

Servicio de Neurología Infantil. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana

SÍNDROME DE HALLERVORDEN-SPATZ EN LA INFANCIA. PRESENTACIÓN DE DOS CASOS.

Nicolás Garófalo Gómez,¹ Ana María Gómez García,² José Vargas Díaz.³

RESUMEN

Introducción. El Síndrome de Hallervorden-Spatz (SHS) constituye un trastorno neurodegenerativo de baja incidencia, caracterizado por manifestaciones extrapiramidales y deterioro cognitivo. La enfermedad debuta durante las dos primeras décadas de la vida, con un curso progresivo, y un pronóstico reservado. La presentación de la afección puede ser esporádica, o tener un carácter familiar.

Casos clínicos. Se presentan dos pacientes con manifestaciones clínicas propias de la forma clásica del SHS, dados por el debut en la primera década de la vida, las manifestaciones motoras predominantes, de la que sobresale la distonía, y un curso clínico rápidamente progresivo. Se comprobó en ambos casos la presencia de las denominadas imágenes en "ojo de tigre" mediante exámenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del cráneo de los pacientes. En el estudio histopatológico post-mortem del cerebro de una de los pacientes se constató el aumento de los depósitos de hierro a nivel de los globos pálidos mediales. Microscópicamente, se evidenció pérdida neuronal, gliosis y marcada acumulación de pigmentos por depósitos de hierro. **Conclusiones.** Los pacientes estudiados reúnen las características clínicas del SHS clásico. Es de destacar que la evolución natural de la enfermedad en uno de los casos se distinguió por sus propias peculiaridades, dadas por retraso del neurodesarrollo y un cuadro clínico aparentemente estático durante los primeros cinco años de vida. **Garófalo Gómez N, Gómez García A, Vargas Díaz J. Síndrome de Hallervorden-Spatz en la infancia. Presentación de 2 casos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2008;18(1):127-33. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Descriptores DeCS: ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO / DETERIORO COGNITIVO DE LA INFANCIA / DISTONÍA / ENCEFALOPATÍA PROGRESIVA / IMAGEN EN "OJOS DE TIGRE" / SÍNDROME HALLERVORDEN-SPATZ.

¹ Médico. Especialista de Segundo grado en Neurología. Profesor Instructor. Investigador Agregado.

² Médico. Especialista de Segundo grado en Psiquiatría Infantil. Profesora Auxiliar. Máster en Ciencias.

³ Médico. Especialista de Segundo grado en Pediatría. Profesor Titular. Máster en Ciencias.

Recibido: 6 de Noviembre del 2007. Aceptado: 5 de Marzo del 2008.

Nicolás Garófalo Gómez. Servicio de Neurología Infantil. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 esquina a calle D. Vedado. Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: nicogaro@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Hallervorden-Spatz (SHS) fue descrito por primera vez en el año 1922. Esta entidad se identifica en la actualidad con otras denominaciones, a saber: Síndrome de distrofia neuroaxonal,¹ Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro Tipo 1 (NBIA-1),² y Neurodegeneración asociada a la Pantotenatoquinasa (PKAN).

El SHS es una enfermedad poco frecuente que suele debutar en las dos primeras décadas de la vida. El curso clínico del SHS es progresivo. Las manifestaciones clínicas se caracterizan fundamentalmente por la presencia de disfunción extrapiramidal y deterioro cognitivo.

Se reconocen dos formas clínicas del SHS: la típica (clásica) y la atípica. La forma típica de la SHS tiene un debut temprano, los síntomas son intensos, rápidamente progresivos y deteriorantes. En la forma atípica de la enfermedad el debut no es tan precoz, los síntomas son menos intensos, y el deterioro es menos progresivo e intenso. En los pacientes con la forma típica del SHS se ha descrito la mutación del gen que codifica la proteína correspondiente a la enzima pantotenatoquinasa (PANK2) en la banda 20p13.³

La presentación de la afección puede ser esporádico, o tener un carácter familiar. En los casos de presentación familiar se ha demostrado un patrón de herencia autosómico recesivo ligado al cromosoma 20.

En el presente trabajo exponemos dos casos diagnosticados con SHS que servirán de preámbulo para realizar una breve revisión de este trastorno.

PRESENTACION DE CASOS

Caso clínico número 1

LCZ, adolescente masculino de 14 años de edad en el momento del diagnóstico, con historia de buena salud hasta los 6 años, momento en el que se reportan los primeros síntomas de la enfermedad como dificultades para el aprendizaje y la marcha. Se presentan progresivamente alteraciones del habla, disartria, y movimientos involuntarios a tipo distónicos, que inicialmente fueron focalizados, pero que se generalizaron en el curso de los siguientes 2 años. Al ingreso en nuestro centro se constatan trastornos graves de la marcha, con bloqueo de la misma y “congelamiento” (léase *freezing*), alteraciones de los reflejos posturales, distonía generalizada, rigidez, disartria grave, deterioro cognitivo marcado, y signos piramidales bilaterales. El fondo de ojo reveló una retinosis pigmentaria. No se recogieron antecedentes familiares de cuadros neurológicos similares.

En el estudio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del cráneo del enfermo se detectó la imagen conocida como “ojos de tigre”, considerada un signo patognomónico de la enfermedad (Figura 1). Los estudios complementarios de laboratorio, que incluyeron determinación del contenido de cobre en muestras de suero y orina, ceruloplasmina sérica, actividad sérica de enzimas lisosomales, y acantocitos en sangre periférica, no devolvieron resultados significativos.

Caso clínico número 2

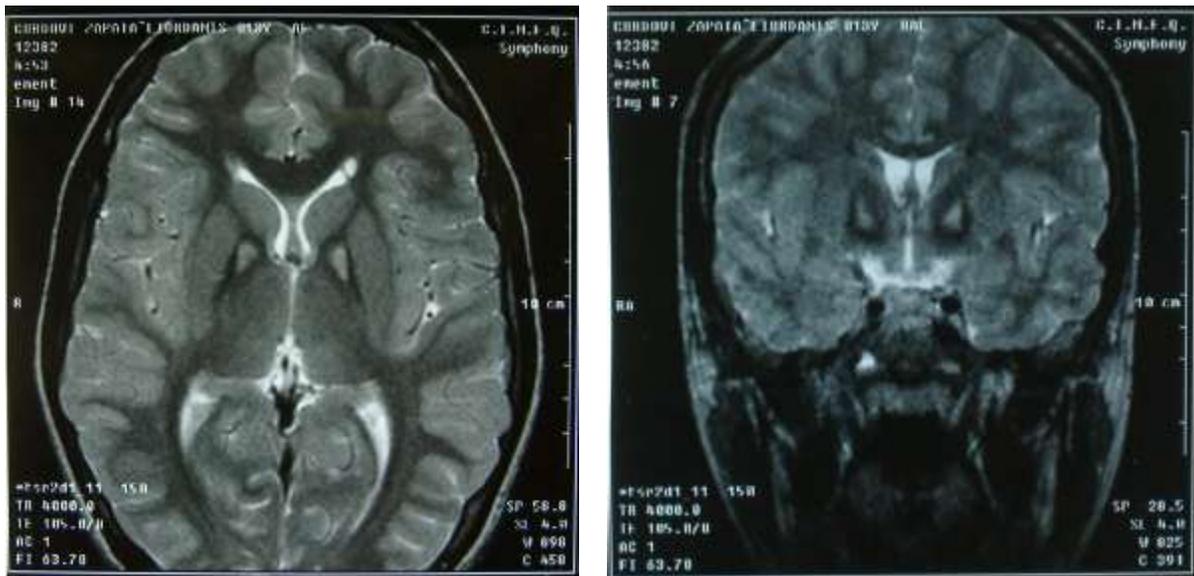
YMM, escolar femenina de 9 años de edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Entre los antecedentes patológicos personales se recogieron

retraso del neurodesarrollo y diagnóstico hecho desde el primer año de edad de una parálisis cerebral infantil a forma de disparemia espástica. No se reportaron antecedentes familiares de cuadros neurológicos similares.

consecutiva a los trastornos corrientes de la deglución.

El estudio de RMN del cráneo mostró la imagen en “ojos de tigre” (Figura 2). El resto de los estudios complementarios de laboratorio no fueron significativos.

Figura 1. Estudio de RMN (T2) del cráneo del primer caso. Se observan lesiones hiperintensas rodeadas de halo hipointenso a nivel de las zonas correspondientes a ambos globos pálidos mediales. Izquierda: Corte axial. Derecha: Corte coronal.



A partir de los 5 años de edad la niña comenzó a presentar signos de deterioro neurológico, expresados por aumento en las dificultades para la marcha, y pérdida de las habilidades con el lenguaje como el uso de palabras aisladas y frases cortas.

La niña ingresó en nuestro servicio a los 9 años de edad por la aparición de movimientos involuntarios a tipo distónico, los que se generalizaron rápidamente.

Al examen físico se constató distonía generalizada con afectación cortico-espinal bilateral, rigidez, deterioro cognitivo, anartria y disfagia.

La niña se presentó con un cuadro grave de desnutrición, que se interpretó

En pocos meses empeoró el cuadro neurológico de la niña. Durante la evolución hospitalaria desarrolló un episodio de bronconeumonía bacteriana que fue tratado con antibioticoterapia específica. Eventualmente la niña falleció en el curso de una sepsis generalizada.

El estudio macroscópico del cerebro reveló coloración rojiza de los globos pálidos mediales (Figura 3). En el análisis microscópico de las preparaciones de los globos mediales del cerebro de la niña se observó pérdida neuronal, gliosis, y acumulación de pigmentos por depósito de hierro (Figura 4).

DISCUSIÓN

El diagnóstico del SHS se establece en base a varios criterios de inclusión.⁴ Estos criterios pueden ser, a su vez, obligatorios y de apoyo.

Se tienen como criterios obligatorios de inclusión los siguientes: Debut de la enfermedad antes de los 20 años de edad, curso progresivo, y disfunción extrapiramidal.

Se han avanzado los siguientes criterios de exclusión del SDS:⁴ Niveles anormales de ceruloplasmina, otras anomalías del metabolismo del cobre, daño visual grave, crisis epilépticas de difícil control, predominio de la epilepsia, grave degeneración retiniana, daño visual que precede a otros síntomas neurológicos, atrofia del núcleo caudado en estudios neuroimagenológicos, actividad deficitaria de la enzima hexosa-

Figura 2. Estudio de RMN del cráneo (T2) del segundo caso. Se observan los llamados “ojos de tigre” a nivel de ambos globos pálidos mediales. A: Corte axial. B: Corte coronal.



Los criterios de apoyo al diagnóstico del SHS se formulan como sigue: Afectación corticoespinal, deterioro intelectual progresivo, retinosis pigmentaria (que puede ir acompañada o no de atrofia óptica), crisis epilépticas, antecedentes familiares compatibles con un patrón de herencia autosómica recesiva, áreas hipointensas en la zona de los ganglios basales reveladas mediante estudios de RMN del cráneo, citosomas anormales en linfocitos circulantes, y presencia de histiocitos color azul marino en la médula ósea.

minidasa A, actividad deficitaria de la enzima galactosidasa del gangliósido ácido 1-monosialico (GM1), curso clínico no progresivo, y ausencia de signos extrapiramidales.

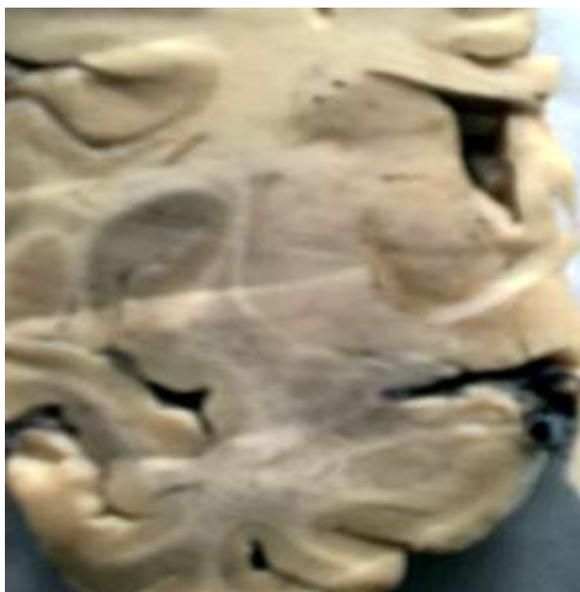
El diagnóstico cierto del SHS requiere de la presencia de todos los criterios obligatorios de inclusión, y al menos dos de apoyo, y la ausencia de todos los criterios de exclusión.

Los dos casos presentados exhibieron un curso clínico progresivo, con presencia de manifestaciones extrapiramidales. El debut de la enfermedad ocurrió en ambos

casos en la primera década de la vida. Se cumplieron así los tres criterios obligatorios del SHS.

Las manifestaciones extrapiramidales son hallazgos distintivos de este síndrome. La distonía constituye el signo más frecuente de presentación,⁵ seguidas (según orden de frecuencia), por la rigidez y la coreoatetosis.

Figura 3. Corte macroscópico del hemisferio cerebral derecho del segundo caso, hecho a nivel de los ganglios basales. Se observa la coloración rojiza incrementada en el globo pálido medial derecho.



Otras alteraciones que pueden verse en este síndrome son provocadas por la afectación de los haces corticoespiniales, entre ellas, la hiperreflexia osteotendinosa, signo positivo de Babinski, movimientos clónicos, y espasticidad. También concurren retinosis pigmentaria, deterioro intelectual, trastornos de la marcha, disartria y crisis convulsivas.⁶

La forma clásica del SHS tiene su debut antes de los 20 años de edad, y un cuadro clínico en el que predominan las manifestaciones motoras, fundamentalmente extrapiramidales, que provocan

posturas anómalas y serias dificultades para la marcha, con caídas frecuentes y bloqueos de la marcha, más evidentes cuando el paciente gira (signo del congelamiento o *freezing* de la marcha). Estos síntomas, unido a las alteraciones del lenguaje del tipo disartria distónica y el deterioro cognitivo del paciente, lo lleva en pocos años a la invalidez física y mental. El enfermo suele fallecer entre la segunda y la tercera década de la vida.

Por el contrario, en las formas atípicas del SHS, la edad del debut suele ser más tardía respecto a los casos clásicos, la enfermedad suele tener un curso menos progresivo, y las manifestaciones clínicas son más variadas.⁷

Los pacientes presentados en este trabajo evidenciaron cuadros clínicos compatibles con la forma clásica del SHS, dados por el debut en la primera década de la vida y las manifestaciones motoras predominantes, y el curso clínico rápidamente progresivo de la enfermedad, que llevó a la niña a la muerte a la niña antes de los 10 años de edad, y al niño a un estado muy precario de salud en plena adolescencia.

Es de destacar el debut precoz del SHS en el segundo caso presentado, simulando una encefalopatía estática durante los primeros 5 años de vida. A partir de este momento se inició un deterioro neurológico rápido y progresivo, y que obligó a modificar el diagnóstico corriente para acomodarlo al de una encefalopatía progresiva. Esta forma de debut del SHS ha sido reportada en el 15% de los pacientes, y ello suele provocar confusiones diagnósticas en los momentos iniciales de instalación de estos procesos.

La evolución clínica progresiva del paciente es un elemento vital para el diagnóstico de SHS. Generalmente estos casos mantienen la posibilidad de deambular hasta 15 años después (como

promedio) del debut de los síntomas. Sin embargo, el segundo caso mostró una rápida progresión de la enfermedad a partir de los 5 años de edad, que la llevó a una muerte precoz 4 años después, cuando lo más frecuente es que esto ocurra en la adultez.

El desarrollo de las técnicas neuroimagenológicas, en particular la RMN del cráneo, ha permitido perfeccionar el diagnóstico de este trastorno. La RMN del cráneo de los pacientes con SHS suele mostrar una imagen hipointensa en T2 a nivel de los globos pálidos mediales, y que es provocada por el acúmulo excesivo de hierro en esta zona. En el centro de esa región hipointensa se detecta un área hiperintensa, producto de la degeneración de las neuronas palidales mediales y la gliosis de esta zona, todo lo cual conforma la clásica imagen de “ojos de tigre”,⁸⁻⁹ y que se observó en los casos presentados.

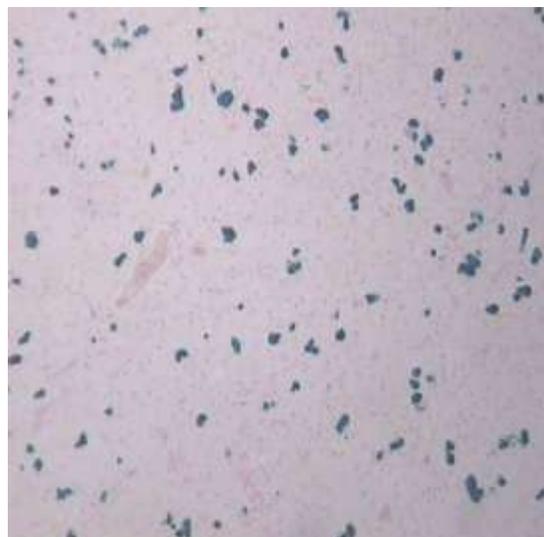
Los estudios anatómo- e histopatológicos del encéfalo de los pacientes con SHS muestran coloración rojiza de los globos pálidos y la sustancia nigra pars reticulata, debida al depósito excesivo de hierro. La atrofia cerebral generalizada es frecuente. Microscópicamente se aprecia la pérdida de neuronas y de fibras mielinizadas, así como gliosis, fundamentalmente en los globos pálidos mediales. Se constata un incremento del contenido de hierro en estas zonas. Suelen detectarse en las preparaciones unas estructuras celulares redondeadas, sin núcleo, conocidas como cuerpos esferoides, que identifican a la distrofia neuroaxonal.¹⁰⁻¹¹

En la actualidad la búsqueda de la mutación del gen PANK2 mediante estudios genéticos constituye un marcador invaluable para el diagnóstico de los casos típicos del SHS. Sin embargo, no ocurre igual en los casos atípicos, en los que solo un tercio de los

casos muestra la mutación del gen PANK2.

Se ha descrito la estrecha relación que existe entre la mutación de este gen y la imagen en “ojos de tigre” en la RMN del cráneo.^{5,12} Esta estrecha relación hace que el diagnóstico de la forma clásica del SHS sea muy probable si coexisten la mutación PANK2 y el hallazgo referido en la RMN de cráneo. Es por ello que la imagen en “ojos de tigre” puede ser un indicador muy útil para el diagnóstico del SHS, sobre todo en aquellos casos en que no se tenga acceso a los estudios genéticos, como sucedió en los dos pacientes expuestos en esta presentación.

Figura 4. Microfotografía de la preparación histopatológica del globo pálido del segundo de los casos. Se observa pérdida neuronal, gliosis y marcada acumulación de pigmento de color azul verdoso. Tinción: Hematoxilina/Eosina. Aumento: 20x.



Reiteramos que el diagnóstico del SHS se basa principalmente en las características clínicas de una encefalopatía progresiva con manifestaciones extrapiramidales, piramidales y demencia, y que debutan en las dos primeras décadas de la vida. Los dos pacientes presentados reunieron las

características de la forma clásica del SHS. Uno de los casos presentados se destacó por un hecho poco frecuente: el debut clínico precoz con retraso del neurodesarrollo y un perfil clínico aparentemente estático durante los primeros años de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Harper PS. Naming of syndromes and unethical activities: The case of Hallervorden and Spatz. *Lancet* 1996; 348(9036):1224-5.
2. Neumann M, Adler S, Schluter O. Alpha-synuclein accumulation in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 (NBIA-1, formerly Hallervorden-Spatz syndrome) with widespread cortical and brainstem-type Lewy bodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100: 568-74.
3. Zhou B, Westaway SK, Levinson B. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-9.
4. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991;48:1285-93.
5. Susan J. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
6. Hickman SJ, Ward NS, Surtees RA. How broad is the phenotype of Hallervorden-Spatz disease? *Acta Neurol Scand* 2001;103:201-3.
7. Carod Artal FJ, Pedro Vargas A, Christino Marinho PB, Fernandes Silva TV, Portugal D. 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.
8. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, El Gammal, T. Hallervorden-Spatz syndrome: Clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988;24:692-4.
9. Shah J, Patkar D, Patankar T. Hallervorden Spatz disease: MR imaging. *J Postgrad Med* 1999;45: 114-7.
10. Halliday W. The nosology of Hallervorden-spatz disease. *J Neurol Sci* 1995;134(Suppl):84-91.
11. Sharma MC, Aggarwal N, Bihari M, Goyal V, Gaikwed S, Vaishya S; *et al.* Hallervorden spatz disease: MR and pathological findings of a rare case. *Neurol India* 2005;53:102-4.
12. Farage L, Castro MA, Macedo TA, Assis MC, Souza LP, Freitas LO. Hallervorden Spatz syndrome: Magnetic resonance findings. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(3A):730-2.