

Reporte de un caso de Hallervorden-Spatz

Sánchez C, Torres K, Vázquez A, Márquez L, Villalobos R, Rodríguez I.

RESUMEN

La enfermedad Hallervorden-Spatz es un trastorno infrecuente autosómico recesivo que se caracteriza por depósitos de hierro a nivel de los núcleos basales, predomina en las primeras dos décadas de la vida. Clínicamente se manifiesta con disartria, atrofia óptica, temblor, parkinsonismo, alteraciones de la marcha, manifestaciones extrapiramidales, deterioro intelectual y distonía. El diagnóstico se realiza con base en estudios de imagen, siendo la resonancia magnética (IRM) la más adecuada, en la cual se observan imágenes hipointensas a nivel de los núcleos basales con una hiperintensidad central, denominándose como el signo del "ojo de tigre", que indica depósitos de hierro y degeneración neuroaxonal. El presente caso muestra la evolución diagnóstica y terapéutica de una paciente que presentó un cuadro clínico sugestivo de enfermedad Parkinson juvenil. Posterior a la realización de estudios de imagen los hallazgos fueron compatibles con depósito de hierro a nivel de putamen y globo pálido, lo que condujo a modificación del diagnóstico inicial y se inició la búsqueda de un tratamiento adecuado para una mejor respuesta sintomática.

Palabras clave: Hallervorden-Spatz, núcleos basales, resonancia magnética.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):101-104

Case Report of Hallervorden-Spatz Disease

ABSTRACT

Hallervorden-Spatz disease is a rare autosomal disorder. It has deposits of iron in the basal ganglia, and it is principally seen in the first two decades of life. Its clinical manifestations are dysarthria, optic atrophy, tremor, parkinsonism, impaired gait, extrapyramidal manifestations, intellectual deterioration and dystonia. The diagnosis is made through imaging studies such as MRI, which is considered the best option. A hypointense image with central hyperintensity, called "tiger eye" sign, may be found. This sign correlates with deposits of iron and neuroaxonal degeneration. This case shows the diagnostic and therapeutic course in a female patient who had a clinical presentation suggesting juvenile Parkinson disease. However, MRI images revealed deposits of iron in the putamen and globus pallidus, switching the initial diagnosis. The search for more specific therapy was initiated to achieve a better symptomatic response.

Keywords: Hallervorden-Spatz, basal ganglia, magnetic resonance imaging (MRI).

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):101-104

OBJETIVO

Presentar en forma sencilla el abordaje diagnóstico y terapéutico de un caso de Hallervorden-Spatz. Este raro padecimiento tiene un patrón hereditario autosómico recesivo y en forma de casos esporádicos. En este caso se halló un vínculo familiar, que correlacionado con los hallazgos clínicos e imagenológicos llevó a realizar un diagnóstico complejo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hallervorden-Spatz es un desorden metabólico raro. Fue descrito por primera vez en 1922, en una familia en la cual 5 escolares (femeninos) tuvieron síntomas y signos parecidos, los cuales consistieron en: bradipsiquia, disartria, marcha atáxica, rigidez de extremidades, espasticidad,

temblor, deterioro mental, alteraciones visuales y, finalmente, distonías (respiratoria y digestiva).¹⁰ La presentación clínica se caracteriza por rápida progresión de la disfunción extrapiramidal y declive intelectual a una edad temprana; signos piramidales y degeneración retiniana están frecuentemente asociados. Los hallazgos en la resonancia magnética (RM) son característicos del padecimiento. En los estudios anatomopatológicos se encuentra daño neuroaxonal y depósito de hierro a nivel del globo pálido y sustancia palidonigra.¹

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 18 años de edad: Antecedentes relevantes: Abuela materna con antecedentes neoplásicos, tío abuelo materno con parkinsonismo. Primeros fonemas a los 2 años, lento aprendizaje. Inicia su padecimiento a los 6 años con trastorno de déficit de atención y disartria. A los 11 años pre-

Clínica de Epilepsia, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, S.L.P, México.

