

## Multifocal Dystonia, Clinical Feature of Hallervorden - Spatz ABSTRACT

Hallervorden - spatz disease is an inherited metabolic disorder with autosomal recessive trait.

Onset is in late childhood or early adolescence. Clinical manifestation is variable but pyramidal and extrapyramidal signs are often prominent. Many of patients show progressive dementia and extrapyramidal symptoms(1).

Ataxia or myoclonus is reported in the course of the disease in individual cases. Focal dystonias including tongue, eyelids (blepharospasm) and optic atrophy, retinitis pigmentosa, rarely familial parkinsonism are also reported(2).

Pathologically pigmentary degeneration of globus pallidus, substantia nigra (pars reticular) and red nucleus is characteristic.

In our case the main clinical feature was multifocal dystonia without obvious pyramidal or other extrapyramidal symptoms, and diagnosis was based on clinical and MRI findings.

**Key Words: Dystonia; Hallervorden; Spatz; Myoclonus; Dementia**

## چکیده

بیماری هالروردن اسپاتز یکی از اختلالات متابولیک ارثی است که بوسیله ژن اتوزوم مغلوب منتقل می‌شود. علایم بالینی آن در اواخر دوران کودکی و یا اوایل نوجوانی آشکار می‌شوند.

یافته‌های کلینیکی متغیر است، ولی نشانه‌های اختلال سیستم هرمی و خارج هرمی در اغلب موارد بارز هستند. در خیلی از موارد زوال عقلی و اختلالات خارج هرمی پیشرونده دیده می‌شود(۱).

در جریان سیر بیماری تعدادی از مبتلایان اختلال تعادل و میوکلونی مشاهده می‌گردد. آتروفی عصب باصره، رتی‌نیت پیگمانتوزا و ندرتاً پارکینسونیسم فامیلی نیز گزارش شده‌اند(۲).

علت بیوشیمیایی بیماری معلوم نشده، ولی در بیماری‌زایی (Pathogenesis) آن پراکسیداسیون غیرطبیعی لیپوفوشین به نوروملانین و کمبود فعالیت سیستمین دی‌اکسیژناز مطالعه شده‌اند(۳،۴).

استحاله رنگین گلوبوس پالیدوس، جسم سیاه و هسته قرمز

یافته اصلی آسیب‌شناسی است که در آن رسوبات بی‌شکل و دانه‌ای آهن همراه با کلسیم در جدار عروق و بصورت آزاد در بافت نواحی مذکور مشاهده می‌شود. این استحاله نتیجه لیپوفوشین محتوی آهن (شبه‌نوروملانین) در داخل و خارج نرونها و استروسیت‌های هیپرپلازیک می‌باشد. در نمونه‌ای که گزارش می‌شود دیستونی چندکانونی تظاهر اصلی بیماری بوده و تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی و MRI داده شده است.

**واژه‌های کلیدی: دیستونی، هالروردن اسپاتز، میوکلونی، زوال عقلی و پارکینسونیسم.**

## مقدمه

اختلال متابولیکی در هالروردن اسپاتز با ایجاد استحاله رنگین (pigmentary degeneration) عقده‌های قاعده‌ای مغز به خصوص گلوبوس پالیدوس و دیستروفی نوروآکسونال منجر به خرابی وضع

دماغی و اختلال در عملکرد سیستم هرمی و خارج هرمی می‌گردد. از نظر آسیب‌شناسی ماکروسکوپیک هیپرپیگمانتاسیون گلوبوس پالیدوس و بدرجات کمتر جسم سیاه و هسته قرمز علامت اصلی محسوب می‌شود.

راجع به علائم بالینی و آسیب‌شناسی میکروسکوپیک قبلاً صحبت شده است، ولی اضافه کردن دو نکته را لازم می‌دانیم:

۱- علاوه بر مطالب گفته شده گلیوزیس و وجود اجسام اکسونی متورم (spheroids) از خصایص دیگر آسیب‌شناسی این بیماری محسوب می‌شود و این اسفروئیدها شبیه اسفروئیدهای دیستروفی نورواکسونال می‌باشد. به همین علت است که عده‌ای هالورودن اسپاتز را نوع ژونیل دیستروفی نورواکسونال منظور کرده‌اند.

۲- استیخاله رنگین در رتین مبتلایان به هالورودن اسپاتز نیز گزارش شده است (۵) و رنگ دانه مشابهی را در سیتوپلاسم توپولهای کلیوی مبتلایان به scitelberger's spastic amoraotic axonal idiocy مشاهده کرده‌اند (۶).

تشخیص هالورودن اسپاتز بر یافته‌های بالینی و MRI استوار است. بررسی افزایش آهن در عقده‌های قاعده‌ای می‌تواند تأییدکننده تشخیص باشد. تشخیص قطعی مستلزم اتوپسی است (۸،۷).

تغییرات CT اسکن مغزی غیراختصاصی و متغیر است. معمولاً

جمع‌شدگی مغز و هیپودانسیتی در گلوبوس پالیدوس‌ها مشاهده می‌شود، ولی ضایعه هیپودانس نیز گزارش شده است (۹). ضایعه هیپودانس در CT اسکن مغزی علاوه بر این بیماری در مبتلایان به Leigh-Wilson، کمبود sulfite oxidase و گلو تاریک اسید میا نیز دیده می‌شود.

یافته‌های MRI اختصاصی تر، برجسته و چشم‌گیر می‌باشد. بطوری که در تصویر T<sub>p</sub> پالیدوم سیاه بوده و در قسمت مدیال آن ناحیه کوچک سفید رنگی مشاهده می‌شود (Eye of the tiger sign) (۱۰).

رسوب آهن در پالیدوم علت بروز تصویر هیپوسینگنال در T<sub>p</sub> می‌باشد. برای این بیماری درمان قطعی وجود ندارد، ولی در تسکین موقتی علائم، آنتی‌کلینرژیک‌ها و دوپامینرژیک‌ها گاهی مؤثر گزارش شده‌اند. انگیزه اصلی ما در گزارش این مورد نکات زیر بوده است:

الف - یادآوری یکی از اختلالات ارثی نسبتاً نادر

ب - ذکر این مطلب که دیستونی چندکانونی می‌تواند یافته اصلی بالینی باشد.

پ - در مواجه با دیستونی کودکان و نوجوانان همیشه باید جدول زیر مورد توجه باشد.

علت	برخی از خصیصه‌های بالینی
اسفکسی پری‌ناتال	شایعترین علت، معمولاً قبل از سه سالگی و گاهی دیر شروع می‌شود، اغلب غیر پیشرونده است.
بدنبال اسفالیته‌ها، مسمومیت با CO	
داروها (فنی‌توئین، کاربامازپین، فنوتیازین‌ها، TCA، آنتی‌هیستامین‌ها و لیتیموم)	
تروما	بطور تئپیک بصورت همی‌دیستونی است و گاهی می‌تواند بصورت دیستونی موضعی باشد
لی‌پیدوزیس‌ها (GM2-GM1)، ژونیل نورونال سروئید لیپوفوشینوزیس و نیمین پیک نوع C)	
دیگر علل: Leigh-LD-Wilson -Hartnup، Lesch Nyhan- Hallervorden، هوموسیستینوری	
گلو تاریک اسیدمیا، متیل مالونیل اسیدمیا	
دیستونی‌های حمله‌ای	
دیستونی پیشرونده نوع ژاپنی	پاسخ خوب به لوودوپا
دیستونی همراه با میوکلونوس یا انتقال غالب	پاسخ دراماتیک دیستونی و میوکلونی به الکل

## شرح حال بیمار

دختر خانم ۱۷ ساله‌ای به علت اختلال شدید در راه رفتن، مشکل جویدن و بلع، احساس سفتی و کندی حرکات زبان و گرفتگی همراه با دردهای گذرا در اندامها و عدم توانایی در استفاده از سه انگشت آخر دست راست مراجعه می‌کند.

در سوابق شخصی و خانوادگی نکته مثبتی ندارد. در معاینه فیزیکی حال عمومی و علایم حیاتی طبیعی و غیر از اکتینوواروس (Equinovarus) ملائم پاها بویژه پای راست و چرخش بداخل اندامهای تحتانی یافته دیگری ندارد.

اطرفیان شروع بیماری را از چهار سال قبل ذکر می‌کنند، زیرا خود بیمار از نظر تکلم مشکل قابل ملاحظه‌ای دارد. ابتدا کندی همراه با خامی و احساس سفتی‌های گذرا در دست‌ها پیدا می‌کند و تدریجاً متوجه می‌شود که انگشتان سوم، چهارم و پنجم دست راست خم شده و بخوبی باز و بسته نمی‌شوند و پس از گذشت چند ماه انگشتان مذکور تقریباً بطور دائمی در حالت جمع‌شدگی قرار می‌گیرند.

اختلال در جویدن و محدودیت حرکات زبان، تغییر صدا و مشکل بلع مدت نامعلومی پس از گرفتاری دست‌ها شروع و تدریجاً سیر بدتر شونده داشته است.

## معاینه عصبی

در نگاه عمومی بیماری است با دهان نیمه باز و کشیدگی خاص در عضلات صورت بویژه اطراف دهان پنحوی که قیافه مریض شبیه Risus sardonius شده است. بزاق در دهان جمع شده و گاهی بیرون از دهان جریان پیدا می‌کند (drooling). هرچند ارتباط کلامی کامل برقرار نمی‌کند، ولی عکس‌العمل و رفتار بیمار نشانه افسردگی و زوال عقلی ملائم می‌باشد.

