

ENACH EN LA ZONA SUR DE ESPAÑA

Neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 (PLAN)

Dr. Rafael Camino León.

U. de Neuropediatría. H. U. Reina Sofía. Córdoba

Introducción

La neurodegeneración asociada a **fosfolipasa-A2** (PLAN), originada por mutaciones en el **gen *PLA2G6***, es una de los subtipos de las enfermedades neurodegenerativas con acúmulo cerebral de **hierro** (NBIA o ENACH).

Tres formas fenotípicas

**Distrofia
neuroaxonal
infantil, forma
clásica**

**Distrofia
neuroaxonal,
forma atípica**

**PLA2G6 asociada
a distonía-
parkinsonismo**

Introducción

Forma infantil (INAD)	Forma atípica (atypical NAD)	Dissttonía-parkinsonismo
6 meses – 3 años	Entre infancia temprana a 2ª década	En adolescencia-joven
Regresión psicomotora Retraso psicomotor progresivo	Más variabilidad Regresión psicomotora Ataxia + rasgos TEA Estable hasta los 7-12 años en los que hay deterioro (más lento)	Distonía Parkinsonismo
Hipotonía Tetraparesia espástica progresiva Nistagmo, estrabismo Atrofia óptica	Ataxia Distonía progresiva Atrofia óptica	Anomalías oculares Piramidalismo Deterioro cognitivo
Atrofia cerebelosa Hiperintensidades córtex cerebeloso con gliosis Anomalías sust blanca Hipointensidad pálidos	Atrofia cerebelosa Hipointensidades T2 en globos pálidos	

Casos clínicos

**2 hermanas de
Córdoba**

**1 paciente de
Sevilla**

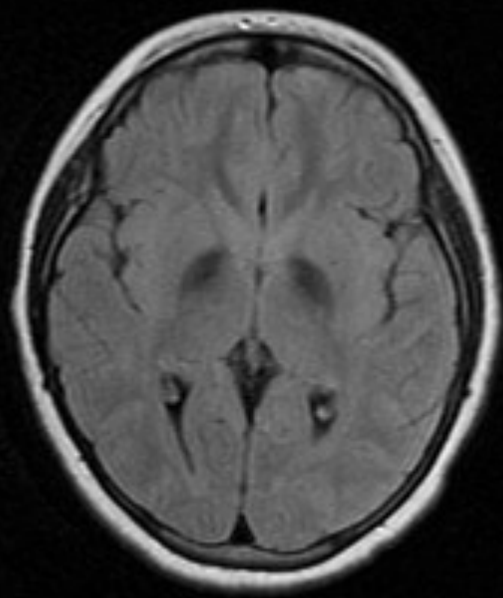
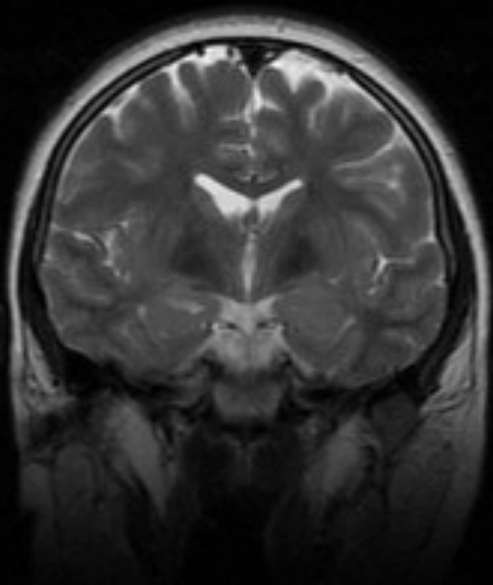
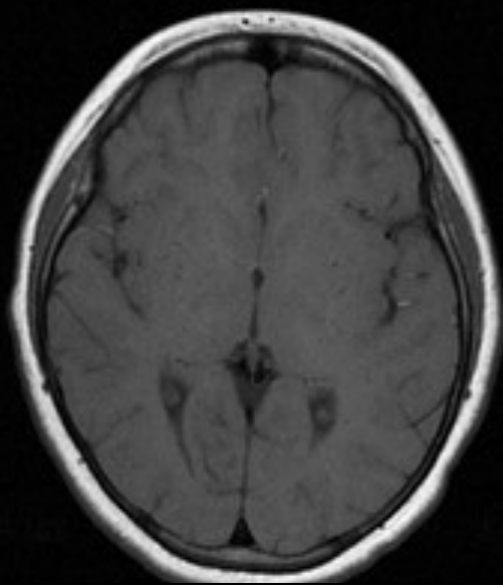
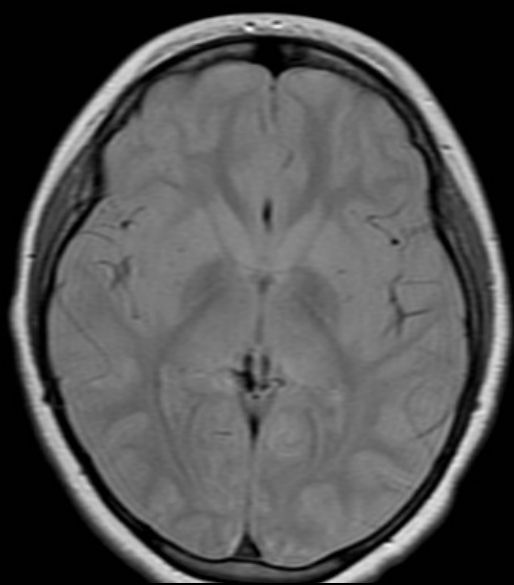
**2 pacientes de
Granada**

