



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**)

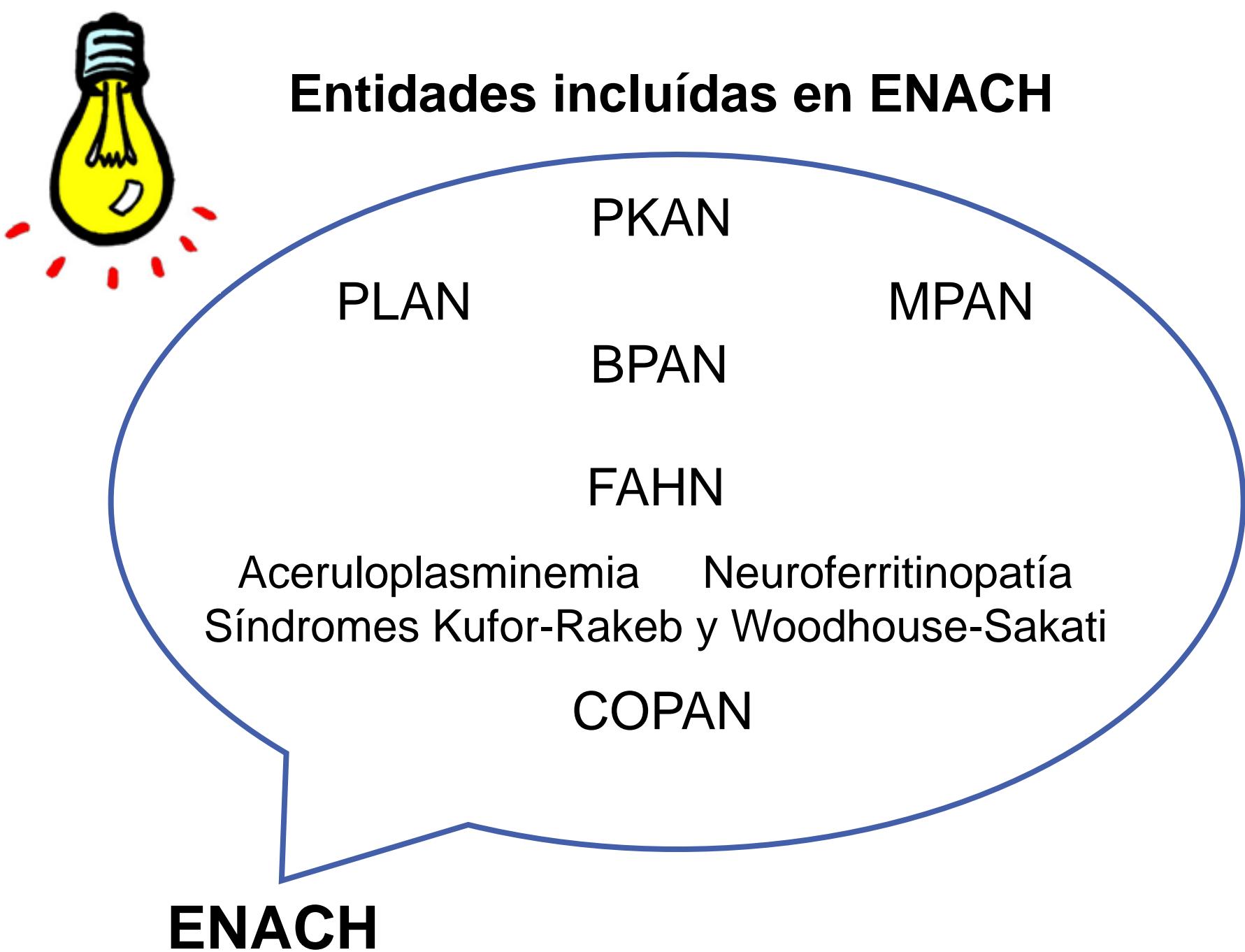
Neuroferritinopathy

Aceruloplasminemia

Kufor-Rakeb syndrome

Woodhouse-Sakati syndrome

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





Entidades incluídas en ENACH

PLAN

PKAN

MPAN

BPAN

FAHN

Aceruloplasminemia Neuroferritinopatía
Síndromes Kufor-Rakeb y Woodhouse-Sakati

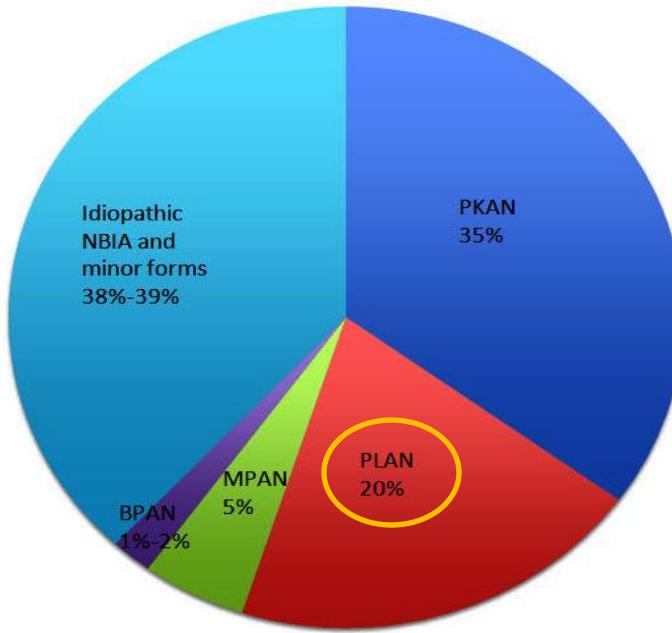
COPAN

ENACH

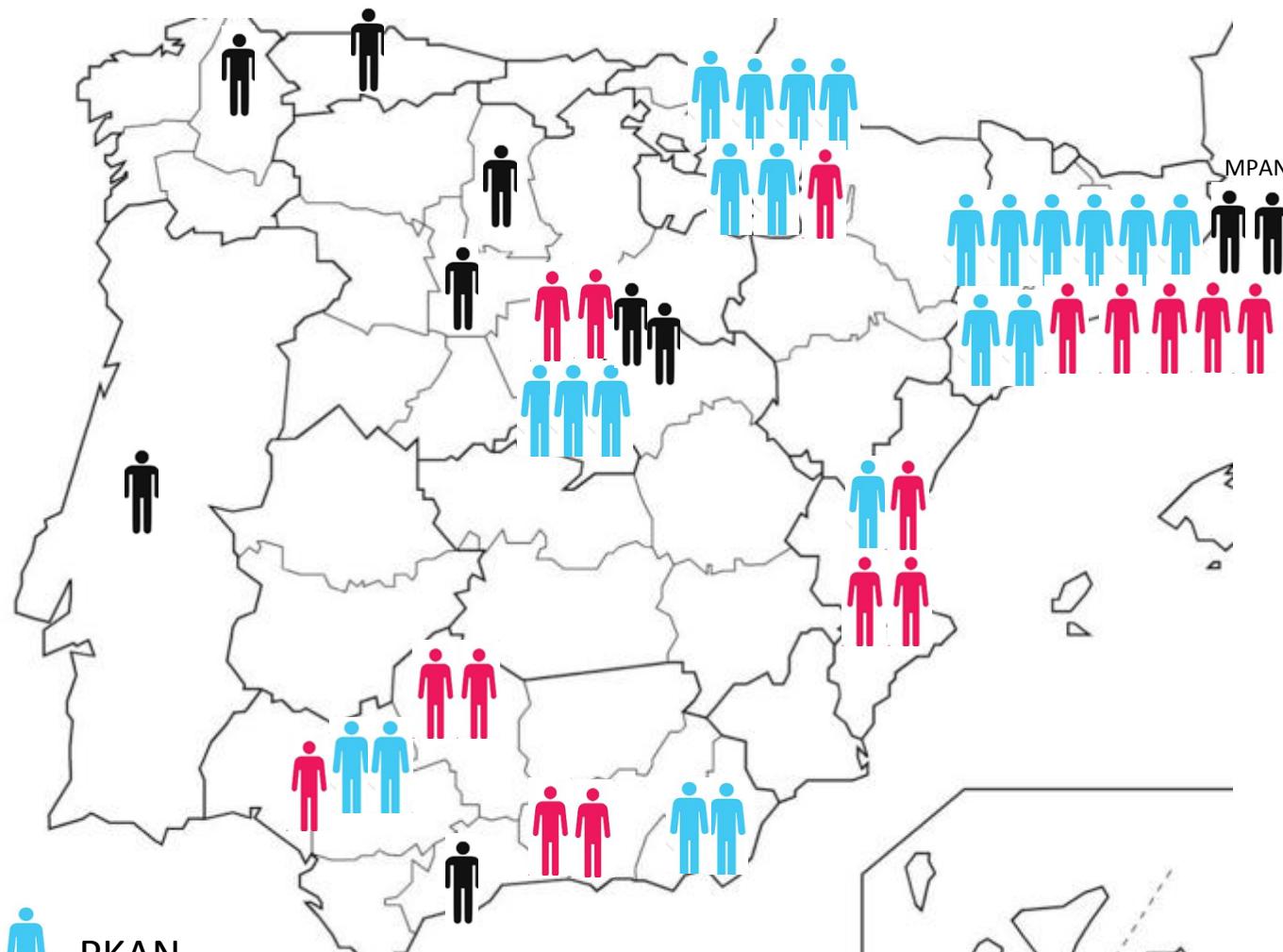
PLAN (*PLA2G6*-Associated Neurodegeneration)

