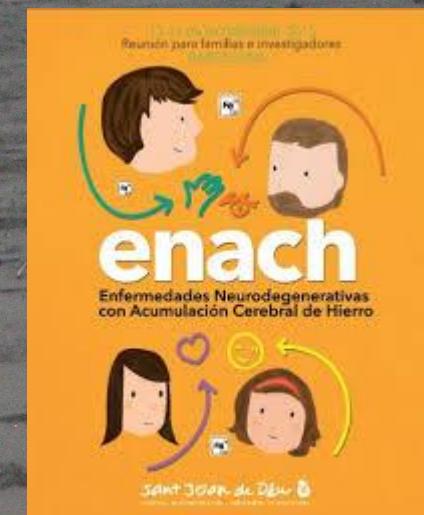


ENACH ZONA CENTRO

Luis González Gutiérrez-Solana
Neuropediatra. Hospital Niño Jesús



**Enfermedades Neurodegenerativas con
Acumulación Cerebral de Hierro**

13-14 de Noviembre de 2015

San Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

CASOS PRESENTADOS

- **Caso 1 y 2.** CML y EML. PLAN. Dr. Adriano Jiménez Escrig. Neurología. Hospital Ramón y Cajal.
- **Caso 3.** CGM. PKAN clásico. Dr. Luis González Gutiérrez-Solana. Neuropediatría. Hospital Niño Jesús.
- **Caso 4.** Mujer de 30 años. PKAN atípico. Dr. Pedro J. García-Ruiz. Neurología. Fundación Jiménez Díaz.
- **Caso 5.** JAFN. Posible NBIA. Dr. Gustavo Lorenzo Sanz. Neuropediatría. Hospital Ramón y Cajal.



**CASOS 1 y 2:
PLAN (Phospholipase A2-Associated Neurodegeneration)**

CASOS 1 y 2:

PLAN (Phospholipase A2-Associated Neurodegeneration)

Antecedentes familiares.

Un hermano de 27 años sano.

Padres no consanguíneos.

CASOS 1 y 2:

PLAN (Phospholipase A2-Associated Neurodegeneration)

CASO 1. C.M.L.

- Mujer de 35 años.
- Inicio. En primeros meses de vida, con retraso en desarrollo cognitivo, crisis de opistótonos, crisis epilépticas generalizadas tonicoclónicas (en número de 2-3/año).
- Actualmente. Deterioro cognitivo y motor muy grave. Parálisis de las 4 extremidades: no es capaz de sentarse ni ponerse de pie. No obedece órdenes sencillas. Piramidalismo. Alteraciones de deglución.

CASOS 1 y 2:

PLAN (Phospholipase A2-Associated Neurodegeneration)

CASO 2. E.M.L.

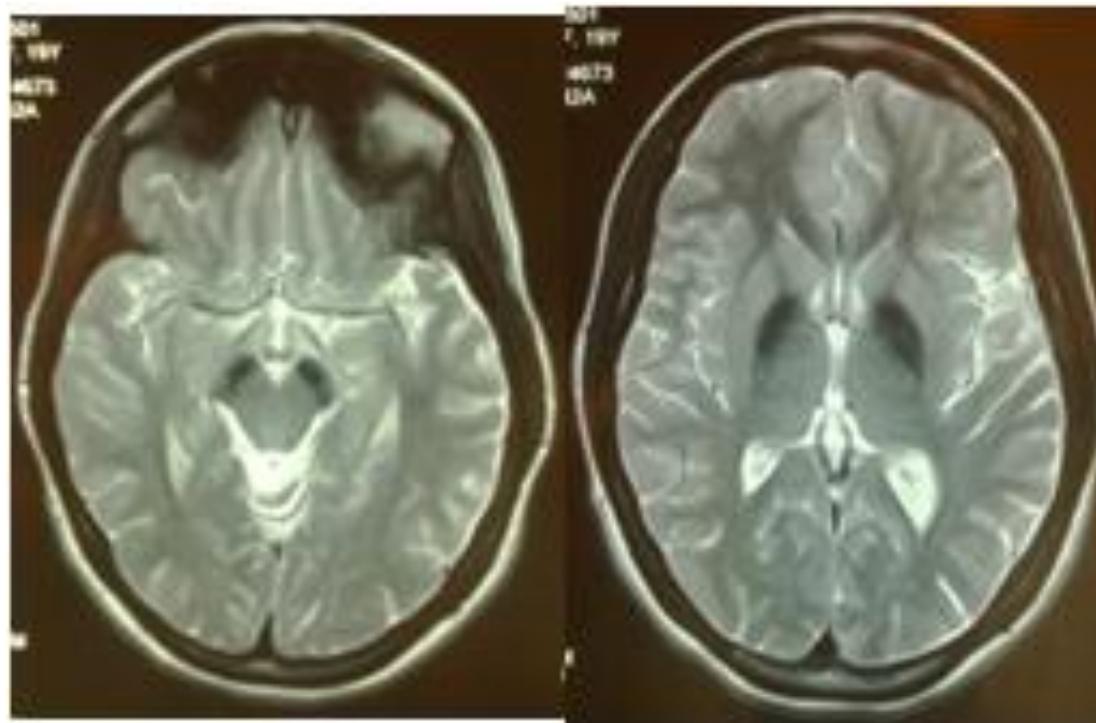
- Mujer de 25 años.
- Inicio. A los 7 años con retracción social, alteraciones en el lenguaje y descoordinación motora con ataxia y piramidalismo progresivo.
- Diagnóstico genético a los 17 años.
- Desde los 22 años utiliza silla de ruedas y precisa de ayuda para andar, con importante deterioro cognitivo.
- A los 24 años tuvo una crisis generalizada tonicococlónica.

