ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA EN LA INFANCIA

Ana Victoria Leiva Vilaplana — R3 NEUROPEDIATRÍA
Marta Blanco Mangut — R2 NEUROFISIOLOGÍA

Tutores:
- Dr. Paco Gómez — NEUROPEDIATRÍA
- Dra. Elena Francés — NEUROFISIOLOGÍA

14 Noviembre 2017

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta:

Niña de 6 a que acude por retraso psicomotor grave adquirido y progresivo desde el año de vida y cuadro malformativo cerebral

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

12 meses

Actual: 6 años

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

- No AF de enfermedades neurológicas, epilepsia ni enfermedades neurodegenerativas conocidas . Madre y Padre sanos. No consanguineidad. Ambos de origen Magrebí. Hermana de 7 a sana, primos hermanos sanos
- GAV: 2.0.2 Embarazo controlado y normoevolutivo, sin infecciones ni tóxicos
- Parto eutócico en HGUA. RNT 41+2sg. AEG (Peso: 3750g, Talla: 53cm, PC: 37cm). Apgar 9/10. Periodo perinatal sin incidencias
- Vacunación según calendario. No RAMc
- Pruebas metabólicas y de hipoacusia sin alteraciones

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

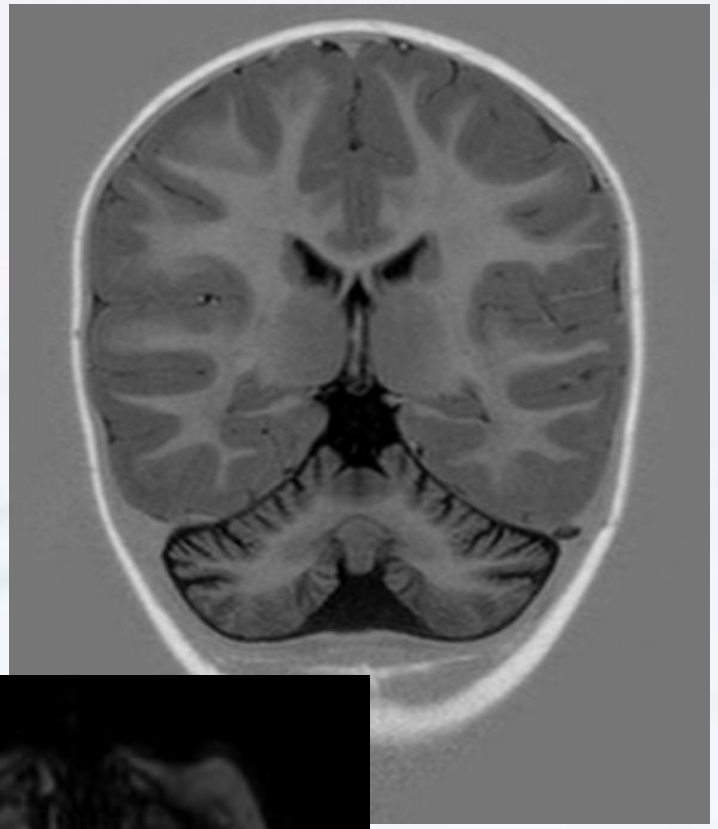
HISTORIA PREVIA

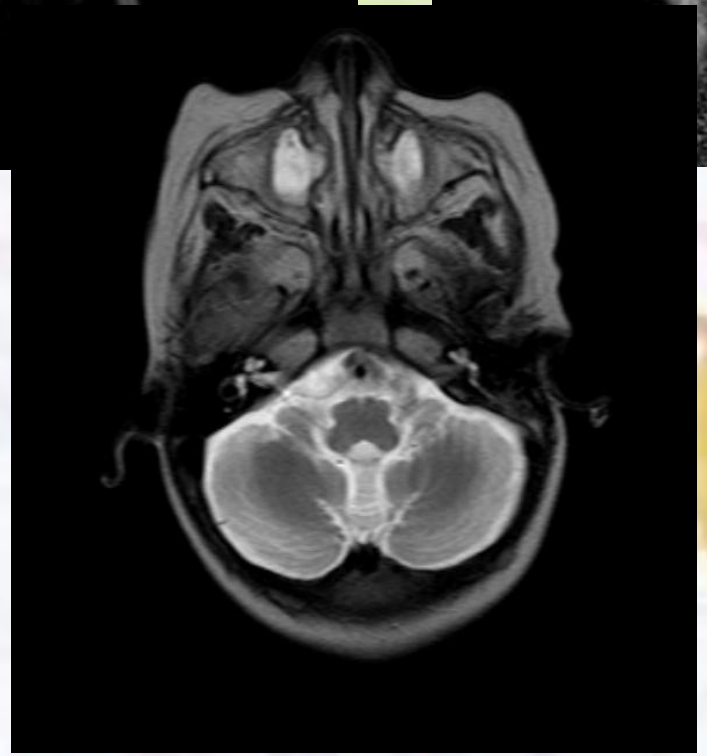
- **Hasta 10m:** controles habituales por su pediatra, que refiere desarrollo normal
- **12m:** se objetiva hipotonía de MMII, no se mantiene de pie sola
- **17m:** no anda, se sienta con dificultad, persiste hipotonía de MMII y MMSS, sólo dice mama y papá, no pide con señas las cosas → **IC Neuropediatría**
- **18m:** vista por 1º vez en CCEE de Neuropediatría: retraso madurativo global moderado, hipotonía central, movimiento nistagmoide ocular, facies hipopsíquica.

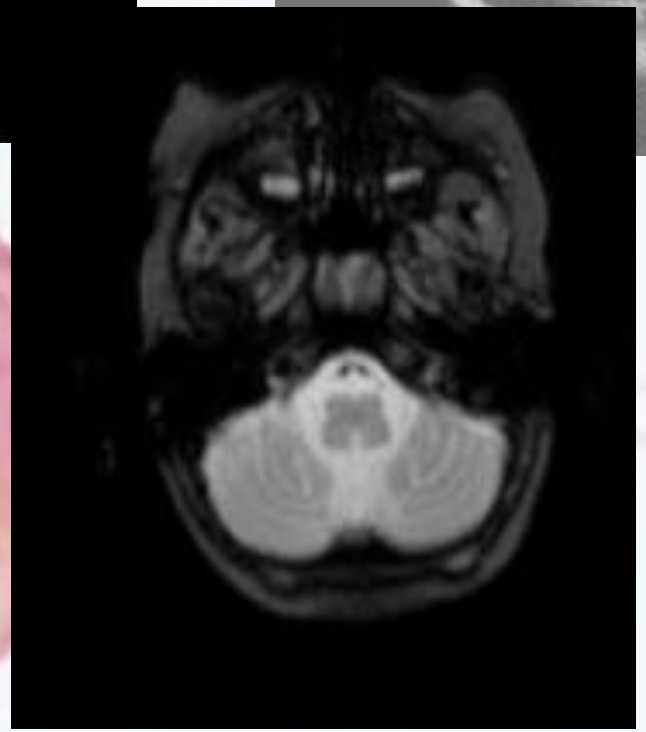
↓

Se solicita RMN cerebral: Atrofia de ambos hemisferios cerebelosos y del vermis cerebeloso con ligera dilatación del IV ventrículo.