PLAN=Neurodegeneración Asociada a la Fosfolipasa A2G6

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



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

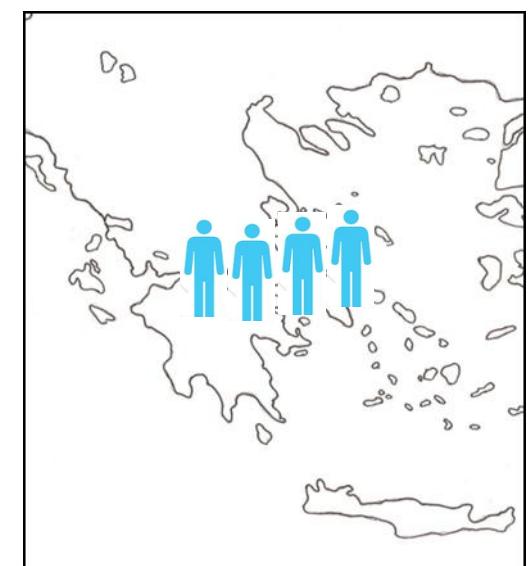


PKAN

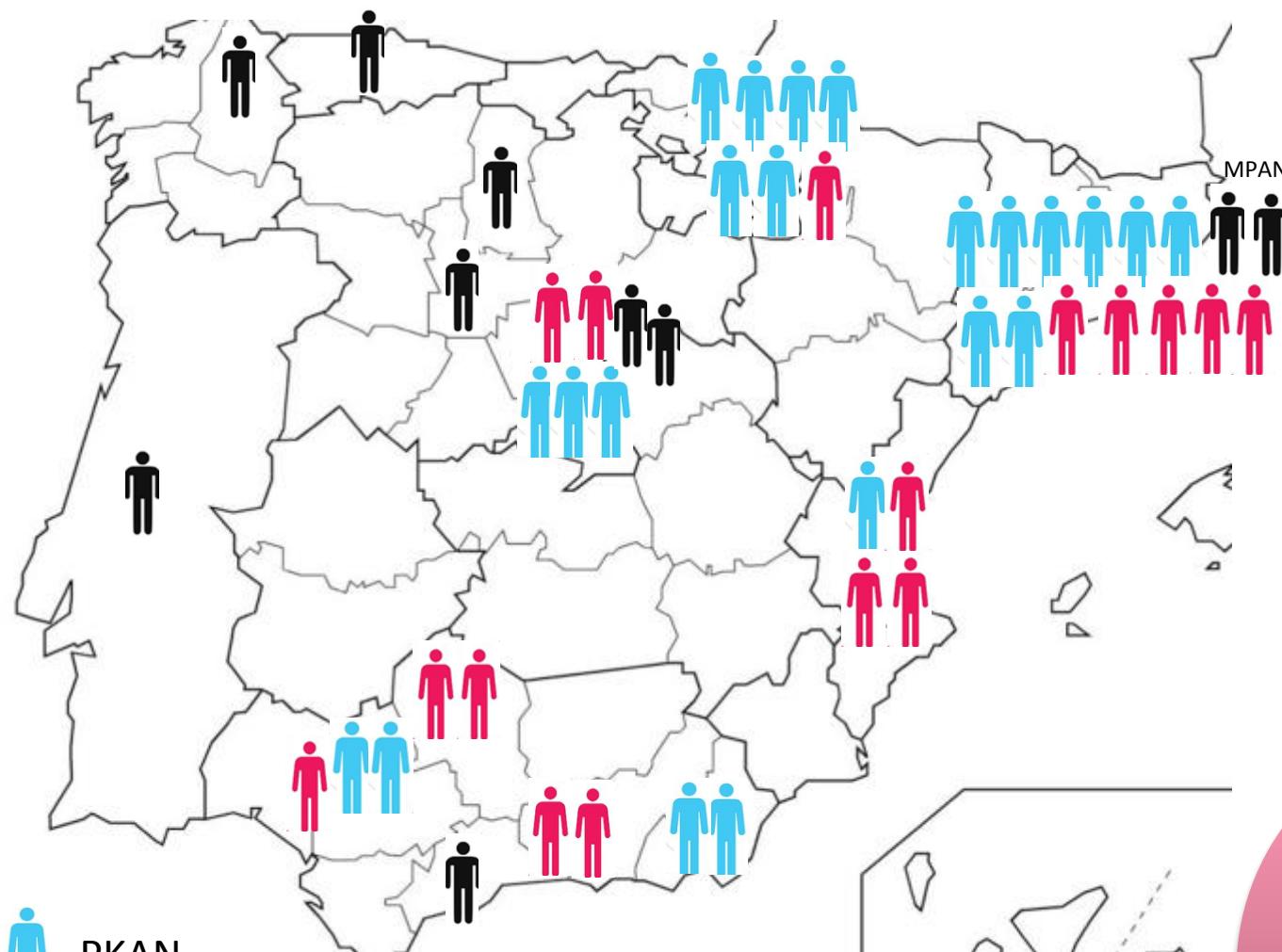
PLAN

otras ENACH

Greece-Athens



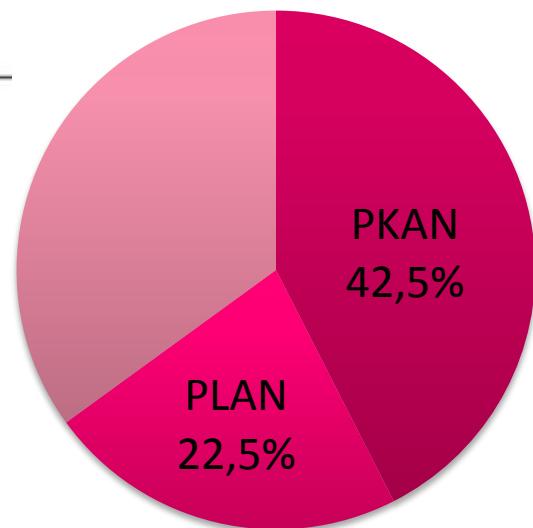
ENACH



PKAN

PLAN

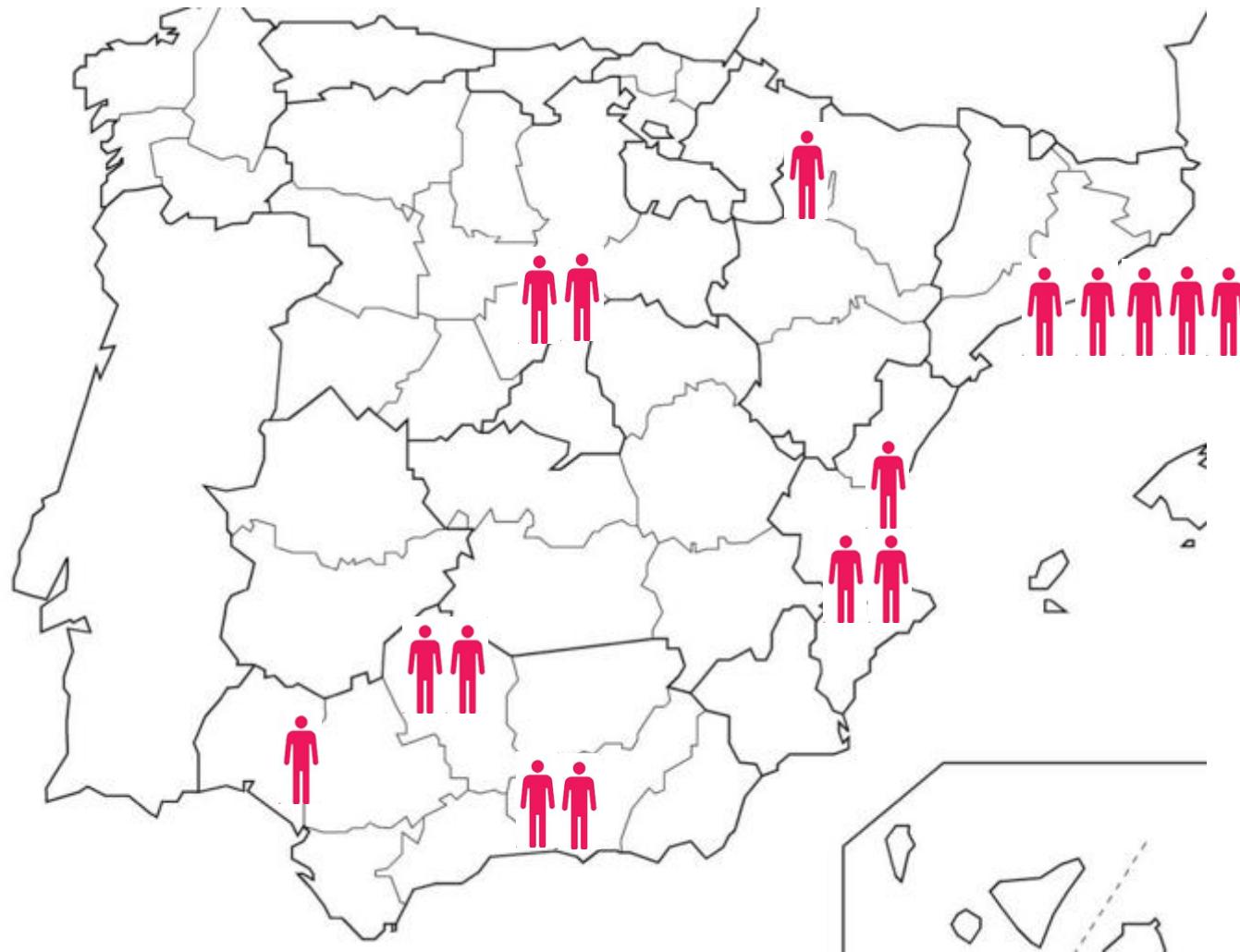
otras ENACH



PLAN

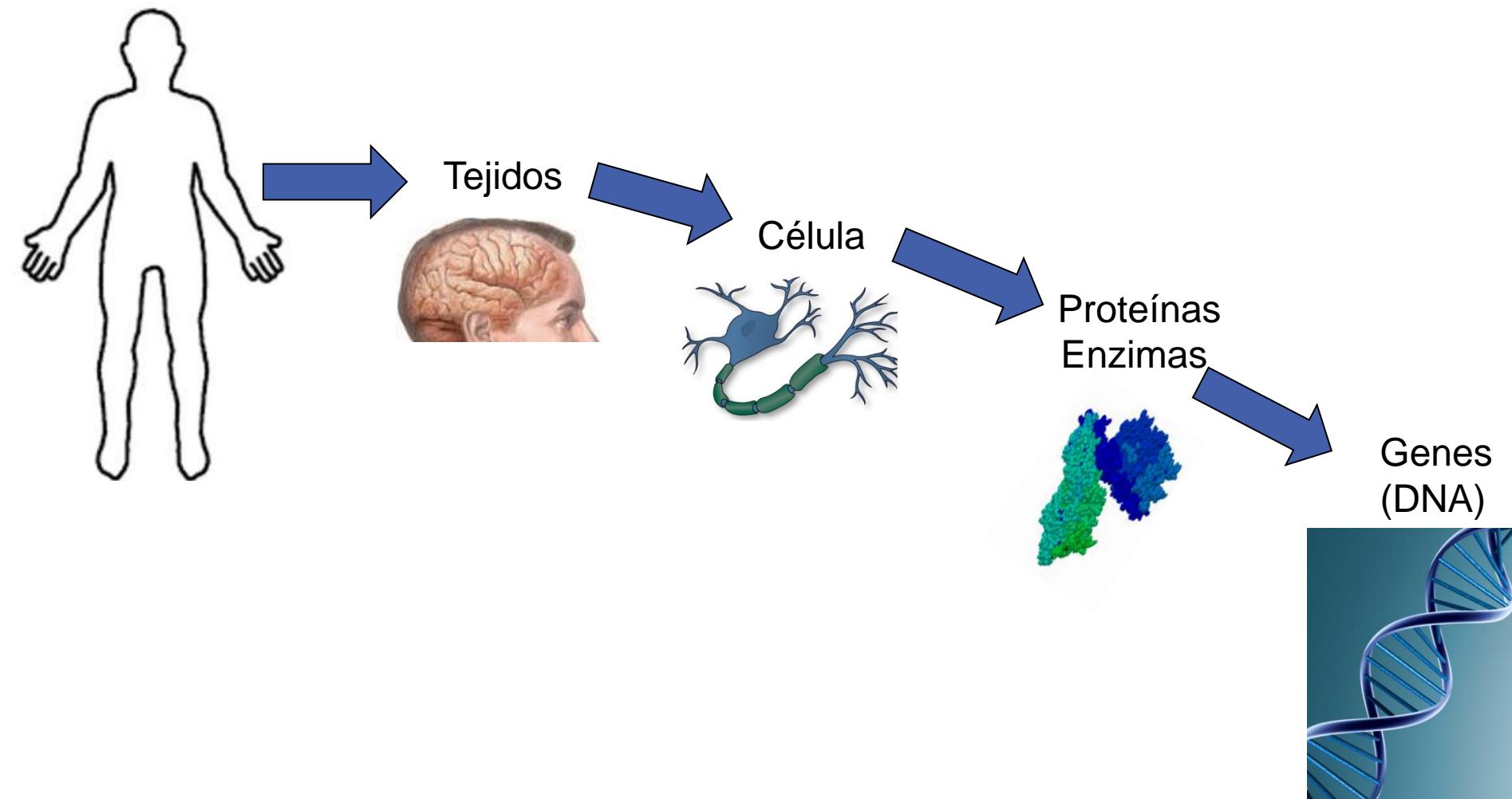


n=16



Objetivos

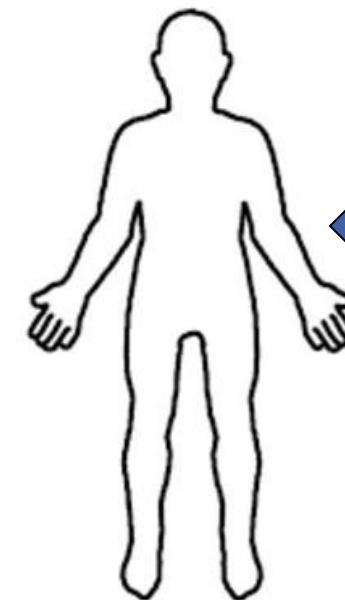
- PLAN entre las ENACH.
- Describir la fisiopatogenia.
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.
- Comentar los tratamientos disponibles.
Investigaciones en curso.



