

PLAN

Neurodegeneración asociada a *PLA2G6*

Alejandra Darling
Hospital Sant Joan de Déu-Barcelona
Noviembre 2015

Objetivos

- PLAN entre las ENACH.
- Describir la fisiopatogenia.
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.
- Comentar los tratamientos disponibles.
Investigaciones en curso.

Objetivos

- **PLAN entre las ENACH.**
- Describir la fisiopatogenia.
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.
- Comentar los tratamientos disponibles.
Investigaciones en curso.

Enfermedades Neurodegenerativas con Acúmulo Cerebral de Hierro (ENACH)

=

Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA)

Grupo heterogéneo de entidades caracterizado por la presencia
de hierro en tejido cerebral



ENACH



Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (**PKAN**)

PLA2G6-associated neurodegeneration (**PLAN**)

Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (**MPAN**)

Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (**BPAN**)

Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration (**FAHN**)

Neuroferritinopathy Aceruloplasminemia

Kufor-Rakeb syndrome Woodhouse-Sakati syndrome

COASY protein-associated
neurodegeneration (**COPAN**)



Entidades incluídas en ENACH

PLAN

PKAN

BPAN

MPAN

FAHN

Aceruloplasminemia Neuroferritinopatía
Síndromes Kufor-Rakeb y Woodhouse-Sakati

COPAN

ENACH



Entidades incluídas en ENACH

PLAN

PKAN

MPAN

BPAN

FAHN

Aceruloplasminemia Neuroferritinopatía
Síndromes Kufor-Rakeb y Woodhouse-Sakati

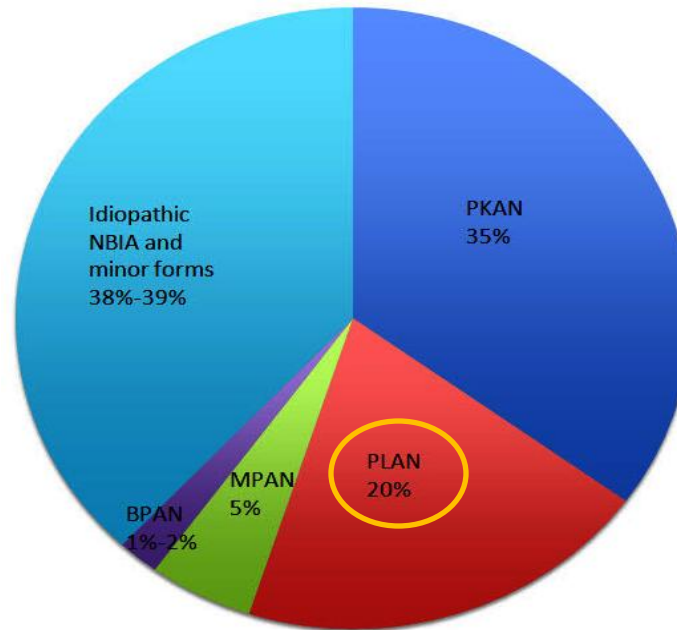
COPAN

ENACH

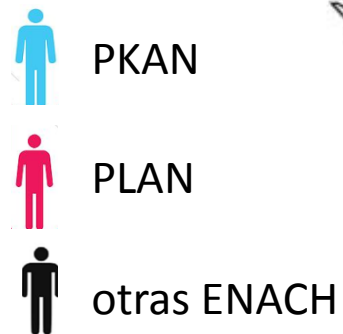
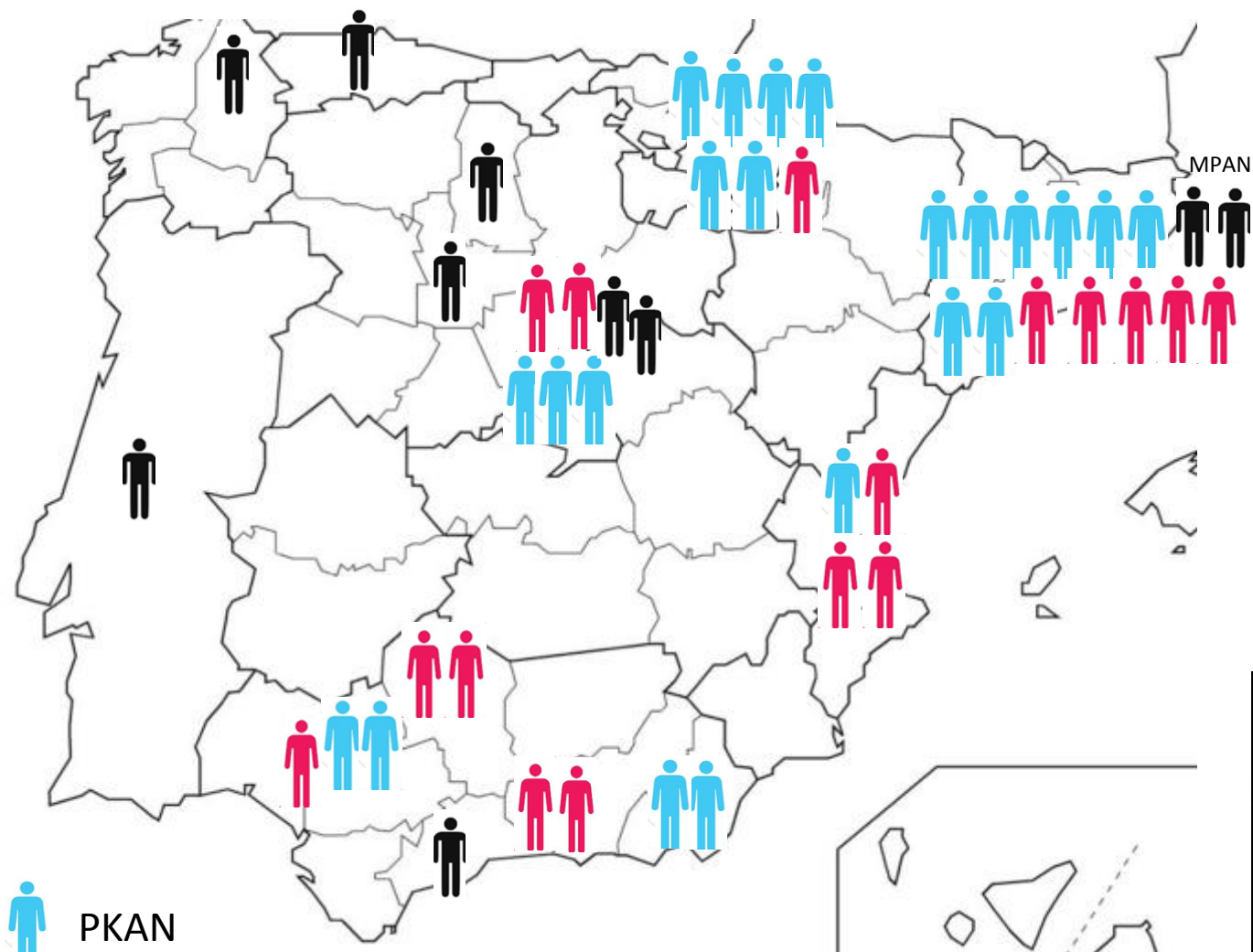
PLAN (*PLA2G6*-Associated Neurodegeneration)

PLAN = Neurodegeneración Asociada a la Fosfolipasa A2G6

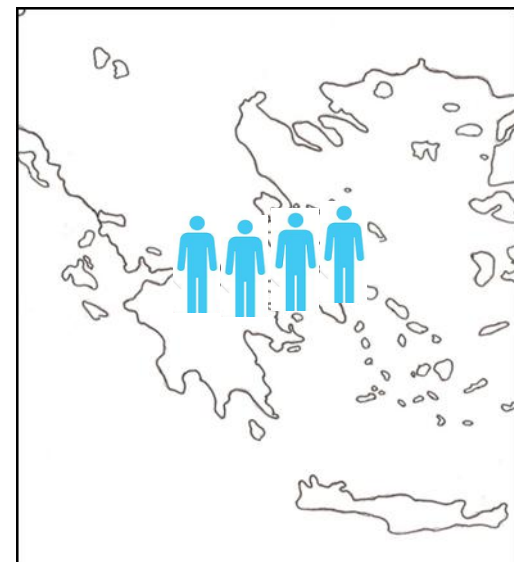
- Las mutaciones *PLA2G6* representan aproximadamente el 20% de las ENACH de inicio en la infancia.



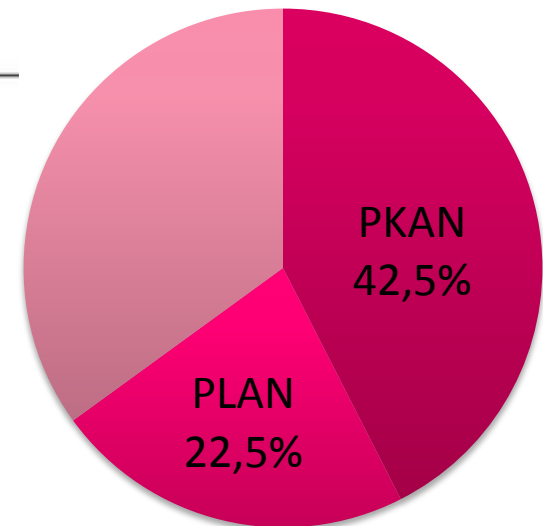
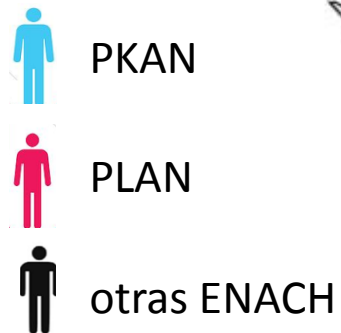
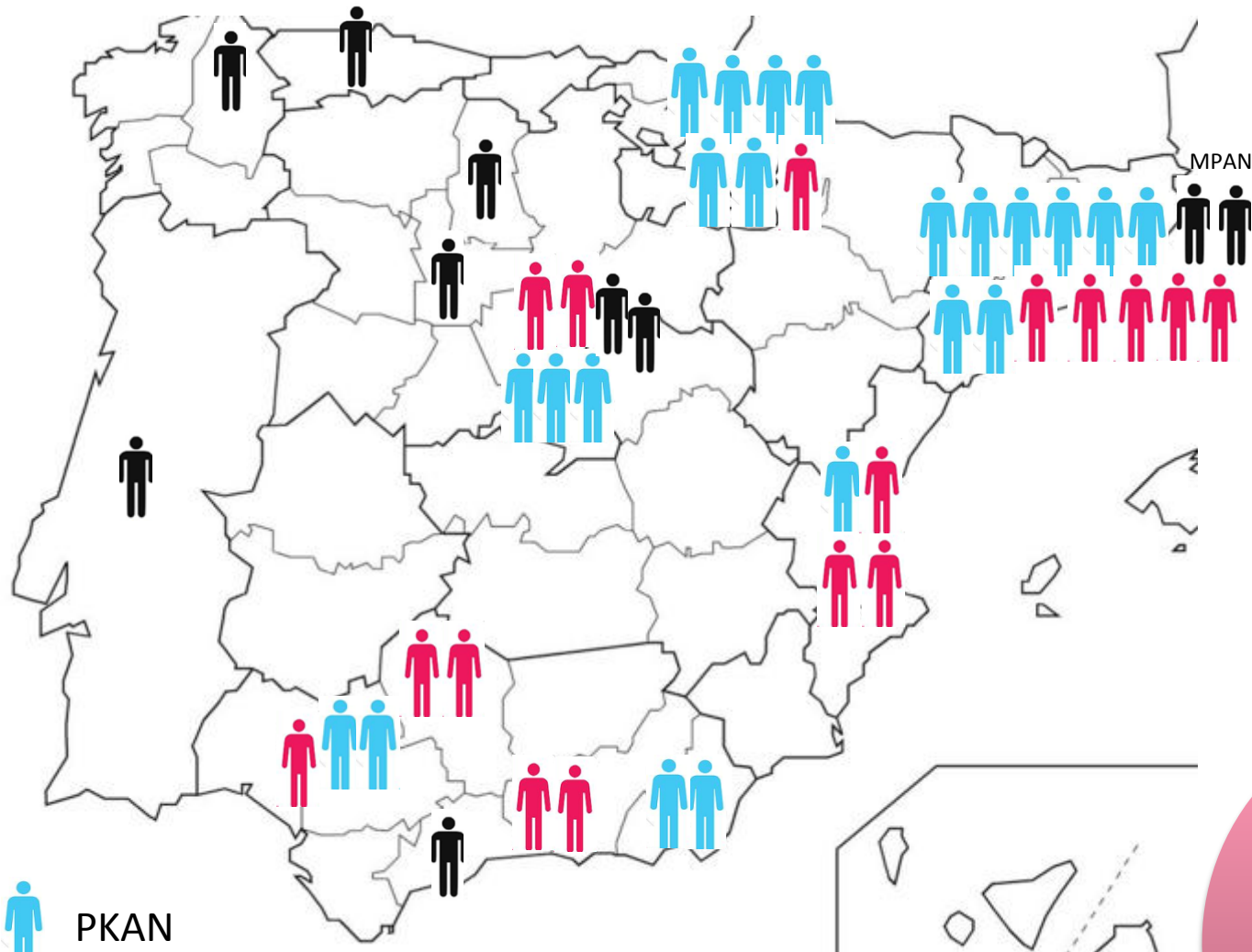
- Prevalencia estimada de 1:1,000,000 habitantes.