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL







RMN Febrero 2013

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

- **2a y 1m:** Solicitan informes para conseguir certificado de dependencia

  - Test de Pfeiffer : Deterioro cognitivo importante (Patológico) 9
  - Índice de Barthel : Dependiente Total 0

  -Valorada por Rehabilitación

  -Valoración por Oftalmología para valorar nistagmus

  -Se solicita AS, Array-CGH : Fórmula: arr[hg19] (1-22,X)x2 Normal de Mujer
  No se detectan variaciones de número de copia potencialmente patológicas

  Las alteraciones detectadas **no tienen significación clínica** según las bases de datos disponibles

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

IC NEUROFISIOLOGÍA

- **2 a y 3m : <u>OFT solicita PEVF y ERG</u>** a paciente RNT AEG que presenta nistagmus en el contexto de RMN cerebral con atrofia cerebelosa y ligera dilatación del IV ventrículo. Con exploración OFT dentro de la normalidad

ERG: NORMAL. Respuestas electrorretinográficas con morfología, latencias y amplitudes de ondas "a" y "b" adecuadas

PEVF: Respuestas visuales ante estimulación monocular con flash de morfología y latencias de ondas I a V aceptables, aun que con **amplitudes deficitarias**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Pérdida de seguimiento en NRI, OFT, RHB, AP…

La familia vuelve a su país de origen y deciden seguimiento allí

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

HISTORIA CLÍNICA ACTUAL

- **6 a** acude de nuevo por **retraso psicomotor y cuadro malformativo cerebral**

ANAMNESIS:

- **Desarrollo psicomotor normal hasta los 10-12 m** (sedestación a los 6m iniciando deambulación a los 10 meses, decía palabras sencillas y manipulaba objetos)
- **De 10 – 12 m hasta 3 a** de edad fue, progresivamente, **perdiendo los hitos** del desarrollo conseguidos sin desencadenante claro (TCE; infección)
- **Desde los 3 a** en estado vegetativo (encamada sin contacto visual ni emite palabras).
- No presenta crisis epilépticas. Come triturado a veces se atraganta con el agua, no problemas respiratorios. Duerme bien y depone bien
- Desarrollo madurativo:
  - psicomotricidad gruesa: no sostén cefálico
  - psicomotricidad fina: no manipula objetos
  - social: no fija la mirada, creen que oye pero no están seguros de que ve
  - lenguaje expresivo: emite algunos sonidos

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

EXPLORACIÓN FÍSICA

- PCr de 51 cm (P50-75); 18 kg de peso
- Acude en silla de ruedas
- Normocraneo. Normohidratada. Eupneica. No discromías; vestigios de varicela previa
- AC: rítmica, soplo protosistólico I/VI de frecuencia media en foco pulmonar. AP: Buena entrada de aire bilateral. Abd: No megalias. No olor peculiar de secreciones
- Neurológico: Afectación severa sin contacto con el medio. Impresiona de psiquismo muy disminuido, no dismorfia facial. Pares craneales no colabora. Hipotonía generalizada marcada de predominio axial aunque también de EE con cierta posturas distónicas de manos y pies que está produciendo un ligero equinovaro reductible. ROT muy vivos. Hipotrofia muscular generalizada

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

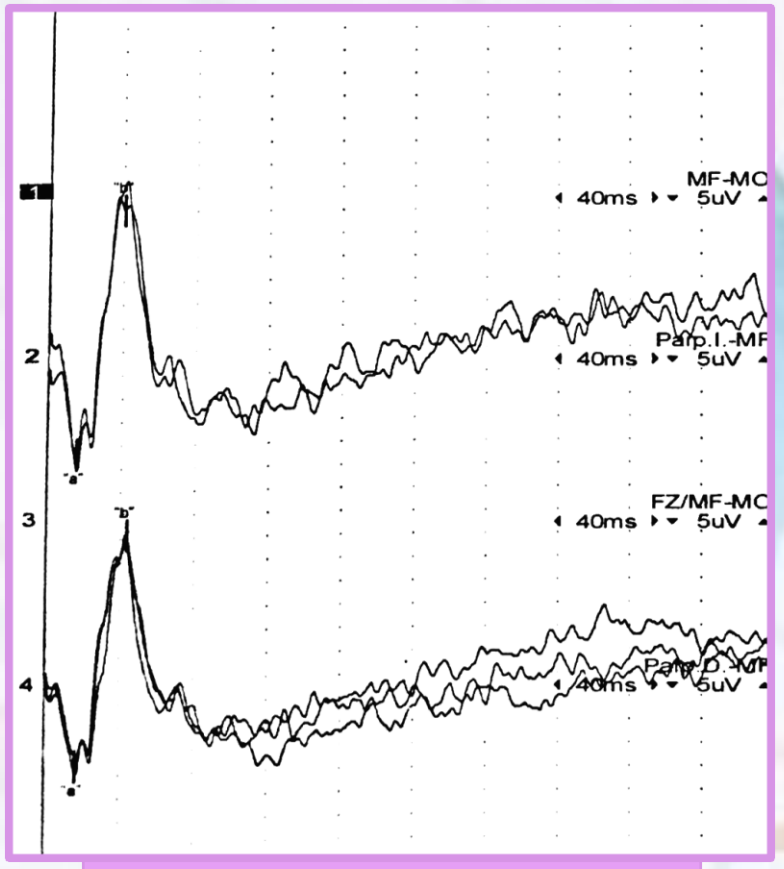
IC NEUROFISIOLOGIA

- **6 a y 2 m: OFT solicita ERG y PEVF de control** a ya conocida, que actualmente presenta importante RPM con regresión marcada desde el año de vida y nistagmos pendular sin aparente seguimiento visual

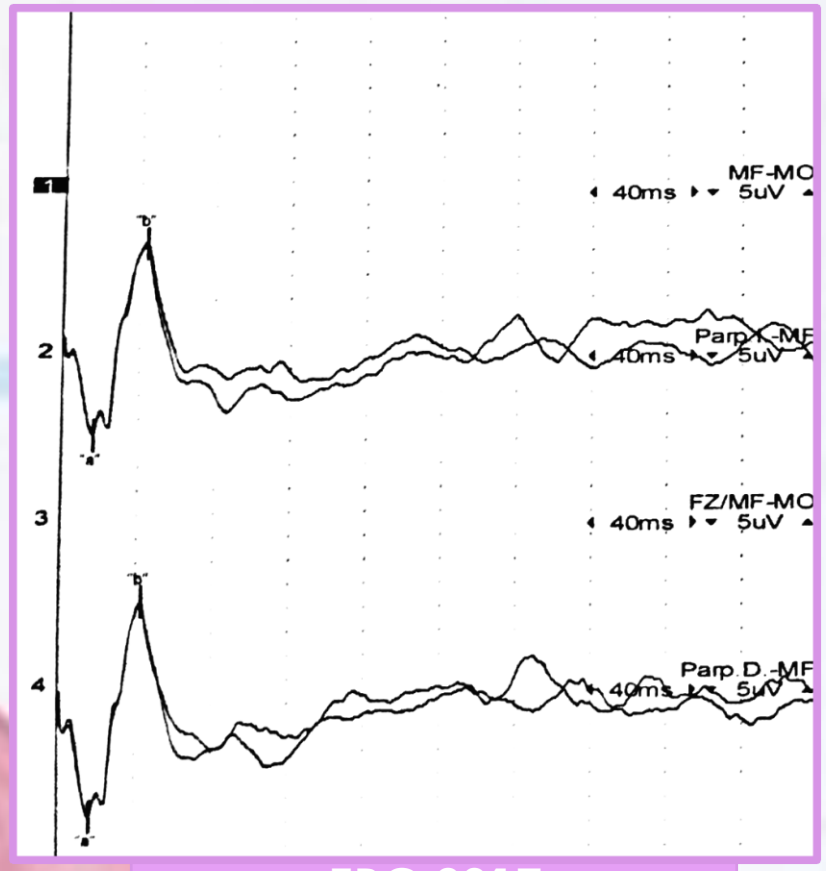
ERG: NORMAL. Respuesta nuevamente con latencias, morfologías y amplitudes adecuadas para ondas "a" y "b", en ambos ojos