Fisiopatogenia

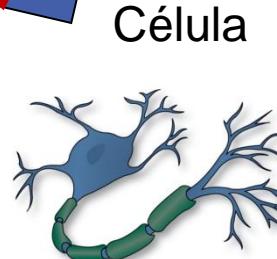
Deterioro
motor y cognitivo

Atrofia de cerebelo
Neuropatía
Depósitos de Hierro



Tejidos

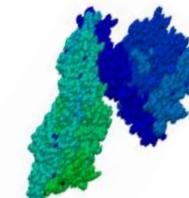
Alteración celular
(neuronal)



Célula

Proteína
defectuosa
(PLA2)

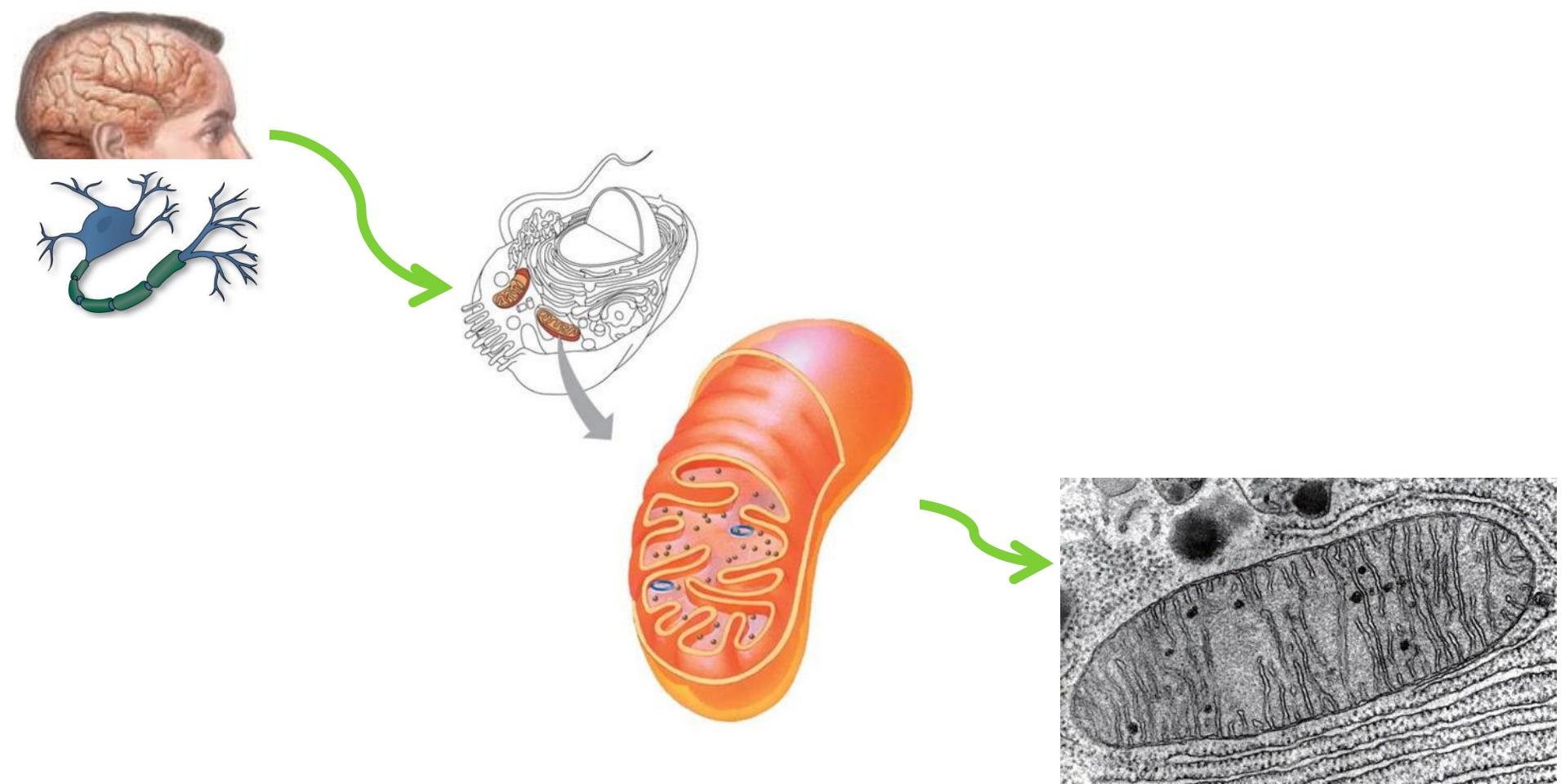
Proteínas
Enzimas



Mutación
(*PLA2G6*)

Genes
(DNA)





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

Esencial para el mantenimiento y reparación celular

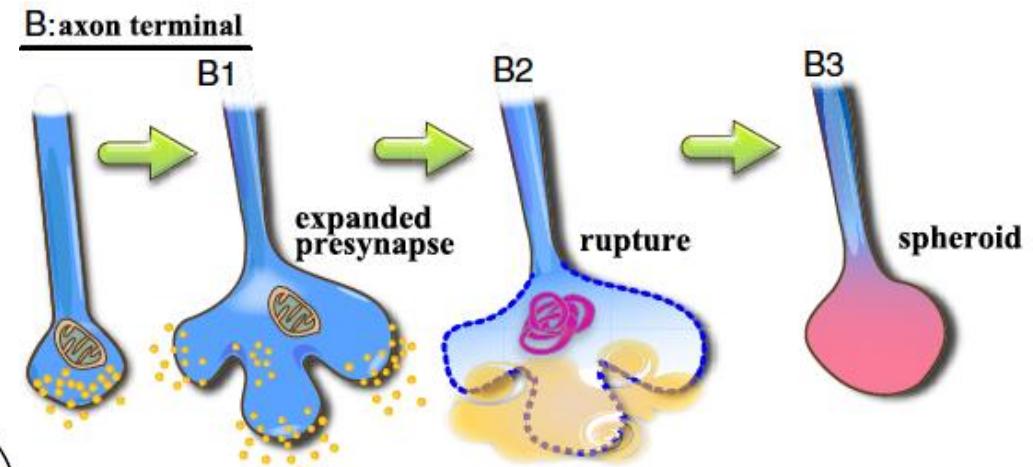
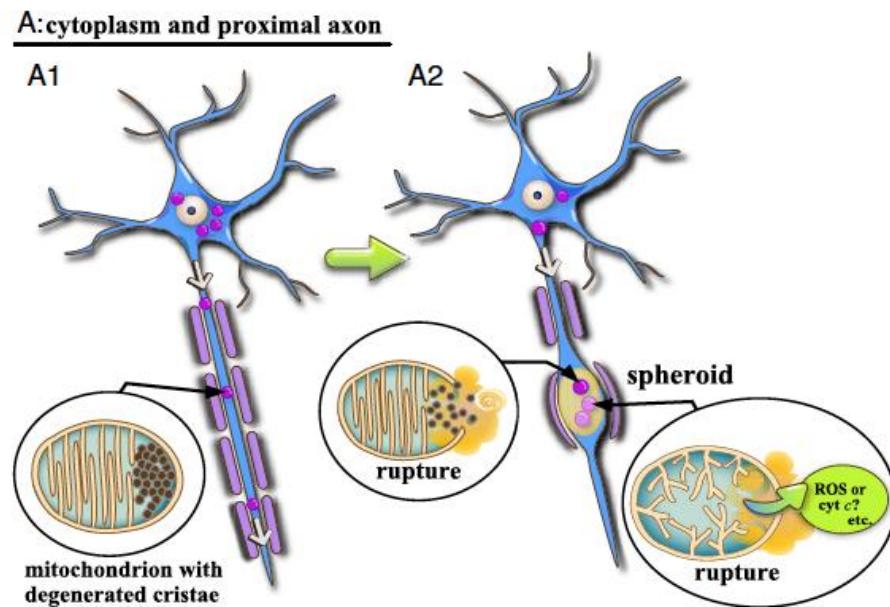
Mutación en el gen *PLA2G6* impediría la reparación normal de las membrana mitocondrial



AXÓN

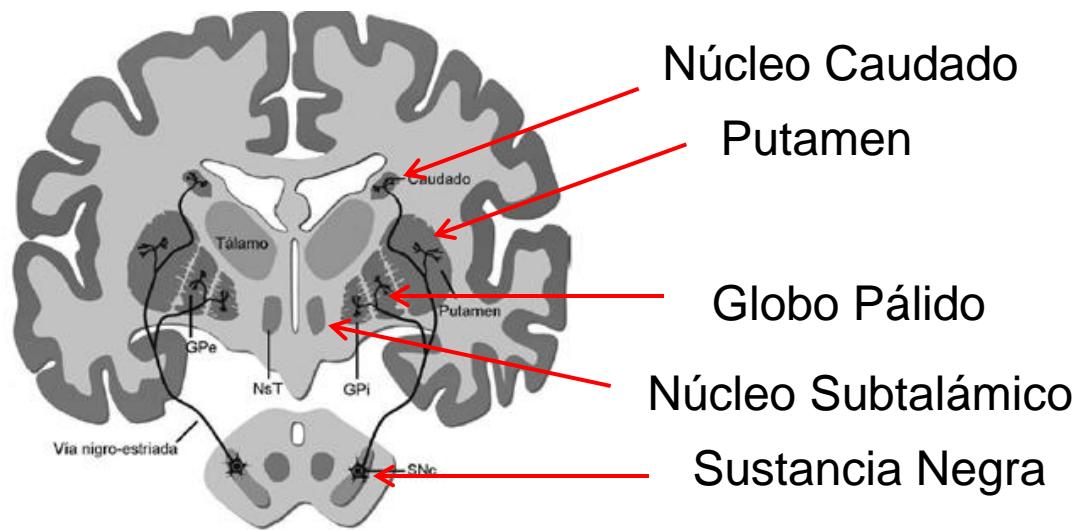
DEGENERACIÓN

ESFEROIDE



Hierro...