Greece-Athens



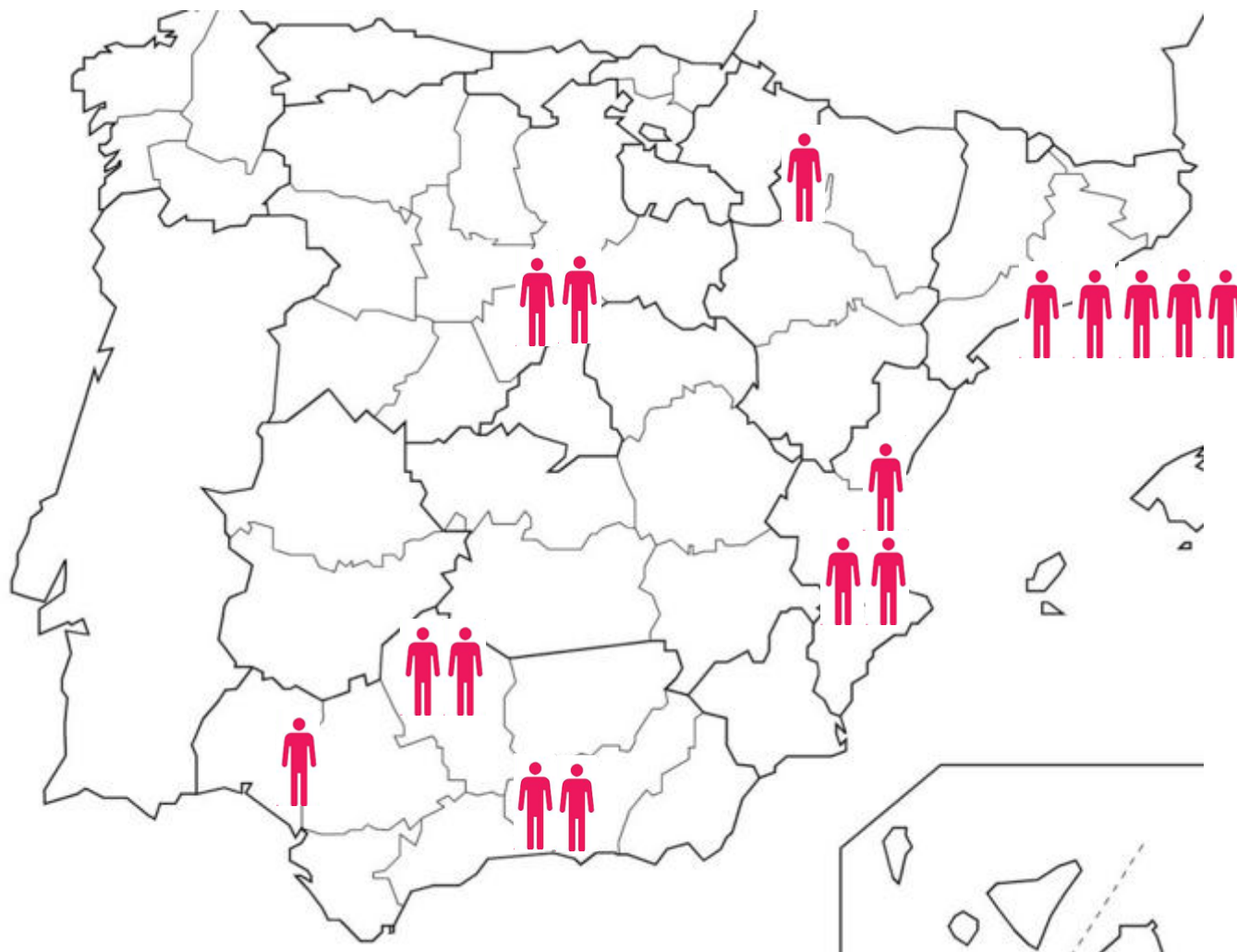
ENACH



PLAN

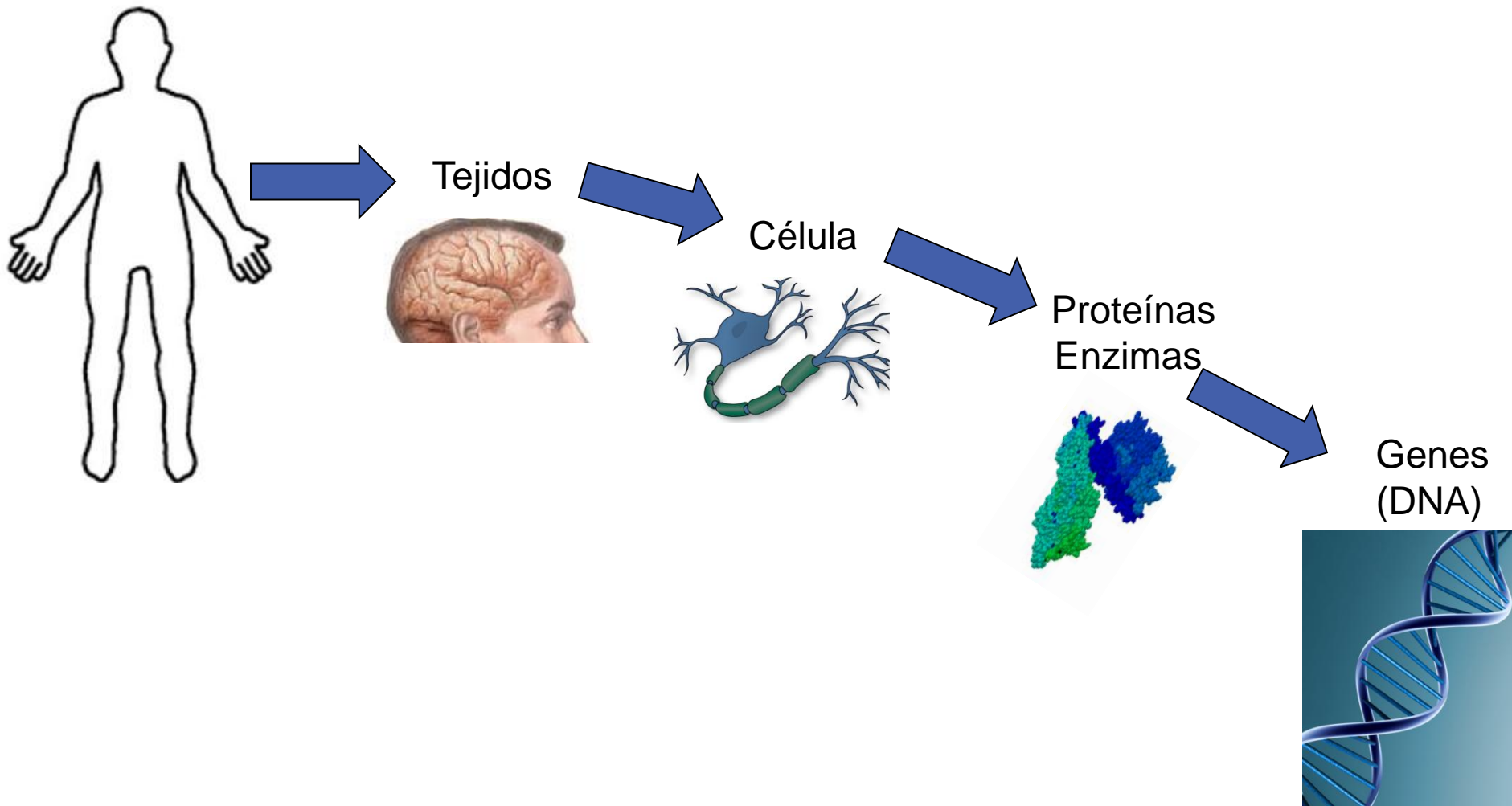


n=16

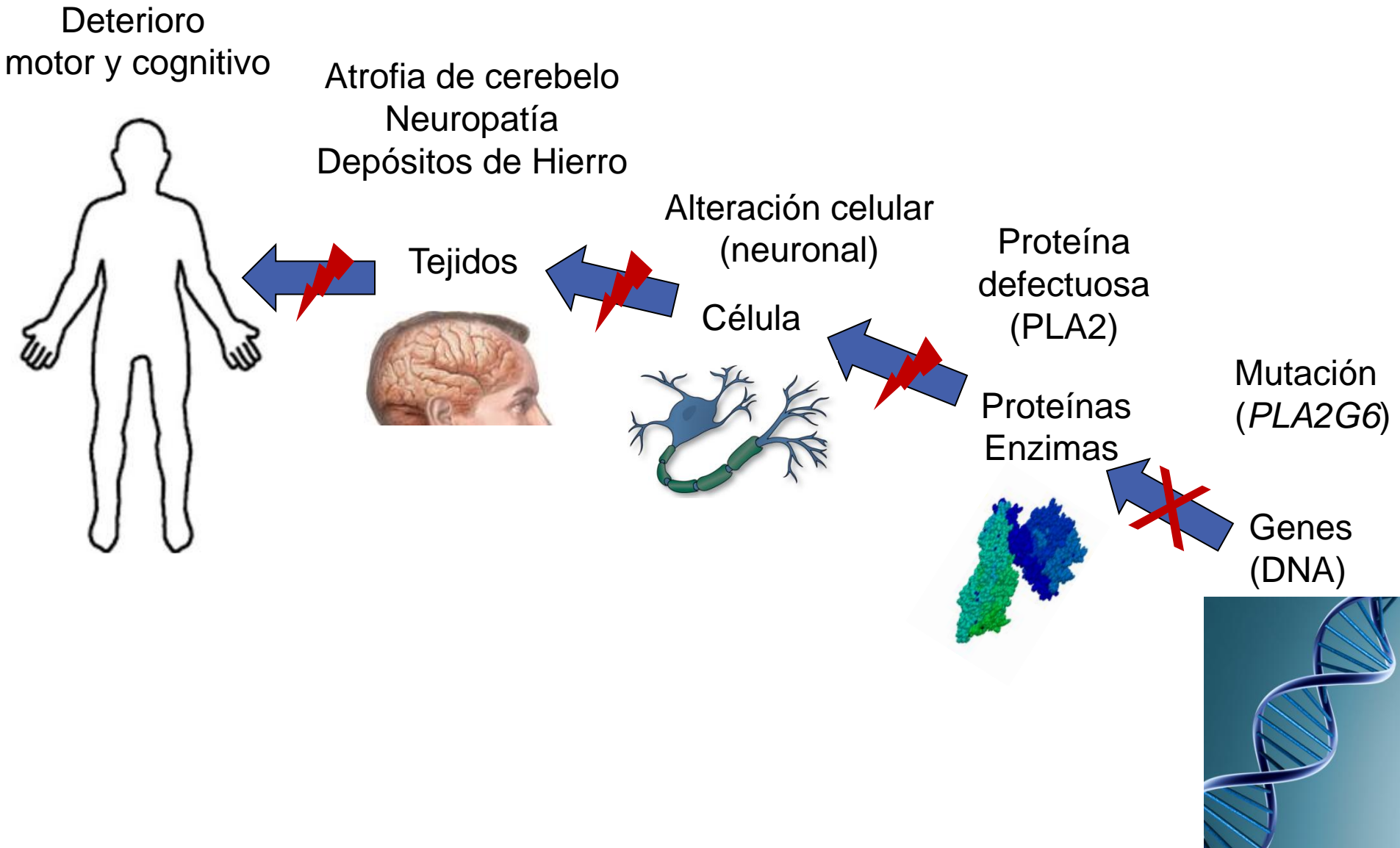


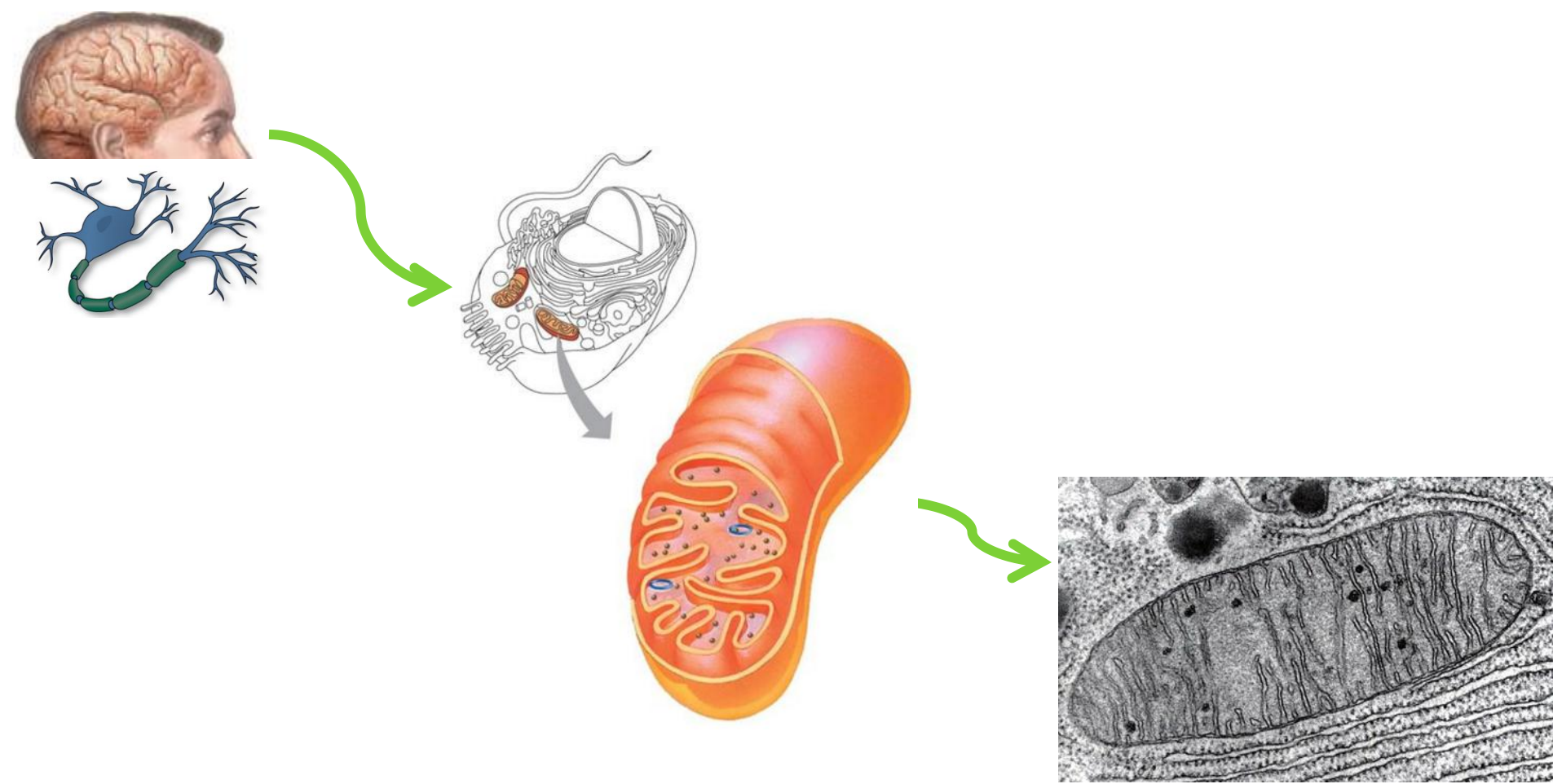
Objetivos

- PLAN entre las ENACH.
- **Describir la fisiopatogenia.**
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.
- Comentar los tratamientos disponibles.
Investigaciones en curso.



Fisiopatogenia

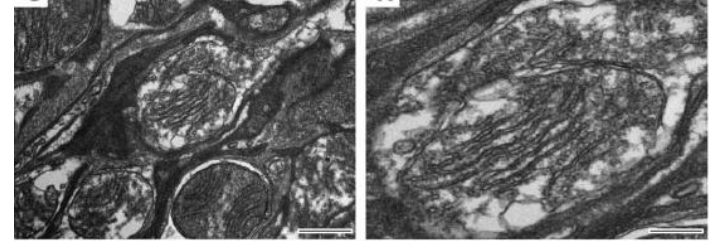
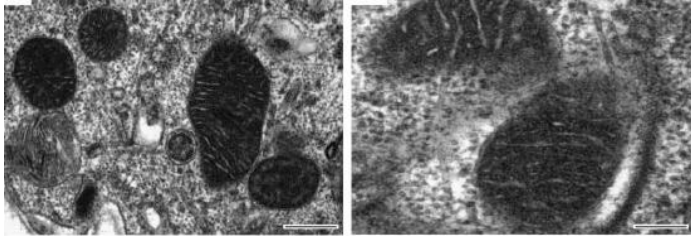




La enzima codificada por gen *PLA2G6* interviene en la remodelación de fosfolípidos de las membranas celulares

Esencial para el mantenimiento y reparación celular