PEVF: Respuestas visuales desestructuradas indicativas de **severa afectación de la conducción de la vía visual retinocortical bilateral**, indicativos de un **neto empeoramiento** respecto al estudio anterior (08/13)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



ERG 2013
2 a y 3 m

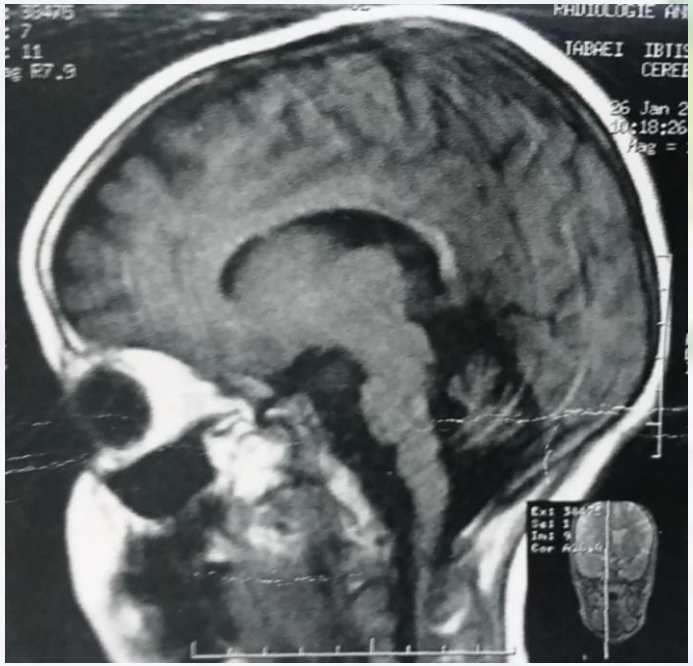
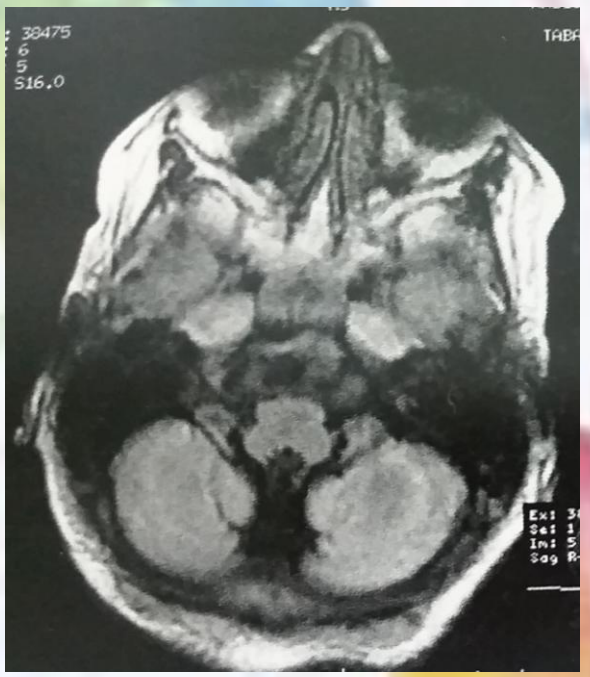
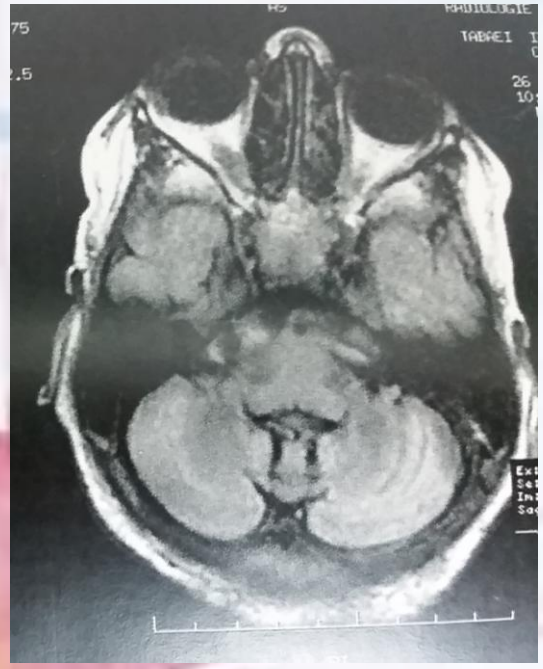


ERG 2017
6 a y 2 m

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

NEUROIMÁGEN

- Aportan **RMN cerebral** realizada en 2017 en Marruecos que informan de atrofia de cerebelo tanto de vermis como de hemisferios

RMN Enero 2017

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

ATROFIA CEREBELOSA

- Cerebelo con estructuras inicialmente normales, en fosa posterior de tamaño normal, que presenta agrandamiento de las fisuras secundario a pérdida de tejido irreversible
- Hallazgo de neuroimágen inespecífico

Amplio diagnóstico diferencial

Table 1 Acquired CA in childhood

Condition		Comments
Extreme prematurity		Risk factors: GA < 30 wks, IVH
Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy		Full term, superior vermis atrophy
Post "inflammatory" (= post "cerebellitis")		Exceptional observations, often clinically "silent"
Multiple sclerosis		Brainstem also affected
Posttraumatic brain injury		Moderate-to-severe trauma, global atrophy
Paraneoplastic	Hodgkin disease	Rare, diffuse CA
	Langerhans cell histiocytosis	Global atrophy
	OMS	CA as late sequelae
Chronic epilepsy		Not due to AED intoxication
Radiation therapy		CA as early sequelae
Posterior fossa surgery		CA as late sequelae
Malnutrition	Vitamin B12 deficiency	Related to breastfeeding in vegan mothers, cerebral > cerebellar atrophy
Toxic	Phenytoin and other AED	Children, adolescents
	Tacrolimus	Children, adolescents
	Incidental intoxication	Children, adolescents
	Alcohol, solvents, heavy metals, drugs	Adolescents

Poretti, A. Wolf, N. Cerebelar atrophy in children: An Uptodate.2015

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CASO CLÍNICO: ACTITUD

Se plantea a la familia la necesidad de **estudio** ingresada para ver su situación general, nutricional, pruebas de neurofisiología, estudio neurometabólico, genético, etc. ya que se trata de un **cuadro neurodegenerativo** que precisa estudio y seguimiento

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

ESTUDIOS SOLICITADOS DURANTE INGRESO

- Bioquímica: glucosa, urea y cr, iones, colesterol normales. GOT 112, ferritina 8. Vitamina D: 13,3. Amonio, ceruloplasmina y alfa - fetoproteina normales. Gasometría venosa normal
- Hemograma: fórmula leucocitaria normal. Hb: 9,3g/dl, Plaq: 461,000/mcl
- **Estudio genético** de atrofias cerebelosas: pendiente
- **Valoración por gastroenterología infantil:** ealizan estudio nutricional:

  Disfagia a líquidos, anemia ferropénica y déficit de vit D.