El acúmulo de hierro se encuentra en ganglios basales



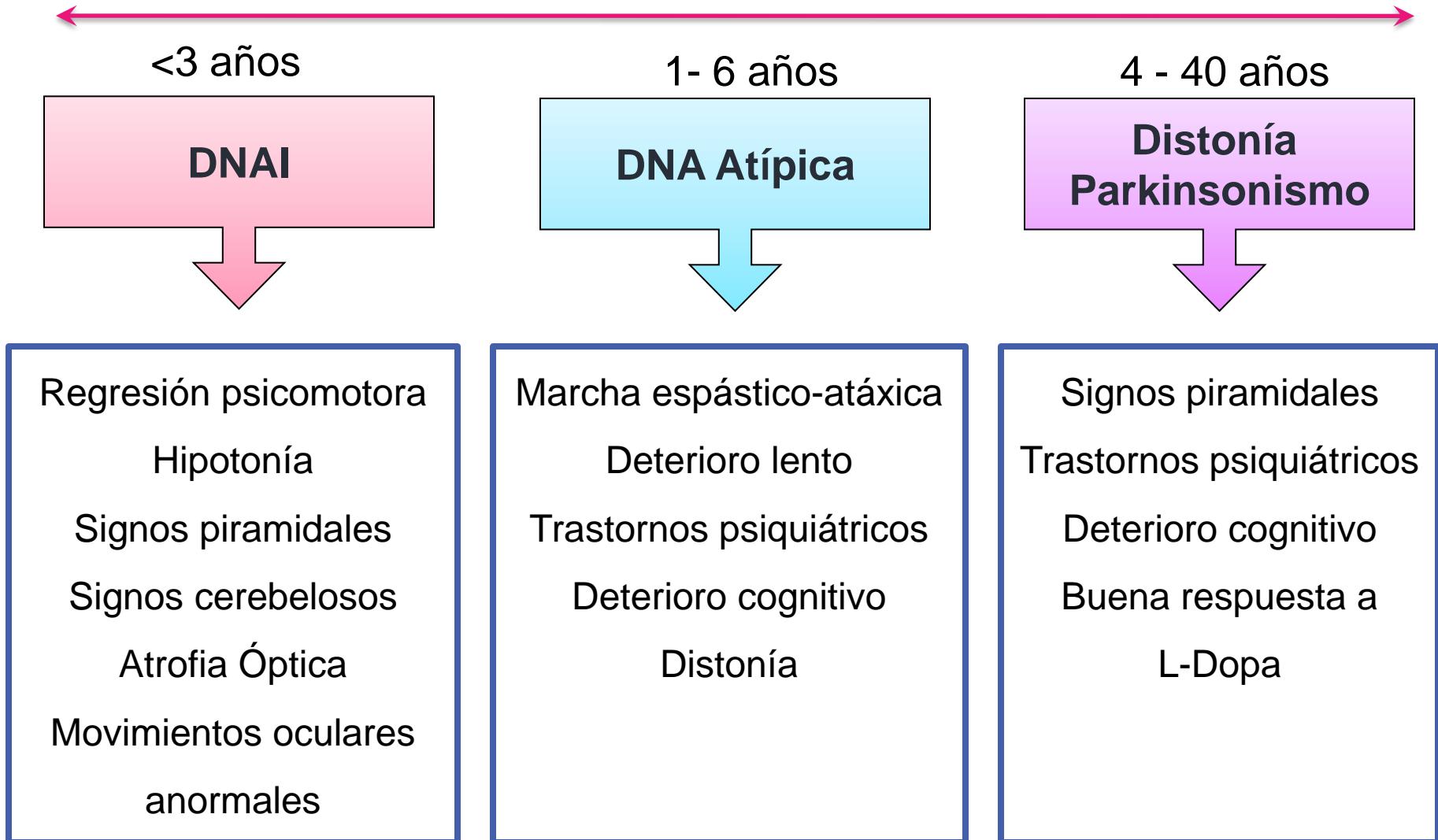
No está claro si el aumento de contenido de hierro cerebral es

- causa de la neurodegeneración
- un evento secundario en la cascada fisiopatológica
- un marcador inespecífico de neurodegeneración

Objetivos

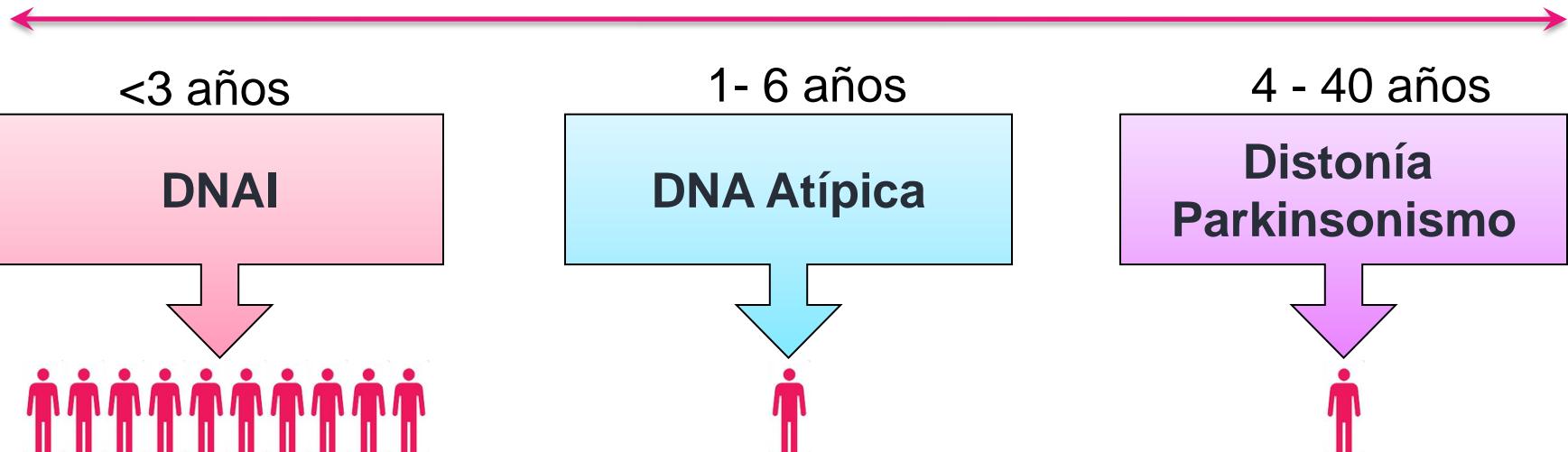
- PLAN entre las ENACH.
- Describir la fisiopatogenia.
- Definir signos, síntomas y formas de presentación.
- Diagnóstico. Describir los hallazgos en los exámenes complementarios.
- Comentar los tratamientos disponibles.
Investigaciones en curso.

PLAN= Neurodegeneración asociada a Fosfolipasa A2G6



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



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)