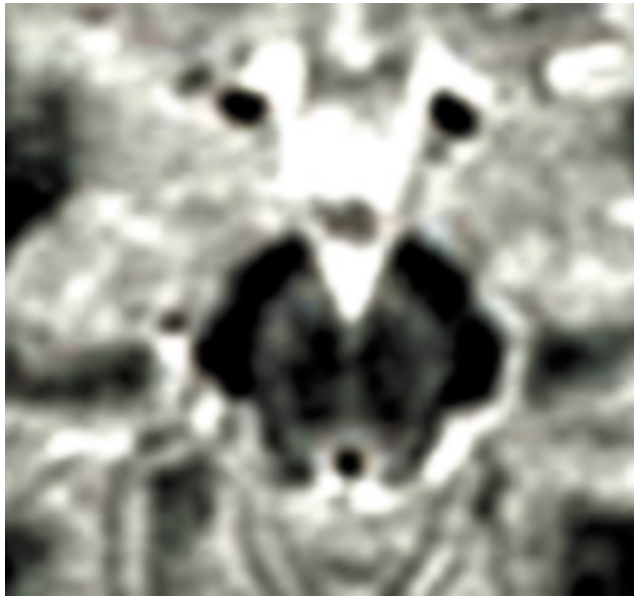


Figura 1. Hipointensidad a nivel de sustancia nigra. Esta imagen puede ser comparada con la presentada en el libro "Neurorradiología diagnóstica", Anne G. Osborn, P.P.-743-744; 1996, Edit. Harcourt.

senta por primera vez crisis epilépticas que se repiten mensualmente; es tratada con fenitoina y valproato con mejoría parcial. A los 17 años presenta temblor fino distal de reposo en brazo izquierdo, posteriormente contralateral, progresivo, hasta limitar las actividades cotidianas. En el año 2000 el examen neurológico se encuentra con facies inexpressiva, marcha atáxica con lateropulsión a la derecha, funciones cerebrales superiores normales, miembros superiores con temblor fino distal de reposo y de acción, rigidez, miembros inferiores con temblor fino distal de reposo, predominante en miembro derecho, rigidez, hiperreflexia en las cuatro extremidades, fuerza normal, Romberg presente.

Cuenta con TC, la cual muestra ventrículos deformados y zonas de hipodensidad en sustancia blanca. En agosto del 2001 se hace diagnóstico de Parkinson juvenil. El abordaje terapéutico consistió en mirtazapina, propranolol, carbelidopa y fenitoina con una evolución satisfactoria de la paciente. En el año en curso se revalora el caso y se encuentra a la paciente con facies inexpressiva, bradilalia, postura en flexión, marcha festinante con ligera lateropulsión a la izquierda, fundoscopia sin datos relevantes, miembros superiores con temblor fino distal de reposo, rigidez y signo de la rueda dentada presente, miembros inferiores con temblor fino distal de reposo, rigidez, hiperreflexia en las cuatro extremidades, fuerza normal, sin datos de dismetría. Se realiza RM, la cual revela adelgazamiento importante del cuerpo caloso, atrofia cerebral, lesiones periventriculares y subcorticales de tipo