Mutación en el gen *PLA2G6* impediría la reparación normal de las membrana mitocondrial

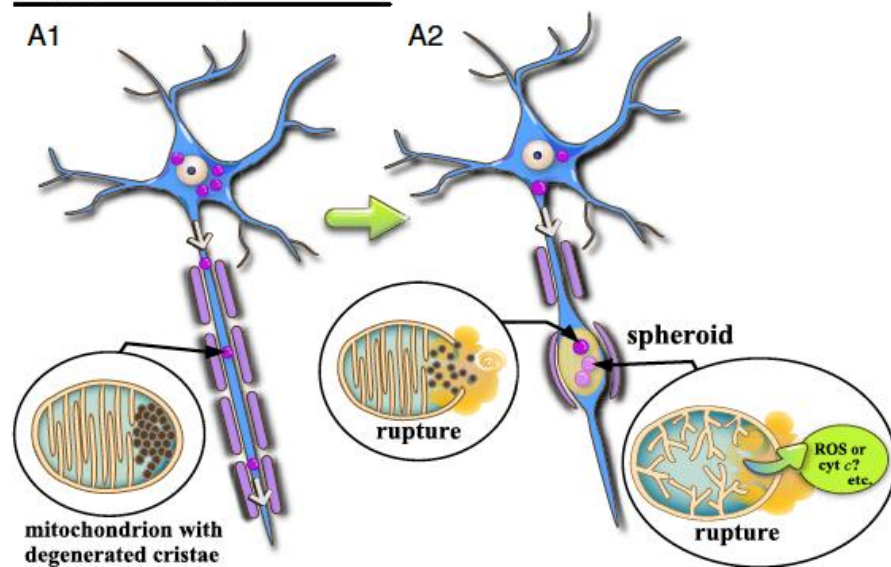


AXÓN

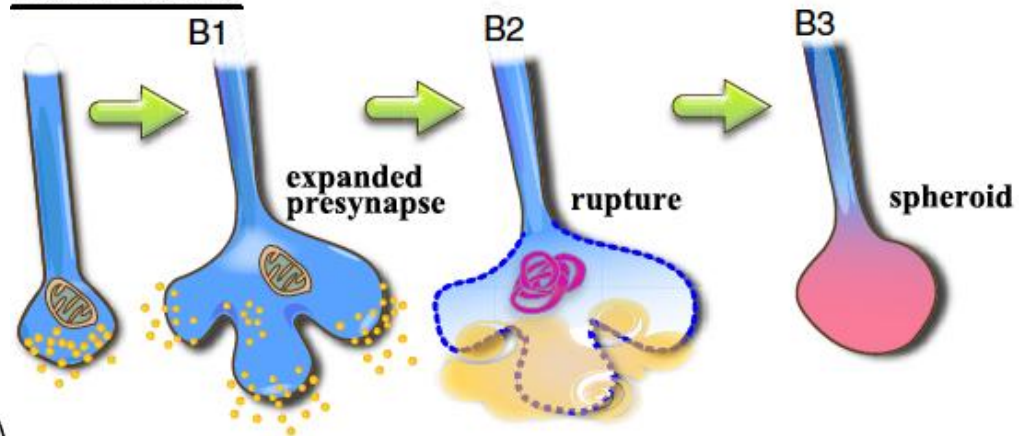
DEGENERACIÓN

ESFEROIDE

A: cytoplasm and proximal axon

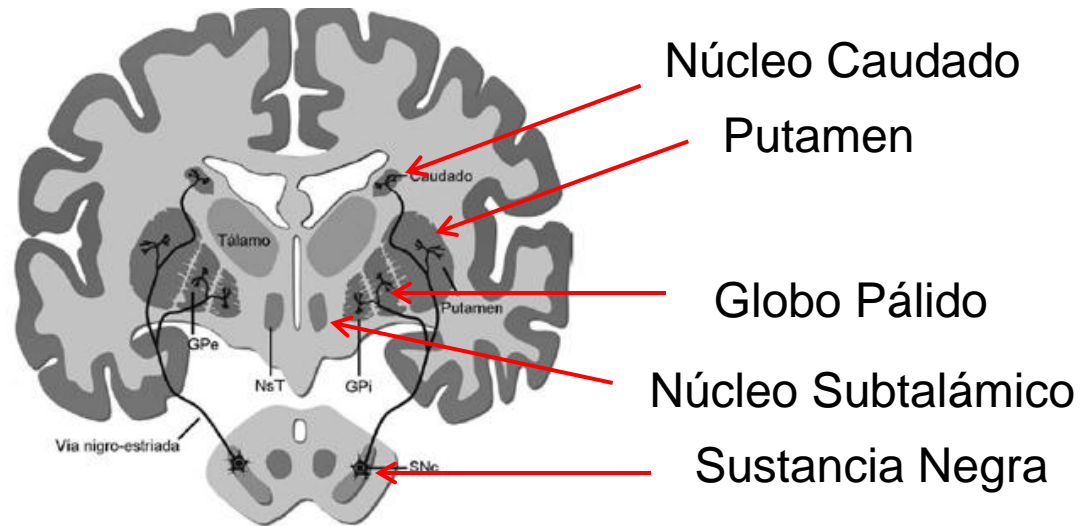


B: axon terminal



Hierro...

El acúmulo de hierro se encuentra en ganglios basales



- No está claro si el aumento de contenido de hierro cerebral es
- causa de la neurodegeneración
 - un evento secundario en la cascada fisiopatológica
 - un marcador inespecífico de neurodegeneración

Objetivos

- PLAN entre las ENACH.
- Describir la fisiopatogenia.
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.
- Comentar los tratamientos disponibles.
Investigaciones en curso.