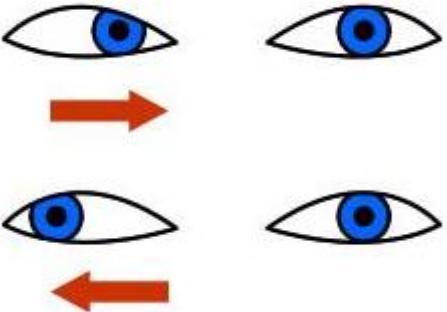
Edad inicio: 4 años

Tartamudeo-Disartria

Distonía MF

RM normal

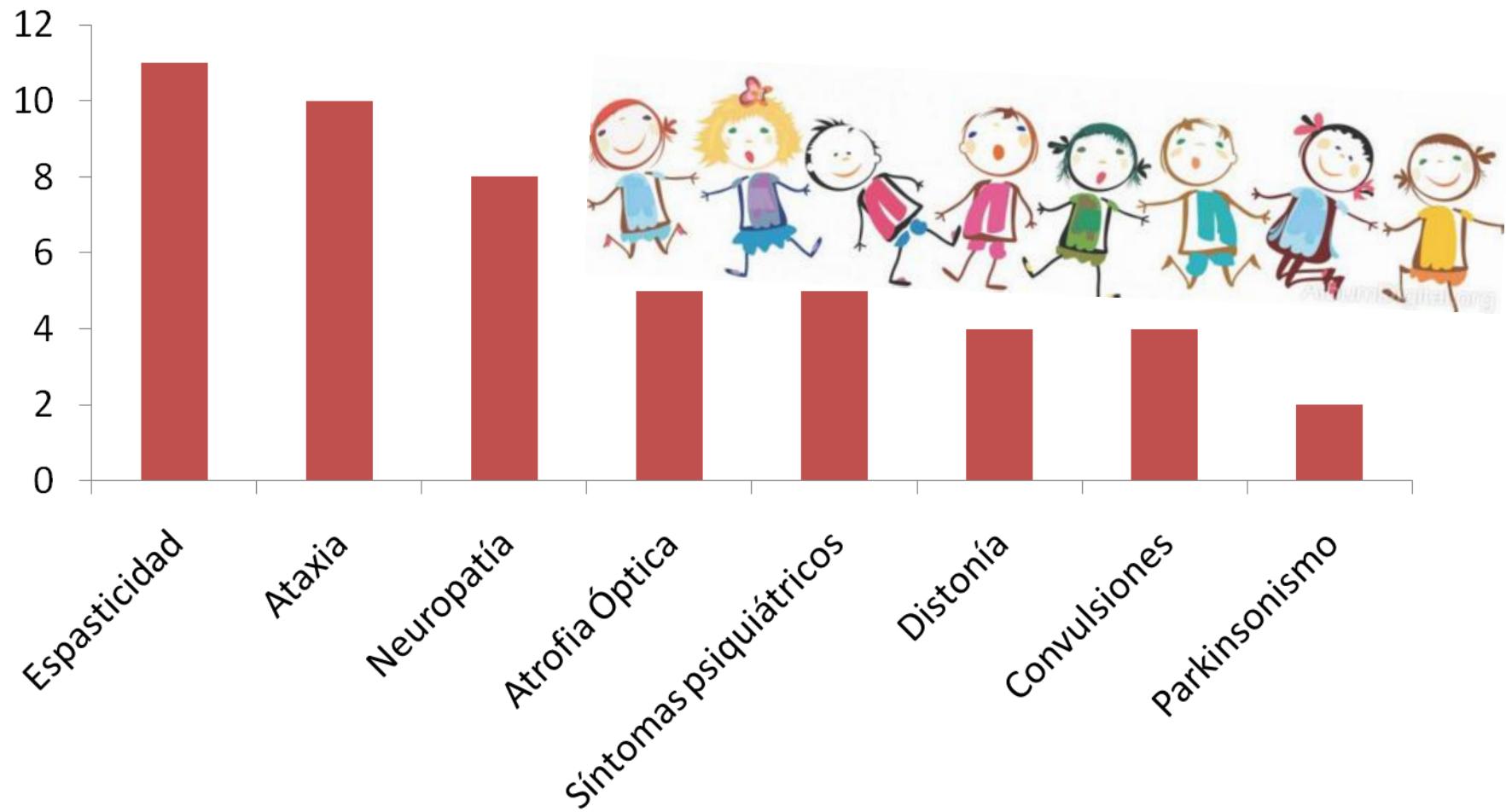
Respuesta a L-Dopa +



PLAN

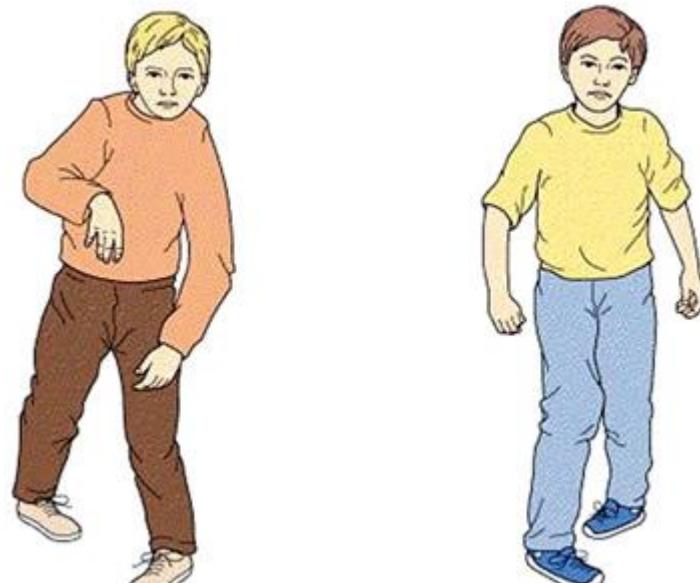


PLAN: Prevalencia de signos y síntomas

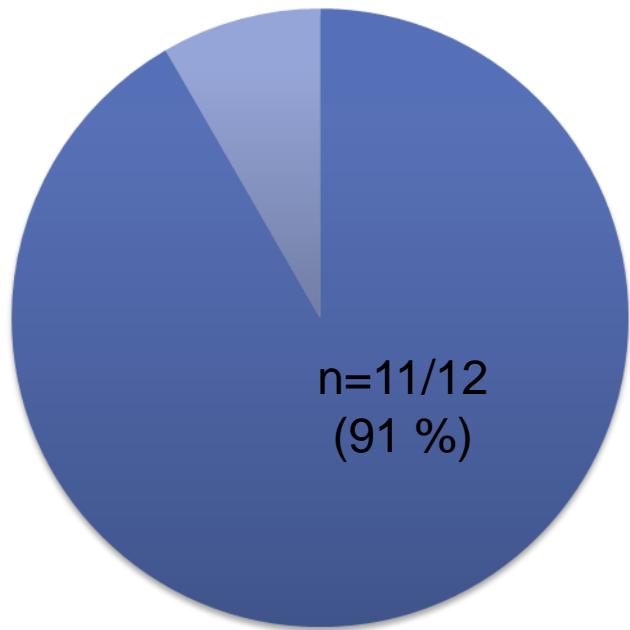


Espasticidad

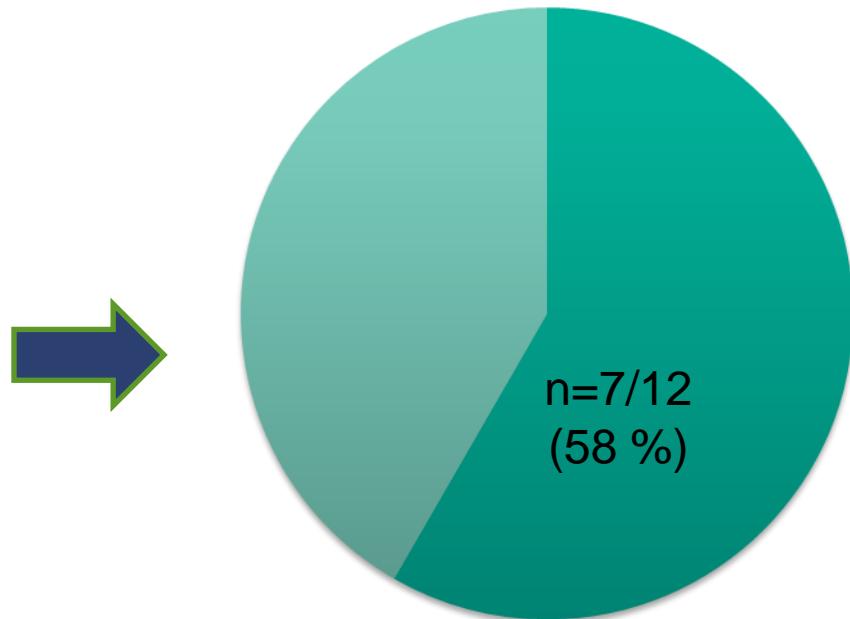
- Trastorno motor donde encontramos aumento del tono muscular.
- Suele acompañarse de debilidad y pérdida de la destreza del miembro comprometido.
- Puede deberse a un daño en diversos sitios del SNC.



Espasticidad



Contracturas



Ataxia

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

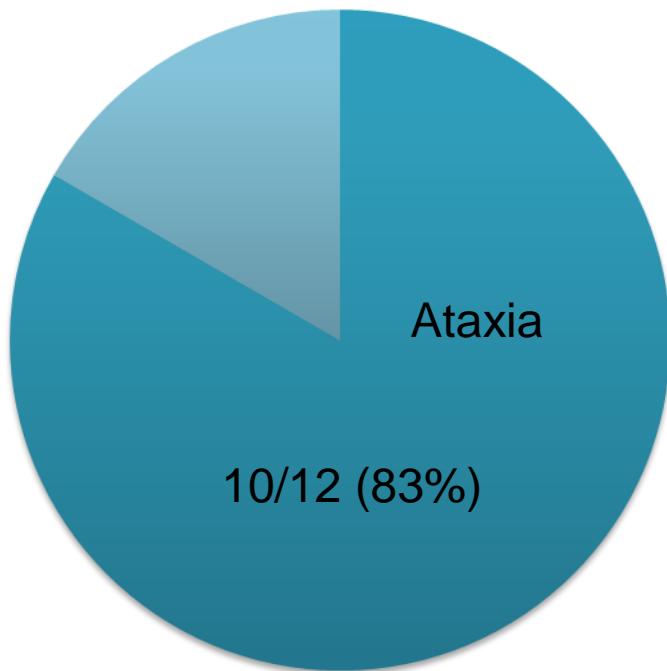


Cerebelo



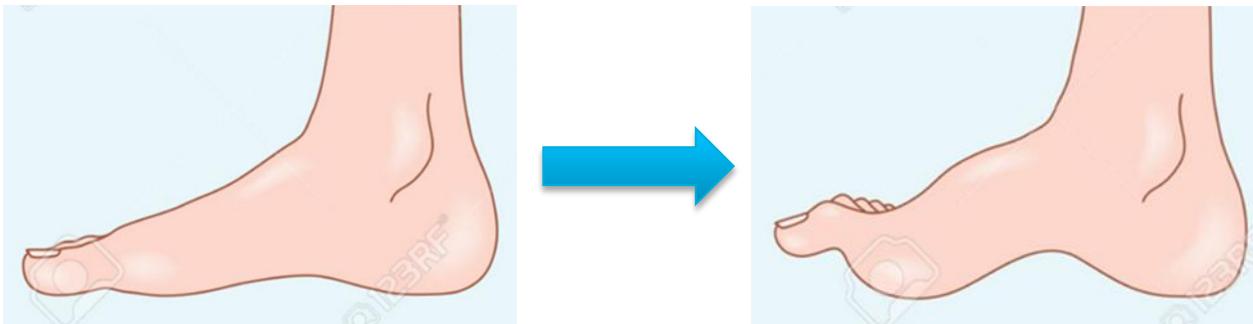
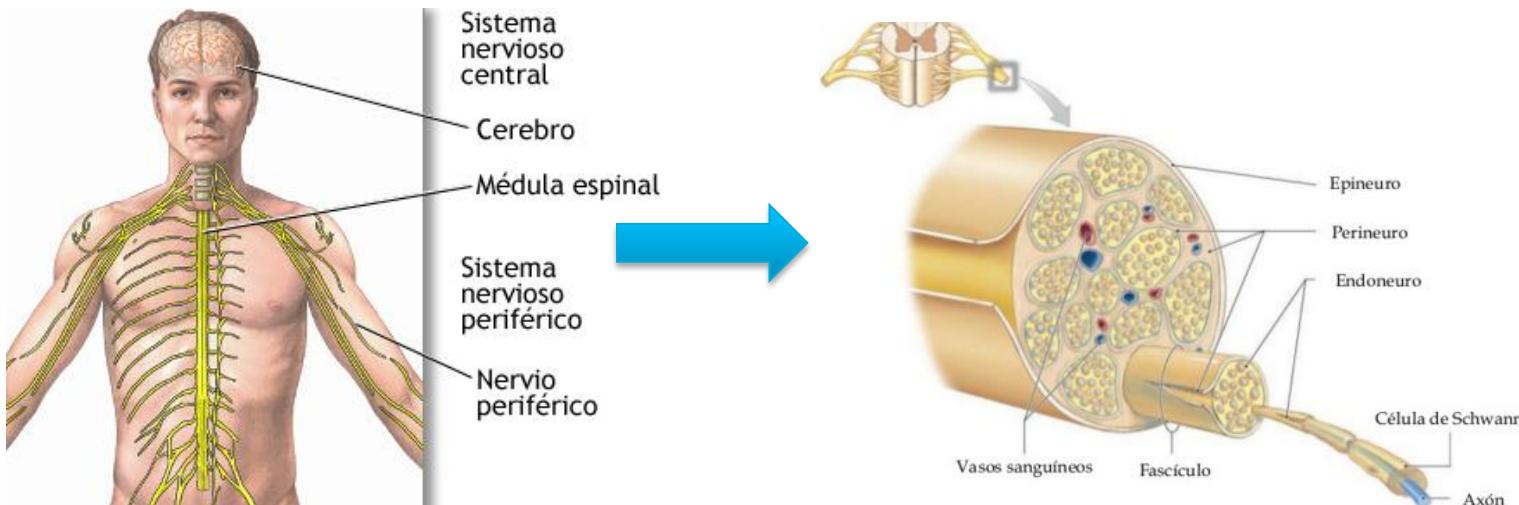
Ataxia

- 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

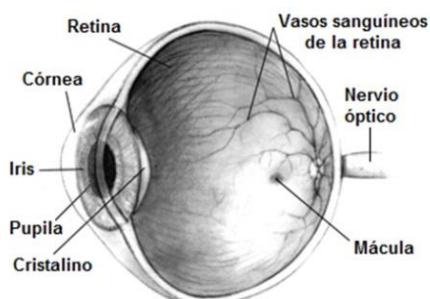
- Alteración en el funcionamiento de los nervios periféricos.
- Reflejos: disminuídos o ausentes. Disminución de la fuerza.



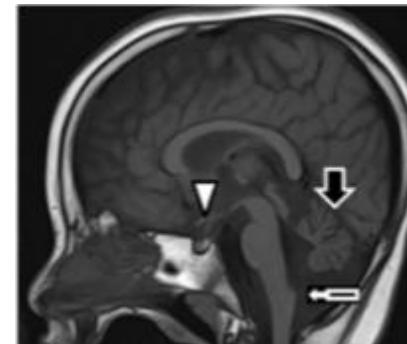
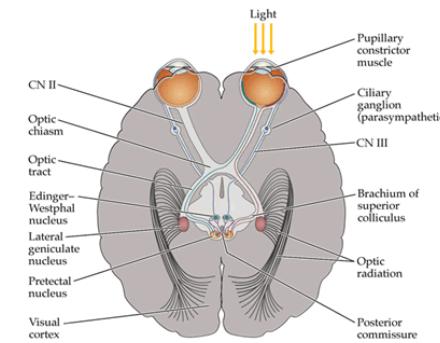
Atrofia óptica

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.

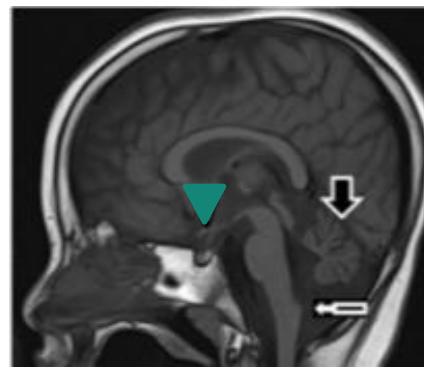
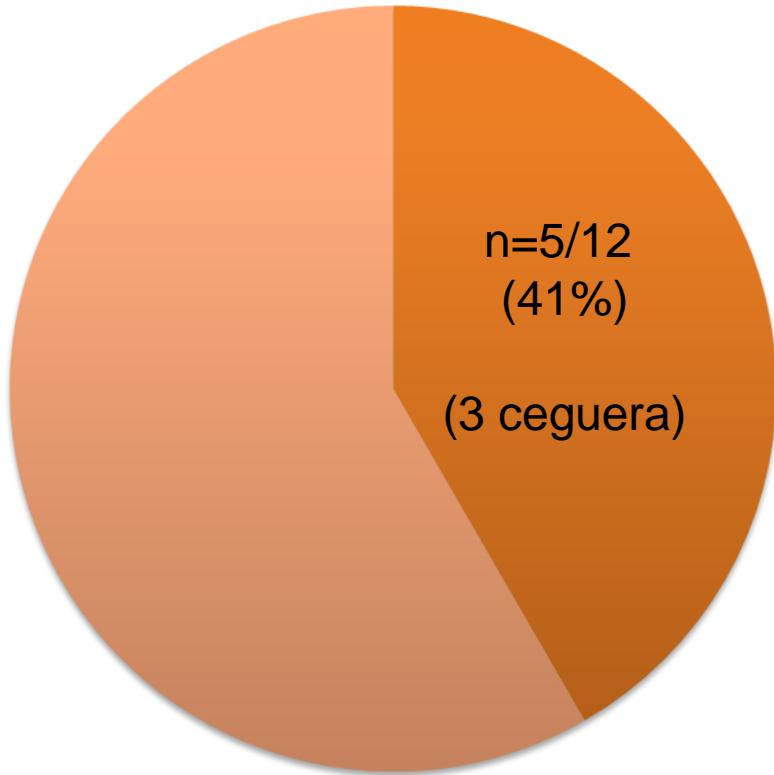
Fondo de ojo:
palidez del nervio óptico



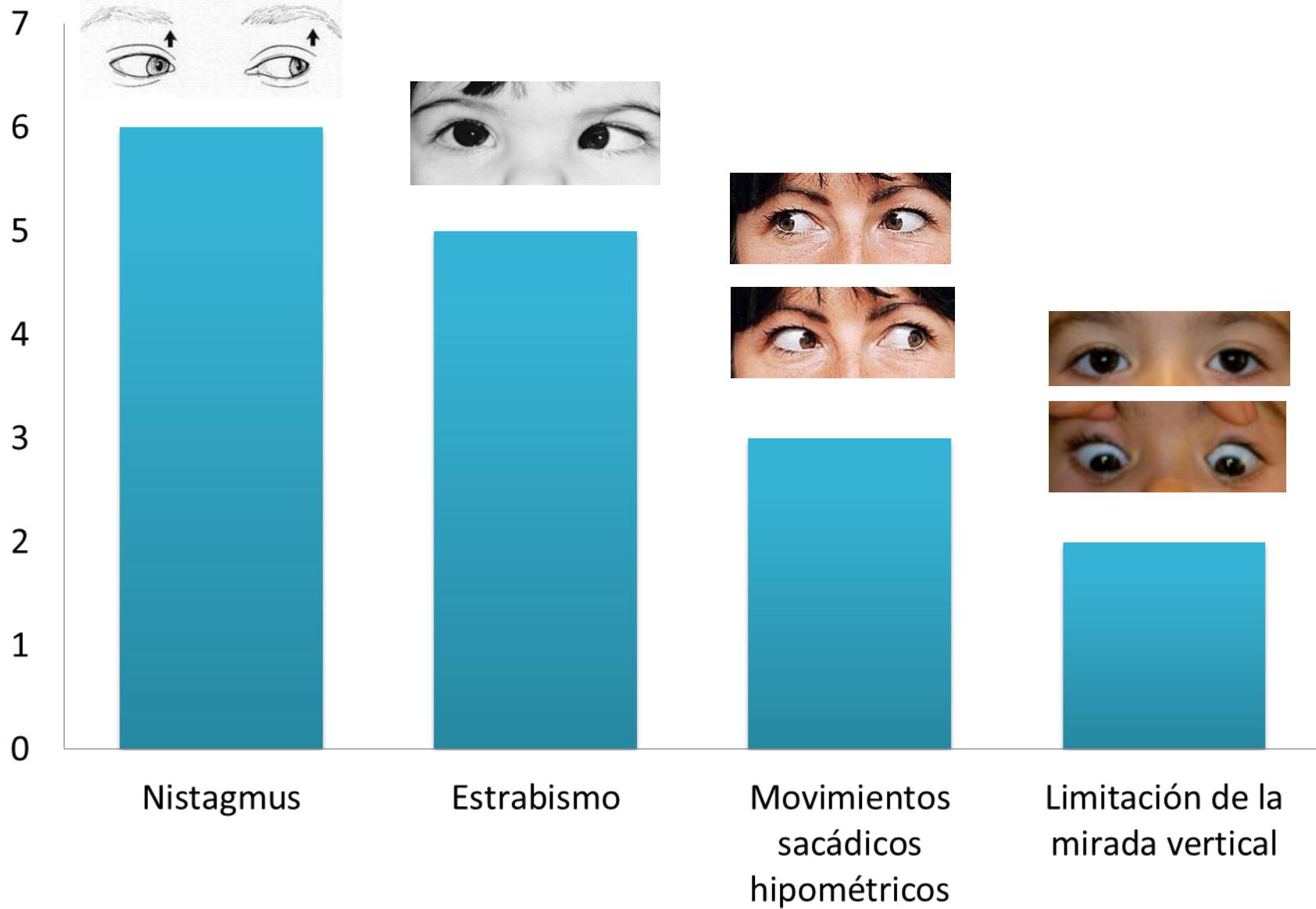
RM:
adelgazamiento de nervios
ópticos y sus extensiones



