COASY*, localizado en el cromosoma 17 (17q21.2), afecta a un aminoácido conservado en el dominio DPCK, reduce la actividad de esta enzima, impidiendo la producción normal de CoA[3].

Tabla 1. Comparación de manifestaciones clínicas presentadas por las variantes en los genes de *PANK2* y *COASY*

Manifestaciones clínicas	PANK2/PKAN	COASY/CoPAN
Edad de inicio	Forma clásica: 3-6 años Forma atípica: 13-14 años	Infancia temprana (4 años)
Marcha y movilidad	Torpeza y dispraxia inicial; pérdida de la marcha 10-15 años tras el inicio.	Marcha atáxica/espástica; progresión lleva a pérdida de deambulación en la adolescencia
Distonía y trastornos del movimiento	Distonía craneal/extremidades. Parkinsonismo en forma atípica.	Distonía oromandibular; parkinsonismo tardío
Espasticidad y signos corticoespinales	Espasticidad progresiva; hiperreflexia y reflejo de Babinski	Espasticidad temprana y progresiva; hipertonía espástica, clonus e hiperreflexia.
Deterioro cognitivo y desarrollo	Retraso del desarrollo motor. CI a menudo debajo del promedio	Retraso del desarrollo psicomotor, deterioro cognitivo y discapacidad intelectual variable
Trastornos del lenguaje y habla	Disartría, hipofonía, palilalia o tartamudez de inicio temprano.	Disartría espástica
YoTrastornos neuropsiquiátricos y conductuales	TOC, depresión, labilidad emocional y tourettismo	TOC, hiperactividad, labilidad emocional, impulsividad y perseveración
Alteraciones oftalmológicas	Retinopatía pigmentaria, atrofia óptica. Ojo de tigre (signo de neuroimagen)	Agudeza visual, ausencia de retinopatía pigmentaria o atrofia óptica
Sistema nervioso periférico	Acantocitos en pacientes con síndrome de HARP; disfagia y estreñimiento crónico.	Neuropatía motora leve, anomalías en acilcarnitinas

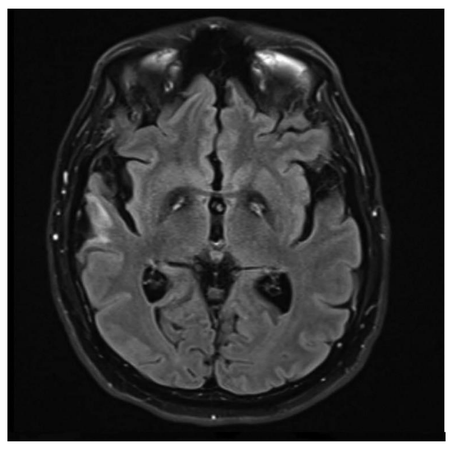


Figura 3. Resonancia magnética cerebral de paciente masculino de 54 años . Se observa el signo "ojo de tigre".

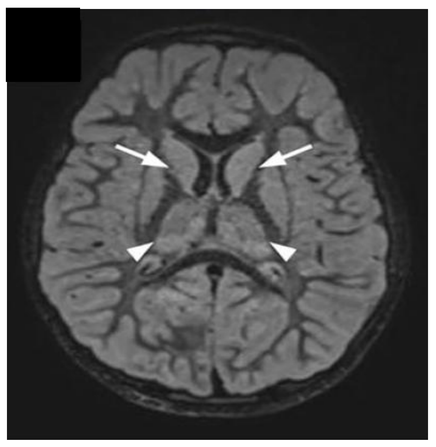


Figura 4. Resonancia magnética cerebral de paciente de 4 años con alteraciones bilaterales en el núcleo caudado, putamen y tálamo.



Figura 5. Postura distónica en miembros superiores durante el movimiento.

REFERENCIAS

1. Cavestro, C., Diodato, D., Tiranti, V., & Di Meo, I. (2023). Inherited Disorders of Coenzyme A Biosynthesis: Models, Mechanisms, and Treatments. *International Journal Of Molecular Sciences*, *24*(6), 5951. https://doi.org/10.3390/ijms24065951
2. Natteru PA, Huang J. The case of a patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration presenting with a prolonged history of stuttering speech and a misdiagnosis of Parkinson's disease. J Mov Disord. 2021;14(1):86-88. doi:10.14802/jmd.20062Czumaj A, Szrok-Jurga S, Hebanowska A, Turyn J, Swierczynski J, Sledzinski T, et al. El papel fisiopatológico de la CoA. Int J Mol Sci [Internet]. 2020;21(23):E9057. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/ijms21239057
3. Cavestro, C., Morra, F., Legati, A., D'Amato, M., Nasca, A., Iuso, A., Lubarr, N., Morrison, J. L., Wheeler, P. G., Serra-Juhé, C., Rodríguez-Santiago, B., Turón-Viñas, E., Prouteau, C., Barth, M., Hayflick, S. J., Ghezzi, D., Tiranti, V. y Di Meo, I. (2024). Emerging variants, unique phenotypes, and transcriptomic signatures: an integrated study of COASY-associated diseases. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *11*(6), 1615-1629. https://doi.org/10.1002/acn3.52079
4. Di Meo I, Anikster Y, Tiranti V, Iuso A. From common pathway to divergent diseases: Metabolic aspects of inborn errors of CoA biosynthesis. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2026;49(5):e70239. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/jimd.70239