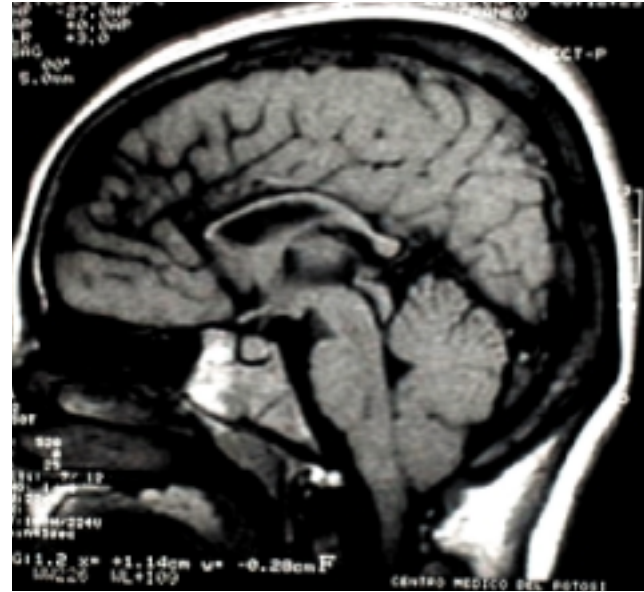


Figura 2. Atrofia cortical y adelgazamiento de cuerpo caloso.

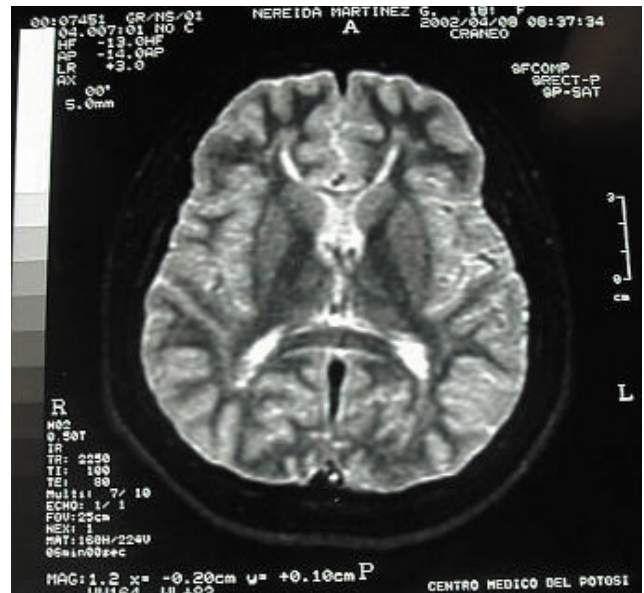


Figura 3. Corte axial a nivel de núcleos basales.

desmielinizante, núcleos basales con hipointensidad de señal de los putámenes en las secuencias ponderadas en T2, que sugieren depósito de hierro a ese nivel. (Figuras 1, 2, y 3). Durante el seguimiento del caso se realizaron 3 MINIMENTAL a la paciente con las siguientes puntuaciones:

1. 20 puntos (2001).
2. 13 puntos (Abril 2002).
3. 10 puntos (Agosto 2002).

Se continuó con el mismo abordaje terapéutico mencionado y se consiguieron resultados favorables en disminución del temblor y menor discapacidad. Estudios de laboratorio:

Anticuerpos anticardiolipina.- Negativos.
 Anticuerpos antinucleares.- Negativos.
 Hierro sérico.- 157ug/dl (35-145ug/dl).

DISCUSIÓN

El Síndrome Hallervorden-Spatz (HVS) es una enfermedad neurodegenerativa con un fondo metabólico, de carácter autosómico recesivo y en ocasiones se presenta como caso esporádico. Los signos y síntomas pueden presentarse desde una edad temprana hasta la edad adulta. Es caracterizado por una rápida progresión de síntomas extrapiramidales (marcha atáxica, rigidez de las extremidades, movimientos voluntarios lentos, coreoatetosis, distonía, espasticidad, temblor); también se observa deterioro mental, atrofia del nervio óptico o degeneración retiniana.^{1,3,5} Se ha encontrado una asociación entre el HVS y el defecto en la enzima pantotenato-kinasa (PANK2), la cual es esencial para la síntesis de acetil-coenzima A (Ac-Co-A) a partir de pantotenato; pero no se ha encontrado la relación entre esta enzima y los altos niveles de cisteína y la acumulación de hierro a nivel de los núcleos basales. El complejo hierro-cisteína da como resultado daño tisular provocado por *stress* oxidativo, como también se observa en otras enfermedades neurodegenerativas, en algunas también se ha encontrado defecto en PANK2. El defecto se encuentra en el brazo corto del cromosoma 20.² Los hallazgos anatomopatológicos se ca-

racterizan por atrofia cerebral generalizada y el pigmento de hierro característico a nivel de los núcleos basales. Histopatológicamente se observa pérdida neuronal, edema, los axones muestran un citoplasma vacuolado, gliosis reactiva, focos de desmielinización y depósitos de hierro.^{5,7,8,9} Imágenes por radionúclido con ⁵⁹Fe muestran incremento de la captación a nivel del globo pálido, pero este tipo de estudio aún no demuestra suficiente significación clínica.¹²

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y de imagen, que juegan un papel más relevante en la detección de los cambios patológicos.^{6,7,13} La TC normalmente muestra hipointensidad en ambas regiones de los núcleos basales, además de atrofia en éstos y atrofia cerebral moderada, debido a la gliosis.⁷ La RM ofrece la posibilidad de detectar los depósitos de hierro en el cerebro. La RM ponderada en T2 causa pérdida de la homogeneidad del campo magnético, lo cual produce pérdida de señal, por lo que el hierro se observa como áreas de hipointensidad. Los otros hallazgos histopatológicos, como gliosis, desmielinización, pérdida neuronal y edema axonal, se muestran como áreas hiperintensas en el T2; estos cambios son frecuentemente encontrados en el globo pálido y sustancia

Los criterios de diagnóstico de HVS son:

- Progresión de síntomas y signos durante las 2 primeras décadas de la vida
- Evidencia de disfunción extrapiramidal:
 - Distonía.
 - Rigidez.
 - Coreoatetosis.

Confirmatorias

- Afección del tracto corticoespinal:
 - Espasticidad.
 - Respuesta extensora plantar.
 - Daño intelectual progresivo.
 - Retinitis pigmentosa.
 - Atrofia óptica.
 - Historia de herencia A. recesiva.
 - Áreas hipodensas en RMI en NB.

Exclusión

- Niveles anormales de ceruloplasmina.
- Anormalidades en el metabolismo del cobre.
- Presencia de lipofuscinosis-ceroidea neuronal.
 - Daño visual severo.
 - Crisis de difícil control.
- Sintomatología predominantemente epiléptica.
- Degeneración retiniana severa o daño visual precediendo otros síntomas.
- Presencia de historia familiar de corea de Huntington u otro desorden autosómico dominante.
- Presencia de atrofia caudada que se demuestra por estudios de imagen (Huntington juvenil).
- Deficiencia en hexosaminidasa A (Enf. de Tay-Sachs y Sandhoff).
- Deficiencia del G(M1)b-galactosidasa gangliósido.
- Curso no progresivo.
- Ausencia de signos extrapiramidales.

nigra frecuentemente bilaterales.^{1,3,6,11,13} Posteriormente debido al progreso de la enfermedad, las áreas hipointensas se incrementan, debido al acúmulo de hierro. La evolución de los hallazgos sugiere que la degeneración neuro-axonal es seguida de despigmentación palidonigra. Los depósitos de hierro en la sustancia palidonigra son sólo un fenómeno tardío.^{14,15} El signo del "ojo de tigre" es característico de este padecimiento, que consiste en hiperintensidad en la parte central o antero-medial del globo pálido rodeado de hipointensidad.⁹ Áreas hiperintensas en el globo pálido pueden ser observadas en gran variedad de lesiones, como son: isquemia, algunos desórdenes metabólicos y acidurias orgánicas.⁷ Otras patologías afectan los núcleos basales, como son enfermedad de Wilson, enfermedad de Leigh, encefalopatías mitocondriales y la necrosis estriada bilateral infantil, pero estos padecimientos involucran el neostriado, particularmente el putamen y raramente el globo pálido.¹ Se ha encontrado que los niveles séricos de hierro generalmente se encuentran poco alterados debido al acúmulo de éste en los núcleos basales.¹²

