CASE REPORT

Two Members of a Family with Hallervorden Spatz Disease

Mahmood Abedini[1],
Ashraf Zarvani[1],
Ebrahim Khoshnama[1],
Seyed Mohamad Baghbanian[2]

[1] Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Science, Sari-Iran
[2] Neurologist, Mazandaran University of Medical Science, Sari-Iran

(Received October 4, 2011 ; Accepted February 29, 2012)

Abstract

Hallervorden Spatz Disease is a rare neurodegenerative disorder with the prevalence of one to three per million. The onset of symptoms is usually in late childhood and early adolescence. However, some cases of the disease were reported in adulthood which could be familial or sporadic. The familial cases are *autosomal*-recessive resulting from mutation in the pantothenate kinase 2 gene located on chromosome 20 causing abnormal accumulation of iron in *globus* pallidus and pars reticulata. Major clinical features include abnormal involuntary movements and cognitive impairment. Diagnosis is made based on presence of both pyramidal and *extrapyramidal symptoms in* clinical and radiological investigation. The radiological features are hypointense signals in globus pallidus and substantia nigra on MRI of brain. Occasionally the pallidal hypointense signals surround hyperintense signals which is known as "tiger-eye-sign" and is believed to be specific for Hallervorden Spatz Disease.

Key words: Hallervorden spatz disease, abnormal involuntary movements, cognitive impairment, tiger-eye-sign

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(87): 109-113 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

گزارش مورد

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۸۷ فروردین سال ۱۳۹۱ (۱۱۳-۱۰۹)

معرفی دو عضو یک خانواده مبتلا به بیماری هالروردن- اسپاتز

محمود عابدینی[۱]
اشرف زروانی[۱]
ابراهیم خوش نما[۱]
سید محمد باغبانیان[۲]

چکیده

بیماری هالروردن اسپاتز یک بیماری نادر ولی شناخته شده با اختلال عملکرد نورولوژیک پیشرونده و زوال عقل است شیوع آن ۱ تا ۳ در هر یک میلیون نفر ذکر شده است و شروع علایم عمدتاً در اواخر دوران کودکی و اوایل سن بلوغ است، ولی مواردی از آن در دوران بزرگسالی نیز گزارش شده است و می‌تواند فامیلیال یا اسپورادیک باشد. موارد فامیلی به‌صورت اتوزومال مغلوب و ناشی از موتاسیون ژن پانتوتنات کیناز واقع بر کروموزوم ۲۰ به ارث می‌رسد که نتیجه آن رسوب غیرطبیعی آهن در گلوبوس پالیدوس و پارس رتیکولاتا است. نمای کلینیکی اصلی آن اختلالات حرکتی غیر طبیعی و شناختی است.تشخیص آن بر اساس وجود توأم علایم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال در کلینیک و نمای رادیولوژیک آن است. نمای رادیولوژیک آن سیگنال هیپواینتنس در گلوبوس پالیدوس و ماده سیاه در MRI مغز است. گاه هیپراینتسیتی پالیدال با یک سیگنال هیپواینتس احاطه شده است که به آن علامت چشم ببر می‌گویند که برای بیماری هالروردن- اسپاتز نیز اختصاصی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: هالروردن اسپاتز، علامت چشم ببر، اختلالات حرکتی، اختلالات شناختی

مقدمه

بیماری هالروردن اسپاتز یک بیماری نادر ولی شناخته شده با اختلال عملکرد نورولوژیک پیشرونده و زوال عقل است شیوع آن ۱ تا ۳ در هر یک میلیون نفر ذکر شده است(۱) شروع علایم عمدتاً در اواخر دوران کودکی و اوایل سن بلوغ است ولی مواردی با وقوع در دوران بزرگ‌سالی نیز توصیف شده است(۲) و می‌تواند فامیلیال یا اسپورادیک باشد. موارد فامیلی به‌صورت اتوزومال مغلوب و ناشی از موتاسیون ژن پانتوتنات کیناز PANK2 واقع بر باند P13 کروموزوم ۲۰ به ارث می‌رسد(۳) که نتیجه آن رسوب غیر طبیعی آهن در گلوبوس پالیدوس و پارس رتیکولاتا است به همین علت اخیراً به آن pantothenate kinase-associated neurodegeneration می‌گویند(۴،۵). نمای کلینیکی اصلی آن اختلالات حرکتی غیر طبیعی و شناختی است. تشخیص آن براساس وجود توام علایم پیرامیدال و اکستراپیرامیدال در کلینیک ونمای رادیولوژیک آن است(۷،۶). نمای رادیولوژیک آن سیگنال هیپواینتنس در گلوبوس پالیدوس وماده سیاه در MRI مغز است. گاه هیپراینتسیتی پالیدال با یک سیگنال هیپو اینتس احاطه شده است که به آن علامت چشم ببر می‌گویند و اشاره شده است که برای بیماری هالروردن – اسپاتز اختصاصی است(۱۰-۸).

مولف مسئول: سید محمد باغبانیان– ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا E-mail: smbaghbanian@ yahoo.com
۱. گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. نورولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
تاریخ دریافت : ۹۰/۷/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۰/۹/۱۶ تاریخ تصویب :۹۰/۱۲/۱۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

اگرچه درمان قطعی در مورد این بیماری مطرح نشده است ولی یک تریاد بالینی که با یک دفع کننده آهن به نام deferiprone انجام شده نشان داده است که می‌تواند استرس‌های اکسیداتیو را کاهش دهد و در انواع non PKAN مؤثر است. به‌هرحال درمان در این بیماری علامتی است. ترکیبات آنتی کولینرژیک همچون تری- هگزیفینیدیل می‌توانند دیستونی را کاهش دهند باکلوفن خوراکی یا اینتراتکال و تیزانیدین اسپاستیسیتی را کم می‌کنند. از آگونیست‌های دوپا در کنترل علایم پارکینسونیسم استفاده می‌شود(۶). اخیراً یک تریاد بالینی در خصوص اثرات درمانی deep brain stimulation در درمان این بیماری در حال انجام است. پالیدوتومی و استروتوتاکتیک تالاموتومی دو طرفه در درمان دیستونی شدید اخیراً به‌کار گرفته شده است(۱۳-۱۱).

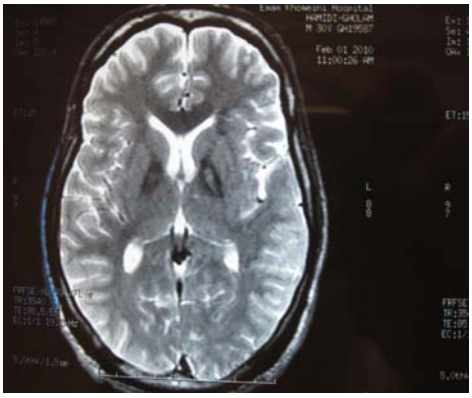
ما یک برادر و خواهر را با این‌چنین یافته‌ای در MRI گزارش نموده‌ایم.

شرح موارد

گزارش مورد ۱

یک مرد ۳۸ ساله راست دست که با یک سابقه اختلال پیشرونده در راه رفتن و سقوط‌های مکرر به درمانگاه مغز و اعصاب مراجعه نموده است. او همچنین از حرکات غیرارادی غیرطبیعی که در طی خواب ناپدید می‌شد و نیز دیزارتری پیشرونده در حدی که تکلم‌اش را نا مفهوم می‌کرد رنج می‌برد. او همچنین سابقه‌ای از افت عملکردهای شناختی کلی داشت. در طی ۶ ماه قبل از مراجعه او به‌صورت پیشرونده‌ای تحریک‌پذیر و بی‌قرار شد و حملات ناگهانی و نامناسبی از خندیدن را نشان داد. او هیچ سابقه‌ای از تب، یرقان یا تشنج را نداشت. در معاینه کاهش درک و توجه برجسته بود. تکلم‌اش هیپوفون و واضحاً نا مفهوم بود. دیستونی اروفاشیال مشهود بود. تون عضلانی به‌صورت دو طرفه ابتدا با ارجحیت سمت راست افزایش یافته بود. رفلکس پلانتار طبیعی و هیپررفلکسی جنرالیزه دیده می‌شد. قدم‌های او با افتادن‌های راجعه قطع می‌شد. معاینه فونوسکوپیک و مس طبیعی بود.

CBC، تست‌های عملکرد کبدی، سرولوپلاسمین سرم (۰/۲۴ micg/l) و مس ادرار (۲۳ micg/24h) طبیعی بود. یک MRI مغز انجام شد که نمای کلاسیک علامت چشم ببر[1] در گلوبوس پالیدوس دو طرفه مشهود بود (تصویر شماره ۱).



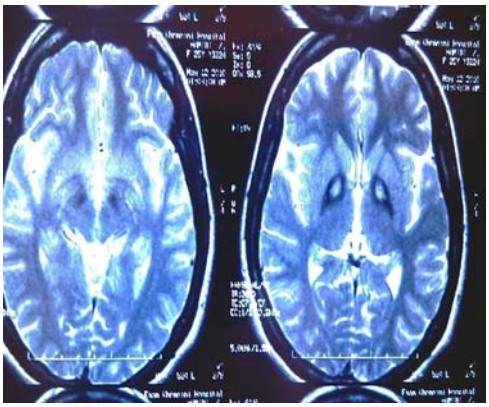
تصویر شماره ۱: علامت چشم ببر در گلوبوس پالیدوس در بیمار اول

گزارش مورد ۲

یک دختر ۲۵ ساله (خواهر کوچکتر مورد ۱) نیز با سابقه اشکال در راه رفتن اختلالات حرکتی غیر طبیعی و افت عملکرد درسی طی ۷ سال قبل به درمانگاه مغز و اعصاب مراجعه کرد. نکات بر جسته معاینه افت عملکرد شناختی خفیف دیستونی جنرالیزه وتحریک‌پذیری خفیف بود. عاطفه پسودو بولبار داشت. یک خنده دیستونیک شبیه ریسوس ساردونیکوس جلب توجه می‌کرد نمای فوندوسکوپیک او طبیعی بود. تظاهرات کلینیکی کلی او مشابه برادر بزرگترش (مورد ۱)، اما از نظر شدت خفیف تر از او بود. بررسی‌های آزمایشگاهی شامل CBC ، آنزیم‌های کبدی، سرولوپلاسمین سرم و مس ادرار نرمال بود. MRI مغز او نیز نمای مشابه علامت چشم های ببر (Tiger eye sign) را نشان می‌دهد (تصویر شماره ۲).

1. eye sign Tiger

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]