  Se inicia tratamiento con hierro, vit D y espesante con líquidos claros.
- **Estudio Oftalmológico**: orzuelo en párpado inferior OI, úlcera corneal superficial no infiltrada, no dendrítica en eje visual OI, papilas AO pálidas
- **Estudio cardiológico**: aorta ascendente con dilatación, taquicardia sinusal, trastorno de repolarización
- **Estudio neurometabólico en S y O** : normal

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS SOLICITADOS DURANTE INGRESO

- ERG
- PEVF
- PESS
- PEAT
- EEG
- ENG motor y sensitivo
- EMG

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

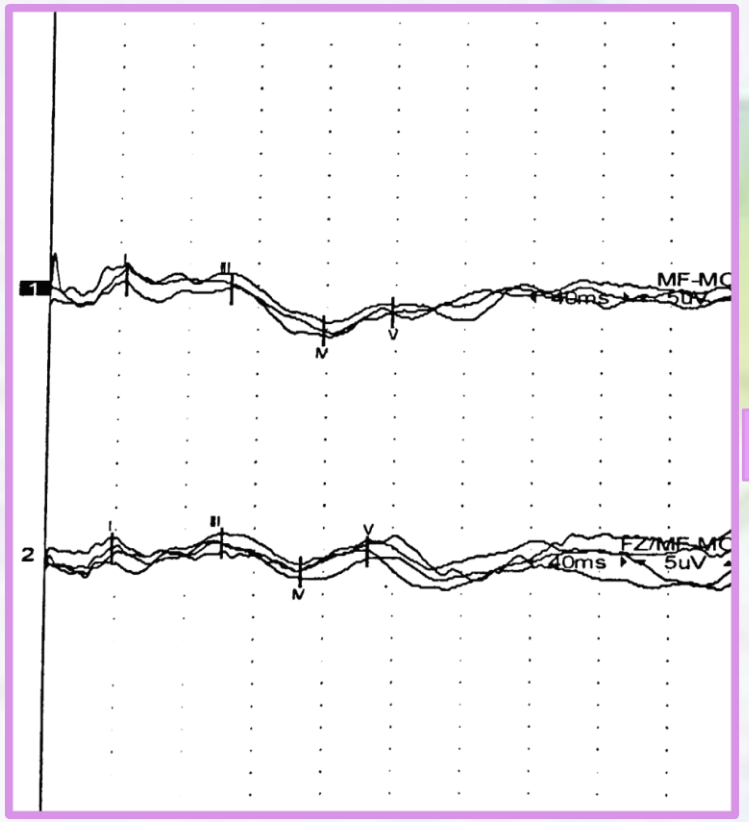
- **6 a y 3 m: NER PED solicita PEVF, PESS, PEAT, EEG, EMG y ENG** a niña de 6 años y 3 meses ingresada para estudio de enfermedad neurodegenerativa

PEVF: Respuestas visuales **globalmente desestructuradas con ausencia de las ondas I a VII**

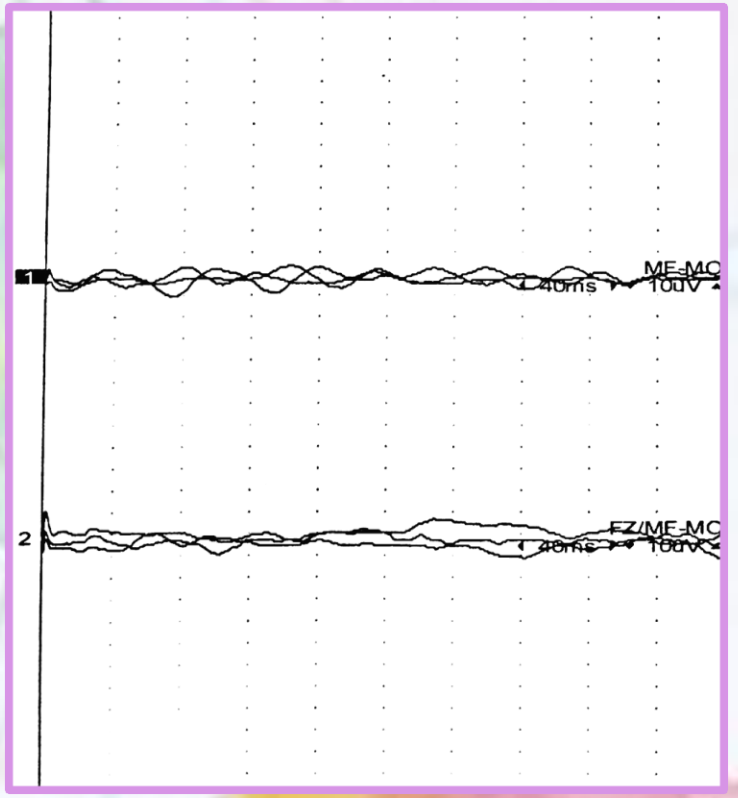
PEAT: Respuestas **desestructuradas** en las **que solamente se identifica onda I (cóclea – N. acústico**), estando ausentes ondas II (núcleos cocleares), III (complejo olivar), IV (lemenisco lateral) y V (tubérculo cuadrigémino)

PESS: Severa afectación bilateral de la conducción sensitiva soméstesica lemeniscal **a partir de la unión bulbomedular.** Existe **una abolición del potencial cortical N20** bilateralmente, por lo que el tiempo de conducción entre plexo braquial y cortex primario (N9–N20) no es determinable, y existe un aumento del tiempo de conducción entre plexo y bulbo (interlatencia N9 – P14)

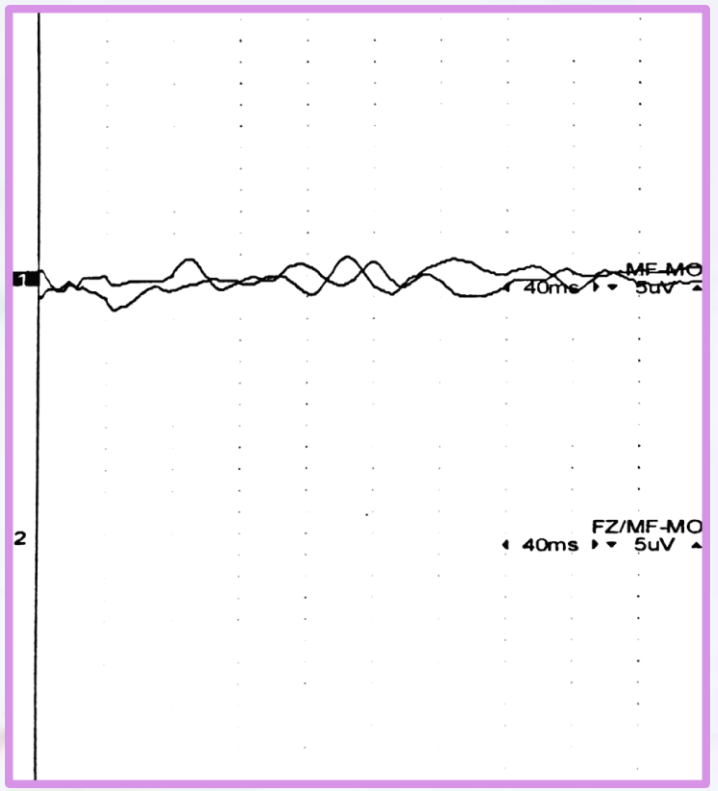
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



PEVF 2013
2 a y 3 m

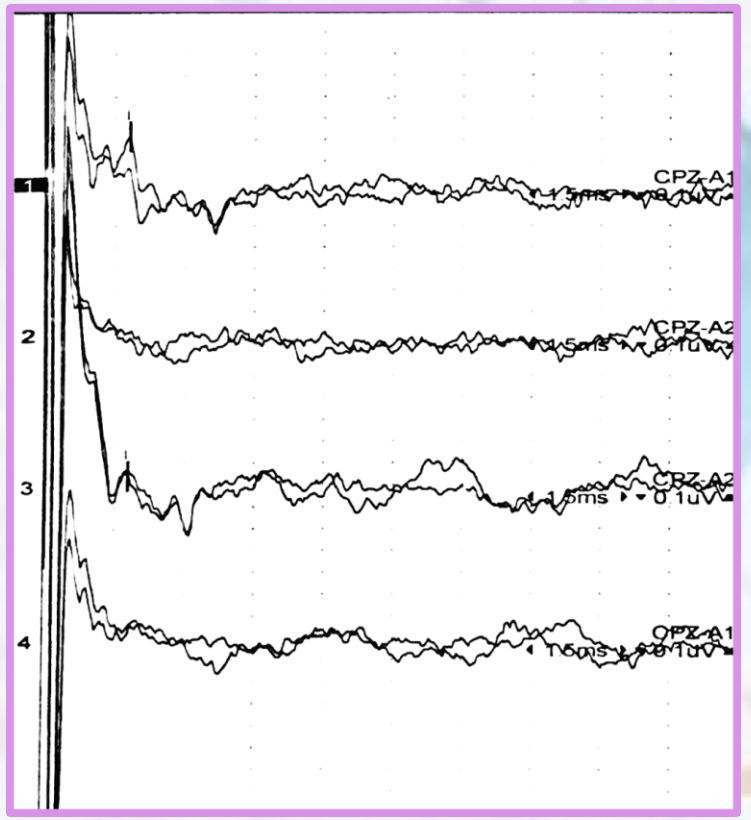


PEVF 2017 – 07
6 a y 2 m

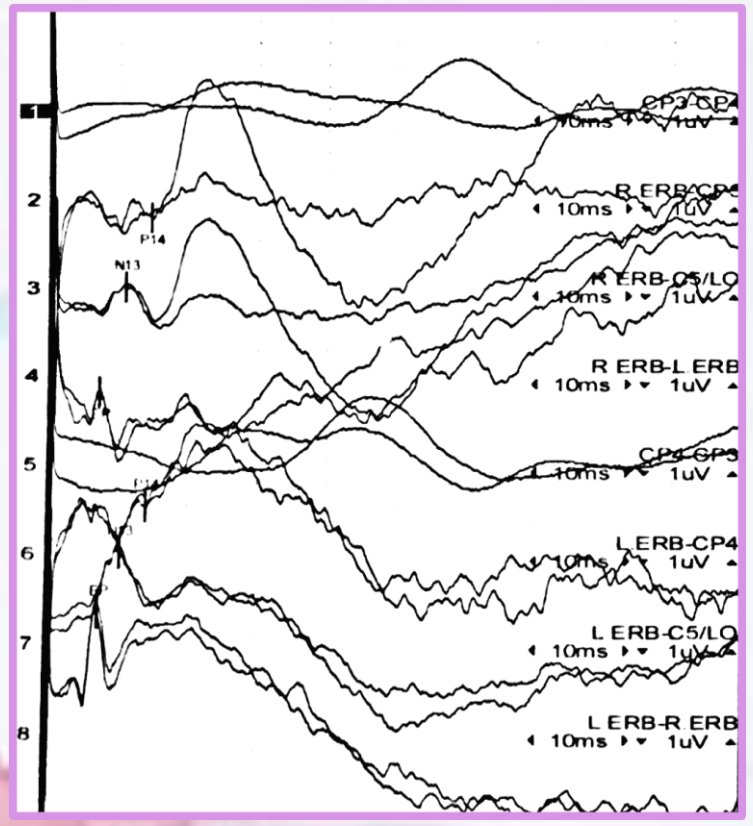


PEVF 2017 – 08
6 a y 3 m

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



PEAT 2017
6 y 3 m



PESS 2017
6 a y 3 m

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

VIDEO - EEG

- **Vigilia:**

Actividad cerebral constituida fundamentalmente por **ritmos beta (hasta 17 Hz) y de elevada amplitud (hasta 250 uV)** en todas las áreas cerebrales, con predominio anterior

Descarga de **complejos P-O lenta (1,5 – 2,5 Hz) de elevada amplitud (hasta 600 uV)** de predominio bifrontal que en ocasiones generaliza

Breves periodos de actividad discontinua con predominio de actividad Theta (5-7 Hz), en los que disminuye la interferencia de ritmos beta y anomalías epileptiformes

- **Sueño:**

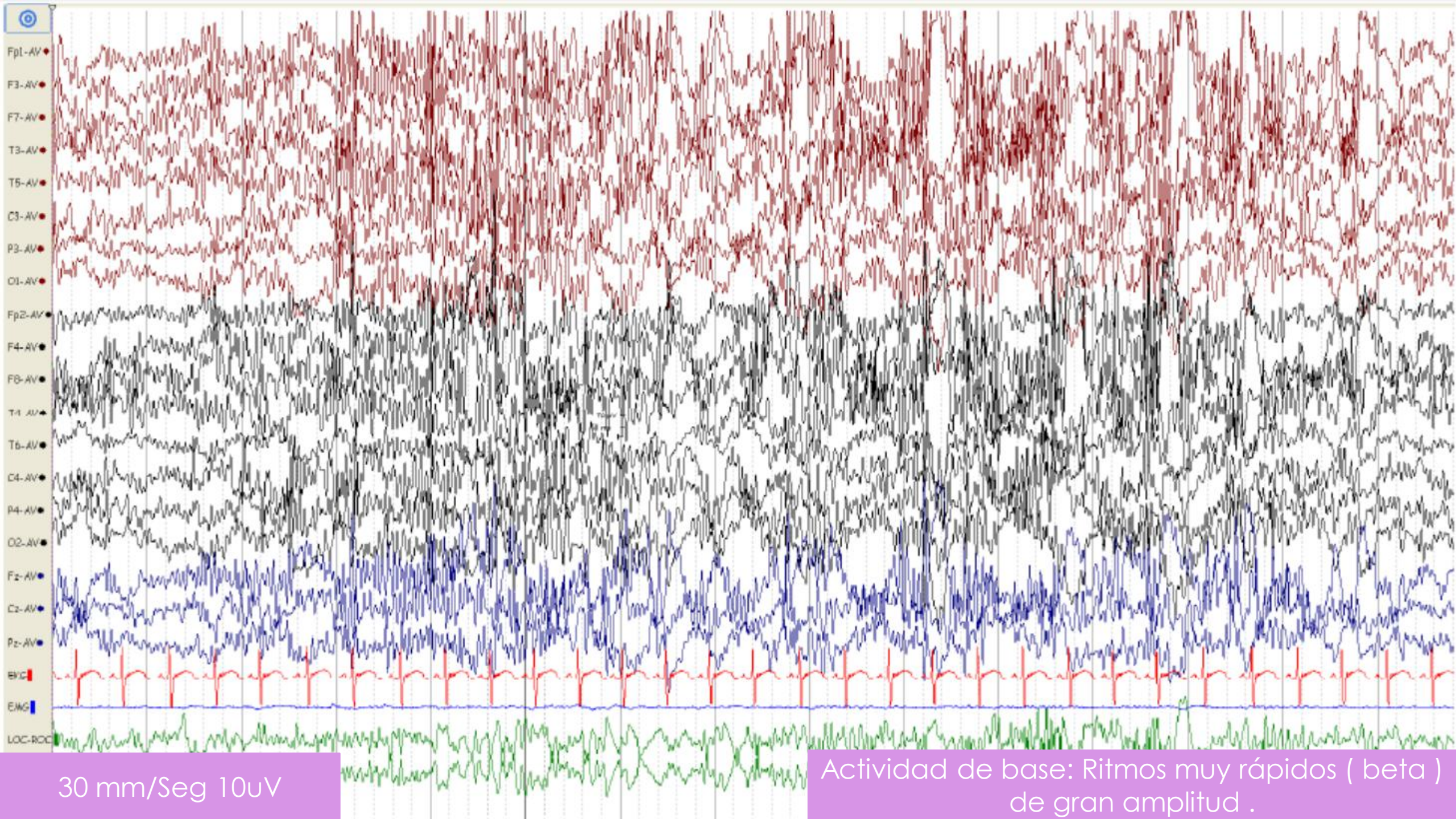
No se evidencia ningún grafoelemento característico del mismo

Se observa una disminución de las amplitudes del registro (120 uV) y de la actividad Beta, predominando fundamentalmente la actividad lenta (Theta y Delta), asi como disminución de los complejos P-O

- **Videograbación:**

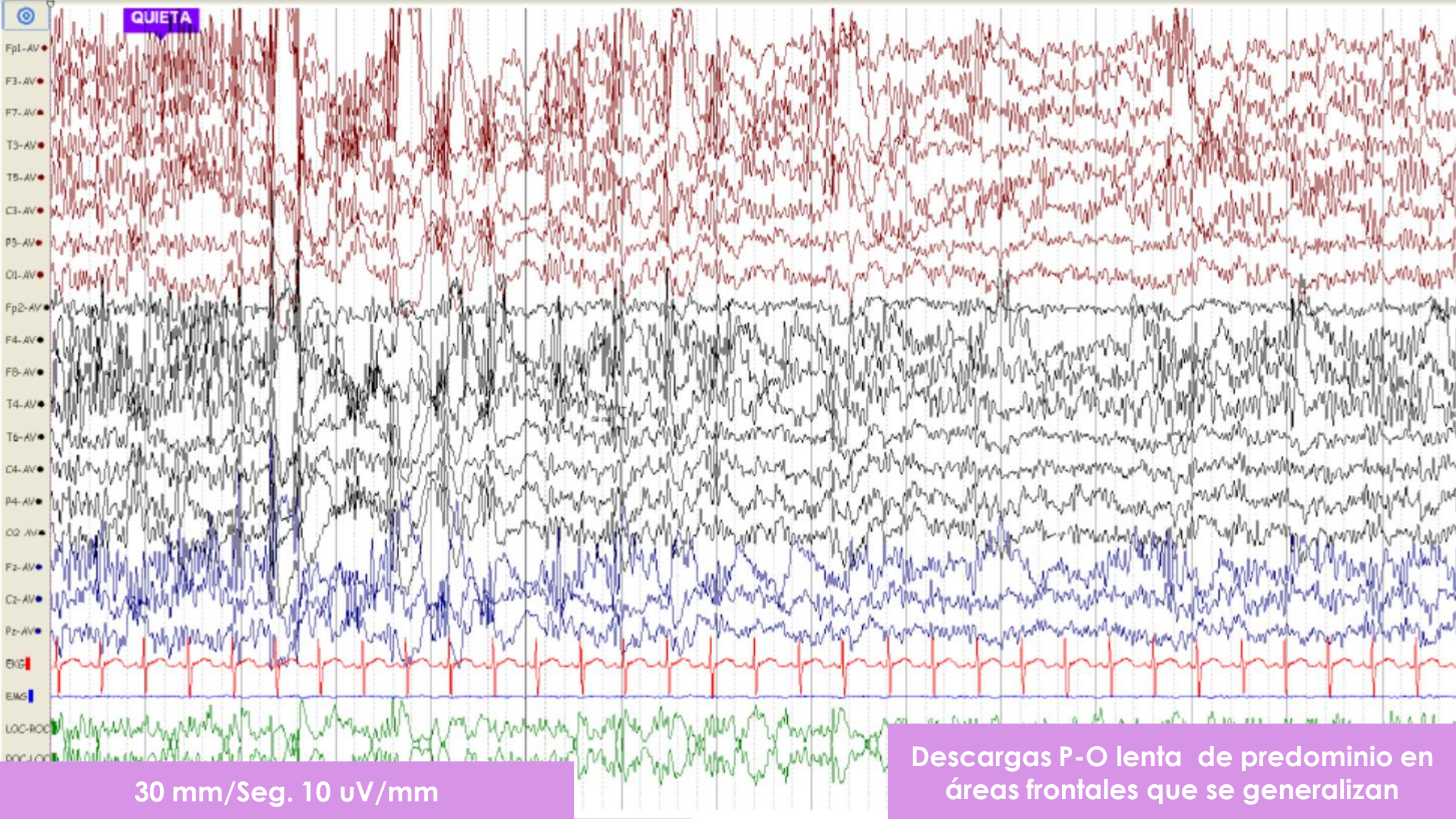
No se registran eventos clínicos

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



30 mm/Seg 10uV

Actividad de base: Ritmos muy rápidos (beta) de gran amplitud .