PLAN= Neurodegeneración asociada a Fosfolipasa A2G6

<3 años

DNAI

Regresión psicomotora
Hipotonía
Signos piramidales
Signos cerebelosos
Atrofia Óptica
Movimientos oculares
anormales

1- 6 años

DNA Atípica

Marcha espástico-atáxica
Deterioro lento
Trastornos psiquiátricos
Deterioro cognitivo
Distonía

4 - 40 años

**Distonía
Parkinsonismo**

Signos piramidales
Trastornos psiquiátricos
Deterioro cognitivo
Buena respuesta a
L-Dopa

Age Onset	Initial symptoms	Phenotype	Outcome	Neuropathy	Cerebellar ataxia	Mov Disorders	Spasticity	Ocular findings	Other features	MRI
2	Gait difficulties	NAD	Death at 10 years	Yes	Yes	Dystonia	Yes	-	bulbar dysfunction	NBIA Cerebellar atrophy
2	Gait difficulties	NAD	13y: Spastic ataxic gait	Yes	Yes	-	Yes	OA	bladder dysfunction, cognitive decline	NBIA Cerebellar atrophy
3	Language delay	NAD	13y: wheel chair bound	-	Yes	-	Yes	Nystagmus Hypometric saccades	-	NBIA Cerebellar atrophy
4	(Gait difficulties	NAD	11y: Spastic ataxic gait	-	Yes	-	Yes	OA	-	NBIA Cerebellar atrophy
1	Gait difficulties, nystagmus	NAD	5y: wheel chair bound	Yes	Yes	-	Yes	-		Cerebellar atrophy
1	Gait difficulties	NAD	7y: wheel chair bound	Yes	Yes	-	Yes	OA	bulbar dysfunction	NBIA Cerebellar atrophy Optic Hypoplasia
1	Gait difficulties, language delay	NAD	9y: wheel chair bound	Yes	Yes	Dystonia	Yes	OA	microcephaly	NBIA Cerebellar and cerebral atrophy
3	Language delay, gait difficulties	NAD	16y: wheel chair bound	-	Yes	Dystonia	Yes	OA Strabismus		NBIA Cerebellar Atrophy
4	Stuttering	Dystonia Parkinsonism	14y: Dopa responsive	-	-	Dystonia parkinsonism	-	-	-	Normal
1	Motor delay	NAD	3,5y: wheel chair bound	-	Yes	-	Yes	Strabismus	Hearing loss	Cerebellar atrophy
1	Dev. regression	NAD	3y: wheel chair bound	Yes	Yes	-	Yes	-	-	Cerebellar Atrophy
1	Dev. regression	NAD	3y: wheel chair bound	Yes	Yes	-	Yes	-		Cerebellar atrophy
9	Gait difficulties	NAD	23y: wheel chair bound	-	Yes	-	Yes	-	bulbar dysfunction, seizures	NBIA Cerebellar Atrophy
1	Dev. regression	NAD	33y: wheel chair bound	-	Yes	Dystonia	Yes	-	bulbar dysfunction, seizures	-

PLAN= Neurodegeneración asociada a Fosfolipasa A2G6



<3 años

DNAI



1- 6 años

DNA Atípica



4 - 40 años

**Distonía
Parkinsonismo**



Edad inicio: 1-3 años

Trastorno de la marcha/
Regresión psicomotora

Hipotonía

Espasticidad

Convulsiones 4/10

Neuropatía

Edad inicio: 2 años

Trastorno de la marcha
Marcha espástico-atáxica

Deterioro lento

Trastornos psiquiátricos

Deterioro cognitivo

RM: depósitos de hierro
(12 años)

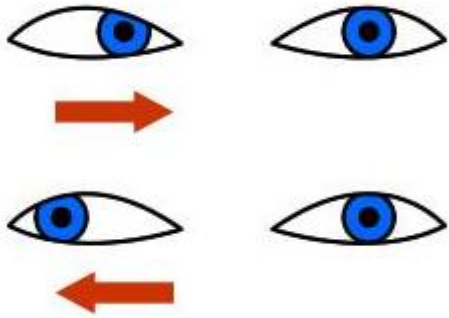
Edad inicio: 4 años

Tartamudeo-Disartria

Distonía MF

RM normal

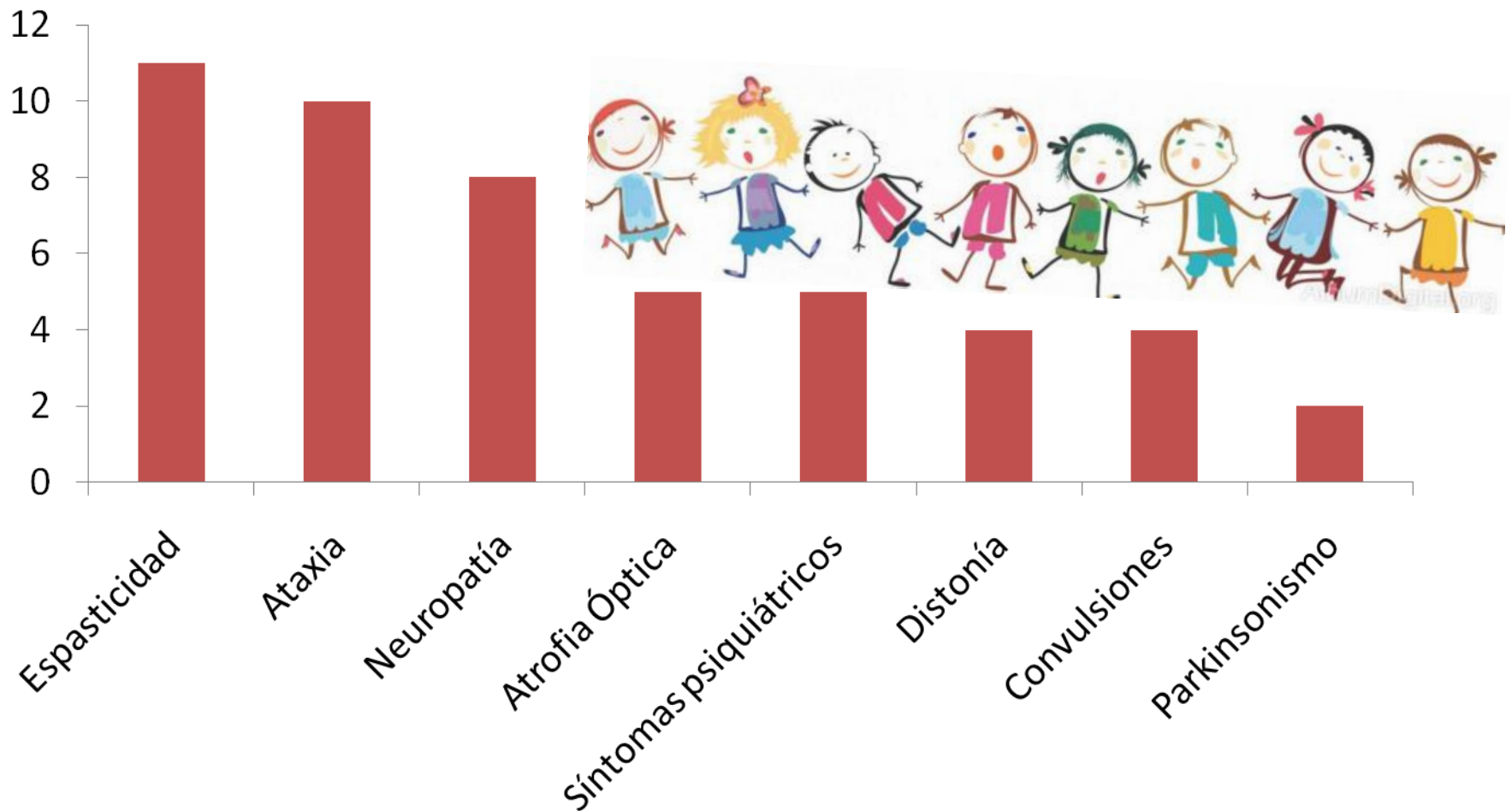
Respuesta a L-Dopa +



PLAN

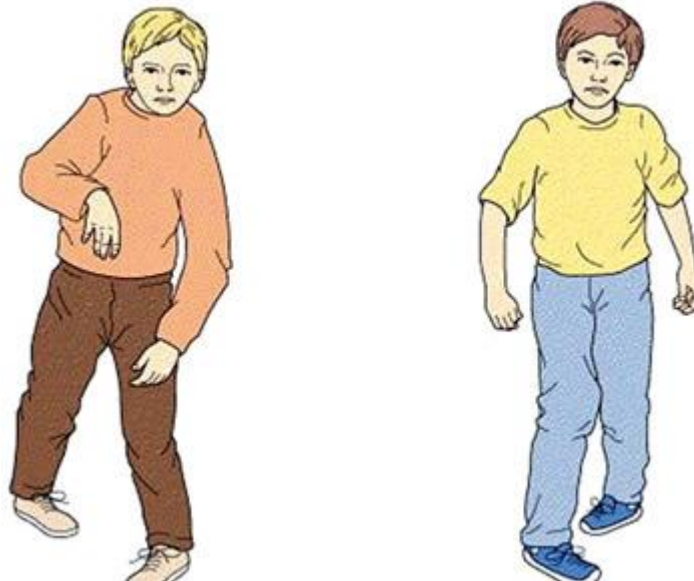


PLAN: Prevalencia de signos y síntomas

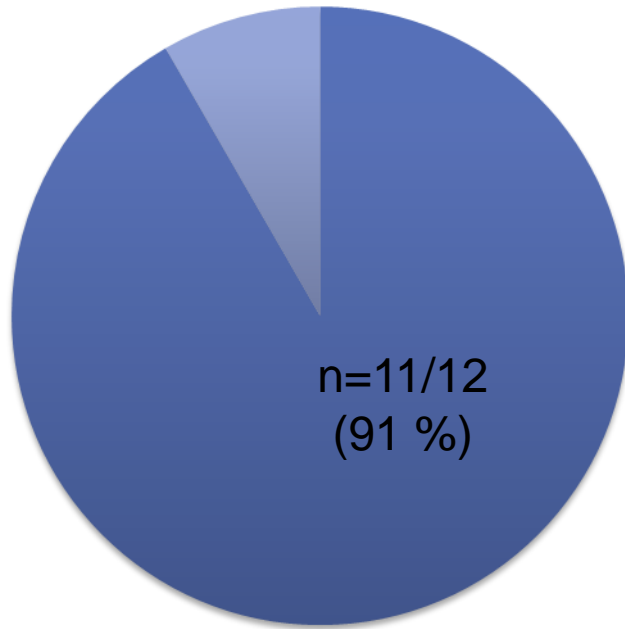


Espasticidad

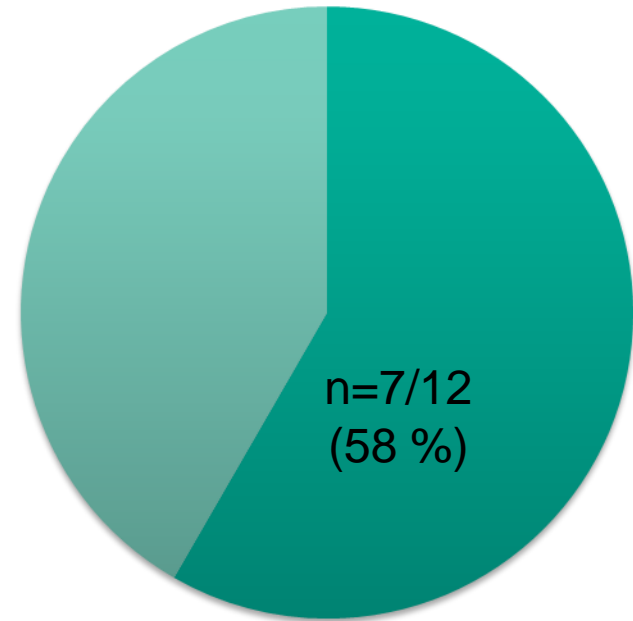
- Trastorno motor donde encontramos aumento del tono muscular.
- Suele acompañarse de debilidad y pérdida de la destreza del miembro comprometido.
- Puede deberse a un daño en diversos sitios del SNC.



Espasticidad

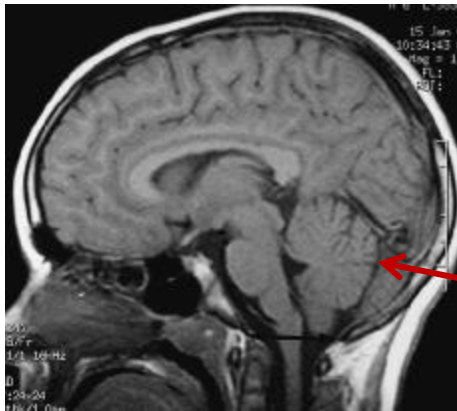


Contrácturas



Ataxia

- Incoordinación motora que puede afectar distintas partes del cuerpo.
- Puede deberse a alteraciones en el SNC (ataxia cerebelosa) o SNP.