نکات مثبت در معاینه اعصاب جمجمه‌ای عبارتند از حرکات دیستونیک در عضلات صورت، زبان و حلق همراه با حرکات شبه‌اتنوز که در کل سبب دیزارتری و اختلال بلع شده‌اند.

در معاینه اندامها مختصر رژیدیتی عضلانی، رفلکس‌های وتری ۱ تا ۲، خم شدن انگشتان سوم تا پنجم دست راست، لاغری نسبی و

اکتینوواروس جلب توجه می‌کنند که گاهی همراه با حرکات دیستونیک بویژه در شانه‌ها و پای راست می‌باشد. رفلکس‌های پوستی شکمی و کف پای طبیعی است. معاینات حسی و مخچه‌ای طبیعی هستند.

موقع راه رفتن کنی، و گاهی حرکات غیرارادی که بوضوح نشانه دیستونی هستند مشاهده می‌شود.

## بررسی‌های آزمایشگاهی و تصویرنگاری

فرمول شمارش، سدیماتاسیون، قند، اوره، کلیم و فسفر خون، الکترولیت‌ها، کراتینین، آزمونهای کبدی و کلیوی و تیروئید و الکتروفورزیس پروتئین‌های سرم همگی طبیعی است.

الکترومیوگرافی و سرعت هدایت عصبی اندامها، نوار مغزی، آنزیمهای عضلانی، آزمونهای سرولوپلاسمین، مس سرم و ادرار و بذل مغز استخوان نیز بررسی شدند که طبیعی بودند.

CT اسکن مغزی نرمال، ولی رادیوگرافی مهره‌ها اسکولیوز کمتری را نشان می‌دهد.

سایکومتری IQ در حدود ۶۵٪ را گزارش کرد. MRI بیمار یافته تی‌پیک بیماری هالروردن اسپاتز یعنی علامت چشم ببر را نشان داد (شکل‌های ۱-۳).

## بحث و نتیجه

با توجه به علایم بالینی، یافته‌های MRI و رد کردن سایر علل احتمالی تشخیص بیماری داده شد. بررسی جذب ایزوتوپ آهن در عقده‌های قاعده‌ای مقدور نبود. برخی از نشانه‌های بیمار از جمله افسردگی در طول بررسی‌ها بیشتر می‌شد، از اینرو بیمار تحت درمان با داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای قرار گرفت. جهت دیستونی بیمار آنژی‌کلینرژیک و بکلوفن تجویز گردید که اثر چندانی تا موقع مرخص شدن بیمار مشاهده نشد. بیمار با روزی ۲۰ میلی‌گرم بکلوفن و ۱۲ میلی‌گرم تری‌هگزیل فنیدیل و ۲۵ میلی‌گرم ایپی‌پرامین مرخص و توصیه شد هر سه ماه به درمانگاه مراجعه نماید.

## منابع

- 1- Michael Swash, John Oxbury. Clinical Neurology, First ed, 1991; p: 1409.
- 2- Jankovic K, et al. Late onset Hallervorden - spatz presenting as familial parkinsonism, Neurology 1985; 35: 338-234.

- 3- Purk BE, Netsky MC, Betsill WL. Pathogenesis of pigment and spheroid formation in Hallervorden - spatz syndrome and related disorders. Neurology 1975; 25: 1172-6.
- 4- Perry TL, Norman MG, et al. Hallervorden - spatz disease.

- Cysteine occumulation and cystenic dioxygenase deficiency in globus pallidus, *Ann. Neurol*, 1985; 482-9.
- 5- Newell FW, Johnson RO H, Huttenlocher PR. Pigmentary degeneration of retina in Hallervorden - spatz. *Am J ophthalmol* 1979; 88: 467-471.
  - 6-John H Menkes. *Textbook of child neurology*, Forth ed, 1990; pp: 146-147, 148.
  - 7- Walter G, Bradly, Robert B. Darrof, C.David Marsden. *Neurology in clinical practice*, 1995; Vol 2, p: 1768.
  - 8- Lewis P. Rowland. *Merrit's Textbook of Neurology*. Ninth ed, 1995; p: 599.
  - 9- Tennison MB, Bouldin TW, whaley R.A: Manifestation of the basal ganglia detected by CT in Hallervorden-spatz, *Neurology* 38: 155, 1988.
  - 10- Raymond D. Adams, Marurice victor. *Principles of neurology* 1997; Sixth ed p: 972.
  - 11- Rutledge JN, Nilal SK, Silver AI., et al. Study of movement disorders and brain Iron by MRI. *J. Roentgenol* 1987; 149: 365-379.