CASOS 1 y 2:

PLAN (Phospholipase A2-Associated Neurodegeneration)

RM CEREBRAL (CASO 2).

Atrofia cortical y cerebelosa y depósitos de hierro en substancia negra y en globo pálido interno.



CASOS 1 y 2:

PLAN (Phospholipase A2-Associated Neurodegeneration)

ESTUDIO GENÉTICO.

Heterocigotas compuestas con 2 mutaciones en el **gen PLA2G6**:

exón 15: c.C2059T, p.R687W missense +
exón 10 : c.C1273G, p.H425D missense.



CASO 3: PKAN clásico

CASO 3: PKAN clásico

- Mujer de 18 años.
- Inicio. Desde siempre torpeza motora.
- 5 años. Torpeza para caminar de puntillas. No corre. Dificultad para abotonarse. Aprende bien, dislalias. Fisioterapia desde los 6m, psicomotricidad desde los 2 años. Valoración por psicólogo del colegio: inteligencia normal.
- Exploración. Dislalias. Tiende a andar de puntillas. Corre de puntillas y sacudiendo las manos. No salta ni con un pie ni con los dos. ROT algo vivos. Resto normal.

CASO 3: PKAN clásico

- 6 años. Evolución favorable: ya no camina de puntillas y pronuncia mejor. Dificultad para abotonarse, aunque se viste sola.
- Exploración. Habla poco. Hipertonía ligera distal en MMIII. ROT vivos sin aumento de área. RCP extensor bilateral. No clonus. Abducción de cadera y extensión de rodilla normales. No logra supinación completa de MSI con codo en extensión (sí con codo en flexión). Dificultad para marcha de talones. No logra tandem.
- JC: diparesia espástica leve.

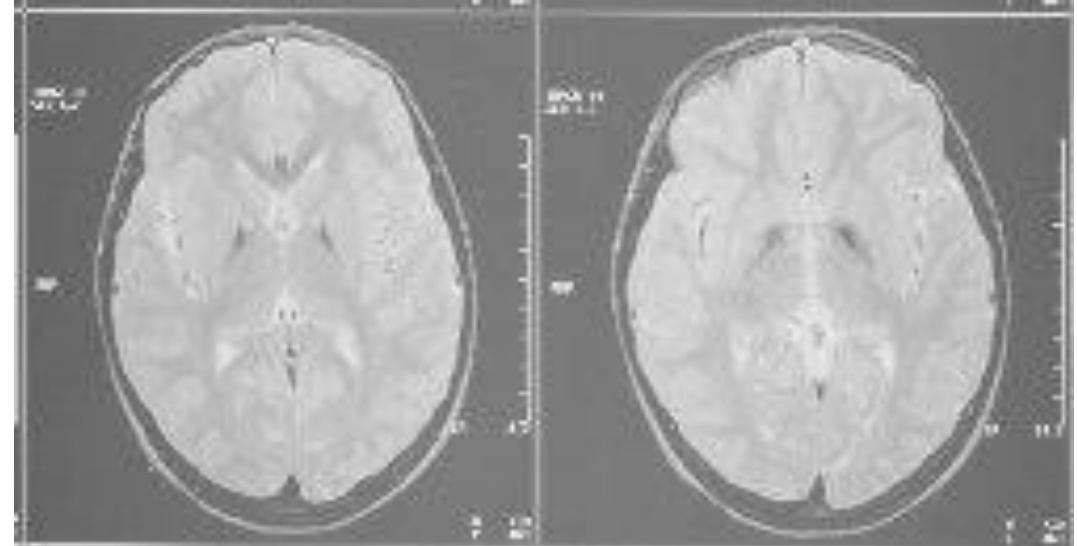
CASO 3: PKAN clásico

- 6 años y 11 meses. Desde hace 6 meses, movimientos “distónicos” de MSI, con extensión, pronación y supinación del mismo, frecuentes. En MSD sólo algunas dificultades.
- Exploración. Dificultades de pronunciación. Coge objetos con ambas manos, con más dificultad en lado izquierdo. Ligera hipertonia aquilea. ROT vivos con ligero aumento de área. RCP extensor bilateral. No clonus. Tendencia a marcha en equino con rotación interna de MII.

CASO 3: PKAN clásico

RM CEREBRAL.

Alteraciones de la intensidad de señal en globos pálidos sugerentes de depósitos de hierro (“ojo de tigre”).



CASO 3: PKAN clásico

GENÉTICA.

Mutación homocigota en PANK2 IVS6-11T>G.
Padres heterocigotos para esta mutación

CASO 3: PKAN clásico

- 7 años y 4 meses. Se intenta tratamiento con L-dopa, que se retira por ineficacia. Actualmente Artane 8-8-8 mg y Lioresal 25-20-25 mg y Pantotenato 1250 mg 3vd. Dolor ocasional de columna y pie izquierdo (espasmos distónicos). Pie izquierdo: contractura fija y dolorosa. Usa más mano y pierna derecha. Dificultades de masticación, no de deglución. Disartria variable (empieza a usar un comunicador). Empeoró con la escarlatina.
- Se aumenta Artane. BTX.

CASO 3: PKAN clásico

- 10 años. Con BTX mejora, pero transitoriamente. Desde hace 15 días más rigidez, más espasmos, no puede andar. Usa el comunicador, le gusta el colegio. Mastica mal y tiene dificultades para tragar.
- Exploración. Postura distónica forzada intensa en MSI y varo e inversión de pie derecho.
- Se aumenta Artane a 15-15-15.
- Se envía para valoración de estimulación palidal bilateral (Dr. Figueiras – H. Ramón y Cajal).

CASO 3: PKAN clásico

- 10 años y 1 mes. Ingreso desde Urgencias por empeoramiento con aumento de espasticidad y espasmos distónicos frecuentes que producen dificultad respiratoria, disfagia espasmódica y retención vesical. A pesar de aumentar la medicación, añadir diazepam y analgesia, ingresa a las 2 semanas en UCI por **status distónico y patrón respiratorio anormal**.
- **UCI.** precisa ventilación mecánica (no invasiva → intubación). Midazolam iv + GBP → bomba de baclofeno IT (100→1800 mcg/d) → **clonidina**.

CASO 3: PKAN clásico

- 10 años y 6 mes. **Estimulador palidal bilateral.**
- 12 años. En momentos de más distonía no puede mantenerse sentada. BTX en mandíbula (no podía comer) y en párpados (blefarospasmo) y bíceps I (artritis de codo I). No habla. Come purés, parte por SNG. Inicia demencia. Colegio EE. Aguanta en la silla al menos 4h. **Paliativos.**
- 12 años y 7 meses. **Gastrostomía.**
- 14 años y 9 meses. Malfuncionamiento de bomba de baclofeno (status distónico de 24h y rabdomiolisis).

CASO 3: PKAN clásico

- 16 años y 6 mes. Dolor por luxación de cadera. Se aumenta GBP, analgésicos, Tizanidina. BTX además en paravertebrales. Estreñimiento.
- 16 años y 10 meses. Coma profundo en relación con fiebre, de 4 días de evolución
- 18 años y meses. Episodio similar de 24 horas de evolución.