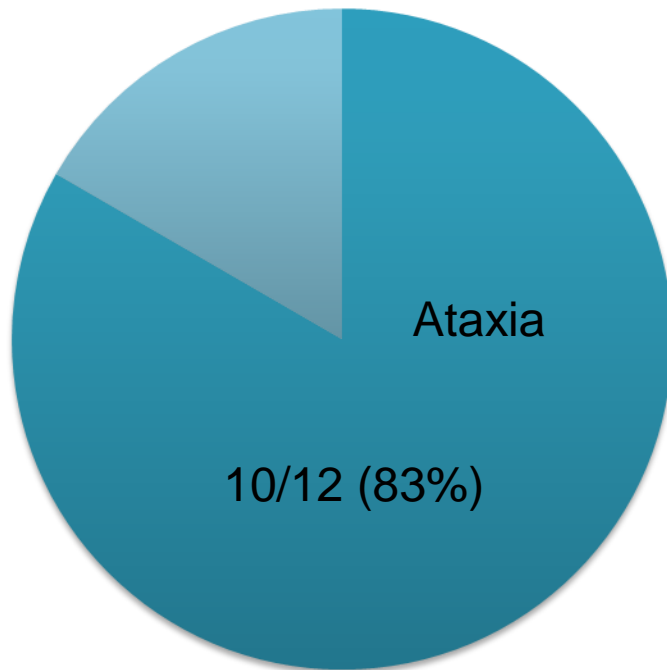


Cerebelo



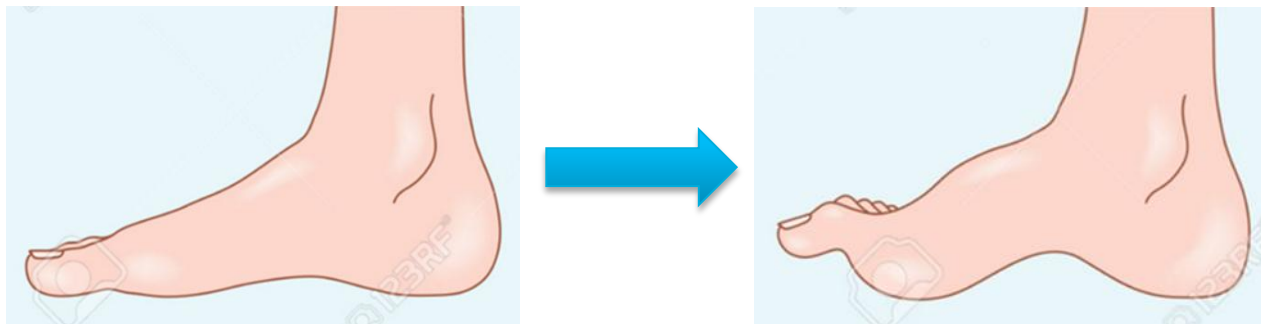
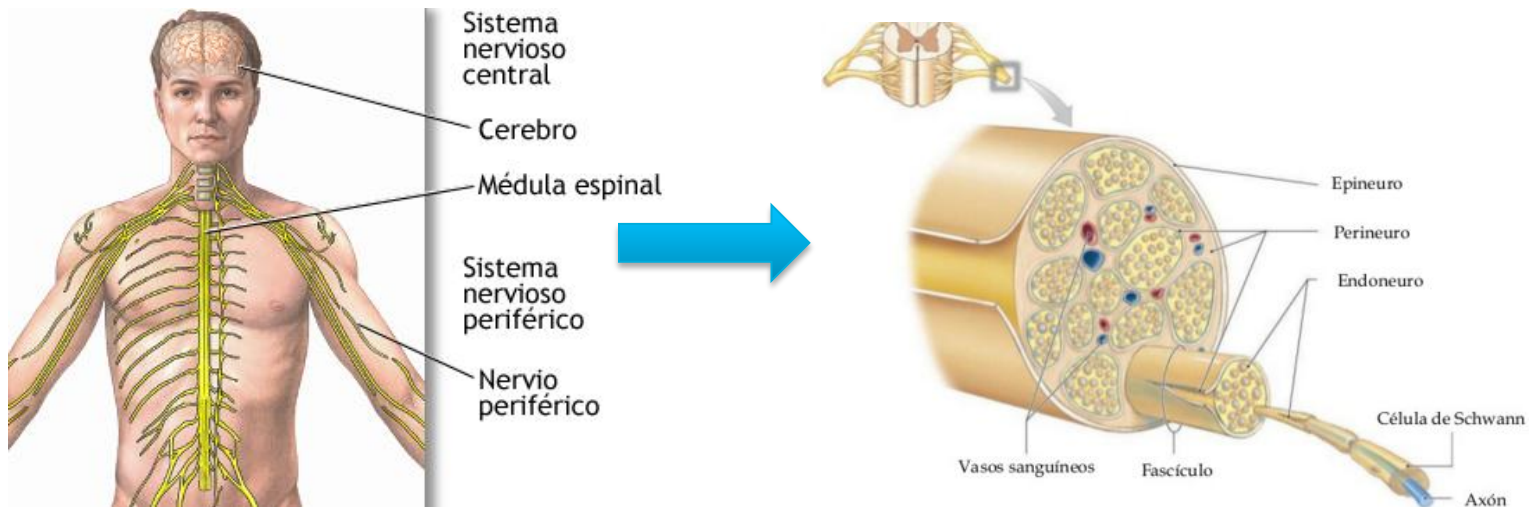
Ataxia

- Incoordinación motora que puede afectar distintas partes del cuerpo.
- La ataxia puede deberse a alteraciones en el SNC (ataxia cerebelosa) o el SNP.



Neuropatía Periférica

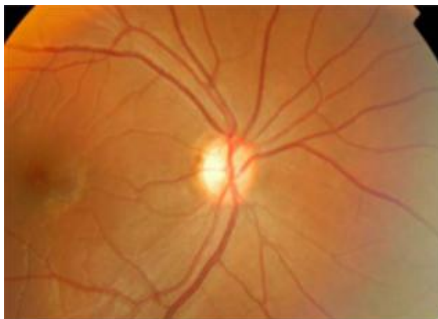
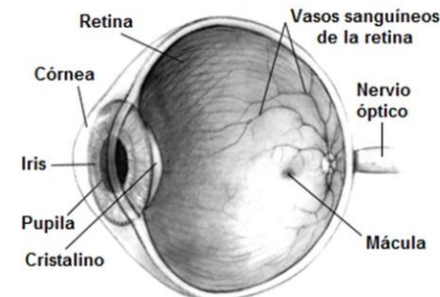
- Alteración en el funcionamiento de los nervios periféricos.
- Reflejos: disminuídos o ausentes. Disminución de la fuerza.



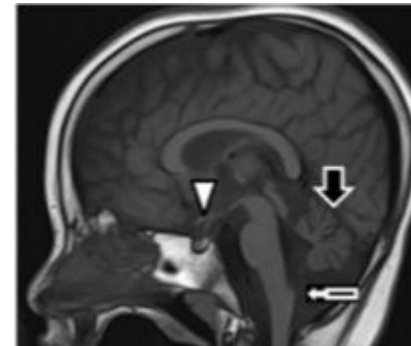
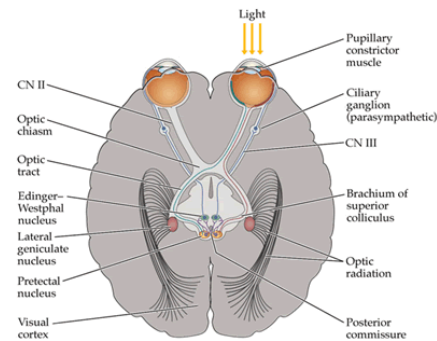
Atrofia óptica

Afecta el nervio óptico. Cuando el nervio se daña, la visión puede volverse borrosa, perder campo visual o alterar la visión en colores. Si es severa, ceguera.

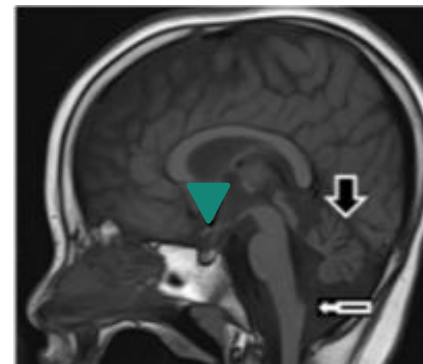
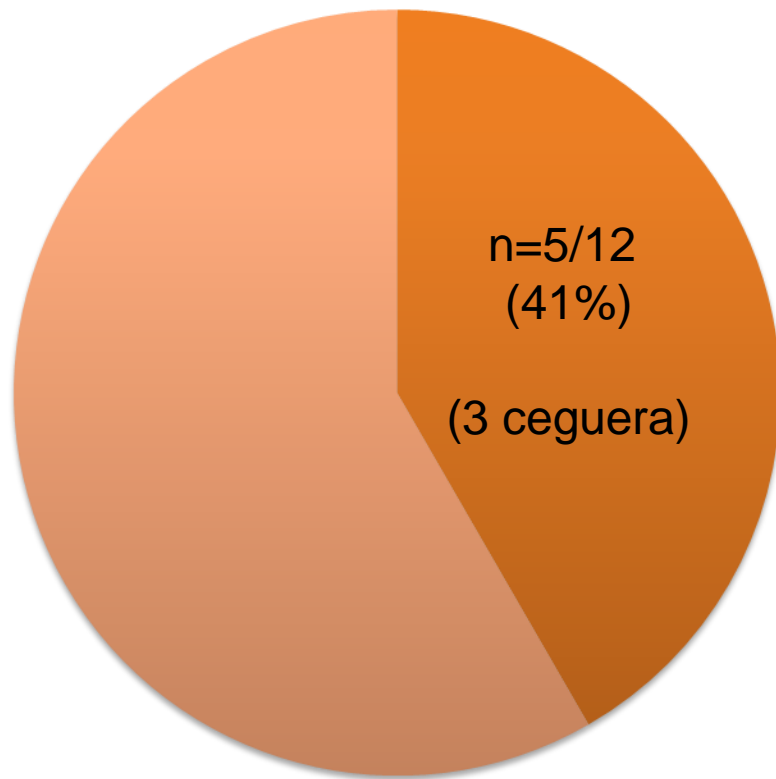
Fondo de ojo:
palidez del nervio óptico



