

Síndrome extrapiramidal progresivo ¿enfermedad de Hallervorden-Spatz? Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Sergio Sauri Suárez,* Silvia García,** Samuel Álvarez Nuño,*** Andrés Venegas Torres,*** Carlos Ferran Pla Casamitjana,*** Dalia González Bustamante***

RESUMEN

Se comunica el caso de un paciente de 17 años de edad con un padecimiento de 10 años de evolución que se caracteriza por rigidez y espasticidad, trastornos extrapiramidales, deterioro cognoscitivo y disminución de la agudeza visual. La imagen de resonancia magnética demostró el signo del ojo de tigre característico de la enfermedad de Hallervorden-Spatz. Aquí se revisa la bibliografía relacionada con este padecimiento y otros con comportamiento similar en este grupo de edad. La enfermedad de Hallervorden-Spatz es un padecimiento genético para el cual no hay tratamiento conocido.

Palabras clave: enfermedad de Hallervorden-Spatz, alteraciones extrapiramidales, deterioro cognoscitivo y visual.

ABSTRACT

A case of a 17 year old male with rigid, spastic, extrapiramidal alterations, cognitive deterioration and diminished visual acuteness of 10 year evolution is presented. Resonance magnetic image showed the Hallervorden-Spatz's disease typical image of "tiger eye". This paper reviews Hallervorden-Spatz's disease and other illnesses with similar clinical evolution in this age group. Hallervorden-Spatz's disease is a genetic illness without known treatment.

Key words: Hallervorden-Spatz's disease, extrapiramidal alterations, cognitive deterioration, diminished visual acuteness.

La enfermedad de Hallervorden-Spatz es un padecimiento excepcional, conocida también como neurodegeneración cerebral por acumulación de hierro. La utilización del epónimo ha sido de gran controversia por la sabida participación de Hallervorden en diversos programas de eutanasia nazi durante la segunda Guerra Mundial.¹ En la población mestiza mexicana se ha reportado muy pocas veces; en general, su incidencia y prevalencia también son excepcionales. Este padecimiento lo describió Dooling.²

Esta enfermedad afecta principalmente a niños, adolescentes e individuos durante etapas tempranas

de la vida adulta, posterior a este periodo su manifestación es rara. De los 7 a los 15 años es la edad común de inicio de los síntomas, mismos que se distinguen por distonía progresiva, rigidez y demencia, coreo-atarosis, espasticidad, hiperreflexia y disartria.³

Los hallazgos histopatológicos clásicos revelan depósito de hierro en el globo pálido y la *parst reticulada* de la sustancia negra, en donde puede haber grandes concentraciones de este metal.

El espectro clínico del padecimiento es amplio y variable e incluye la atrofia óptica y retinopatía, como manifestaciones clínicas poco comunes.⁴

Las concentraciones de hierro en el cerebro se originan en mutaciones genéticas que alteran el metabolismo de este compuesto. En esta enfermedad, la acumulación de hierro precipita la pérdida neuronal; un mecanismo similar, pero en menor cuantía, se ha señalado como co-responsable de la muerte neuronal en otras enfermedades degenerativas.

El descubrimiento de la mutación del gen localizado en el cromosoma 20p12.3-p1 ha dado mucha luz al conocimiento de esta enfermedad;⁵ este gen codifica la PANK2 y dicha alteración induce un defecto en la

* Internista y neurólogo, servicio de neurología.

** Jefa de la División de Neurociencias.

*** Residente de neurología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dra. Silvia García. División de Neurociencias. CMN 20 de Noviembre. Av. Coyoacán y Félix Cuevas, colonia Del Valle, CP 03229, México, DF.

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

sustitución de la proteína G411r. El mecanismo de esta anormalidad se origina por la acumulación de un metabolito secundario. Es muy probable que esta acumulación sea consecuencia del depósito excesivo de hierro en los ganglios basales.

Esta proteína regula la biosíntesis de la coenzima A, que a su vez cataliza la fosforilización en el citosol del pantotenoato (vitamina B₅), N-pantotenoil-cisteína y pantetina.

El fosfopantotenoato produce la reacción y normalmente condensa a la cisteína en el siguiente paso de la síntesis de CoA.

Aunque el PANK2 no está implicado directamente en el metabolismo férreo, su ausencia puede contribuir a la acumulación de hierro en el cerebro, llevando a la muerte neuronal vía la producción de radicales libres⁶ (figura 1).

Zhou y sus colaboradores⁷ creen que este mecanismo podría representar una senda común en la neurodegeneración.

Los estudios recientes han reportado un patrón recesivo; en 15% de los casos se asocian con consanguinidad.⁸

El diagnóstico debe realizarse con la combinación de los hallazgos “típicos” descritos en el estudio de imagen por resonancia magnética (signo del ojo de tigre) y las manifestaciones clínicas. Éstas incluyen la aparición de signos extrapiramidales en etapas tempranas de la vida, con una característica evolución progresiva de tales manifestaciones, que incluyen: distonía, temblor, coreoatetosis y modificación hacia el deterioro cognoscitivo. Los signos adicionales frecuentes son: espasticidad, atrofia óptica y retinitis pigmentosa.⁹ Es una regla, para la sospecha de la enfermedad, excluir los padecimientos con manifestaciones comunes.¹⁰

El motivo de esta comunicación es exponer un caso con esta enfermedad, el proceso diagnóstico y de manejo, pues el padecimiento es infrecuente en la población mexicana.¹⁰

COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 17 años de edad, originario y residente de Culiacán, Sinaloa, soltero, estudiante en una escuela de educación especial. Negó tener alguna toxicomanía.

A los siete años de edad inició con alteraciones en la marcha (utilizaba las puntas para caminar). A los nueve años se agregaron caídas frecuentes por tropiezos, por lo cual se incorporó a un programa de rehabilitación física. Los rehabilitadores le identificaron el aumento de tono en las extremidades inferiores. En ese mismo año se le identificaron fallas para el aprendizaje.

A los 11 años de edad se sumó la dificultad para articular palabras, referida por los padres como “que se le pegaba la lengua”.

A los 12 años de edad los padres se percataron de la disminución de la agudeza visual de forma bilateral, y mayor deterioro motor y cognoscitivo, por lo que fue evaluado por un médico especialista. Para este momento existían contracturas musculares y una actitud en tijera de las extremidades crurales. El aumento del tono y las deformidades fueron los motivos por los que se le practicó una tenotomía de los músculos aductores de las extremidades inferiores y tratamiento farmacológico con tizanidina, asimismo, ingresó a un programa de rehabilitación, con respuesta favorable funcional en las extremidades inferiores.

Antecedentes

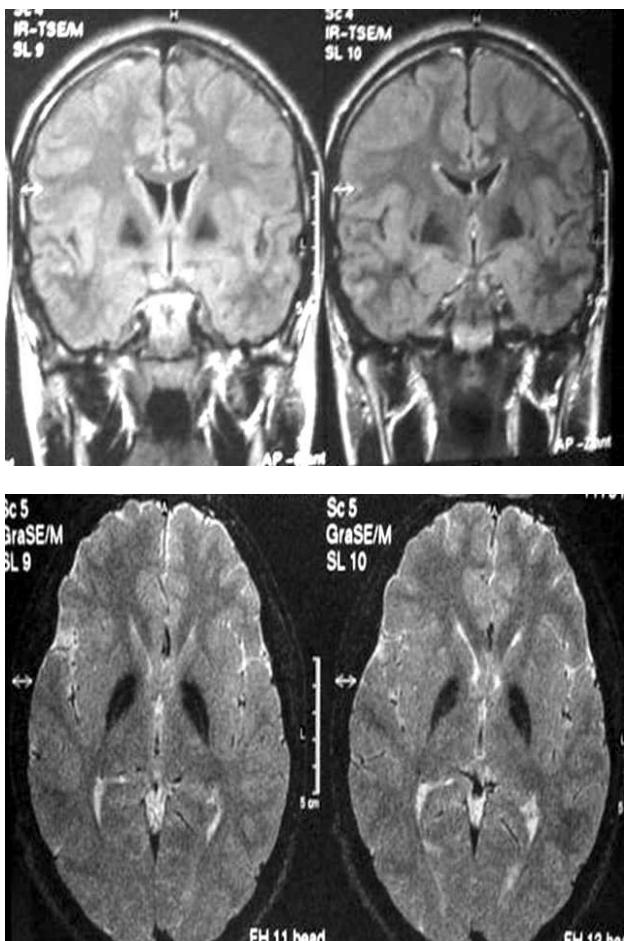
Hijo del primer embarazo a término obtenido por parto eutóxico sin complicaciones; hasta los siete años el neurodesarrollo fue normal.