تصویر شماره ۲: علامت چشم ببر در گلوبوس پالیدوس در بیمار دوم

بحث

بیماری هالروردن- اسپاتز یک اختلال اتوزومال مغلوب نادر است که اولین بار در سال ۱۹۲۲ توسط هالروردن و اسپاتز در یک خانواده گزارش شد آن‌ها عنوان کردند که بیماری به‌عنوان یک اختلال فامیلی بیش از ده‌سالگی نمود می‌کند و اغلب با دفورمیتی کلاب فوت و سفت شدگی به تدریج فزآینده تمام اندام‌ها و اختلال تکلم و دمانس همراهی دارد(۱). شروع علایم عمدتاً در اواخر دوران کودکی و اوایل سن بلوغ است ولی مواردی با وقوع در دوران بزرگ‌سالی نیز توصیف شده است(۲). می‌تواند فامیلیال یا اسپورادیک باشد. موارد فامیلی به‌صورت اتوزومال مغلوب و ناشی از موتاسیون ژن پانتوتنات کیناز PANK2 واقع بر باند P13 کروموزوم ۲۰ به ارث می‌رسد(۳) که نتیجه آن رسوب غیر طبیعی آهن در گلوبوس پالیدوس و پارس رتیکولاتا است به همین علت اخیراً به آن pantothenate kinase-associated neurodegeneration می‌گویند(۴،۵) نمای پاتولوژیک مهم آن رسوب آهن به‌صورت سیمتریک در گلوبوس پالیدوس و بخش پارس رتیکولای ماده خاکستری مغز ونیز تورم اکسونی دیستال تحت عنوان اسفروییدهاست(۱۴). اخیراً به نقش PANK2 در پاتوژنز بیماری اشاره شده است به‌نظر می‌رسد کمبود پانتوتنات کیناز موجب تجمع سیستین و ترکیبات حاوی سیستین در گلوبوس پالیدوس شده که این سبب چلاسیون آهن و اتواکسیداسیون سیستین می‌شود نتیجه تولید رادیکال‌های آزاد است(۱۷-۱۵) ولی این‌که رسوب آهن در این بیماری نتیجه تخریب نورونی و گلیوزیس است یا خیر، نامشخص است؛ چرا که گلوبوس پالیدوس و پارس رتیکولاتا ماده سیاه در افراد طبیعی هم حاوی مقادیر زیادی از آهن است(۶). نمای کلینیکی آن شامل اشکال در راه رفتن با ماهیت پیشرونده رژیدیتی، اسپاسیستی، کندی حرکت، دیستونی، دیزارتری، ترمور و اختلالات شناختی است. در برخی از بیماران شروع اختلالات اکستراپیرامیدال ممکن است سال‌ها به تأخیر بیفتد و دیزارتری و اسپاستیسیتی اولین علایم باشد. دیستونی یک نمای برجسته زود هنگام است. اختلالات تکلمی ممکن است زود هنگام بارز شود و دیسفاژی به‌علت درگیری مسیرهای کورتیکو بولبار شایع است. دمانس در بیشتر بیماران مشهود است. رتینت پیگمانتوزا در ۲۰ درصد بیماران گزارش شده است. به‌ندرت بلفارواسپاسم، بالسیم، پتوزیس واپراکسی در باز کردن پلک‌ها دیده شده است. تشنج هم با این بیماری توصیف شده است(۷). بیماران بیشتر مبتلایان طی دهه دوم تا سوم عمر از دنیا می‌روند ولی مواردی که بیش از ۳۰ سال زنده مانده‌اند نیز گزارش شده است(۶). نمای کلینیکی آن چندین بیماری نورولوژیک را تقلید می‌کند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها بیماری ویلسون است. افتراق از بیماری ویلسون مهم است چرا که ویلسون قابل درمان وهالروردن اسپاتز غیرقابل درمان است. تشخیص قطعی بیماری هالروردن اسپاتز بر اساس هیستوپاتولوژیک و بیوپسی است. عبارت سندرم هالروردن اسپاتز وقتی که تشخیص براساس کلینیک و پارامترهای آزمایشگاهی و MRI مغز انجام می‌شود. مهم‌ترین یافته MRI سیگنال‌های هیپراینتنس در گلوبوس پالیدوس است. گاهی اوقات سیگنال‌های هیپواینتنس این سیگنال هیپراینتنس را در بر می‌گیرند که به آن علامت چشم ببر می‌گویند(۱۰،۱۱). که گفته می‌شود اختصاصی برای این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

بیماری است. Swiaman یک معیار تشخیصی براساس کلینیک رادیولوژی آزمایشگاهی برای این بیماری عنوان کرده است(۷).که بر اساس این معیارها بیماری هالروردن اسپاتز تشخیص داده می‌شود برای بیماری که این معیارهای های الزامی را داشته باشند که عبارتست از:

وقوع طی دهه دوم زندگی، داشتن سیر پیشرونده، شواهد اختلال عملکرد اکستراپیرامیدال به‌صورت یکی یا بیشتر از یک مورد از دیستونی رژیدیتی و کره اتتوزیس در طی این معیارها، لازم است بیماری حداقل ۲ معیار از ۸ معیار تأییدکننده ذیل را داشته باشد. یافته‌های تراکت پیرامیدال، افت منتال پیشرونده، تشنج، رتینت پیگمانتوزا، آتروفی اپتیک، سابقه فامیلی مثبت، هیپودنسیتی هسته‌های قاعده‌ای در MRI، سیتوپلاسم غیر طبیعی لنفوسیت و هیستوسیت‌های آبی- دریایی در مغز استخوان.

معیارهای رد کننده بیماری:

۱. سطح غیرطبیعی سرولوپلاسمین سرم یا متابولیسم مس غیرطبیعی
۲. وجود مقادیر قابل ملاحظه ای از سروییدلیپوفوشینوزیس
۳. سندرم اپی لپسی برجسته
۴. رتینال دژنرسانس و اختلال بینایی برجسته پیش از سایر علایم
۵. سابقه فامیلی هانتینگتون
۶. وجود آتروفی هسته کودیت
۷. کمبود هگزوزامینیداز A
۸. کمبود GM1 گانگلیوزیداز
۹. سیر غیر پیشرونده
۱۰. فقدان علایم اکستراپیرامیدال

اگرچه درمان قطعی در مورد این بیماری مطرح نشده است ولی یک ترياد بالینی که با یک چلاتور آهن به نام deferiprone انجام شد نشان داده است که می‌تواند استرس‌های اکسیداتیو را کاهش دهد و در انواع non PKAN مؤثر است. به‌هرحال درمان در این بیماری علامتی است ترکیبات آنتی‌کولینرژیک همچون تری‌هگزیفینیدیل می‌توانند دیستونی را کاهش دهند. باکلوفن خوراکی یا اینتراتکال و تیزانیدین اسپاستیسیتی را کم می‌کنند. از آگونیست‌های دو پا در کنترل علایم پارکینسونیسم استفاده می‌شود(۶). اخیراً یک ترياد بالینی درخصوص اثرات درمانی deep brain stimulation در درمان این بیماری در حال انجام است. پالیدوتومی و استروتوتاکتیک تالاموتومی دوطرفه در درمان دیستونی شدید اخیراً به‌کار گرفته شده است(۱۳- ۱۱).

اگر چه پیشنهاد ما است که کاربرد این معیار نمی‌تواند این بیماری را از بیماری ویلسون که یک بیماری مشابه و قابل درمان است افتراق دهد لذا نیاز به بازبینی دارد. پیشنهاد ما این است که یافته رادیولوژیک بیماری که منحصر به‌فرد است در معیارهای الزامی قرار داده شود. تشخیص بیماری هالروردن اسپاتز براساس ترياد اختلالات شناختی پیشرونده، اختلالات حرکتی غیرطبیعی و علامت چشم ببر در MRI مغز داده شود.

References

1. Gregory A, Hayflick SJ. Neuro degeneration with brain iron accumulation. Folia Neuropathol 2005; 43(4): 286-296.
2. Jankovic J, Kirkpatrick JB, Blomquist KA, Langlas PJ, Bird ED. Late-onset Hallervorden-Spatz disease presenting as familial parkinsonism. Neurology 1985; 35(2): 227-234.
3. Taylor TD, Litt M, Kramer P, Pandolfo M, Angelini L, Nardocci N, et al. Homozygosity mapping of Hallervorden-Spatz syndrome to chromosome 20p12.3-p13. Nat Genet 1996; 14(4): 479-481.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

4. Schneider SA, Hardy J, Bhatia K. Iron Accumulation in Syndromes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation 1 and 2-causative or consequential?. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(6): 589-590.
5. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden- Spatz syndrome. Nat Genet 2001; 28(4): 345-349.
6. Tuite PJ, Bower M. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: Jiménez NG, Tuite PJ. editors. Uncommon causes of movement disorders. First ed. Cambridge University Press; 2011. p 67-68.
7. Swiaman KF. Hallervorden Spatz syndrome and brain iron metabolism. Arch Neurol 1991 48(12): 1285-1293.
8. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, el Gammal T. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. Ann Neurol 1988, 24(5): 692-694.
9. Delgado RF, Sanchez PR, Speckter H, Then EP, Jimenez R, Oviedo J, et al. Missense PANK2 mutation without "Eye of the tiger" sign: MR findings in a large group of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). J Magn Reson Imaging 2011; 35(4): 788-794.
10. Chiapparini L, Savoiardo M, D'Arrigo S, Reale C, Zorzi G, Zibordi F, et al. The "eye-of-the-tiger" sign may be absent in the early stages of classic pantothenate kinase associated neurodegeneration. Neuropediatrics 2011; 42(4): 159-162.
11. Mikati MA, Yehya A, Darwish H, Karam P, Comair Y. Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Eur J Paediatr Neurol 2009; 13(1): 61-64.
12. Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Ann Neurol 2005; 57(5): 738-741.
13. Justesen CR, Penn RD, Kroin JS, Egel RT. Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease: Case report. J Neurosurg 1999; 90(3): 551-554.
14. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. J Med Genet 2009; 46(2): 73-80.
15. Perry TL, Norman MG, Yong VW, Whiting S, Crichton JU, Hansen S, et al. Hallervorden-Spatz disease: cysteine accumulation and cysteine dioxygenase deficiency in the globus pallidus. Ann Neurol 1985; 18(4): 482-489.
16. Neumann M, Adler S, Schlüter O, Kremmer E, Benecke R, Kretzschmar HA. 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(5): 568-574.
17. Saito Y, Kawai M, Inoue K, Sasaki R, Arai H, Nanba E, et al. Widespread expression of alpha-synuclein and tau immunoreactivity in Hallervorden-Spatz syndrome with protracted clinical course. J Neurol Sci 2000; 177(1): 48-59.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]