CASO 4: PKAN atípico

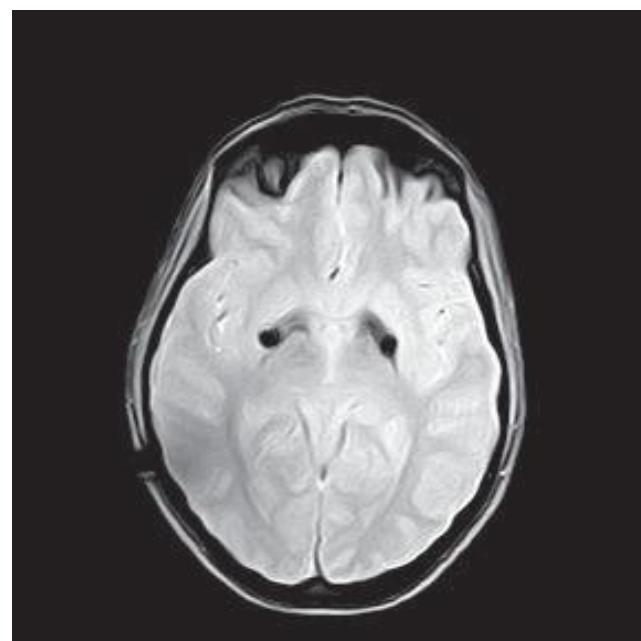
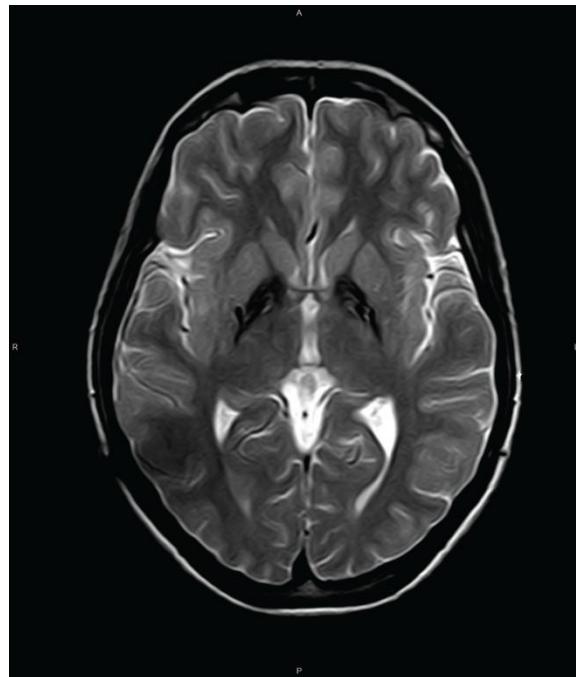
CASO 4: PKAN atípico

- 18 años. Distonía focal en mano derecha, que produce dificultad para escribir.
- Tras unos años. Progresa a brazo y región cervical. Ocasionalmente afecta ligeramente ambos MMII. No espasticidad, no alteración visual, no alteración cognitiva.
No mejora con diversos tratamientos: anticolinérgicos, tetrabenazina, BTX.
- 27 años. Escala de Burke-Fahn-Marsden: 42/120 (motor); 13/39 (discapacidad).

CASO 4: PKAN atípico

RM CEREBRAL.

Imagen de “ojo de tigre”.



Tras implantación de estimulador palidal bilateral

CASO 4: PKAN atípico

GENÉTICA.

Tres mutaciones en PANK2:

una mutación patogénica descrita previamente

c. C423T, p. THr528Met

y dos variantes no clasificadas:

c. C375G, p. Ala492Gly

c. G443C, p. Gly555Arg

CASO 4: PKAN atípico

- Dada la grave dificultad para la escritura y la ineeficacia de los medicamentos ensayados → estimulación de globo pálido bilateral.
- El procedimiento se hace con estereotaxia y con anestesia general.

	Basal	6m	9m	12m	30m
Motor (120)	42	26	22	22	24
Discapacidad (30)	13	8	8	9	9



Writing Pre-DBS.wmv



Writing Post-DBS.wmv



CASO 5: posible NBIA

CASO 5: posible NBIA

- Chico de 15 años.
- 4 años y 10 meses. Dificultades del lenguaje con dislalias. Ligeras dificultades de aprendizaje. AF y AP sin interés. Exploración y PPCC normales.
- 8 años y 2 meses. Deterioro progresivo del lenguaje. Exploración: entiende bien, distonía de MID. AS, LCR, NT, 5MTHF y oftalmología normal.
- RMC: sugestivas de PKAN (?? alteración de intensidad en GP, hipoint en T1, hiper en T2)



CONCLUSIONES

CASOS. D	INICIO. Edad. CL	EVOLUCIÓN. Edad. CL	PP DD
1. aNAD (PLAN)	Infantil: R cognitivo, opistótonos, crisis.	LP. 35y. Deterioro PM, piramidalismo, alteración deglución.	PLA2G6
2. aNAD (PLAN)	7y: disartria, ataxia, piramidalismo.	LP. 25y. 22y: silla ruedas, det. cognitivo 24y: crisis.	PLA2G6 GP + SN + Atr C y c
3. PKAN clásico	Torpeza, dislalias. Espasticidad leve, piram 6y: distonía, disartria	RP. 18y. Artane, baclofeno Dif. masticación. 10y: status distónico. ITB + Estimulación Palidal + BTX 12y: blefarospasmo. Paliativos. Gastrost. Tizanidina. 16-18y: 2 episodios de coma.	PANK2 Ojo de tigre
4. PKAN atípico	18y: distonía de MSD	LP. 30y. 27y: no uso de la mano. Medicación no eficaz. Estimulador Palidal (mejoría).	PANK2 Ojo de tigre

Artane = Trihexifenidilo

A wide-angle photograph of a tropical beach under a clear blue sky. The ocean is visible on the left, with small waves breaking near the shore. A sandy beach curves along the right side of the frame, dotted with several tall palm trees. In the foreground, a person stands in the shallow water near some rocks. The overall atmosphere is peaceful and sunny.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN