

Enfermedades Neurodegenerativas con Acumulación Cerebral de Hierro en Grecia

Roser Pons
Neurologa infantil
Hospital Agia Sofía
Atenas, Grecia

Realidad Griega

- 11.03 million de habitantes
- No existe registro de enfermedades raras
- No existe registro de ENACH
- El estudio genetico de estas enfermedades no esta cubierto por el estado

ENACH en Grecia

- 4 pacientes - 3 familias
- Mutaciones en el gen *PKAN2*



Muestra representativa





Epidemiología de las ENACH

- Enfermedades raras
- Sin predilección étnica
- Sin información epidemiológica fiable
- Prevalencia estimada 1-3/1.000.000
- Frecuencia estimada de portadores 1/275-500
- **Número estimado de casos en Grecia = 22**



2 PAKN2 ?

1 PKAN2 neg

PKAN: clínica

CLASICA - 75%

- Presentación temprana
- Curso rápidamente progresivo
- < 10 años
- Dystonia, disartria, rigidez
- Retinitis pigmentosa
- Trastorno cognitivo
- El curso clínico se correlaciona con la edad de presentación
- Pérdida de la marcha 10 – 15 años después de la presentación
- Clínica homogénea

ATÍPICA - 25%

- Presentación tardía
- Curso lentamente progresivo
- >10 años
- Trastornos del habla y psiquiátricos
- Trastorno motor tardío
 - Pyramidal
 - Parkinsonismo
- Pérdida de la marcha – 15- 40 años después de la presentación
- Clínica variable

ENACH en Grecia

- 4 pacientes - 3 familias
- Mutaciones en el gen *PKAN2*
- 1 caso de presentación precoz y curso lentamente progresivo
- 3 casos de presentación más tardía y curso lentamente progresivo

PRESENTACION CLINICA / CURSO CLINICO

PACIENTE	S.S.	E.M.	G.M.	H.P.
ORIGEN	Norte Peloponeso	Thesalia	Thesalia	Atika
EDAT DE PRESENTACION (años)	6	10-14	16-17	17-18
PRESENTACION CLINICA (años)	Nictalopia - 6 Dificultades de la marcha y del habla - 15	Disartria - 10 Distonia bucal - 14	Dificultades escolares Marcha de puntillas Espasmo del escribiente	Espasmo del escribiente - 17 Distonia bucal - 18
DIAGNOSTICO (años)	35	18	18	18
CURSO	Lento-progresivo	Lento-progresivo	Lento-progresivo	Lento-progresivo
EDAT ACTUAL (años)	48	21	19	22
ESTADO FUNCIONAL	Dependiente	Independiente	Independiente	Independiente

SINTOMATOLOGIA MOTORA

PACIENTE	S.S.	E.M.	G.M.	H.P.
DYSTONIA	Generalizada	Segmental	Segmental	Segmental
LOCALIZACION	Axial Oromandibular Extremidades	Oromandibular Extremidad superior Cervical	Extremidad superior Extremidades inferiores	Extremidad superior Oromandibular
PARKINSONISMO	SI	NO	NO	NO
SINDROME PIRAMIDAL	SI	NO	NO	NO
DYSFUNCION BULBAR	Disartria Dificultat deglució	Disartria	NO	Anartria Dificultat deglució

FUNCION COGNITIVA/SINTOMAS PSIQUIATRICOS

PACIENTE	S.S.	E.M.	G.M.	H.P.
DECLIVE COGNITIVO	41 años – intacto 48 años – incierto	No	No	No
SINTOMAS PSIQUIATRICOS	Irritabilidad Agresividad ocasional Ansiedad y depresión	Labilidad emocional	No	No
ESTADO ACADEMICO PROFESIONAL	Desempleado Completamente dependiente	Abandono universidad Desempleado	Escuela técnica	Universidad



TRANSTORNOS VISUALES i OCULOMOTORES

PACIENTE	S.S.	E.M.	G.M.	H.P.
RETINITIS PIGMENTOSA	SI Agudeza visual 0.5/10	NO	NO	NO
TRANSTORNO OCULOMOTOR	Horizontal supranuclear gaze palsy	Saccade breakdown vertical and horizontal	NO	NO

Diagnóstico

PACIENTE	S.S.	E.M.	G.M.	H.P.
MRI cerebral	Depósito de hierro en los gánglios de la base	Depósito de hierro en los gánglios de la base	Depósito de hierro en los gánglios de la base	Depósito de hierro en los gánglios de la base
<i>PKAN2</i>	homozygous 71A→G	C1253T del299-1082(exons 2-4)	C1253T del299-1082(exons 2-4)	c.1583C>T c.1424T>C

Tratamiento

PACIENTE	S.S.	E.M.	G.M.	H.P.
	Quetiapine Baclofen Trihexyphenidyl	Artane	Artane	L-dopa Artane Beperidine Baclofen
	Pantothenic acid	Pantothenic acid		Ferripro
	Botox	Botox		Botox

Conclusiones (1)

1. Descripción de 4 pacientes Griegos con:
Presentación atípica de ENACH
Fenotipo clínico variable
Variabilidad intrafamiliar
Espectro variable de mutaciones
2. La prevalencia de PKAN clásica en Grecia podría ser menor

Conclusiones (2)

- La distinción entre la forma clásica y la forma atípica de la enfermedad podría ser “artificial”
- Continuum clínico entre formas severas y formas moderadas de la enfermedad