Atrofia óptica



Signos oculares

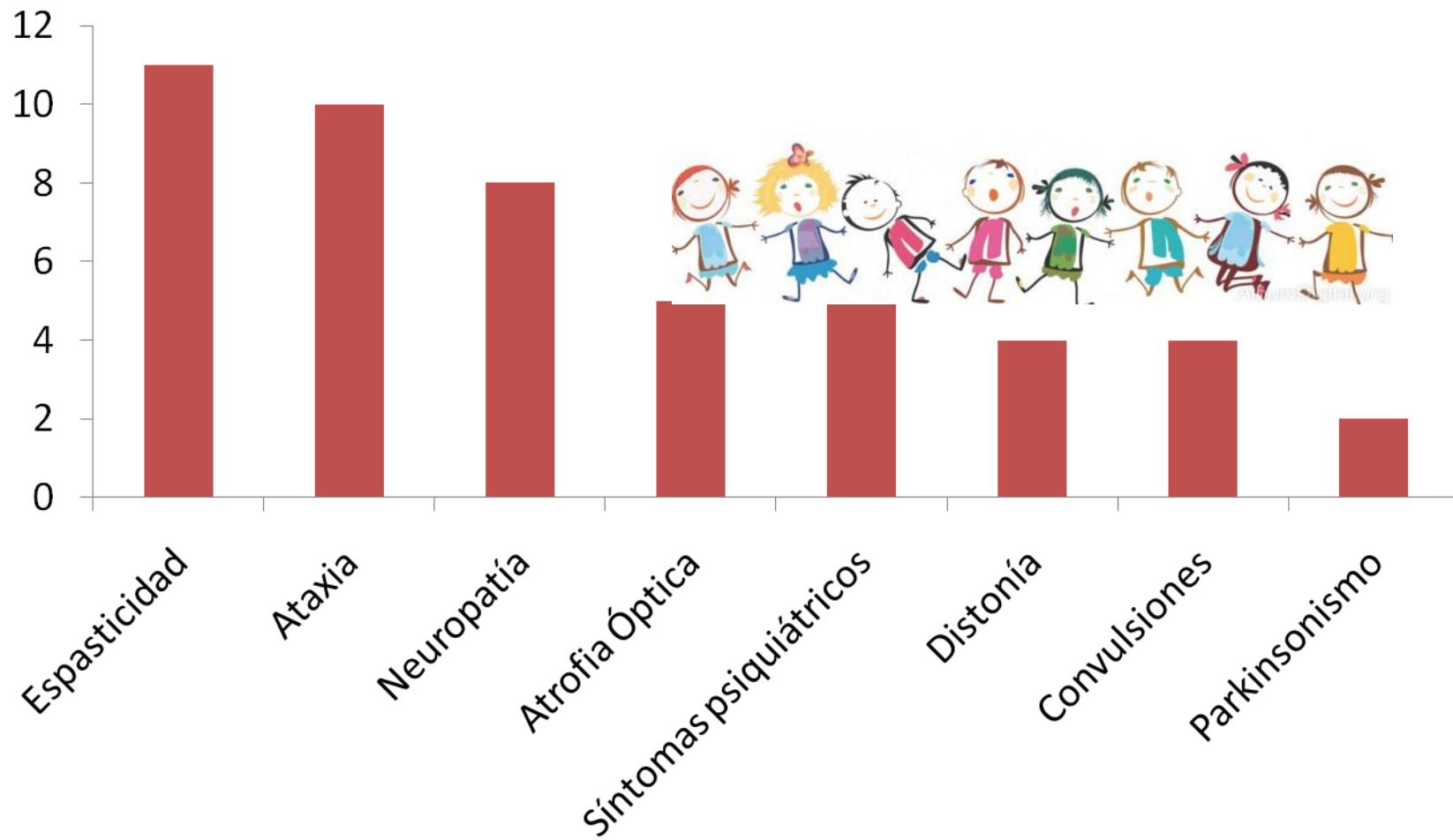


Distonia

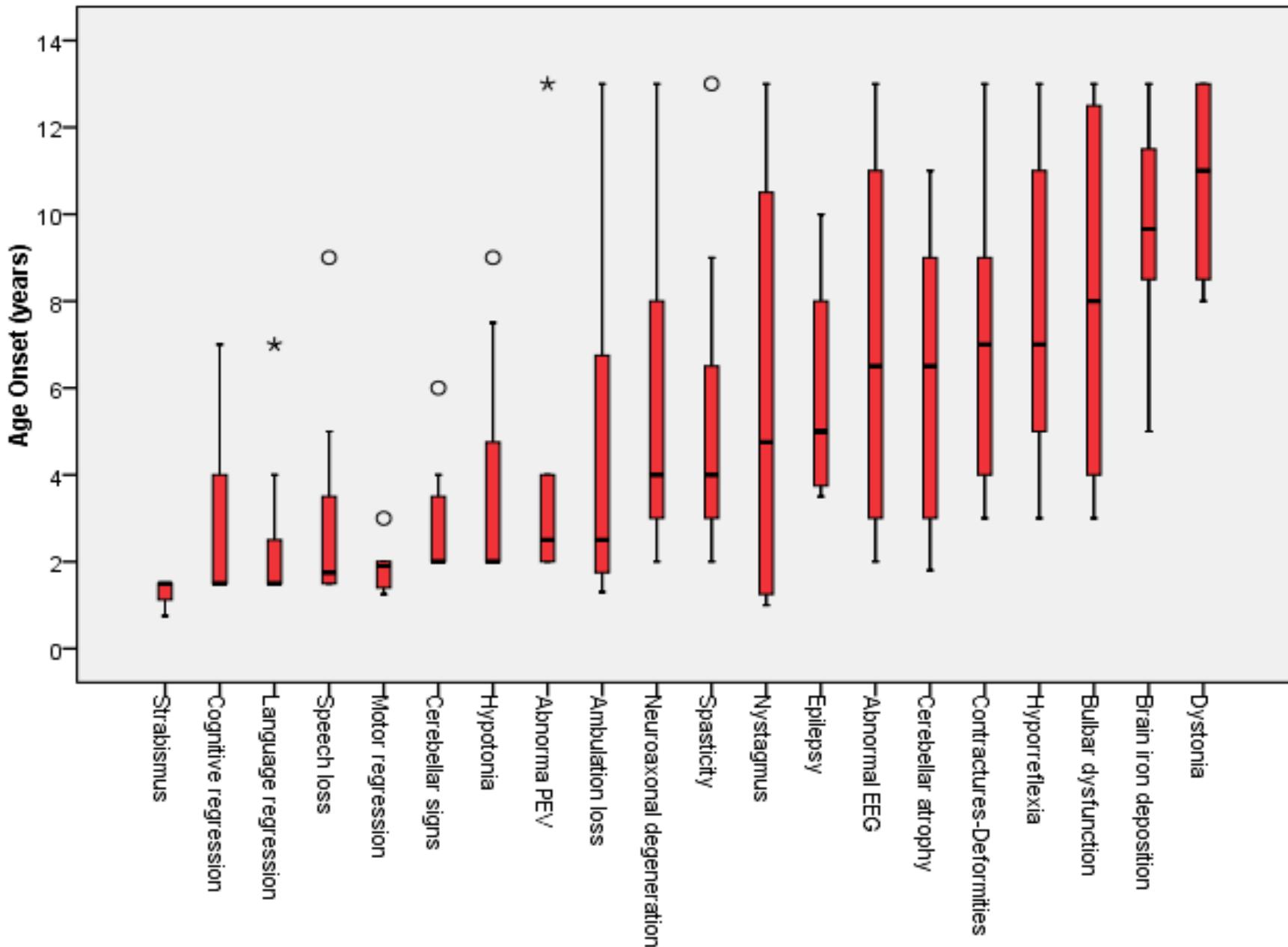
Trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas que causan movimientos repetitivos de torsión o posturas anormales.



PLAN: Prevalencia de signos y síntomas



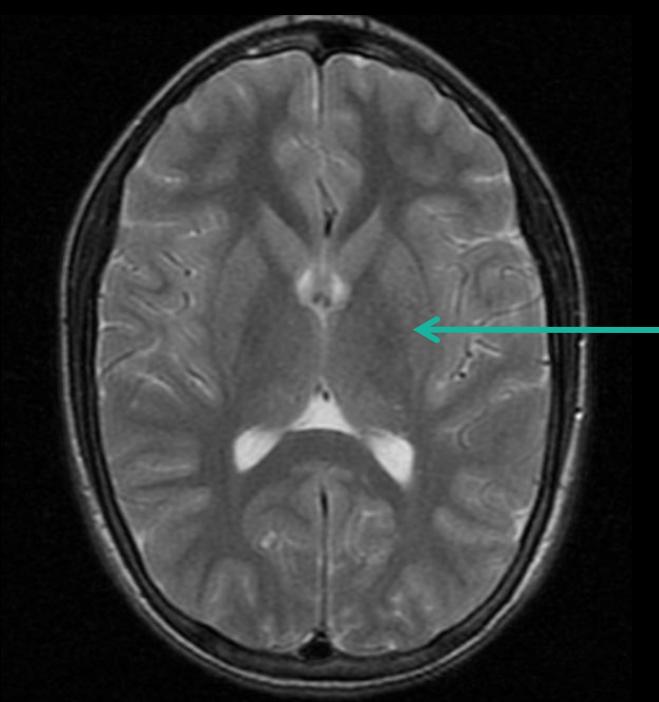
Age onset of the main signs and symptoms of PLA2G6-Associated Neurodegeneration



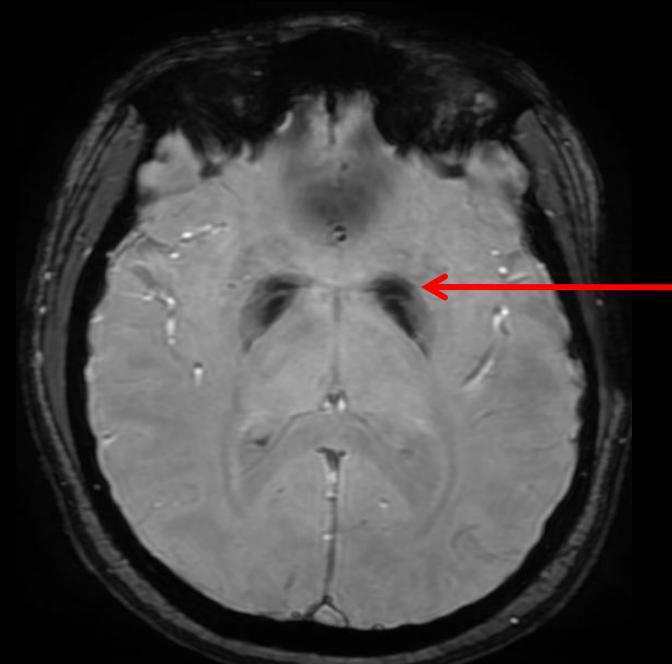
Objetivos

- 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.

