

Síndrome de Hallervorden-Spatz en 2 pacientes venezolanos.

Joaquín A. Peña*, Minolfa Prieto-Carrasquero**, Sandra González-Ferrer .

*Cátedra de Clínica Pediátrica, **Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 15066, Maracaibo 4001, Venezuela.

Palabras claves: Hallervorden Spatz, movimientos extrapiramidales, distonía, enfermedad degenerativa.

Resumen: El Síndrome de Hallervorden Spatz (SHS), descrito por primera vez en 1.922, es un raro trastorno progresivo heredado recesivamente que afecta principalmente los ganglios de la base. Se manifiesta clínicamente por la aparición en la primera o segunda década de la vida de deterioro mental, rigidez, coreoatetosis y espasticidad. Ha sido convincentemente demostrada una concentración aumentada de hierro en el globo pálido y sustancia negra. El objetivo de este trabajo es describir dos pacientes venezolanos con este síndrome. Un joven de 15 años de edad (Paciente 1) quien a los 8 años de edad presentó comprometimiento progresivo del lenguaje, deterioro y enlentecimiento de los movimientos voluntarios. El Paciente 2, fue una niña examinada a los 8 años de edad debido al retardo en el desarrollo psicomotor, compromiso progresivo de la marcha, rigidez de los miembros, distonía progresiva y deterioro mental. Se realizaron múltiples exámenes, inclusive estudios metabólicos, tomografía computada y resonancia magnética nuclear cerebrales. Estos dos casos nos llevan a pensar que en Venezuela además de la Enfermedad de Huntington, también esta entidad debe ser considerada en pacientes jóvenes con trastornos del movimiento, deterioro mental y evolución progresiva.

Recibido: 21-02-94. Aceptado: 11-05-94.

INTRODUCCION

El Síndrome de Hallervorden-Spatz (SHS), es un trastorno degenerativo del sistema nervioso cen-

tral (SNC), autosómico recesivo, caracterizado por regresión psicomotriz, bradiquinesia, rigidez, coreoatetosis y espasticidad. Los síntomas se inician usualmente en la primera o segunda década de la vida; no

obstante ha sido descrita una variante de inicio en la infancia tardía (2, 7). El sustrato neuropatológico se expresa como depósitos anormales de hierro en el globo pálido y porción reticulada de la sustancia negra, el cual puede ser demostrado post mortem (2, 9). La observación de áreas de intensidad baja en los ganglios basales (signo del "ojo de tigre") en los estudios de resonancia magnética nuclear, han hecho de éste un instrumento útil para el diagnóstico del SHS (9). Se desconoce el mecanismo etiopatogénico de esta enfermedad. Han sido encontradas anomalías citosomales en las células de la médula ósea y linfocitos circulantes, similares a los descritos en lipofuscinosis ceroida (12, 14). El estudio anatomopatológico confirma las características de atrofia cerebral, balonamiento axonal y el acúmulo de hierro a nivel del globo pálido y porción reticulada de la sustancia negra (2). El propósito de este trabajo es: a) reportar 2 pacientes venezolanos con SHS pertenecientes a dos familias no emparentadas, y b) proponer el diagnóstico diferencial con la Enfermedad de Huntington de tan alta prevalencia en el Estado Zulia.

REPORTE DE CASOS

Paciente 1

Varón de 13 años de edad, producto de embarazo y parto normal. Dos hermanos, varón y hembra, de 15 y 9 años, aparentemente sanos. Padres sanos no consanguíneos,

no isonímicos. Abuelos paternos y maternos venezolanos, de áreas geográficas distantes (de 1.000 km). Antecedentes de desarrollo psicomotor normal y bajo rendimiento académico hasta los 12 años, cuando comenzó a presentar incoordinación motora, trastornos de la marcha y problemas del habla. El exámen físico reveló marcada sialorrea, disartria, deterioro intelectual, espasticidad de las cuatro extremidades, distonía del miembro superior derecho, temblor a predominio distal, hiperreflexia osteotendinosa, clonus y babilinski bilaterales. La marcha fue lenta y torpe adoptando semiflexión de las piernas. La exploración de los pares craneales y el fondo de ojo, fueron normales. En los 2 años siguientes el paciente se deterioró notablemente perdiendo las habilidades de marcha independiente y autoayuda. Actualmente se encuentra en silla de ruedas. (Fig. 1).

Se practicaron las siguientes determinaciones con resultados normales: hematología completa, química sanguínea, pruebas tiroideas, despistaje metabólico de aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos, enzimas lisosomales, pruebas de funcionamiento hepático, calcio, fósforo y cobre séricos y fondo de ojo. El EEG reveló un trazado con incremento de ondas lentas difusas generalizadas. La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral mostró prominencia de las cavidades ventriculares y espacios subaracnoideos compatibles con atrofia cerebral central y cortical (Fig. 2). En



Fig. 1. Detalles clínicos del Paciente 1. a) 7 años de edad. b) 14 años de edad. Obsérvese la fascie y postura distónica de miembros superiores.

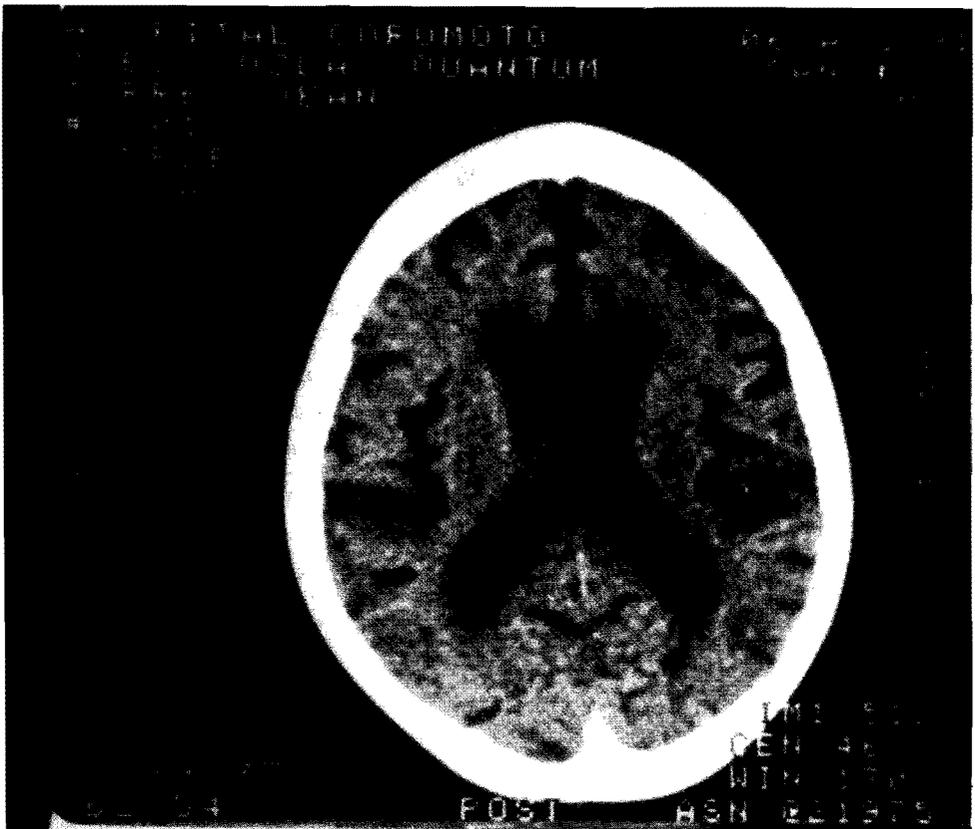


Fig. 2. Tomografía Axial Computada Cerebral del Paciente 1. Notéanse los cambios atróficos y prominencia de cavidades ventriculares.

la resonancia magnética nuclear cerebral (RMN) se observaron imágenes hipointensas a nivel de los ganglios basales (T_2) (Signo del "ojo de tigre").

Paciente 2

Niña de 8 años de edad, producto de la unión de dos hermanos. Dos medio hermanos paternos, aparentemente sanos y abuelos de origen español. Embarazo y parto normal. Antecedentes de demora en la adquisición de habilidades psicomotoras y del lenguaje. A los 8,5 años presentó espasticidad de los cuatro miembros, hiperreflexia osteotendinosa, distonía moderada del miembro superior derecho, marcha hemiparética del mismo lado y lentitud en el habla. Progresivamente desarrolló disartria obvia, rigidez y empeoramiento de la distonía. A los 9,5 años la tetraparesia espástica se hizo franca con pérdida total de la marcha independiente y falleció.

Se practicaron: hematología completa, química sanguínea, pruebas tiroideas, despistaje metabólico de aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos, pruebas de funcionalismo hepático, calcio, fósforo y niveles séricos y urinarios de cobre; con resultados normales. El exámen oftalmológico y el electroencefalograma (EEG) resultaron normales. La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral reportó prominencia discreta de las cavidades ventriculares. A los 8 años se practicó una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y se observaron señales de intensidad baja a

nivel del globo pálido en las imágenes de T_2 (Signo del "ojo de tigre") (Fig. 3).

Los hallazgos de tomografía y resonancia magnética nuclear en SHS serán objeto de otra publicación.

DISCUSION

El SHS es un trastorno degenerativo del SNC, de inicio en la infancia temprana y caracterizado por movimientos extrapiramidales e involuntarios, posturas distónicas, rigidez muscular, signos de disfunción corticoespinal, cambios mentales indicativos de regresión psicomotriz, que llevan a la muerte en forma lenta y progresiva en la adultez temprana (2, 3).

Con el propósito de establecer criterios clínicos diagnósticos de la EHS, Swaiman en 1.992 (12) sugirió un perfil de características clínicas y de exámenes complementarios señalando criterios obligatorios, corroborativos y excluyentes. De acuerdo a Swaiman, aquel paciente que cumpla con todos los criterios obligados, al menos 2 de los corroborativos y ninguno de los excluyentes, puede ser considerado como afectado del SHS. Los pacientes que hemos reportado en este trabajo cumplen con estos criterios (Tabla I).

Varias entidades patológicas con manifestaciones clínicas similares pero con diferente etiología, patogenia, evolución, pronóstico y patrón de herencia, deben ser considerados para el diagnóstico diferencial

TABLA I
CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL S.H.S. (Swaiman, 1992)

	Paciente 1	Paciente 2
OBLIGADOS		
Inicio < 20 años	+	+
Disfunción extrapiramidal:		
- Distonia	+	+
- Rigidez	+	+
- Coreoatetosis	+	-
CORROBORATIVOS		
Signos Piramidales:		
- Espasticidad	+	+
- Babinski	+	+
Daño intelectual progresivo	+	+
Retinitis pigmentosa o atrofia óptica	-	-
Convulsiones	-	-
Historia familiar positiva para HAR	-	+
Areas hipodensas en ganglios basales (RMN)	+	+
Citosomas anormales en linfocitos	E.P	N.D
DE EXCLUSION		
Ceruloplasmina	N.D	normal
Cupremia	normal	normal
Daño visual severo	no	no
Convulsiones de difícil control	no	no
Historia familiar de E.H. u otras alteraciones del movimiento	no	no
Atrofia del Caudado	no	no
Hexosaminidasa	normal	N.D
Galactosidasa	normal	N.D
Ausencia de signos extrapiramidales	no	no

N.D: No determinada; E.P: En proceso; E.H: Enf. Huntington.

HAR: Herencia Autosómica recesiva.

RMN: Resonancia Magnética nuclear.

del SHS. Semiológicamente debe diferenciarse de otros trastornos del movimiento tales como los tics, corea y temblores; en cuyo caso la historia clínica y exámen neurológico permitiran aclarar el diagnóstico.

Nuestros pacientes se diferencian de la Distrofia Muscular Deformante (DMD) por la presencia en ellos de espasticidad y regresión intelectual. La DMD además, se acompaña de una menor afectación del habla y deglución con ausencia de anomalías en los estudios de neuroimágenes (4). Se han publicado casos clínicos que fueron considerados por largo tiempo como DMD, hasta que el hallazgo de lesiones típicas anatomopatológicas confirmaron un SHS (13).

La ausencia de hepatopatía y anillo de Kayser-Fleischer, la cupremia normal y los estudios de neuroimágenes en los pacientes que reportamos permiten descartar la Enfermedad de Wilson.

De la Enfermedad de Huntington (EH), nuestros pacientes se diferencian por el patrón de herencia, manifestaciones clínicas y estudios de neuroimágenes. El diagnóstico de EH es posible en un paciente con historia familiar de una entidad autosómica dominante y manifestaciones clínicas sugestivas (6, 8). En la EH rara vez observada en niños, se puede apreciar rigidez, cambios en la expresión facial, pérdida de movimientos asociados, disminución de los movimientos voluntarios y ocasionalmente convulsiones. Los casos juveniles se inician frecuentemente con deterioro mental, cam-

bios de conducta, trastornos de la marcha casi siempre como consecuencia de la rigidez, signos cerebelosos y, menos frecuentemente, convulsiones. Los estudios de imágenes permiten observar la atrofia del caudado que acompaña a esta enfermedad (10).

El SHS ha sido considerado una variante de Distrofia Neuroaxonal Infantil; no obstante, algunos autores las consideran entidades diferentes (1). La distrofia neuroaxonal es de comienzo precoz (12-36 meses), no se acompaña de manifestaciones extrapiramidales, ni de depósitos férricos en los núcleos basales.

La diferencia con algunas formas de parálisis cerebral puede ser difícil, pero la historia clínica, en especial de los antecedentes de hipoxia pre o perinatal, acompañados de otros trastornos metabólicos, acidosis, ictericia, etc; son importantes para precisar el diagnóstico. Asimismo, una historia de retardo del desarrollo psicomotor desde los primeros meses de la vida e hipotonía, son altamente sugestivos de la forma extrapiramidal de la encefalopatía estática.

Finalmente todas las formas de trastornos extrapiramidales del adolescente, incluyendo el Parkinson Juvenil, deben ser considerados en el diagnóstico diferencial. La evaluación de un paciente con regresión psicomotriz y manifestaciones piramidales debe incluir estudios metabólicos, neurofisiológicos y de neuroimágenes.

Nuestros pacientes presentan una forma clara de distonia secun-

daria, como lo es el SHS, en donde ha sido posible el diagnóstico basándose en la evolución, hallazgos neurológicos y exámenes complementarios.

En cuanto al mecanismo de herencia, a esta enfermedad se le ha atribuido una herencia autosómica recesiva (3,5). No obstante, en los pacientes reportados no existen suficientes elementos que confirmen esta hipótesis, ya que ambos son de aparición esporádica. Sin embargo el segundo paciente, tiene probabilidad de homocigosidad, ya que siendo sus padres hermanos, comparten el 50% de sus genes.

En conclusión, nosotros sugerimos que en nuestro medio, además de la Enfermedad de Huntington, el SHS debe ser considerado por el médico clínico en todo paciente con signos extrapiramidales, deterioro intelectual y evolución progresiva.

ABSTRACT

Hallervorden Spatz syndrome in two venezuelan patients. Peña, J.A. (Cátedra de Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela), Prieto-Carrasquero, M., González-Ferrer, S. *Invest Clin* 35(2): 115-124, 1994.

Key words: Hallervorden Spatz syndrome, extrapyramidal movements, dystonia, degenerative disease.

Hallervorden Spatz syndrome (HSS), described in 1.922, is a rare progressive disorder recessively in-

herited involving the basal ganglia. It is manifested clinically by mental deterioration, rigidity, choreoathetosis and spasticity evident during the first two decades of life. Increased concentration of iron in the globus pallidus and substantia nigra has been demonstrated convincingly. The objective of this paper is to describe two venezuelan children with this syndrome. Patient 1 is a 14-year-old boy with progressive impairment of language, mental deterioration and slowing of voluntary movements started at the age of 8 years. Patient 2 is a young girl first examined at 8 years of age because of psychomotor development delay, progressive impairment of gait, rigidity of the limbs, progressive dystonia and mental deterioration. Multiple test were performed, including metabolic studies, CT scan and magnetic resonance imaging in the brain. These two cases may lead us to think that besides the Huntington Disease, the HSS is also an entity to be taken into consideration in a young patient with movement disorder, mental deterioration and progressive course.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AICARDI J., CASTELEIN P.: Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *Brain* 102:727-48, 1979.
- 2- DOOLING E., SHOENE W., RICHARDSON E.: Hallervorden-Spatz Syndrome. *Arch Neurol* 30:70-83, 1974.

- 3- ELEJALDE B.R., ELEJALDE M.M., LOPEZ F.: Hallervorden-Spatz Disease. *Clin Genet* 16:1-18, 1979.
- 4- FERNANDEZ-ALVAREZ E., PEÑA J., LORENTE I.: Actualidades en Neuropediatría. Vol I, pp 177-203. Editorial Médica y Técnica, S.A., Buenos Aires, Argentina, 1980.
- 5- McKUSICK V.: Mendelian inheritance in man. Tenth edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. 1992.
- 6- MENKES J.: Huntington Disease. Findings the gene and after. *Pediatr Neurol* 5:73-78, 1988.
- 7- PARK B.E., NETSKY M.G., BETSILL W.: Pathogenesis of pigment and spheroid formation in Hallervorden-Spatz syndrome and related disorders. *Neurology* 25:1172-78, 1975.
- 8- PEÑA J., BONILLA E.: Coreas. *Internat Pediatr* 1: supp 1(3):61-65, 1993.
- 9- SETHI K.D., ADAMS R.J., LORING D.W., GAMMAL T.: Hallervorden-Spatz Syndrome: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Correlations. *Ann Neurol* 24:692-94, 1988.
- 10- SHOULSON I.: Huntington Disease. *Neurol Clin* 2:513-522, 1986.
- 11- SWAIMAN K., SMITH S., TROCK G., SIDDIQUI A.: Sea-blue histiocytes, lymphocytic cytosomes, movement disorder and ⁵⁹Fe-uptake in basal ganglia: Hallervorden-Spatz Disease or ceroid storage disease with abnormal isotope scan?. *Neurology* 33:301-5, 1983.
- 12- SWAIMAN K.: Hallervorden-Spatz Syndrome and Brain iron metabolism. Abstract. p 203. 6th Congress of International Child Neurology Association, 1st Iberoamerican Congress of Pediatric Neurology, Buenos Aires, Argentina, 1992.
- 13- VAKILI S., DREW A., VON SHUCHING S., BECKER D., ZEMAN N.: Hallervorden-Spatz Syndrome. *Arch Neurol* 34:729-32, 1977.
- 14- ZUPANC M.L., CHUN R.W.M., GILBERT-BARNES E.F.: Osmiophilic deposits in cytosomes in Hallervorden-Spatz Syndrome. *Pediatric Neurol* 6:349-52, 1990.