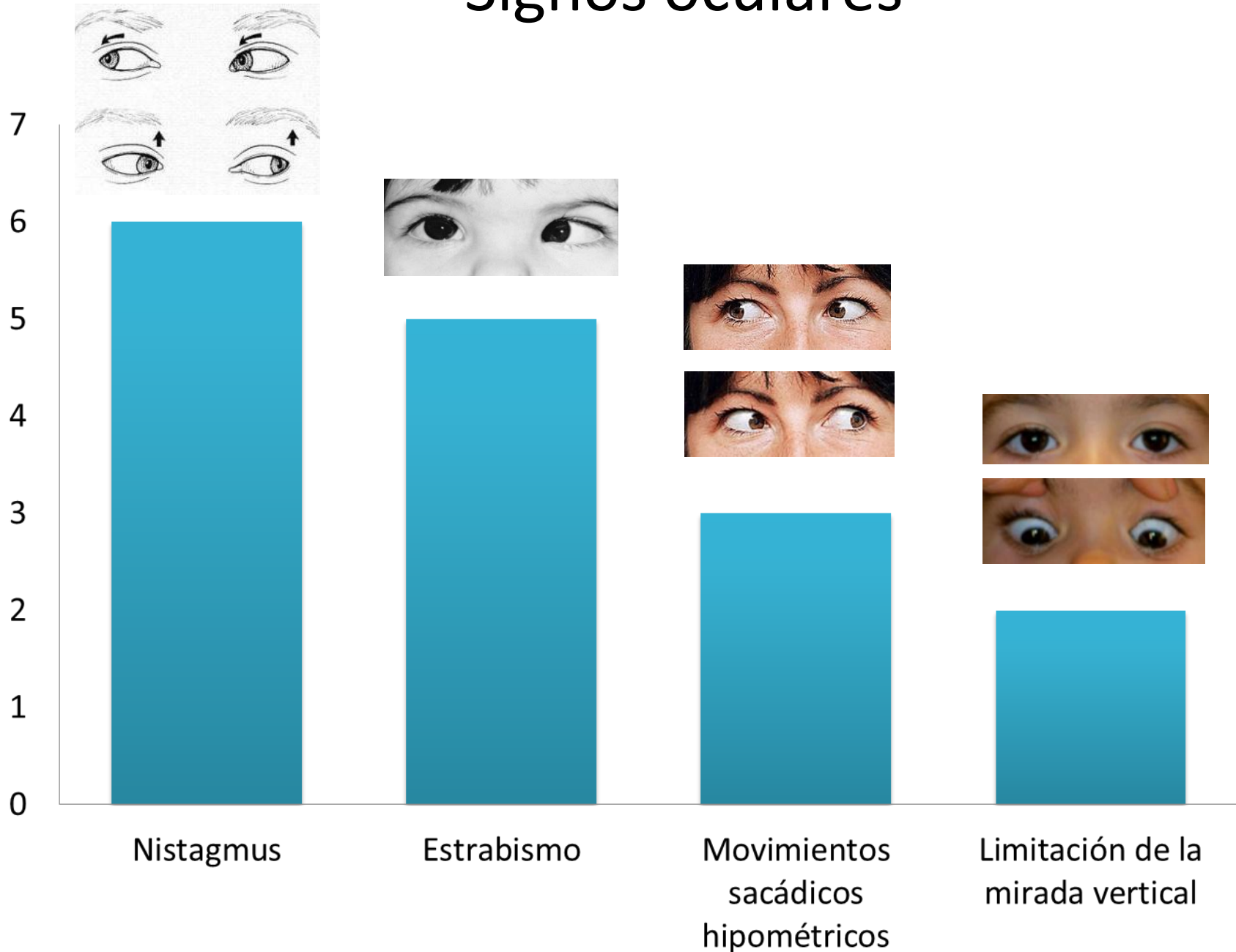
RM:
adelgazamiento de nervios
ópticos y sus extensiones



Atrofia óptica



Signos oculares

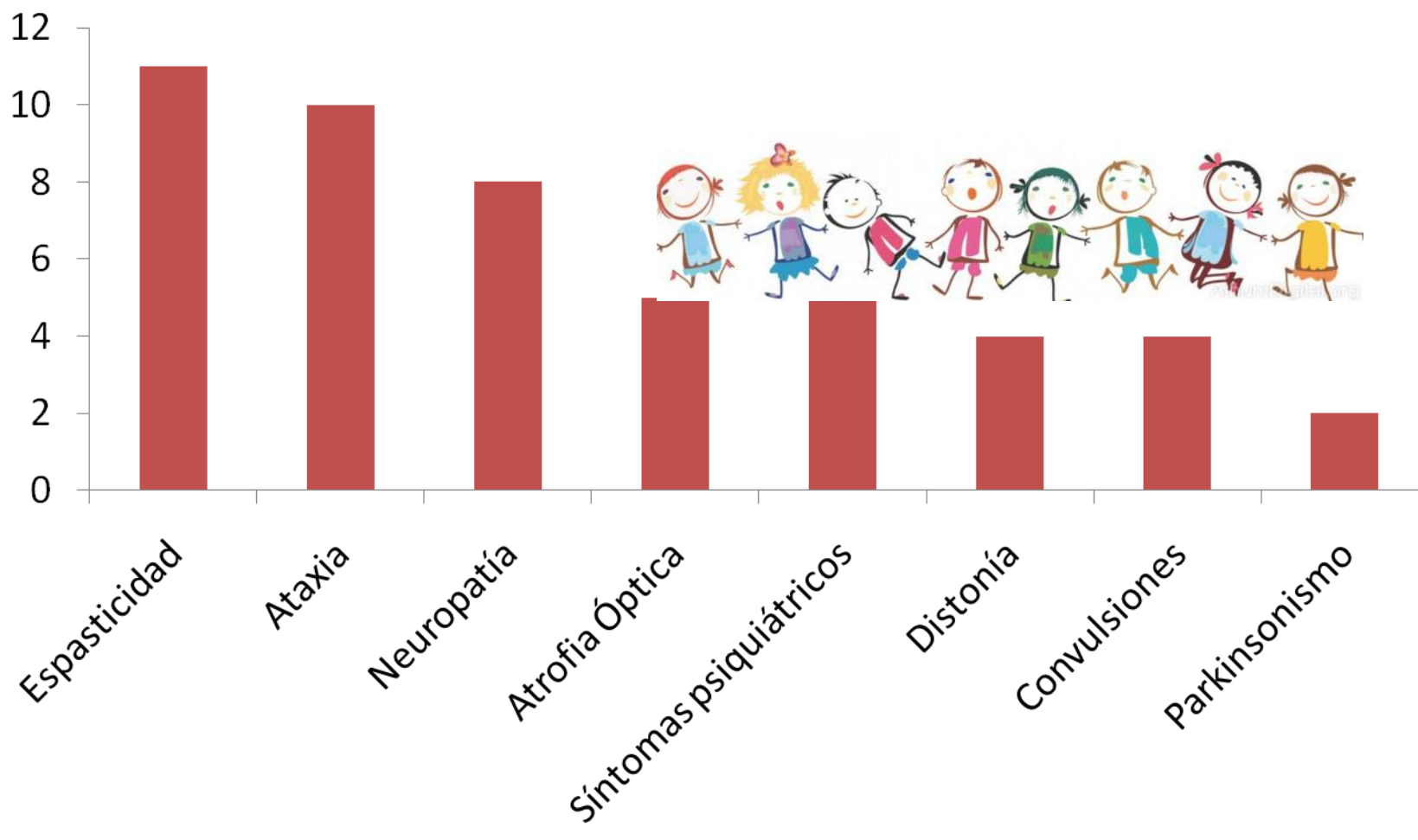


Distonía

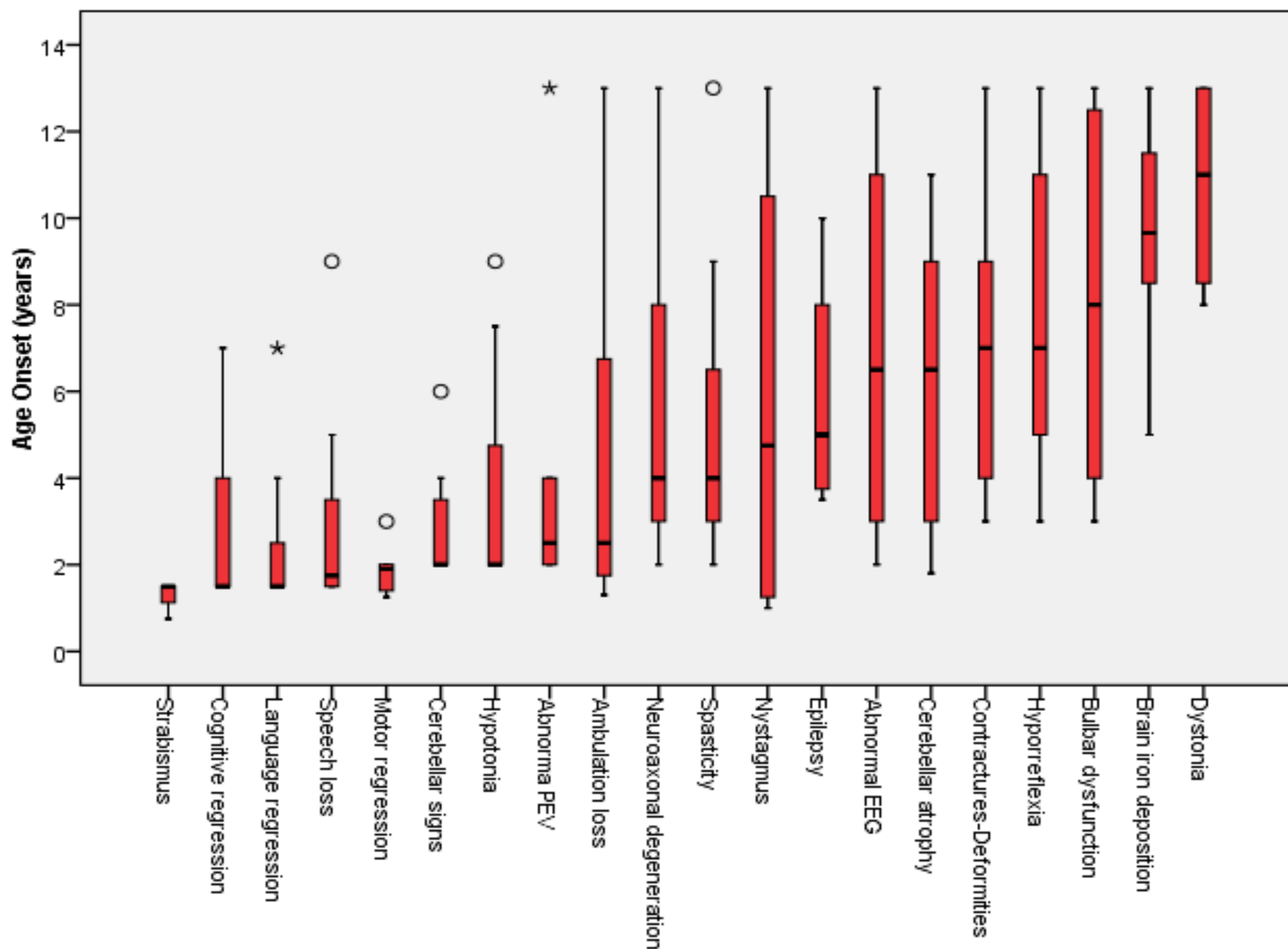
Trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas que causan movimientos repetitivos de torsión o posturas anormales.



PLAN: Prevalencia de signos y síntomas



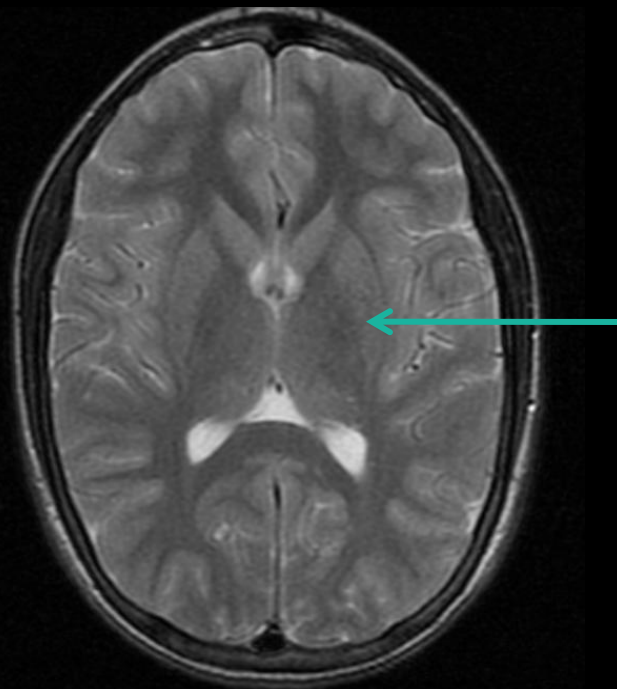
Age onset of the main signs and symptoms of PLA2G6-Associated Neurodegeneration