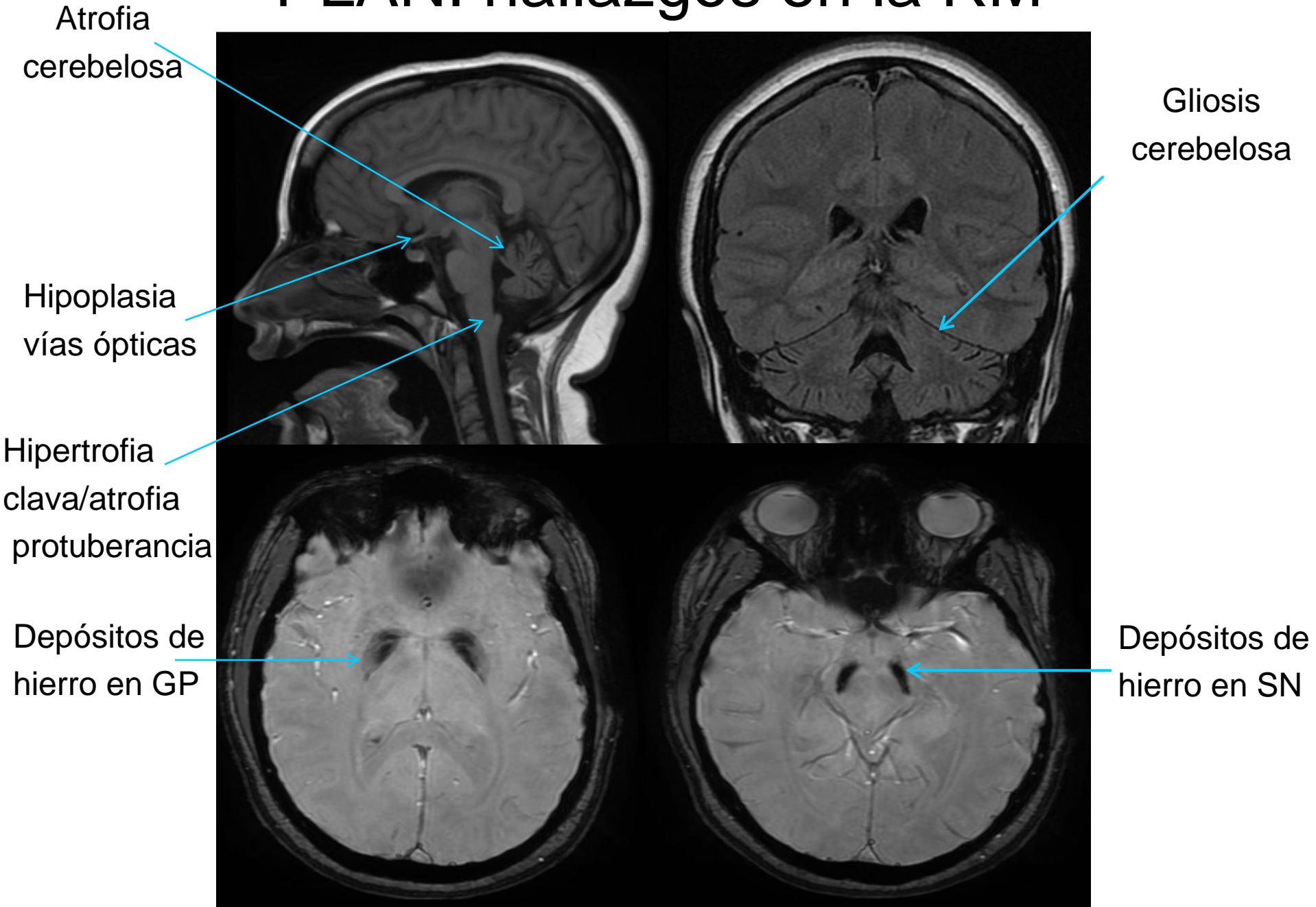
RM normal



RM en PLAN



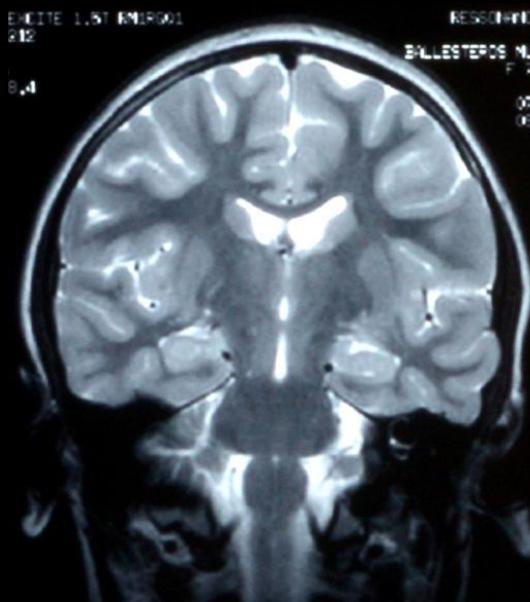
PLAN: hallazgos en la RM



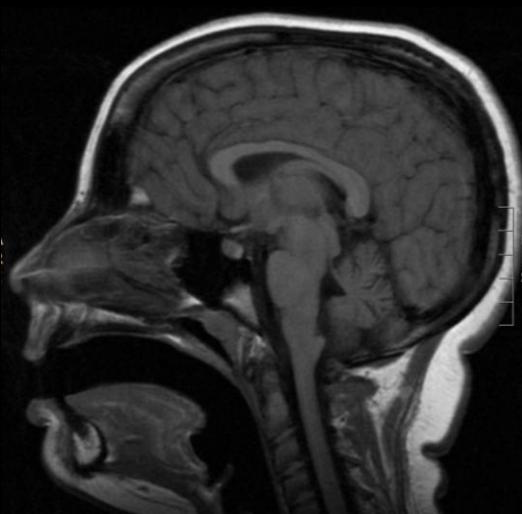
Normal



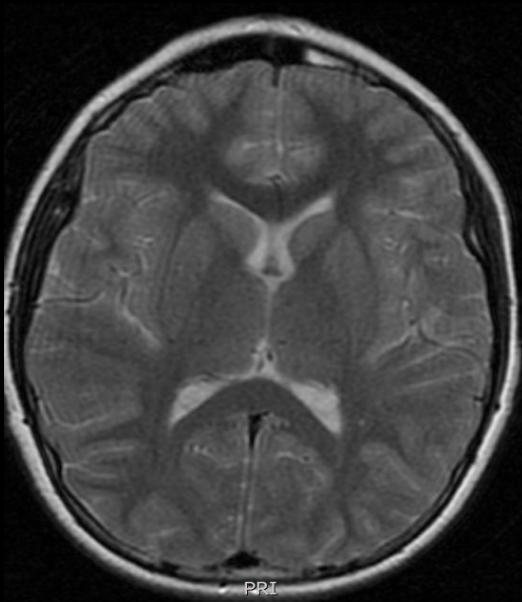
7 años



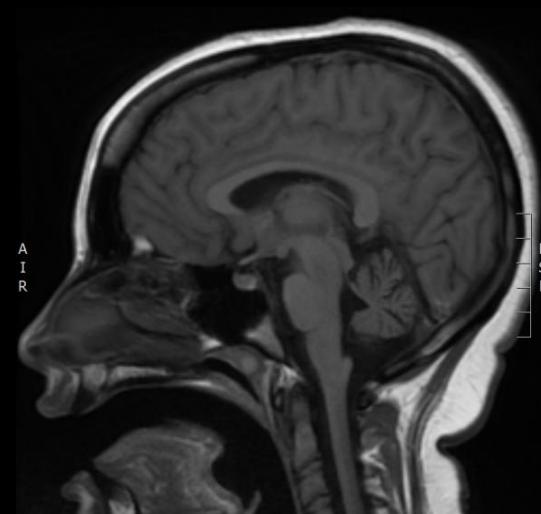
Atrofia de cerebelo



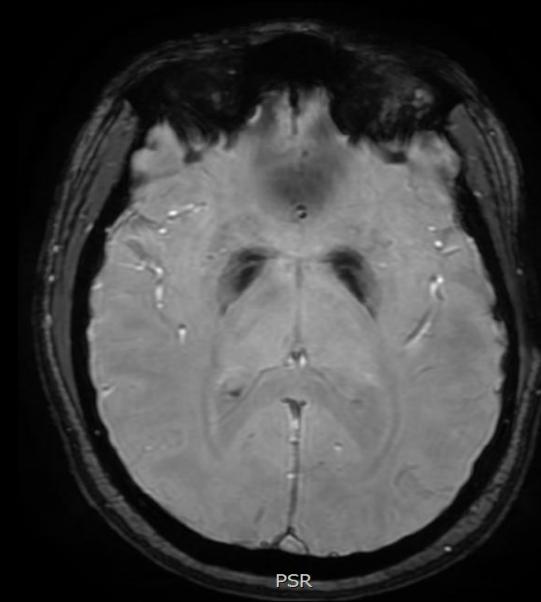
12 años



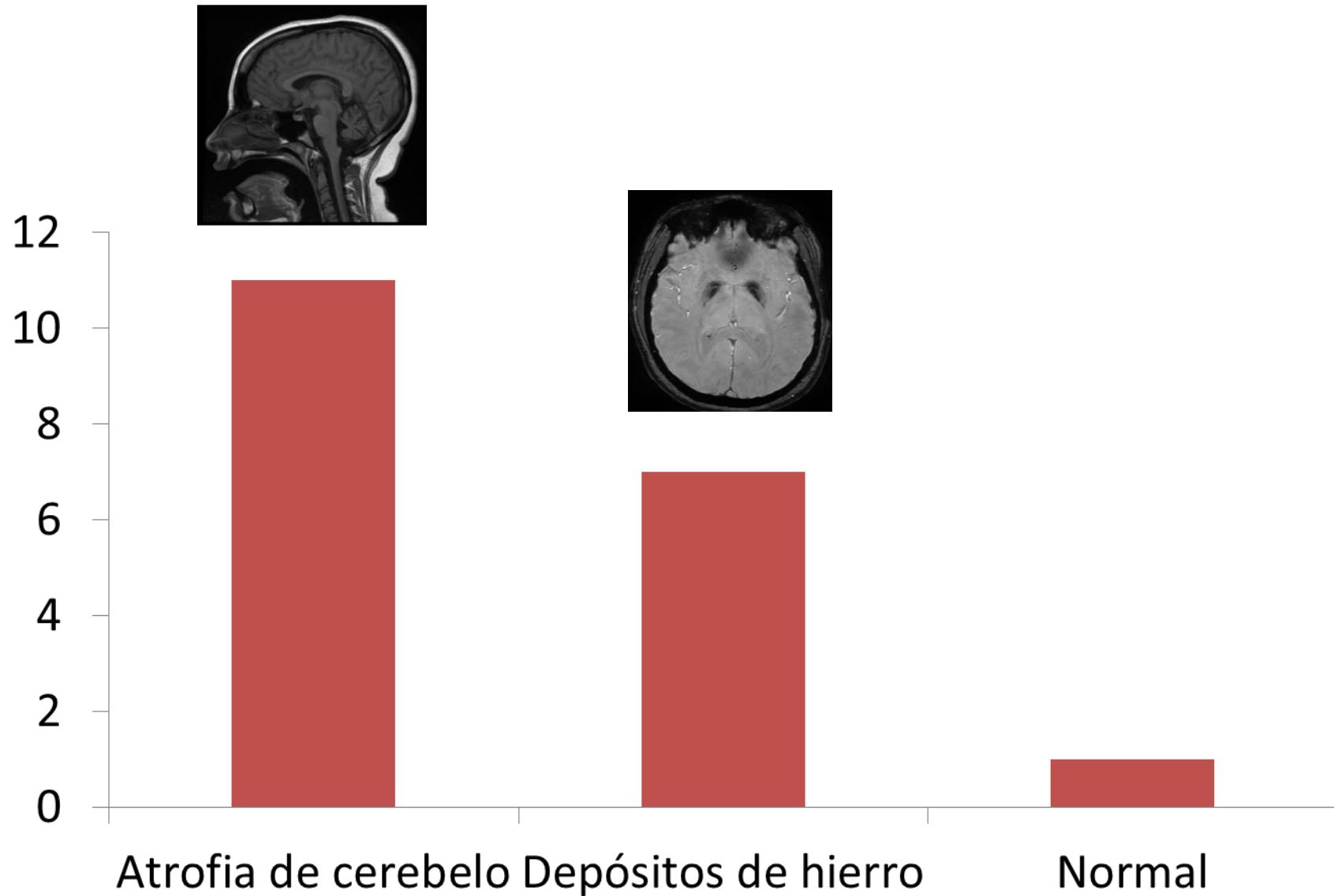
Depósitos de hierro



14 años



Hallazgos en RM





Diagnóstico

Sospecha clínica
(signos y síntomas)



RM de cerebro
(hallazgos + refuerzan la sospecha)



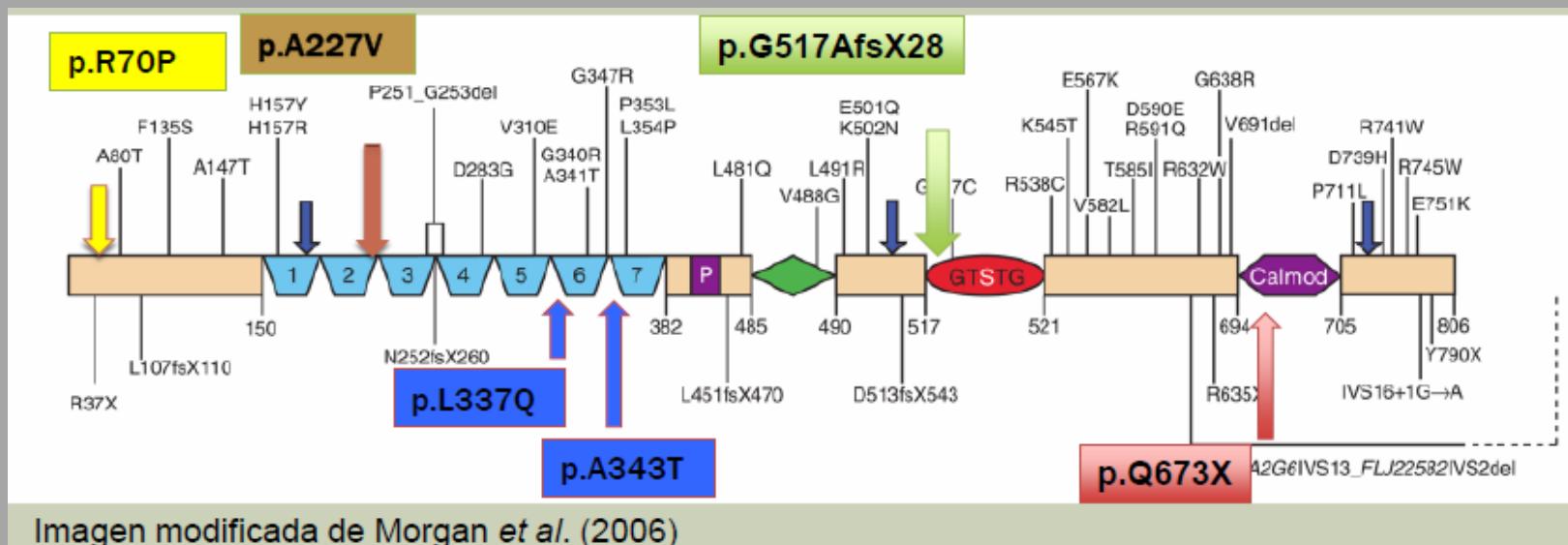
Estudios genéticos
(muestra de sangre obtenida por punción venosa)



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.

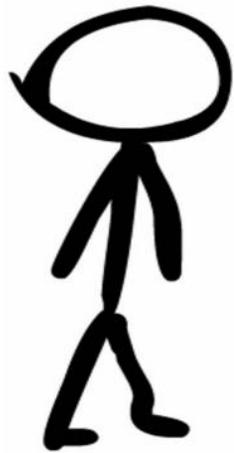


Objetivos

- 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.

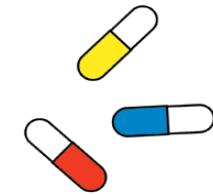
Tratamiento

- 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 ha conducido a que se investiguen nuevos tratamientos.



Tratamientos dirigidos a mejorar los síntomas

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



Tratamiento con **baclofeno vía oral o intratecal**, si la espasticidad/distonia 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

Distonia 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.

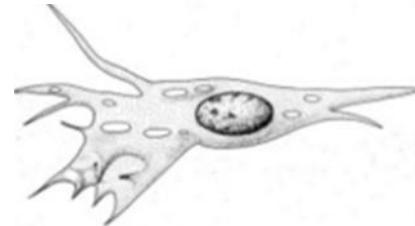
Degeneración de la membrana mitocondrial interna.

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,⁵ 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



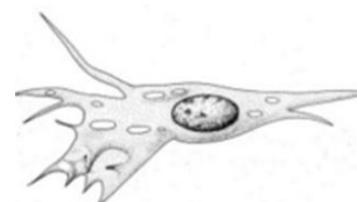
Ácidos grasos poliinsaturados deuterados (D-PUFAs)

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



M. Madruga
P. Mir



M. Tomás Vila



R. Camino



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!