Caso clínico 1

- Niña en seguimiento desde los 3 años por RPM.
- A. F. Y PERSONALES: Padres sanos no consanguíneos. Embarazo y parto normales. **DPM normal hasta los 18-24m.**
- HISTORIA ACTUAL: A los 3 años presenta un **retraso global** de predominio **en área cognitiva y social** con rasgos autísticos.
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:
 - RM cerebral: normal.
 - Cariotipo y reordenamientos subteloméricos normales.

Evolución

- De manera insidiosa, en los años posteriores aparece **ataxia** y signos de **piramidalismo**, junto a **nistagmo** pendular y **estrabismo**.
- A los 9 años, discapacidad mental moderada y pérdida de autonomía para la marcha por **tetraparesia espástica** con signos de **afectación cerebelosa**.
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.
 - **RM cerebral** a los 8 años: normal.
 - **RM cerebral** a los 11 años: **hipointensidad bilateral en núcleos pálidos** en secuencia ponderada en T2 y **mínima atrofia cerebelosa**



Cuadro clínico

Retraso madurativo global, rasgos TEA

+ regresión psicomotora

+ espasticidad miembros inferiores

+ alteración de ganglios basales (+mínima atrofia cerebelosa)

Estudio genético

Estudio genético se evidencia

cambio c.1604A>G en el gen *PLA2G6*

Caso 2

- Niña, dos años menor que su hermana
- **Sintomatología similar de inicio más precoz**, durante los 1º años de vida presenta retraso madurativo global con escaso desarrollo del lenguaje.
- A los 5-6 años de vida, desarrolla de manera progresiva signos de **espasticidad** en miembros inferiores y **ataxia** a los 5-6 años de vida.

Cambio c.1604A>G en el gen *PLA2G6*

Checklist de los 3 casos clínicos

Datos generales

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
DB	20/9/00	10/9/02	13/7/07
Age at assessment	13	11	7
Family History NBIA	Si (hermana)	Si (hermana)	No
Consanguinity	No	No	No
Etnia	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Perinatal History	Normal	Normal	Normal
DPM	Normal hasta los 2 a 3 años	Normal	Anormal