30 mm/Seg. 10 uV/mm

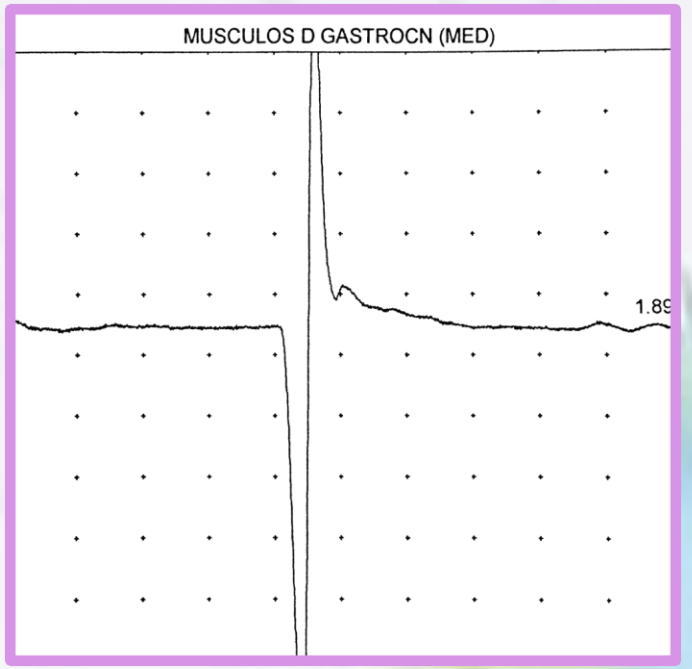
Descargas P-O lenta de predominio en áreas frontales que se generalizan

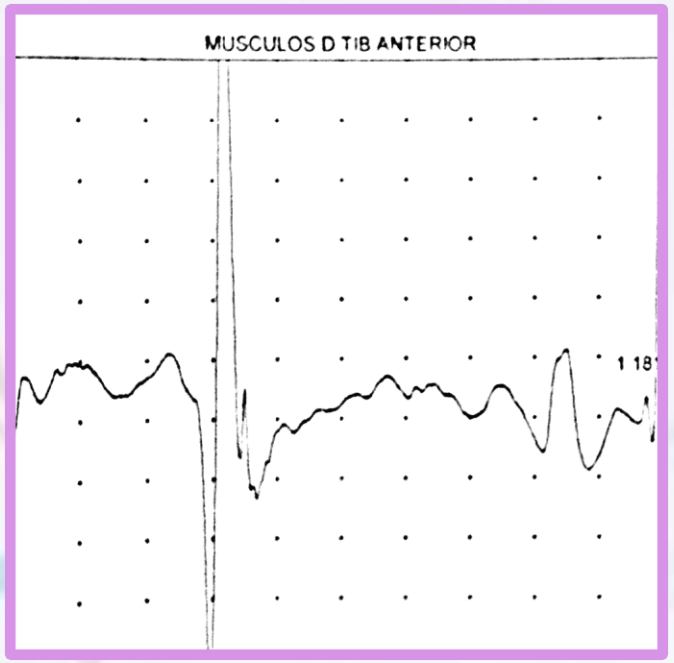
ENG sensitiva (N. Mediano y Sural): **normal**

ENG motora (N. Mediano y Peroneal): **VC normal**, con amplitudes reducidas

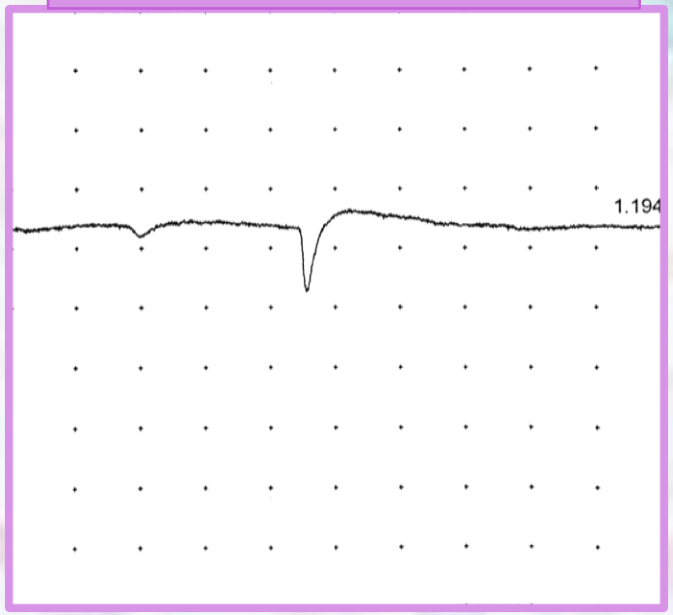
EMG convencional: actividad espontanea en forma de **fibrilaciones y ondas positivas**. PUM de amplitud – duración muy incrementada en musculatura de extremidades superiores e inferiores. (Patrón neurógeno crónico con presencia de denervación activa.)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