REFERENCIAS

1. Shah J, Patkar D, et al. Departments of Radiology, Dr Balabhai Nanavati Hospital* and King Edward Memorial Hospital, Mumbai, India.
2. Gordon, et al. N. Huntlywood, 3 Styal Road, Wilmslow, Cheshire SK9 4AE, UK.
3. Angelini C, Nardocci N, Rumi V. Hallervorden Spatz disease: clinical and MRI study of 11 cases diagnosed in life. *J Neuro* 1992; 239 (2): 417-423.
4. Jancovic J, Kirkpatrick JB, Bloinquist A. Late onset Hallervorden Spatz disease, presenting as familial parkinsonism. *Neurology* 1985; 35:227-234.
5. Dooling E, Schoene W, Richardson E. Hallervorden Spatz syndrome. *Arch Neurol* 1974; 30:70-83.
6. Ambrosetto P, Nonni R, Bacel A. Late onset familial Hallervorden-Spatz disease: IVIR findings in two sisters. *Am J Neuroradiol* 1992; 13:394-96.
7. Savoirdo M, Haliday WC, Nardocci N. Hallervorden Spatz disease: MR and pathological findings. 1993; 14:155-162.
8. Sacks OW, Anguilar MJ, Brown WJ. Hallervorden Spatz disease - Pathogenesis and place among the axonal dystrophies. *Acta Neuropathol* 1966; 6:164-174.
9. Eldelberg D, Sotrel A, Joachim C. Adult onset Hallervorden Spatz disease with neurofibrillary pathology. *Brain* 1987; 110 (5):993-1013.
10. Hallervorden J, Spatz H. Eigenartige: Erkakung in extra-pyramidalen System mit besondere Beileigune, des Globus pallidus und der Substantia nigra. *Z Neurol Psychiatr* 1922; 79:254-3021.
11. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW. Hallervorden Spatz disease: clinical and MRI correlations. *Ann Neurol* 1988; 24: 692-694.
12. Swaiman KF, Smith SA, Trock GL. Sea blue histiocytes, lymphocytic, cytosomes movement disorder and 59 Fe uptake in basal ganglia: Hallervorden Spatz disease of ceroid storage with abnormal isotope scan. *Neurology* 1983; 33:301-305.
13. Schaffert DA, Johnsen SD, Johnson PC. MRI in pathological proven Hallervorden Spatz disease. *Neurology* 1989; 39:440-442.
14. Perry TL, Norman MG, Yong VW. Hallervorden-Spatz disease: cysteine accumulation and cysteine dioxygenase deficiency in the globus pallidus. *Ann Neurol* 1985; 18:482-489.
15. Seitelberger F. Neuroaxonal dystrophy: its relation to aging and neurological disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1986;391-415.

TRATAMIENTO

- 1 La Terapia quelante sistémica con desferrioxamina no afecta el curso clínico.
- 1 El parkinsonismo responde al tratamiento con levodopa-carbidopa, bromocriptina o una combinación.
- 1 El temblor no responde a beta-bloqueadores.
- 1 La CBZ y PHT son las drogas antiepilépticas adecuadas para controlar las crisis parciales, que son las asociadas al HVS.
- 1 La coreoatetosis puede ser controlada con diazepam.
- 1 La Distonía postural y los episodios de espasmos musculares pueden disminuir con la administración de baclofen a dosis moderadas o altas.
- 1 Las fenotiazinas y las butirofenonas están contraindicadas por agravar distonía.
- 1 La Disartria mejora al controlar la distonía y con asesoría foniatría especial.
- 1 La palidotomía estereotáctica se ha utilizado en niños menores de 10 años.
- 1 La gastrostomía y traqueostomía se utilizan en casos de distonía digestiva o respiratoria.^{4,6,7}