Clínica

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Age at onset	2.5///4	4	1,25
Symptoms at onset	Language delay/// caídas	Gait difficulties, frequent falls	Frequent falls. "Pérdida de fuerza en EEII"
Intercurrent illness/ Rapid Deterioration	No	No	No
Loss ambulation	10	8	2
Loss speech			
Loss writing			
Age at diagnosis	11	9	5

Síntomas

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Gross motor delay	No	No	Si
Global developmental delay			Si
Learning difficulties			
Language development	Anormal	Anormal	Anormal

Síntomas

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Motor regression	Si	Si	Si
Age Motor regression	5 (frequent falls)	4 (frequent falls)	1,25
Language regression	Si. Se detiene desarrollo de lenguaje	1	Si
Age Language regression	2-3 años		1,66
Cognitive regression		1	
Age Cognitive regression			

Exploración

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Axial hypotonia	13		2
Spasticity/hyperreflexia	5	8	4
Contractures	7	9	
Spinal deformity	11		5
Dystonia Focal			
Dystonia Multifocal			
Dystonia Generalized			
Status dystonicus			
Reflexes	no	NO	7
Peripheral neuropathy	No	NO	Si
Plantar response (Babinski)	10	8	No
Microcephaly	No	No	No
Cerebellar signs (CS)	Si (tremor)	2 (ataxia)	Ataxia troncal
CS Age	6	4	2
Seizures			
Psychiatric symptoms	Si (3 a: rabietas, heteroagresiones)	Si (conducta irritable)	No
Speech difficulties			No lenguaje verbal
Postural instability			NV
Rigidity			No
Tremor			No
Bradikinesia			

Síntomas /signos oculares

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Blindness	No	No	4
Optic Atrophy	No	No	4
Strabismus	No	No	1,5
Nystagmus	Si	No	1,5
Hypometric saccades	Si	No	

Síntomas/signos

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Dystonic gait			
Spastic gait			
Ataxic gait		8	
Neuropathic gait	8		
Bulbar dysfunction (Dysphagia)	Sí	No	Sí
Age Bulbar Dysfunction			
Gastrostomy		No	4
Age Gastrostomy			Si
GER	N		
Aspiration pneumonia			
Constipation			
Malnutrition			
Pain			
Contractures			
Fractures			
Bladder dysfunction			
Others	Obesidad	Obesidad	

Neuroimagen

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Cerebellar Atrophy	11	8	5
Cerebellar gliosis			5
Hipoplastic optic chiasm and tracts			5
GP T2-Hypointensity	11	8	5
SN T2-Hypointensity			
Cerebral white matter			5
Abnormal splenium of CC			
Claval hypertrophy			
Others	RM N a los 3 y 8 años		Atrofia cortical leve. Pérdida de volumen de SB

Otros estudios

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
VEP	normal (7y)	NP	anormal (2 Y)
Electroretinography		NP	
AEP		NP	
EEG	anormal (9y: brotes de frecuencias lentas con ocasional morfología aguda y PO en regiones FT)	NP	anormal (4 años) (FR)
EMG/NC	normal (10y)	NP	Anormal
Age Abnormal EMG			5
AP			Bx de nervio periférico normal(6 años)

Genética

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Mutation Allele 1	c.1640 A >G	c.1640 A >G	c.221C>T (exón 17)
Mutation Allele 2	c.1640 A >G	c.1640 A >G	c.2370T>G (exón 18)

Tratamiento

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Treatment			THF/BCL/BZD/ BT en EEII
Requirements	Wheelchair	Wheelchair	Wheelchair

Cuidados

	A.A.C	B.A.C	M.M.A
Living with parents	Si	Si	Si
Special educational needs	Si	Si	Si
Job			
Care	Neuropediatrician. Pediatician. Gastroenterologist. Ophtalmologist. Orthopedist. Speech Therapist. Psycologist.	Neuropediatrician. Pediatician. Gastroenterologist. Ophtalmologist. Speech Therapist. Psycologist.	Neuropediatrician. Pediatician. Gastroenterologist. Ophtalmologist. Orthopedist. Speech Therapist.
Support groups	No	No	No

Muchas gracias