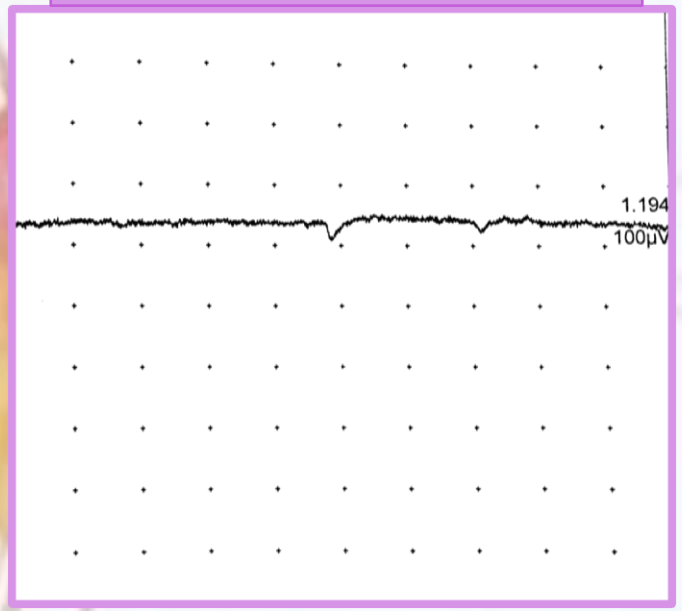




Bíceps D

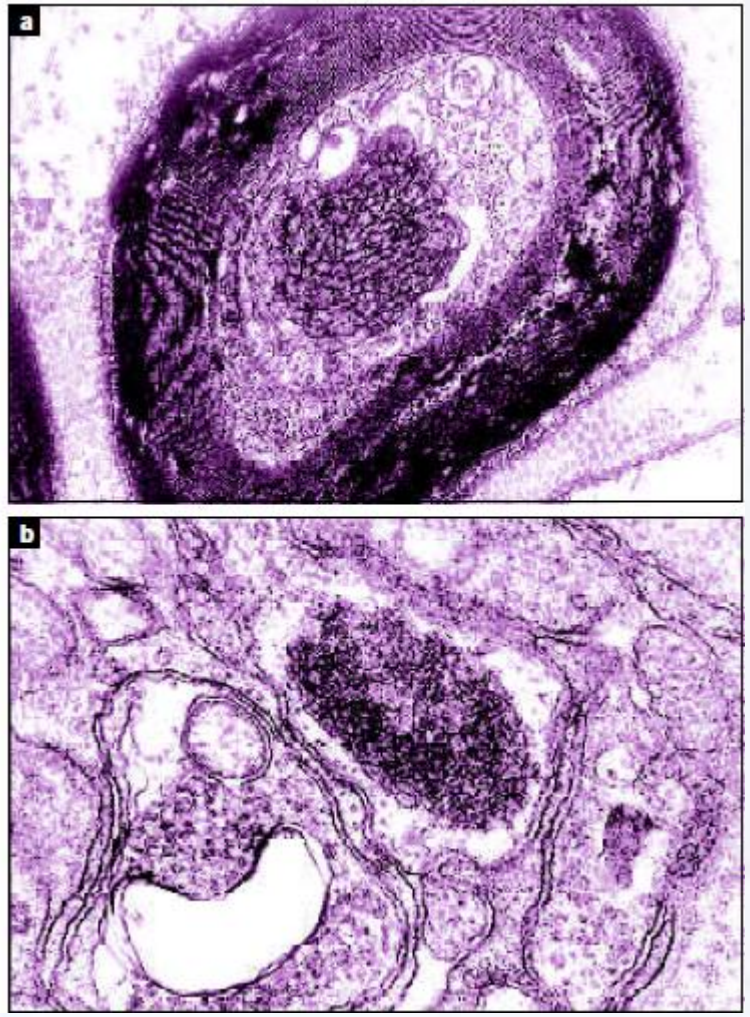


Tibial Anterior D



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

HALLAZGOS COMPATIBLES CON DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

COMPARACIÓN DE RESULTADOS NEUROFISIOLÓGICOS

- En cuanto a la vía visual de nuestra paciente presenta lo observado en casos ya publicados, con afectación severa de **PEVF** y normalidad del **ERG**. Afectación también de los **PESS y PEAT**, de los cuales prácticamente no se habla en publicaciones previas

- El **EEG** presenta el patrón típico de ritmos muy rápidos de marcada amplitud ya descritos, y complejos P-O lenta generalizados así como ausencia de grafoelementos de sueño

- En cuanto a la **ENG**, podemos observar como las VC son normales, como en la mayoría de casos publicados, a la vez que existe en el **EMG** un patrón neurogénico y signos de denervación activa

Infantile neuroaxonal dystrophy: What´s most important for the diagnosis?. Eur J Paediatr Neurol. 2008 Nov. PUB MED

Infantile Neuroaxonal Dystrophy. Journal Neurology. 1979. J Aicardi, P Castelein. PUB MED

Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. Neurology 1999. N Nardocci. PUB MED

Distrofia neuroaxonal infantil. Presentación de 2 nuevos casos y revisión de los últimos 10 años de la literatura. Revista de neurología. 2001. T Rodríguez-Costa

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Aunque cabe destacar que los resultados de pruebas neurofisiológicas **NO son ESPECÍFICOS** de la enfermedad **SI son ALTAMENTE SUGESTIVOS**, y pueden además ayudar tanto al **DIAGNÓSTICO** como al **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** con otras enfermedades neurodegenerativas infantiles

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL

NOMBRES:

1. **Distrofia neuroaxonal infantil** (INAD)
2. **Neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 gr.6** (PLAN)
3. **Enfermedad de Seitelberger**

Forma parte del grupo de las **ENACH** (Enfermedades Neurodegenerativas por Acumulo cerebral de Hierro. En inglés NBIA)

- Prevalencia: Desconocida
- Herencia **AR**: mutaciones en el gen **PLA2G6 (22q13**.1) (se detectan en un 80-90% casos)

➢ Alteración en el metabolismo de los fosfolípidos (déficit de fosfolipasaA2)

➢ Acumulación anormal de Hierro en los ganglios basales

➢ Atrofia cerebelosa y óptica

➢ Cuerpos esferoidales axonales en corteza cerebral, ganglios basales, tronco, ME y nervios periféricos

➢ **Retraso psicomotor y regresión hasta tetraparesia y demencia**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL: CLÍNICA

Forma clásica o infantil

- Inicio en los 2 primeros años de vida (6m-3a)
- Dificultades progresivas en la marcha
- Hipotonía axial temprana, signos piramidales simétricos (espasticidad 70%), pérdida de ROTs, ataxia cerebelosa
- Visuales: estrabismo, nistagmo pendular y atrofia óptica progresiva
- Degeneración cognitiva
- Crisis (en ocasiones)
- Evolución a regresión global con rigidez de decorticación

Forma atípica o juvenil

- Rara
- Epilepsia mioclónica progresiva
- Degeneración retiniana
- Progresión más lenta

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

DIAGNÓSTICO

- ✓ **RMN**: atrofia cerebelosa con hiperintensidad en T2 del córtex cerebeloso
- ✓ **EMG**: patrón neurogénico con signos de denervación
- ✓ **ENG:** VC normal
- ✓ **EEG**: actividad de fondo muy rápida (Beta) y de gran amplitud
- ✓ **PEV** : anómalos o ausentes
- ✓ **PESS:** respuestas centrales alteradas o ausentes
- ✓ **ERG**: normal
- ✓ **Genética:** mut. PLA2G6 (22q13.1)
- ✓ **Biopsia** (piel, conjuntiva, nervio, SNC): Cuerpos esferoidales

Biopsia de nervio con esferoide neuroaxonal

→ **Consejo prenatal** es posible si se conocen las mutaciones familiares

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Ceroidolipofucsinosis neuronal infantil precoz** (Tipo I o Santavuori)
- **Ataxia - telangiectasia y Ataxias hereditarias**
- **Neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN o Hallervorden – Spatz) forma típica**
- **Gangliosidosis GM1 tipo 2 (Infantil T2):**
- **Enf. Niemann - Pick tipo C:**
- **Autismo**
- **Enfermedad de Menkes**

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

- **Pronóstico:**
  - Forma típica o infantil: muchos **no sobreviven > 10 años** (descerebración y demencia)
  - Forma juvenil: **evolución más lenta**, se desconoce

- **Tratamiento:**

PALIATIVO

1. **Farmacológico:** tratamiento de espasticidad y distonía con baclofeno, tratamiento crisis
2. **Fisioterapéutico:** rehabilitación y cambios posturales
3. **Nutricional:** adaptación de la alimentación para prevenir broncoaspiraciones, gastrostomía

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CONCLUSIONES

- INAD son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por mutación en el gen PLA2 G6
- La forma típica o infantil causa una regresión psicomotriz y signos visuales que suele aparecer los primeros dos años de vida
- El **diagnóstico** se lleva a cabo mediante los **hallazgos neurofisiológicos, que en conjunto en nuestro caso fueron fundamentales**, la **RMN cerebral, estudio AP y estudio genético**
- La evolución de esta forma es hacia la regresión global, no suelen sobrevivir más allá de los 10 años
- El tratamiento es sintomático y paliativo
- El estudio genético puede ser útil para realizar consejo genético

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

BIBLIOGRAFÍA

- *Iodice A et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis. Brain Dev.; 2016: , http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2016.08.012*
- *Nardocci N, Zorzi G, Farina L, Binelli S, Scaioli W, Ciano C, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. Neurology. 1999;52:1472–8.*
- *Carrilho I, Santos M, Guimaraes A, Teixeira J, Chorao R,Martins M, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: what's most important for the diagnosis? Eur J Paediatr Neurol. 2008;12:491–500.*
- *Poretti A, Wolf N, Boltshauser E. Differential Diagnosis of Cerebellar Atrophy in Childhood: An Update. Neuropediatrics 2015, http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564620.*
- *Rodríguez-Costa T, Cabello A, Recuero-Fernández E et al. Distrofia neuroaxonal infantil. Presentación de dos nuevos casos y revisión de los últimos diez años de la literatura. Rev neurol 2001; 33: 439-43*
- *Infantile neuroaxonal dystrophy: What´s most important for the diagnosis?. Eur J Paediatr Neurol. 2008 Nov. PUB MED*
- *Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. Neurology 1999. N Nardocci. PUB MED*

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL