

Otrzymano: 2004.05.10

Zaakceptowano: 2004.11.20

The role of brain magnetic resonance imaging in the diagnosis of pantothenate kinase deficiency (previously Hallervorden-Spatz disease): case report

Znaczenie badania tomografii rezonansu magnetycznego mózgowia w diagnostyce deficytu kinazy pantotenowej (dawniej choroby Hallervordena-Spatza) – opis przypadku

Maria Giżewska¹, Lech Cyryłowski², Arkadiusz Bieleninik¹, Grażyna Abramczyk³, Przemysław Nowacki⁴, Teresa Adamczyk¹, Mieczysław Walczak¹

¹ II Klinika Chorób Dzieci Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin, Polska

² Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin, Polska

³ Oddział Noworodków, Patologii i Intensywnej Terapii, Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego ZOZ „Zdroje”, Szczecin, Polska

⁴ Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin, Polska

Adres autora: Maria Giżewska, II Klinika Chorób Dzieci PAM, 71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1, e-mail: gizewski@px.pl

Summary

- Background:** Pantothenate kinase deficiency is a rare metabolic disorder from the group of neuroaxonal dystrophy. It is characterized by symptoms of extrapyramidal system impairment, general dystonia, progressive gait disturbances, limbs rigidity, dyskinesias, choreoathetotic movements, dysarthria and progressive dementia. On the brain MRI, T2 - weighted images demonstrate typical, symmetrical “eye of the tiger” sign with hyperintensive signals from the central parts of the pallidum, surrounded by low signals in the pallidum and accompanied by hypointensity in substantia nigra resulting from iron deposition.
- Case report:** We present a case of 13.5 year old boy with gait disturbances, increase muscles tone, dysarthria, aggressive behavior and learning difficulties progressing from the early childhood. In the differential diagnosis a number of inborn errors of metabolism was excluded. Finding on the brain MRI in T2- weighted images typical picture of “eye of the tiger” led to a diagnosis of pantothenate kinase deficiency. In subsequent years of observation, despite attempts of baclofen and calcium pantothenate treatment, progression of pyramidal-extrapyramidal syndrome is observed.
- Conclusion:** In children with symptoms of progressive extrapyramidal tract impairment, a sign of “eye of the tiger” with hyperintensive signals from the central parts of the pallidum, surrounded by low signals in the remaining part of the pallidum and accompanied by similar lesions in substantia nigra is typical for pantothenate kinase deficiency – a rare neurodegenerative disorder of central nervous system.
- Key words:** Pantothenate kinase – associated neurodegeneration • neuroaxonal dystrophy • globus pallidus • iron
- PDF file:** http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_70/nr_1/5582.pdf

Wstęp

Deficyt kinazy pantotenowej (ang. *panthothenate kinase-associated neurodegeneration* PKAN, dawniej choroba Hallervordena-Spatza) to rzadkie neurodegeneracyjne schorzenie metaboliczne z grupy dystrofii neuroaksonalnych, charakteryzujące się objawami uszkodzenia układu pozapiramidowego, z uogólnioną dystonią, narastającymi zaburzeniami chodu, znaczną sztywnością wszystkich kończyn, spowolnieniem ruchowym, zaburzeniami choreoateotycznymi, dyzartrią i postępującą degradacją umysłową [1]. Choroba opisana została w roku 1922 przez Hallervordena i Spatza. Ostatnio odstąpiono od używania eponimu zespół Hallervordena-Spatza, na korzyść nazwy zawierającej w sobie istotę błędu metabolicznego, czyli deficytu kinazy pantotenowej [2]. Jako, że defekt prowadzi do gromadzenia się zlogów żelaza w niektórych obszarach mózgowia, bywa też określany skrótem NBIA1 (ang. *neurodegeneration with brain iron accumulation type 1*).

Schorzenie wcześniej rozpoznawane było tylko post mortem, kiedy to w badaniu histologicznym stwierdzano akumulację żelaza w gałkach białych i w istocie czarnej. W patomechanizmie choroby ważną rolę odgrywa podwyższone stężenie cysteiny, która w połączeniu z jonem żelazowym zwiększa utlenianie lipidów, przyczyniając się do powstawania wolnych rodników tlenowych, które z kolei działają destrukcyjnie na gałki białe [3]. Aktualnie dzięki zastosowaniu tomografii rezonansu magnetycznego (TRM) choroba diagnozowana jest również przyżyciowo. Skutkiem deficytu kinazy pantotenowej i odkładania się żelaza w zwojach podstawy jest z jednej strony hiperpigmentacja, z drugiej zaś symetryczna destrukcja gałek białych i istoty czarnej konarów mózgu. W obrazie TRM mózgowia charakterystyczną cechą schorzenia jest symetryczny obraz tzw. tygrysięgo oka w sekwencjach T2-zależnych, z hiperintensywnymi sygnałami z centralnej lub przednio-przyśrodkowej części gałek białych, otoczonymi strefą niskosygnałową [4, 5]. Obraz ten, odpowiada ogniskom martwicy tkankowej i gliozy, widocznym na tle obustronnego, jednorodnego obniżonego sygnału gałek białych, wynikającego z odkładania się żelaza [5]. Innym ważnym objawem jest symetryczne osłabienie sygnału istoty czarnej, co również jest rezultatem odkładania się żelaza [6]. Galluci i in. [7] opisali ewolucję obrazu TRM u jednego pacjenta w ciągu 3 lat: wyjściowe badanie wykazało jedynie obecność symetrycznych ognisk hiperintensywnych w gałkach białych, natomiast w kolejnych badaniach uwidoczniło się dodatkowo obniżenie sygnału gałek białych. Może to przemawiać za postępującym charakterem procesu odkładania się żelaza.

Stwierdzenie symetrycznego obniżenia sygnału gałek białych u chorego w drugiej dekadzie życia powinno budzić silne podejrzenie raczej PKAN, a nie innych schorzeń obejmujących jądra podstawy u dzieci.

Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Jej przyczyną jest mutacja genu PKAN2-kinazy pantotenowej 2, zlokalizowanego na chromosomie 20 [8]. Dostępna jest diagnostyka prenatalna i wykrywanie nosicieli mutacji. W oparciu o liczbę rozpoznanych przypadków, częstotliwość występowania PKAN określa się na 1-3 / 1 000 000, a liczbę

nosicieli na 1 / 275-500, chociaż prawdopodobnie wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych [9]. Większość pacjentów ginie w 2-3 dekadzie życia, ale opisywane były też przypadki u chorych powyżej 60 r.ż. [10].

Wśród wielu prób klasyfikacji defektu, użytecznym wydaje się podział wg. Swaim'a [10], który wyróżnia postać z ujawnieniem w okresie wczesnego dzieciństwa, między 5-10 r.ż., postać z późnym ujawnieniem objawów (między 10 a 18 r.ż.) oraz postać dorosłych. Większość chorych prezentuje postać wczesnodziecięcą, o powolnym przebiegu, chociaż donoszono także o ujawnieniu choroby już w 1 r.ż. [11]. Przebieg schorzenia i jego obraz kliniczny są bardzo zmienne. Nieliczni chorzy są w stanie funkcjonować nawet do 3-iej dekady życia, niektórzy giną jednak już w 2-3 lata po ujawnieniu się pierwszych objawów. Według Lyon i wsp. [12] średnia długość przeżycia od początku choroby wynosi między 10 a 13 lat, chociaż Swaiman [10] podaje przeżycia dłuższe, 15-20-letnie. Na ogół, w niedługim czasie po pojawieniu się pierwszych objawów nieprawidłowego rozwoju dziecka, wraz z zaburzeniami mowy nasileniu ulegają zaburzenia chodu, pojawia się postępująca sztywność, najpierw w kończynach dolnych, potem w górnych, dołączają się trudności w utrzymaniu postawy w zakresie tułowia, ruchy mimowolne, choreoateotyczne. Uszkodzeniu ulega funkcja mięśni zawiązywanych nerwami czaszkowymi, stąd zaburzenia żucia, polykania i grymasy twarzy. Szczególnie u najmłodszych, w przebiegu zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i/lub zaniku nerwów wzrokowych, występować mogą złożone zaburzenia widzenia (niedowidzenie nocne, całkowita ślepota) [13]. Pacjenci prezentują różne formy zaburzeń zachowania, łącznie z uciążliwymi dla otoczenia zachowaniami agresywnymi, nakierowanymi też niezadko na siebie.

Ponieważ obraz kliniczny nie jest charakterystyczny, nie ma też jednoznacznego testu laboratoryjnego, istotną rolę w rozpoznaniu tego schorzenia odgrywa diagnostyka obrazowa, a konkretnie TRM mózgowia.

Opis przypadku

Chłopiec 13.5 letni, przyjęty do II Kliniki Chorób Dzieci PAM w Szczecinie z powodu niedowładu czterokończynowego, postępującej niesprawności intelektualnej oraz zaburzeń zachowania, z podejrzeniem choroby degeneracyjnej ośrodkowego układu nerwowego. Wywiad ciążyowy i okołoporodowy pacjenta nieznany. Dziecko adoptowane w 3 r.ż., do tego czasu przebywało w Domu Małego Dziecka. W wieku 3 lat chłopiec nie mówił, co w połączeniu z objawami nieznacznie opóźnienia psycho-ruchowego (o około 6 miesięcy), wiązano z deprywacją rozwoju psychicznego w niesprzyjających warunkach środowiskowych pierwszych lat życia. W 4 r.ż. mowa była stale niewyraźna, potem stopniowo poprawiała się, ale nadal była wolna. Już w wieku przedszkolnym dziecko było nadpobudliwe, agresywne wobec rówieśników. Zawsze obecne problemy z nauką nasiliły się w 9 r.ż. W wieku 12 lat nastąpił regres umiejętności manualnych. Od okresu wczesnego dzieciństwa pacjent wykazywał postępujące trudności w chodzeniu, często przewracał się, ale pomimo tego w pierwszych latach życia był w pełni sprawny ruchowo. Od 10 r.ż. problemy z poruszaniem nasiliły się, pojawił się niezgrabny chód na

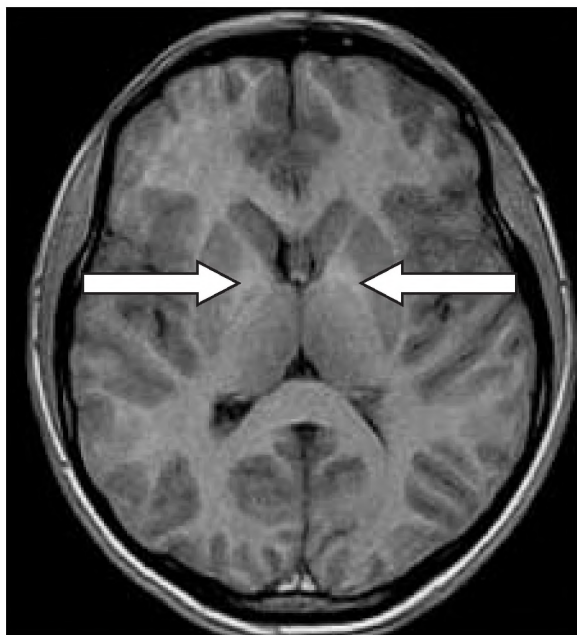


Figure 1. T1-WI in transverse section shows slight hyperintensity within the pallidum bilaterally.

Rycina 1. Obrazy T1-zależne w projekcji poprzecznej: nieznaczne, symetryczne wzmocnienie sygnału gałek białych.

palcach i końsko-szpota deformacja obu stóp. Z tego powodu, w wieku 13 lat chłopcu operacyjnie wydłużano ścięgna Achillesa i zastosowano serię iniekcji z botuliny, nie uzyskując jednak poprawy.

Przy przyjęciu do Kliniki parametry rozwoju fizycznego pacjenta wynosiły: wzrost 154 cm (>10 centyla), masa ciała 40,4 kg (>10 centyla). Stwierdzono słabszy rozwój intelektualny, wyraźną dyzartrię z mową zamazaną i bardzo spowolniałą, ruchy choreoatetotyczne, wygórowane odruchy głębokie ze wzmocnionym napięciem mięśniowym typu spastycznego, szczególnie w zakresie kończyn dolnych. Chód był niezgrabny, na palcach i na szerokiej podstawie, pacjent poruszał się wsparty o kule ortopedyczne, miał wyraźne końsko-szpota ustawienie obu stóp. W następstwie dysfagii okresowo krztusił się i miał zaburzenia w połykaniu śliny. W/w objawy łącznie składały się na obraz niedowładu czterokończynowego z objawami uszkodzenia układu piramidowo-pozapiramidowego. W ocenie psychologicznej rozpoznano upośledzenie rozwoju intelektualnego w stopniu lekkim, z cechami spowolnienia psychoruchowego. W badaniu dna oka nie stwierdzono cech zwyrodnienia barwnikowego siatkówki, chociaż tarcze obu nerwów wzrokowych były bledsze od skroni, co może przemawiać za ich częściową atrofią. W badaniu EEG wykazano obecność zmian rozsianych, z tendencją do występowania napadowego. W wynikach podstawowych badań biochemicznych i hormonalnych nie stwierdzono nieprawidłowości. W ramach diagnostyki różnicowej wykluczono wiele spośród wrodzonych chorób metabolicznych, mogących przebiegać z podobnym obrazem klinicznym.

Ostateczne rozpoznanie PKAN ustalono w oparciu o łączną ocenę danych z wywiadu i odchyleń w badaniu przedmio-

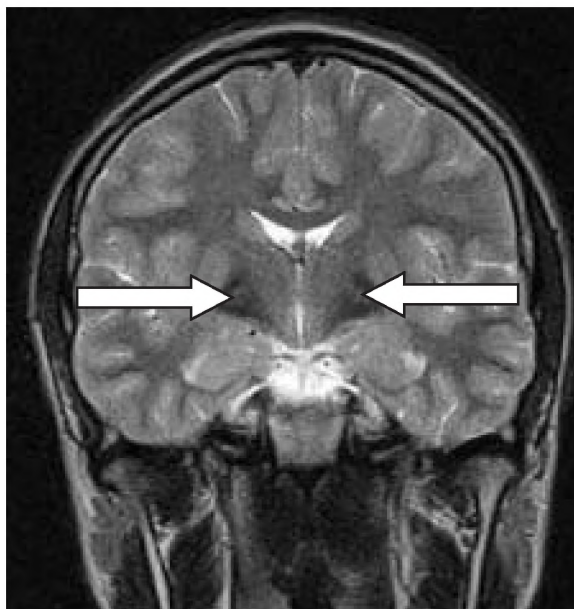


Figure 2. T2-WI in coronal section reveals evident hypointensity within the pallidum bilaterally with bright signal within central part.

Rycina 2. Obrazy T2-zależne w projekcji czołowej: wyraźne, symetryczne osłabienie sygnału gałek białych z hiperintensywną częścią centralną.

towym, w połączeniu z wynikiem TRM mózgowia, w której stwierdzono w obrazach T2-zależnych symetryczne osłabienie sygnału obu gałek białych oraz istoty czarnej. W centralnych częściach zmian w gałkach białych stwierdzono obecność pojedynczych ognisk hiperintensywnych, co dało charakterystyczny dla PKAN obraz „tygrysięgo oka” (ryc. 1-4).

W leczeniu stosowano leki zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych (baclofen) oraz calcium panthotenicum, nie uzyskując jednak poprawy.

