

# Nuevas Posibles Mutaciones para Aceruloplasminemia

## *New Possible Mutations for Aceruloplasminemia*

Lara Mauri-Fábrega,<sup>1</sup> María Teresa Fábregas-Ruano,<sup>2</sup> María Begoña Gómez-González<sup>1</sup>

### Resumen

La aceruloplasminemia es una entidad ultrarrara y de inicio tardío dentro del grupo de enfermedades neurodegenerativas con acumulación cerebral de hierro (NBIA). Existen nuevas mutaciones que describir, como la del presente caso clínico.

**Palabras clave:** Aceruloplasminemia, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, hiperferritinemia

### Abstract

Aceruloplasminemia is an ultrarare ad late-onset entity within the group of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) diseases. There are new mutations to describe, such as the one in this clinical case.

**Keywords:** Aceruloplasminemia, neurodegeneration with brain iron accumulation, hyperferritinemia

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

### Introducción

La aceruloplasminemia se considera una entidad ultrarrara. Se han reportado menos de 60 casos hasta 2024. Su inicio es tardío, durante la quinta o sexta década de la vida. Clínicamente, se caracteriza por una semiología inespecífica de trastornos neuropsiquiátricos y del movimiento. Analítica y radiológicamente, presenta un patrón constante y específico. Existen nuevas mutaciones que describir, como la del presente caso clínico.

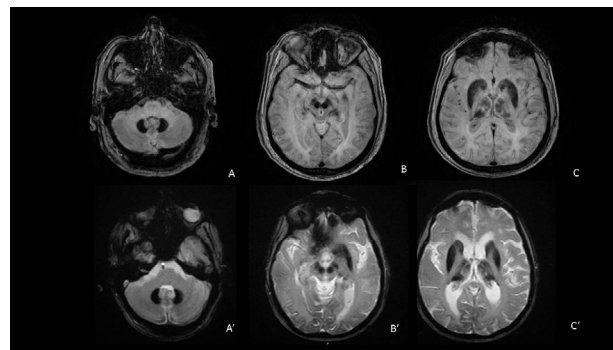
### Descripción del caso

Un hombre de 68 años fue remitido a Neurología con sospecha de demencia debido a un episodio psicótico tardío. Presentó temblor intencional sutil y pérdida de memoria discreta.

También había sido seguido por Hematología durante los diez años anteriores debido a una hiperferritinemia, considerada idiopática tras un estudio. Durante este período, se observó el mismo patrón analítico en los análisis de sangre del paciente: anemia microcítica, hiperferritinemia con niveles promedio de ferritina en torno a 400 ng/mL, hierro sérico y transferrina por debajo del umbral normal.

Cabe destacar que su hermana estaba en seguimiento debido a temblor intencional y quejas de memoria atencional relacionadas con la depresión. Presentaría un patrón radiológico y analítico superponible (Fig. 1). La resonancia magnética (RM) obtenida con un equipo de 1,5 T mostró un patrón particular de acumulación de

hierro cerebral en secuencias potenciadas en T2 con eco de espín, con marcada hipointensidad en los núcleos dentados, la sustancia negra, los núcleos rojos, el tálamo, el putamen y el núcleo caudado. No se evidenciaron cavitaciones en estas localizaciones.



**Figura 1.** Las secuencias de resonancia magnética ponderadas en T2 con eco de espín mostraron una marcada hipointensidad en los núcleos dentados (A-A'), la sustancia negra, los núcleos rojos (B-B'), el tálamo, el putamen y el núcleo caudado (C-C'). Arriba: Hermano. Abajo: hermana.

Se realizó un estudio del metabolismo del cobre en ambos pacientes. Los niveles séricos y urinarios de cobre fueron bajos (6 µg/dL y 3 µg/dL respectivamente), y la ceruloplasmina sérica fue prácticamente indetectable (2 mg/dL).

El estudio genético para la aceruloplasminemia mostró heterocigosidad para dos mutaciones. Una de ellas

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz, España.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz, España.

Correspondencia:

Lara Mauri-Fábrega

Ctra. Trebujena, s/n, 11407 Jerez de la Frontera, Cádiz, España.

E-mail: laramaurif@hotmail.com

fue probablemente patógena, y la segunda se describió inicialmente como una variante de significado incierto. Su hermana presentó exactamente el mismo patrón genético (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resultados de estudios genéticos.

Pacientes	Mutación 1 (probablemente patológica)	Mutación 2 (variante de significado incierto, probablemente nueva)
Hermano	c.2787G>A p.(Trp929Ter).	c.3043G>T p.(Val1015Phe).
Hermana	c.2787G>A p.(Trp929Ter).	c.3043G>T p.(Val1015Phe).

## Discusión

La ceruloplasmina es una enzima que no solo participa en el metabolismo del cobre, sino también en el del hierro. De hecho, este último es el más desconocido, pero también desempeña un papel fundamental. Esta enzima transforma el hierro ferroso en su forma férrica, que es la forma iónica susceptible de ser transportada por la transferrina. En ausencia de esta enzima, la forma ferrosa se mantiene libre en el torrente sanguíneo y queda atrapada en lugares con mayor trofismo para el hierro, como los ganglios basales.<sup>1</sup>

La aceruloplasminemia es una enfermedad muy rara de inicio tardío, durante la quinta o sexta década de la vida. Clínicamente, se caracteriza por síntomas neuropsiquiátricos inespecíficos como ansiedad, depresión o brotes psicóticos. Normalmente se asocia con trastornos del movimiento, como temblor esencial o parkinsonismo. La repercusión sistémica es frecuente. La diabetes tipo 2 y la anemia ferropénica pueden preceder a los síntomas neurológicos hasta diez años después.<sup>1</sup>

Analíticamente, sigue un patrón constante que facilita el diagnóstico dada su baja prevalencia. Este patrón consiste en anemia microcítica, hiperferritinemia con niveles promedio de ferritina en torno a 200-400 ng/mL, y hierro sérico y transferrina por debajo del umbral normal. El metabolismo del cobre se presenta con niveles bajos de cobre en suero y orina, así como ceruloplasmina sérica (casi) indetectable.<sup>2</sup>

Radiológicamente, el patrón de resonancia magnética también es constante.<sup>3</sup> Expresa acumulación de hierro cerebral no cavitada en secuencias potenciadas en T2 Spin-Echo en núcleos dentados, sustancia negra, núcleos rojos, tálamo, putamen y núcleo caudado.<sup>4,5</sup>

El diagnóstico definitivo es genético, pero aún quedan nuevas mutaciones por describir. En nuestro caso, c.3043G>T p.(Val1015Phe) es una mutación probablemente patógena y c.3043G>T p.(Val1015Phe), que es una variante de significado incierto. Dado que la aceruloplasminemia es una enfermedad recesiva, debemos considerar que la combinación de estas dos posibles mutaciones patológicas es responsable de esta presentación típica de aceruloplasminemia, dada la correlación clínica, analítica y radiológica.<sup>4,5</sup>

El tratamiento consiste en el uso de quelantes de hierro, preferiblemente deferiprona. Este es un fármaco oral que atraviesa bien la barrera hematoencefálica y presenta una toxicidad muy baja. Neurológicamente, el tratamiento es solo sintomático. La terapia de reemplazo enzimático aún se encuentra en investigación.<sup>6</sup> Los suplementos de hierro pueden contribuir negativamente a los síntomas.

## Conclusión

La aceruloplasminemia es una entidad ultrarrara. Su expresión clínica, analítica y radiológica es constante y específica, lo que resulta útil para su diagnóstico.

Se reportan dos mutaciones: c.3043G>T p.(Val1015Phe), probablemente patológica, y c.3043G>T p.(Val1015Phe), una variante de significado incierto hasta la fecha. Considerando que ambas serían eventualmente patógenas, su combinación puede resultar en un caso típico de aceruloplasminemia. Dado que la aceruloplasminemia es una enfermedad recesiva y nuestros casos son típicos, consideramos que ambas podrían ser patógenas. Sin embargo, se necesitan nuevos casos para obtener evidencia definitiva.<sup>5,6</sup>

## Referencias

- Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol.* 2018;147:293-305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1>.
- Kharel Z, Kharel H, Phatak PD. Diagnosing aceruloplasminemia: navigating through red herrings. *Ann Hematol.* 2024 Jun;103(6):2173-2176. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05743-7>.
- Lee JH, Yun JY, Gregory A, Hogarth P, Hayflick SJ. Brain MRI Pattern Recognition in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation. *Front Neurol.* 2020 Sep 10;11:1024. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01024>.
- Kruer MC, Boddaert N, Schneider SA, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Mar;33(3):407-14. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2677>.
- Amaral LL, Gaddikeri S, Chapman PR, et al. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Clinico-radiological Approach to Diagnosis. *J Neuroimaging.* 2015 Jul-Aug;25(4):539-51. <https://doi.org/10.1111/jon.12195>
- Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Front Neurol.* 2021 Apr 15;12:629414. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.629414>.

**Declaración de responsabilidad:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.