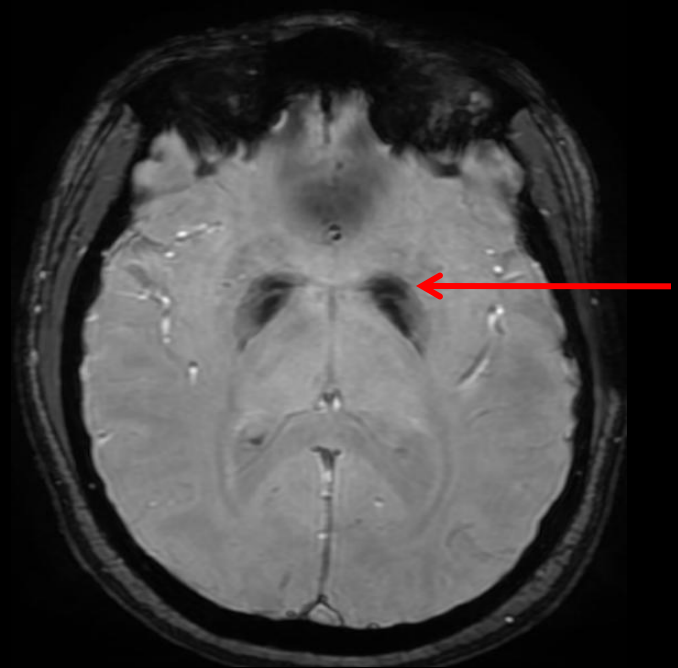
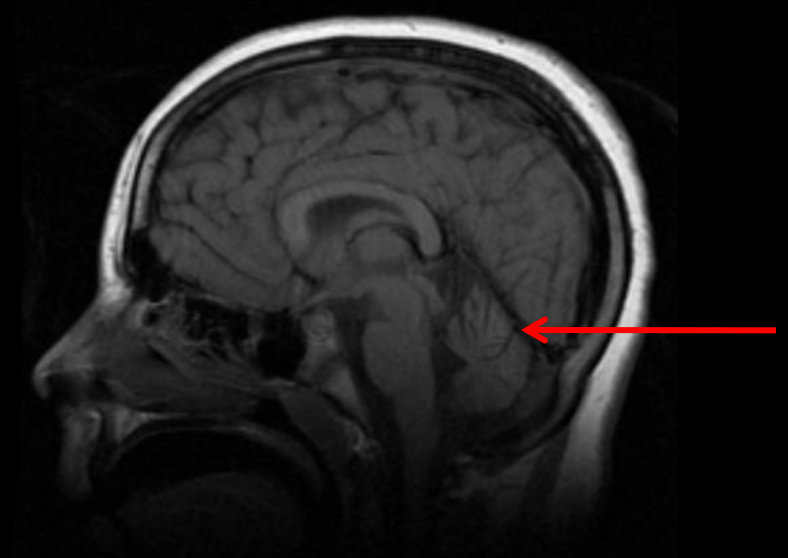
Objetivos

- PLAN entre las ENACH.
- Describir la fisiopatogenia.
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- **Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.**
- Comentar los tratamientos disponibles.
Investigaciones en curso.

RM normal



RM en PLAN



PLAN: hallazgos en la RM

Atrofia
cerebelosa

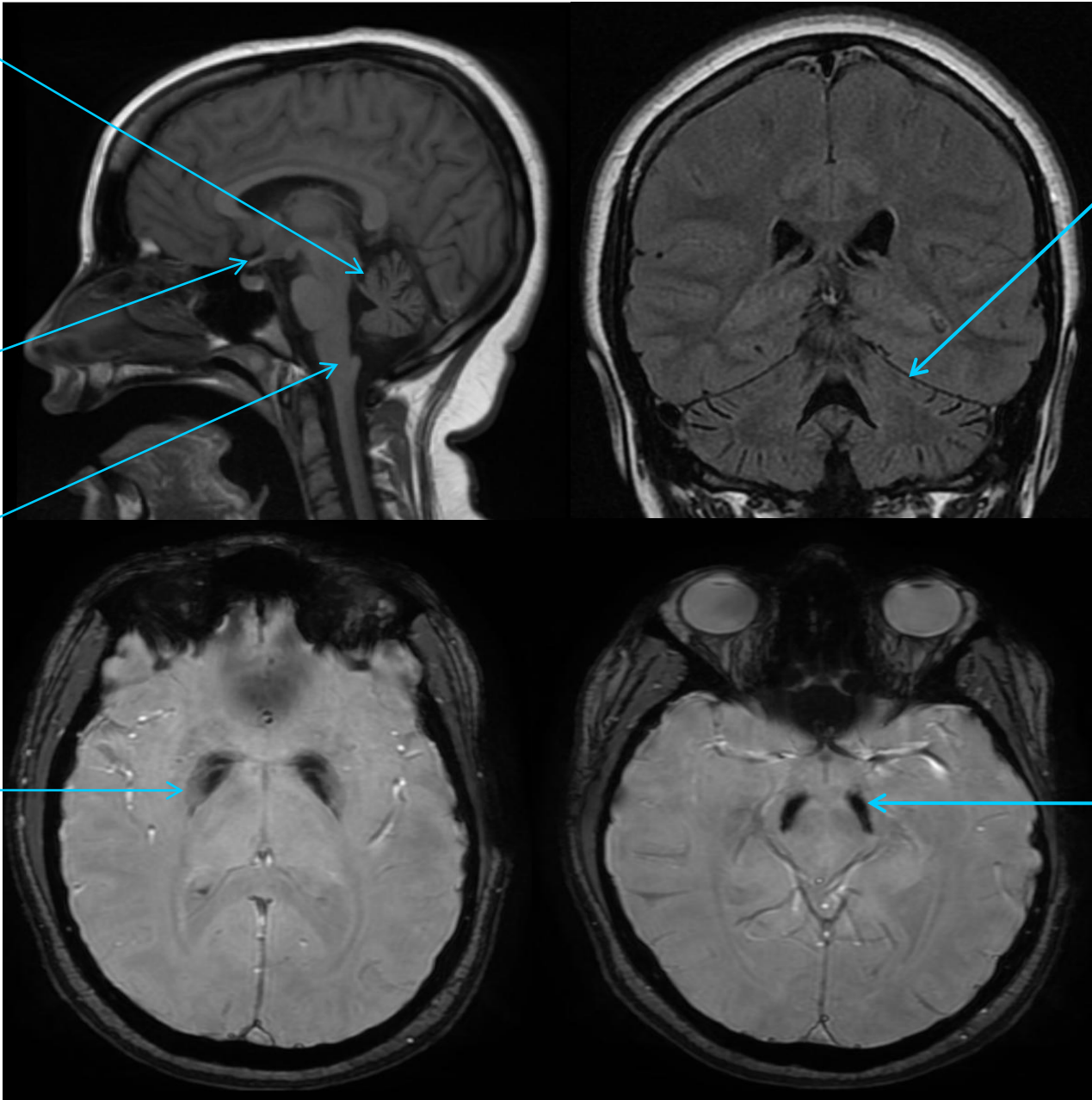
Hipoplasia
vías ópticas

Hipertrofia
clava/atrofia
protuberancia

Depósitos de
hierro en GP

Gliosis
cerebelosa

Depósitos de
hierro en SN

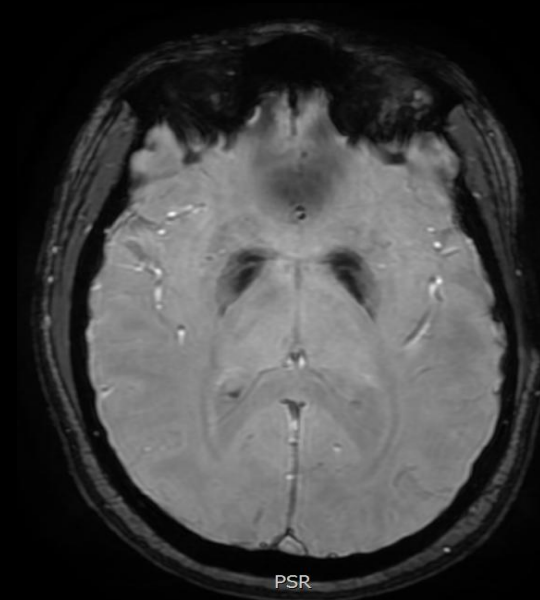
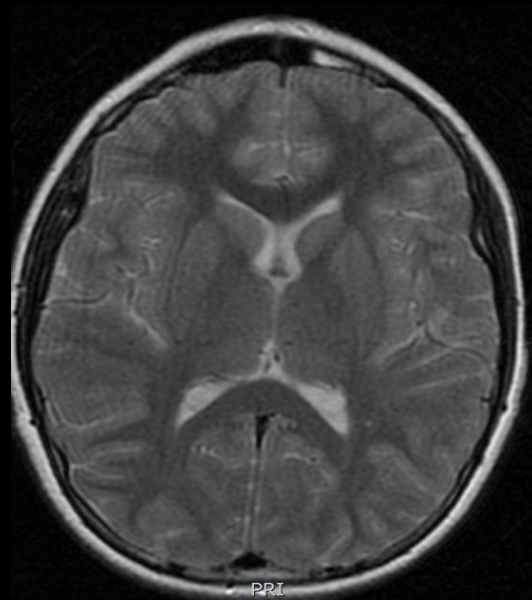
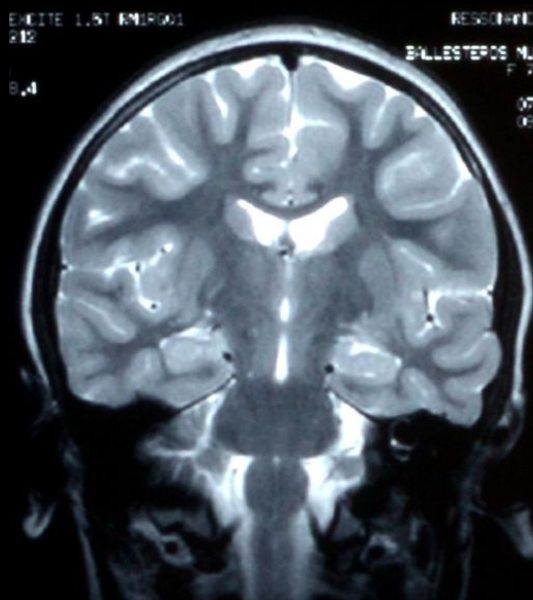
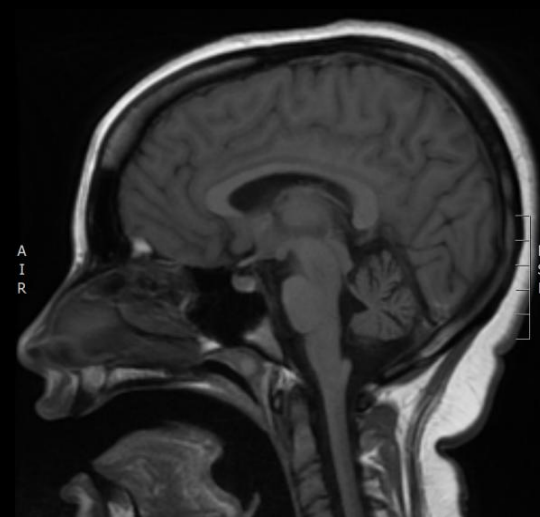
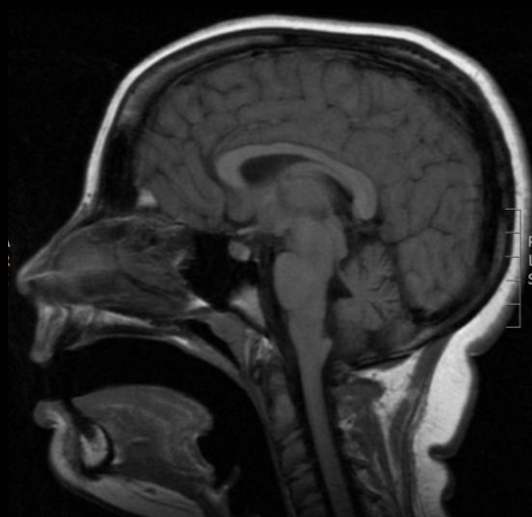
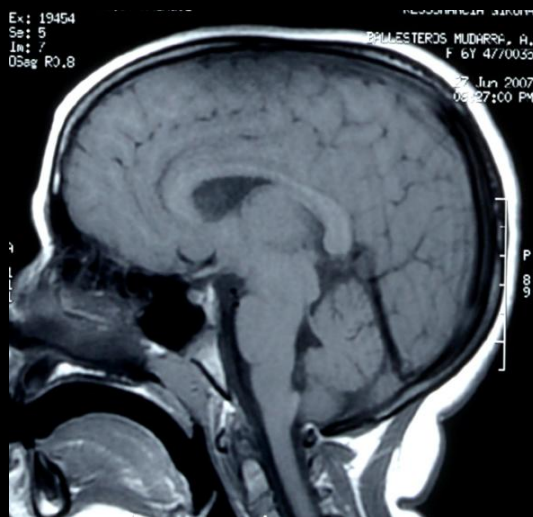


Normal

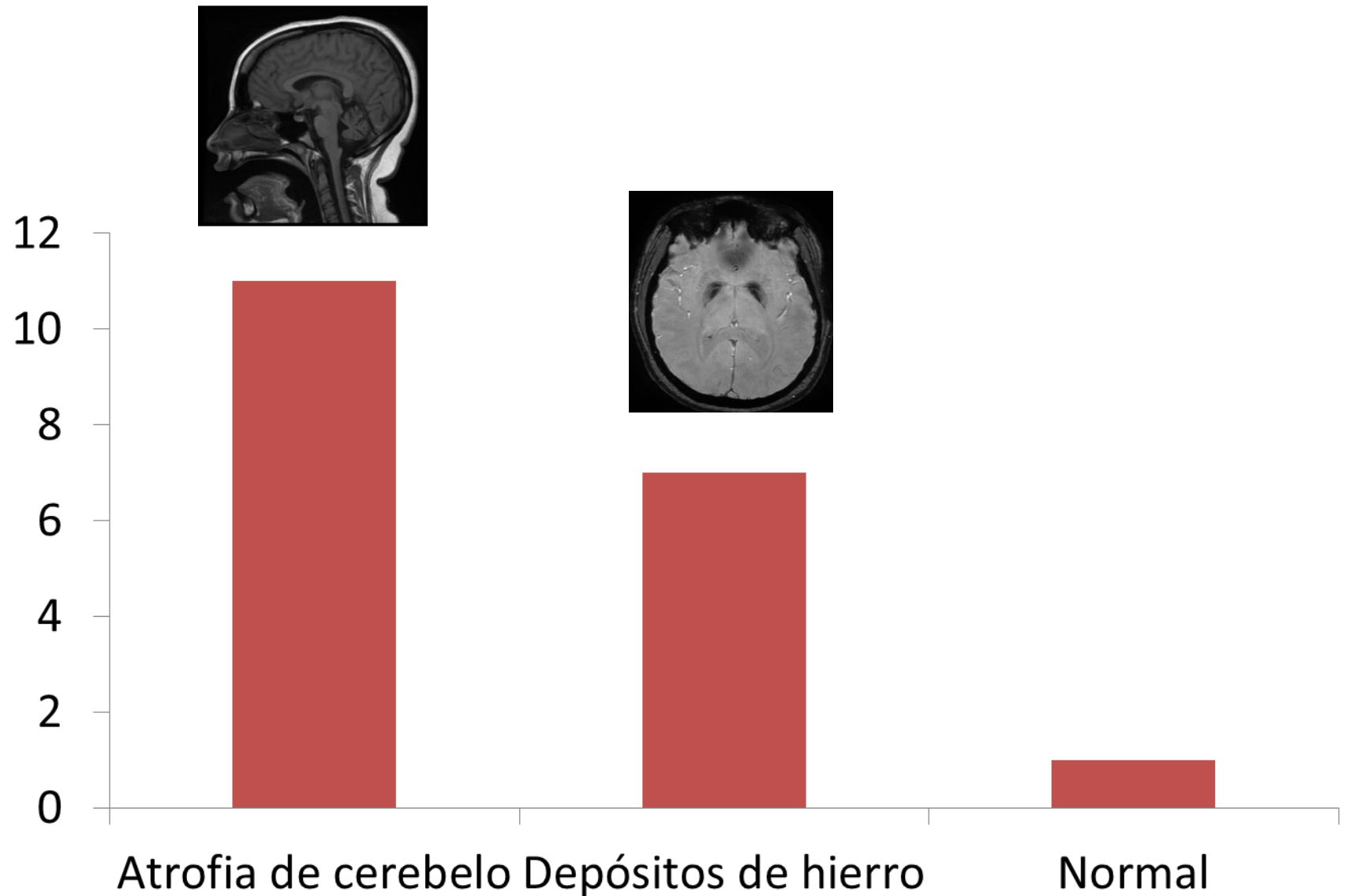
Atrofia de cerebello

Depósitos de hierro

7 años



Hallazgos en RM





Diagnóstico

Sospecha clínica
(signos y síntomas)



RM de cerebro
(hallazgos + refuerzan la sospecha)



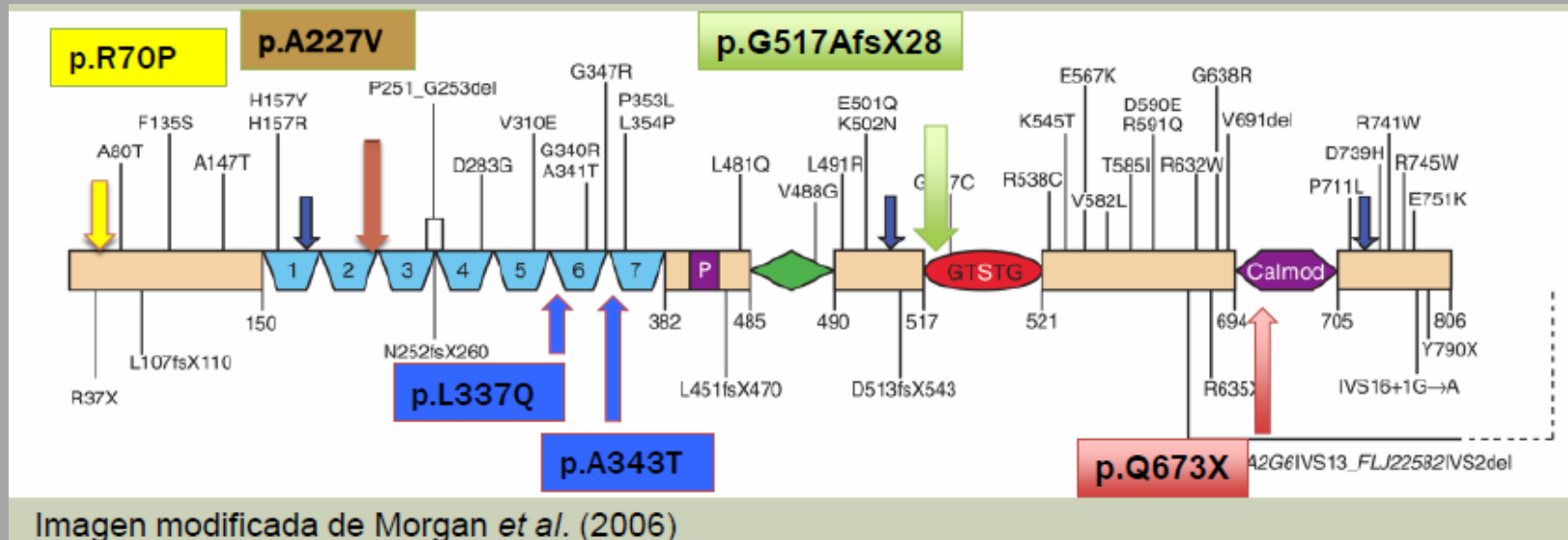
Estudios genéticos
(muestra de sangre obtenida por punción venosa)



Mutación *PLA2G6*
se solicita muestra de sangre de padres y hermanos para
establecer el estado de portador

PLA2G6

CALCIUM INDEPENDENT GROUP VI PHOSPHOLIPASE A2



Confirmación genética permite:

- Identificar la enfermedad
- Establecer un pronóstico
- Evitar la realización de más pruebas invasivas
- Incorporarse en futuros ensayos clínicos
- Ofrecer un consejo genético a las familias para evitar que vuelvan a repetirse nuevos casos.

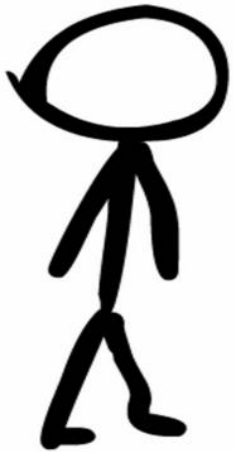


Objetivos

- PLAN entre las ENACH.
- Describir la fisiopatogenia.
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.
- **Comentar los tratamientos disponibles.**
Investigaciones en curso.

Tratamiento

- Los tratamientos disponibles son **sintomáticos**.



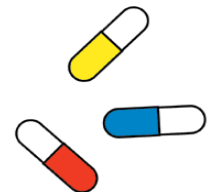
- El tratamiento es **individualizado**.

Cada paciente requiere de una evaluación cuidadosa para valorar qué tratamiento es de elección en un momento de su enfermedad.

- Hasta el momento, **no hay un tratamiento específico de la enfermedad**. El avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos han conducido a que se investiguen nuevos tratamientos.

Tratamientos dirigidos a mejorar los síntomas

Tratamiento farmacológico de la **espasticidad**
(benzodiazepinas, baclofeno, toxina botulínica)



Tratamiento con **baclofeno vía oral o intratecal**, si la espasticidad/distonía es significativa.

Toxina botulínica, para la espasticidad y distonías focales



Estimulación cerebral con electrodos profundos (DBS), en casos seleccionados.

Tratamiento psiquiátrico

Usualmente requerido para formas de inicio tardío, que cursan con síntomas neuropsiquiátricos.

Tratamiento farmacológico para las **convulsiones**.

Dolor

**Retracciones-
Deformidades**

Distonía y
espasticidad.
Ortesis.
Tenotomías.

**Prevenir
complicaciones**

**Complicaciones
respiratorias**

Manejo de
secreciones

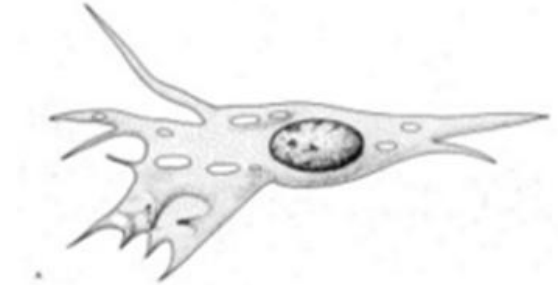
Disfagia

RGE

Fracturas
Prevenir la
osteopenia

Investigación

Se crean modelos animales con la mutación para investigar el mecanismo de la enfermedad



Investigación



Ratones con mutación *PLA2G6* presentan esferoides axonales.

Degeneración de la membrana mitocondrial interna.

Loss of *PLA2G6* leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction

Kerri J. Kinghorn,^{1,2} Jorge Iván Castillo-Quan,^{1,2,3} Fernando Bartolome,² Plamena R. Angelova,² Li Li,^{1,2} Simon Pope,⁴ Helena M. Cochemé,^{1,3} Shabana Khan,¹ Shabnam Asghari,³ Kailash P. Bhatia,² John Hardy,² Andrey Y. Abramov² and Linda Partridge^{1,3}



Mutación *PLA2G6*



Alteración mitocondrial y aumento de peroxidación de lípidos y ROS



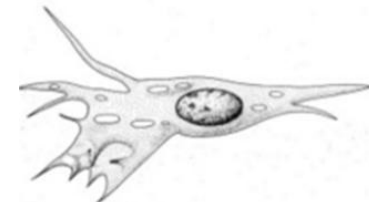
Ácidos grasos poliinsaturados deuterados (D-PUFAs)

Inhiben peroxidación de lípidos

Rescata parcialmente anomalías motoras



Restaura el potencial de la membrana mitocondrial



Gracias a todas las familias por su gran y cálida colaboración



Gracias a los colegas que participan



B. Pérez-Dueñas
M. Serrano
A. Decio
M. O'Callaghan
A. Nascimento
D. Cuadras
L. Martorell



C. Espinós
V. Lupo
C. Tello



M.J. Martí



S. Aguilera
I. Gastón



L. González
Gutiérrez-Solana



R. Camino



M. Madruga
P. Mir



M. Tomás Vila



M. Pujol

Financiación:



**Gracias a todas las familias por
su gran y cálida colaboración**



Gracias a los colegas que participan



A todos por su atención!