No tiene antecedentes de consanguinidad con sus familiares, ni heredofamiliares de importancia o de enfermedades similares en la familia.

En la exploración neurológica se encontró que su conducta era pueril y discalculia. Los nervios craneales sin alteración. Moviliza las cuatro extremidades, la fuerza en las extremidades inferiores fue de 4/5, espasticidad en las extremidades inferiores, con reflejos miotáticos exaltados. Babinski bilateral, marcha en tijera. Con movimientos de musculatura axial del cuello y de la cabeza coreoatetósicos discretos, con posiciones distónicas en las extremidades inferiores de forma intermitente.

Estudios realizados: biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos, función hepática y tiroidea, calcio, fósforo y magnesio, los cuales estuvieron dentro de valores normales. Determinación de plomo sérico 1.4 UI (normal menor de 10). Anticuerpos anti-

nucleares 20.72 UI (normal menor de 20). Anticuerpos anti-ADN 4.6 UI (normal menos de 26). Anticoagulante lúpico negativo. Determinación de ceruloplasmina 20.2 (normal entre 20 y 55). Determinación de cobre en suero: 54 mcg/dL (normal entre 90 y 145). En la imagen por resonancia magnética nuclear de cráneo se advirtió hipointensidad en los ganglios de la base (globos pálidos, figura 1).



Figuras 1 y 2. Imagen de resonancia magnética con el signo del ojo de tigre. IRM T1 TR 500 TE 17, T2 TR 1896 TE 110.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Hallervorden-Spatz se ha reportado muy pocas veces en nuestra población.¹⁰ Sus características sobresalientes son la evolución clínica progresiva con aparición durante la primera y segunda décadas de la vida, con manifestaciones de signos piramidales,

extrapiramidales y detención y regresión del desarrollo psicomotor, elementos que coinciden con el caso en cuestión. Este paciente tuvo una manifestación y progreso típico de la enfermedad.

De los datos manifestados por el paciente, los movimientos involuntarios tipo coreoatetósico y la distonía, aunados al deterioro cognoscitivo, son elementos comunes de la alteración del metabolismo del hierro, de su depósito en el encéfalo y la consecuente neurodegeneración.¹¹

La demostración de deficiencia de PANK2 es difícil en nuestro medio, razón por la que no pudo comprobarse.

Se han reportado formas atípicas de la evolución de las manifestaciones extrapiramidales, más lentas, de curso variable e impredecible.

De acuerdo con la descripción clásica, la enfermedad suele iniciarse antes de los 6 ± 3.4 años (límites entre 5 y 12). Los síntomas más comunes son: dificultad para caminar, distonía, disgracia, rigidez y movimientos coreo-atetósicos, espasticidad, hiperreflexia, deterioro cognoscitivo, las crisis epilépticas son infrecuentes.

En algunos enfermos con formas clínicas atípicas y con confirmación de las mutaciones del PANK2, las manifestaciones de la enfermedad se iniciaron a edades posteriores, alrededor de los 13.7 ± 5.9 años (rango 1-28). En raros casos las manifestaciones del padecimiento son floridas y pocas veces refieren retardo en el desarrollo psicomotor. Son constantes los trastornos extrapiramidales, pero la distonía y la rigidez son menos agudas y su progresión es más lenta, suele lograr una marcha funcional e independiente dado que la hiperreflexia y la espasticidad son menores en intensidad. En contraparte, los síntomas psiquiátricos y la demencia de características fronto-temporal son más prominentes.¹²

Con respecto a los diagnósticos diferenciales, consignados en la publicación de Ruiz Sandoval, que fue el primer reporte de la enfermedad de Hallervorden-Spatz en México,¹⁰ en este enfermo debe tomarse en cuenta la enfermedad del Wilson, este padecimiento tiene de manera común una aparición mono-sintomática y asimétrica o focal en la mayoría de los pacientes con alteraciones neurológicas durante la segunda o tercera décadas de la vida. El temblor mixto es el signo más temprano, posteriormente se agregan rigidez,

distonía, disartria y luego manifestaciones cerebelosas. Un dato clínico relevante es el anillo de la Kayser-Fleischer, localizado en la periferia y el polo superior de la córnea.¹³ Estos datos no fueron compartidos por nuestro enfermo.

Otro diagnóstico en el que debe reflexionarse es la corea hereditaria benigna, conocida también como corea esencial. Se trata de un padecimiento hereditario autosómico dominante cuyo inicio suele ser con movimientos coreicos. Se diferencia de la enfermedad de Huntington de varias maneras, primero el ataque de movimientos coreiformes se manifiesta durante la niñez; la gravedad de los síntomas es mayor en la segunda década y típicamente no progresá, por lo que la esperanza de vida es normal; estas manifestaciones no coincidieron con el caso del enfermo aquí reportado.

También debe tomarse en consideración, como diagnóstico diferencial, la corea de Huntington juvenil, tipo de corea que se distingue por iniciarse antes de los 20 años de edad, con rasgos clínicos distintos a la presentación en el adulto.⁹ Además de los cambios de personalidad, en esta forma se produce rigidez, bradicinesia y distonía de manera frecuente; los movimientos coreicos son más raros. Su pronóstico es menos favorable que en los adultos. Los trastornos psiquiátricos son una constante en el curso de la enfermedad. La esperanza de vida es corta y la enfermedad dura alrededor de 5 a 20 años, una tercera parte menos que en el adulto.

Otros padecimientos más raros a tomar en cuenta son: deficiencia de hexosaminidasa A, gangliosidosis GM1, GM2 y lipofuscinosis ceroidea juvenil, hipobetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentosa y degeneración pallidal (síndrome de HARP).¹⁴ Esta última es una enfermedad rara que también se conoce como neurodegeneración cerebral, con acumulación de hierro tipo 1, que quizá haya sido descrita en la publicación de Sánchez C.¹⁵ Comparte con la enfermedad de Hallervorden-Spatz las manifestaciones extrapiramidales y lo poco frecuente de las crisis epilépticas;^{2,4,5} sin embargo, las imágenes de resonancia magnética son inespecíficas.

Entre las posibilidades remotas está la leucodistrofia metacromática de inicio tardío infantil o juvenil. En esta enfermedad la determinación de la arilsulfatasa, la neuropatía y los hallazgos de la resonancia mag-

nética con alteración en la sustancia blanca son datos muy relevantes y distintivos de este padecimiento y ausentes en nuestro paciente.

Los intentos de tratamiento a los que se ha recurrido han sido poco promisorios, lo mismo que el pronóstico.

La determinación del gen PANK2 en nuestro medio es poco factible, entre otras razones, por la baja frecuencia de la enfermedad, por lo que el diagnóstico es clínico, con insistencia en un juicio racional del médico y excluyendo otros padecimientos, como ocurrió en este paciente.

En este enfermo, el estudio de imagen por resonancia magnética de cráneo (figura 1) puso de manifiesto el signo del ojo de tigre; en otros casos se advierte incremento en la señal del globo pálido medial, consecuencia del incremento en la señal por acumulación de hierro; este hallazgo es el marcador más sensible y útil de la enfermedad.^{2,4,5,12}

Ante un cuadro clínico típico, la imagen radiológica típica del signo del ojo de tigre y la sensata exclusión de otras enfermedades, se puede concluir el diagnóstico de enfermedad de Hallervorden-Spatz.^{16,17,18} Algunos autores recomiendan la realización de una tomografía por emisión de protón único (SPECT); sin embargo, los resultados son motivo de estudio,¹⁹ amén de que no es un estudio que esté disponible en todos los centros. En el caso del paciente aquí referido no se realizó.

CONCLUSIÓN

La evolución clínica, el gran deterioro cognoscitivo con espasticidad y la rigidez corresponden a la forma clásica de la enfermedad de Hallervorden-Spatz, desafortunadamente no fue posible realizar la determinación de PANK2.

REFERENCIAS

1. Shevell MI, Peiffer J. Julius Hallervorden's wartime activities: implications for science under dictatorship. *Pediatr Neurol* 2001;25:162-5.
2. Dooling EC, Schoene WC, Richardson EP Jr. Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch Neurol* 1974;30:70-83.
3. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991;48:1285-93.
4. Chakravarty, et al. Familial pediatric rapidly progressive extrapyramidal syndrome. *Pediatr Neurol* 2003;29:170-2.
5. Zhou B, Westaway SK, Levinson B. A novel pantothenate

- kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-9.
- 6. Ya Ke, Zhong Ming Qian. Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. *Lancet Neurology* (April) 2003.
 - 7. James E, Galvin BG, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type 1 is characterized by alpha, beta, and gamma-synuclein neuropathology. *Am J Pathol* 2002;157:361-8.
 - 8. Carod-Artal FJ, et al. Touretismo, hemibalismo y parkinsonismo juvenil: expandiendo el espectro clínico de la neurodegeneración asociada a deficiencia de pantotenato cinasa (síndrome de Hallervorden-Spatz). *Rev Neurol* 2004;38:327-31.
 - 9. Cossu G, Melis M, Floris GL, et al. Hallervorden-Spatz syndrome (pantothenate kinase associate neurodegeneration) in two Sardinian brother with homozygous mutation in PANK 2 gene. *J Neurol* 2002;249:1599-600.
 - 10. Ruiz-Sandoval. Un caso de enfermedad de Hallervorden-Spatz con hallazgos de resonancia magnética. *Revista de Investigación Clínica* 1998;50:249-53.
 - 11. Unemura A, Jaggi JL, Dolinnskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe generalized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. Case Report. *J Neurosurg* 2004;100(4):706-9.
 - 12. Susan JH, Shawn K,W, Levinston B. Genetic, Clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
 - 13. Afta Ala, Schilsky M. Wilson disease: pathophysiology diagnosis, treatment, and screening. *Clin Liver Dis* 2004;8:787-805.
 - 14. Houlden M, Lincoln BSC, Farrer M, Cleland PG, et al. Compound heterozygous PANK2 and Hallervorden-Spatz syndrome are allelic. *Neurology* 2003;61:1423-6.
 - 15. Sánchez C, Torres K, Vázquez A, Márquez L, Villalobos R, Rodríguez I. Reporte de un caso de Hallervorden-Spatz. *Rev Mex Neuroci* 2003;4(2):101-104.
 - 16. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, et al. Hallervorden-Spatz syndrome: Clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1998;24:692-94.
 - 17. Shah J, Patkar D, Patakankar T, et al. Hallervorden Spatz disease: MR imaging. *J Postgrad Med* 1999;45:114-7.
 - 18. Saleheen D, Frossard P, et al. The "eye of tiger" sign. *JAMC* 2005;4(1):172.

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Iztacala**

**2º DIPLOMADO EN NUTRICIÓN
(aprobado por el H. Consejo Técnico)**

Del 20 de marzo del 2007 al 6 de mayo del 2008
Duración: 240 horas (valor curricular)
Martes de 9:00 a 14:00 horas

Informes e inscripciones:
Unidad de Seminarios Iztacala. Tel.: 5623-1208, 5623-1339, 5623-1182
Cupo limitado

Responsable académica: ND Nancy C Díaz Torres.