Omówienie

Postępujące choroby degeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego bywają u dzieci przyczyną wielu trudności diagnostycznych. Obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych są najczęściej tak mało charakterystyczne, że większość tych pacjentów bywa zaliczanych do grupy chorych z mózgowym porażeniem dziecięcym, najczęściej o nieustalonej etiologii. Tak też było w przypadku prezentowanego chłopca, u którego dodatkowo dużą niewiadomą pozostawał okres okołoporodowy i pierwsze lata życia. W miarę upływu kolejnych lat, na czoło objawów wysuwały się jednak cechy charakterystyczne dla PKAN-zaburzenia mowy, chodu, agresywne zachowania z narastającymi trudnościami w nauce, postępująca niepełnosprawność intelektualna. Nadal były to jednak objawy mogące sugerować i inne schorzenia neurodegeneracyjne mózgu. Dopiero badanie TRM mózgowia naprowadziło na ostateczną diagnozę. Jako, że nie wykryto do tej pory specyficznego markera biochemicznego dla PKAN, to właśnie charakterystyczny obraz radiologiczny, w połączeniu z prezentacją kliniczną i wynikami badań genetycznych, stanowią

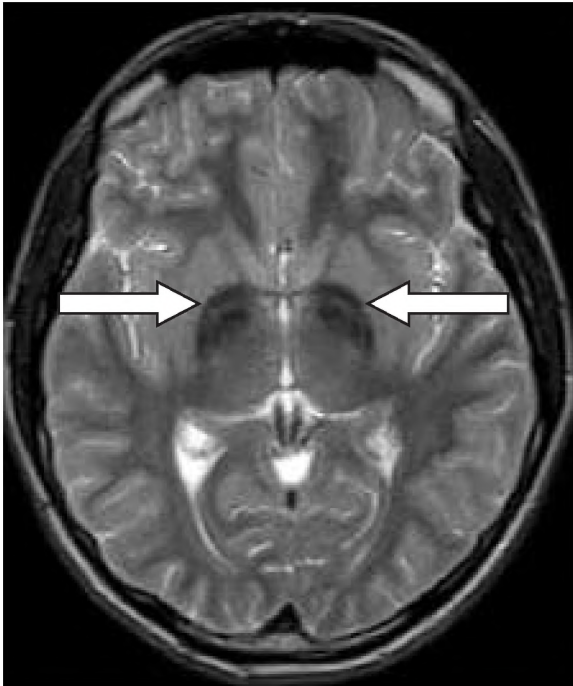


Figure 3. T2- WI in transverse section reveals evident hypointensity within the pallidum bilaterally with a bright signal within the central part.

Rycina 3. Obrazy T2-zależne w projekcji poprzecznej: wyraźne, symetryczne osłabienie sygnału gałek białych z hiperintensywną częścią centralną.

podstawę rozpoznania tego rzadkiego schorzenia. W pierwszych latach obraz TRM mózgowia może być jednak mało charakterystyczny, z niepełną manifestacją zmian w gałce białej i brakiem typowego objawu „oka tygrysa”.

Jak wspomniano wcześniej, przebieg schorzenia bywa różny, ale wraz z poprawą opieki medycznej część pacjentów może dożywać wieku dorosłego. W kolejnych latach dużym problemem stają się zaburzenia łaknienia, trudności w połykaniu pokarmów i związane z tym niedożywienie. Objawy te wynikają z narastającej dystonii ustno-twarzowej i wtórnie mogą wpływać na skrócenie długości życia chorych.

W różnicowaniu choroby należy brać pod uwagę inne schorzenia neurodegeneracyjne przebiegające z gromadzeniem w tkance nerwowej mózgowia żelaza (defekty z grupy NBIA ale bez charakterystycznego obrazu „oka tygrysa” w badaniu TRM mózgowia), związane z chromosomem X upośledzenie umysłowe przebiegające z malformacją typu Dandy-Walker, alfa-fukozydozę, ceroidolipofuscynozę, chorobę Wilsona, choreoakantocytozę, encefalopatię w przebiegu zespołu Leigh'a, aceruloplasminemię, dziecięce ujawnienie dziedzicznej ataksji lub młodzieńcze ujawnienie dystrofii neuroaksonalnej, a w przypadkach z dużymi samoocleczeniami – chorobę Lesch-Nyhan. U pacjentów starszych – zawsze zdarzyć się może wczesna manifestacja choroby Parkinsona [14].

Różnicowanie obrazu TRM u osób z PKAN nie powinno być trudne. Wprawdzie niski sygnał jąder podstawy

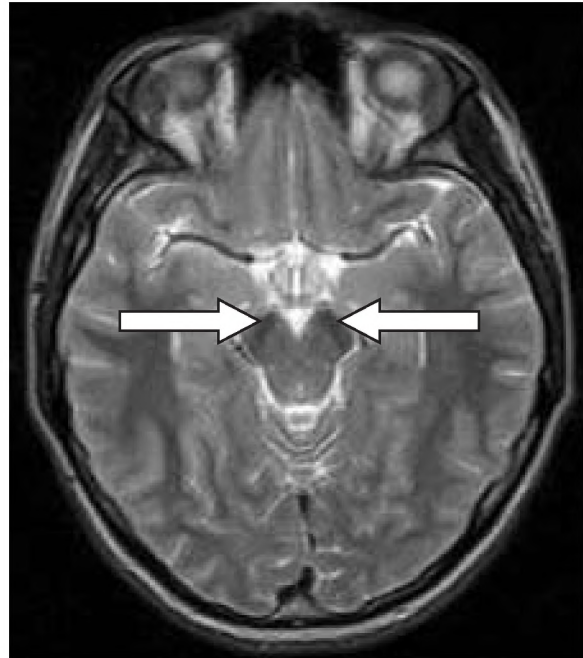


Figure 4. T2- WI in transverse section shows hypointensity within the substantia nigra bilaterally.

Rycina 4. Obrazy T2-zależne w projekcji poprzecznej: symetryczne osłabienie sygnału istoty czarnej.

wskutek odkładania się w nich żelaza jest mało specyficzny i występuje także u dzieci z niedotlenieniem mózgu, ale praktycznie u wszystkich chorych z encefalopatią niedotleniowo-niedokrwienną odkładanie żelaza nie ogranicza się tylko do gałki białej i istoty czarnej, a poza tym występują także dodatkowe cechy niedotlenienia mózgu. Inne schorzenia z zajęciem jąder podstawy i dominującymi w obrazie klinicznym zaburzeniami ruchowymi mają pewne wyróżniające je cechy. W chorobie Parkinsona dochodzi do zwięźszenia części zbitej istoty czarnej bez obniżenia sygnału w obrazach T2-zależnych, a gałka biała jest prawidłowa. W przebiegu żółtaczki jąder podkorowych dochodzi do symetrycznego wzmożenia sygnału gałki białej. W chorobie Wilsona podwyższeniu ulega sygnał wielu jąder podstawy; może również dojść, aczkolwiek rzadziej, do obniżenia sygnału. W zespole Leigh charakterystyczne jest podwyższenie sygnału skorupy, natomiast inne jądra podstawy zajęte są rzadziej; często towarzyszą im zmiany hiperintensywne w istocie szarej otaczającej wodociąg oraz w istocie białej środka półowalnego [15]. W innych encefalopatiach mitochondrialnych, takich jak zespół Kearns-Sayre, zespół Pearsona, czy encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i epizodami udarowymi (MELAS), jądra podstawy zajęte są znacznie rzadziej, a już wyjątkowym objawem są zmiany w skorupie [15]. Dla tego ostatniego schorzenia charakterystyczne są zmiany niedokrwiennie nie korespondujące z obszarami unaczynienia przez poszczególne tętnice mózgowia. W płaswicy Huntingtona typowym obrazem jest atrofia korowa oraz atrofia jądra ogoniastego i skorupy wraz z podwyższeniem ich sygnału w obrazach T2- i PD-zależnych [16]. Z kolei

zespół Fahra daje łatwo rozpoznawalny (szczególnie w TK) obraz jąder podkorowych z wyraźnymi na ogół zwapnieniami, które w TRM widoczne są w postaci nieregularnych ognisk hipo- lub rzadziej hiperintensywnych.

Nie ma specyficznego leczenia PKAN. Podejmowane są próby stosowania wysokich dawek pantotenianu, substratu dla enzymu PANK2, chociaż brak jest na razie jednoznacznych dowodów przemawiających za skutecznością takiego postępowania. Wiadomo jedynie, że wysokie, doustne dawki kwasu pantotenowego lub pantotenianu wapnia nie są toksyczne dla ludzi. Stosuje się leki zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych, iniekcje toksyny botulinowej, w latach 90-tych donoszono o próbach ablacyjnej pallidotomii i/lub thalamotomii [9].

Piśmiennictwo

1. Barkovich AJ: Toxic and metabolic brain disorders. W: Barkovich AJ: Pediatric Neuroimaging. W. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000, 109-110.
2. Harper PS: Naming of syndromes und unethical activities: The case of Hallervorden and Spatz. *Lancet*, 1996; 348 (9036): 1224-1226.
3. Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL: Kliniczne kompendium do molekularnych i genetycznych podstaw chorób neurologicznych. W. D.W. Publishing Co, Szczecin, 1999, pp. 278-280.
4. Hickman SJ, Ward NS, Sutees RAH, Stevens JM, Farmer SF: How broad is the phenotype of Hallervorden-Spatz disease? *Acta Neurolog Scand*, 2001; 103: 201-203.
5. Savoirdo M, Halliday WC, Nardocci N et al: Hallervorden-Spatz disease: MR and pathologic findings. *AJNR*, 1993; 14: 155-162.
6. Porter-Grenn L, Silbergleit R, Mehta BA: Hallervorden-Spatz disease with bilateral involvement of globus pallidus and substantia nigra: MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr*, 1993; 17 (6): 961-963.
7. Gallucci M, Cardona F, Arachi M et al: Follow-up MR studies in Hallervorden-Spatz disease. *J Comput Assist Tomogr*, 1990; 14 (1): 118-120.
8. Taylor TD, Litt M, Kramer F, Pandolfo M et al: Homozygosity mapping of Hallervorden-Spatz syndrome to chromosome 20p12.3-p13. *Nature Genet*, 1996; 14: 479-481.
9. Coryell J, Hayflick S: Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. <http://www.genetests.org> (accessed 01.04.2003).
10. Swaiman KF: Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol*, 2001; 25 (2): 102-108.
11. Pena JA, Molina O, Cardozo J: Hallervorden-Spatz disease: two new early childhood onset cases. *J Child Neurol*, 2000; 15: 30-32.
12. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH: Childhood and adolescent hereditary metabolic disorders. W: Lyon G, Adams RD, Kolodny EH: Neurology of hereditary metabolic disease of children. W. Mac Graw-Hill Companies, USA, 1996, pp. 212-214.
13. Sheehy EC, Longhurst P, Pool D, Dandekar M: Self inflicted injury in a case of Hallervorden-Spatz disease. *Internat J of Paed Dentistry*, 1999; 9: 299-302.
14. Jankovic J, Kirkpatrick JB, Blomquist KA et al: Late onset Hallervorden-Spatz disease presenting as familial parkinsonism. *Neurology*, 1985; 35: 227-234.
15. Valanne L, Ketonen L, Majander A et al: Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR*, 1998; 19: 369-377.
16. Ho VB, Chuang SC, Rovira MJ, Koo B: Juvenile Huntington disease: CT and MR features. *AJNR*, 1995; 16: 1405-1412.

Wnioski

Postępująca dystonia z zaburzeniami chodu, sztywnością kończyn, ruchami choreoatetycznymi, dyzartrią, zaburzeniami zachowania i postępującą niepełnosprawnością intelektualną u pacjentów w pierwszej i drugiej dekadzie życia, zawsze powinny budzić podejrzenie deficytu kinazy pantotenowej. Charakterystyczny obraz „tygrysięgo oka” w sekwencjach T2-zależnych badania TRM mózgowia, z hiperintensywnymi sygnałami z części centralnej gałki błędej, otoczonymi strefą niskosygnałową, wynikającą z odkładania się żelaza w gałce błędej i istocie czarnej, pozwala na ostateczne rozpoznanie tego rzadkiego neurodegeneracyjnego schorzenia.