

Pilar del Valle-López¹
Rosa Pérez-García¹
Rosa Sanguino-Andrés²
Emilio González-Pablos¹

Enfermedad de Hallervorden-Spatz de comienzo tardío con sintomatología psicótica

¹Médico psiquiatra
Complejo Hospitalario de Palencia
Sacyl

²Psicóloga clínica
Complejo Hospitalario de Palencia
Sacyl

La enfermedad de Hallervorden-Spatz es un raro síndrome neurológico caracterizado por signos piramidales y extrapiramidales, disartria y demencia. El inicio suele ser en la infancia y la mayoría tienen un curso fatal en pocos años. Una gran proporción de casos es familiar con un patrón de herencia autonómico recesivo. En la mayoría se ha encontrado una mutación del gen que codifica la pantotenato kinasa (PANK2) situado en el cromosoma 20p13-p12.3 que conlleva a un acumulo de hierro en los ganglios basales cerebrales. El diagnóstico además de la clínica se realiza por imágenes típicas en RMN.

La afectación psiquiátrica suele ser un deterioro cognitivo, así como síntomas depresivos. Hay pocos casos documentados de trastornos psicóticos.

Presentamos un paciente con la enfermedad de Hallervorden-Spatz de comienzo tardío con episodios psicóticos que precedieron al desarrollo de la sintomatología neurológica.

Se presentan y se discuten la fisiopatología y el tratamiento de las manifestaciones psicóticas.

Palabras clave:
Psicosis, Hallervorden-Spatz, Comienzo tardío, ganglios basales.

Actas Esp Psiquiatr 2011;39(4):260-2

Adult onset Hallervorden-Spatz disease with psychotic symptoms

Hallervorden-Spatz disease is a rare neurological disorder characterized by pyramidal and extrapyramidal manifestations, dysarthria and dementia. The onset is usually in childhood and most patients have a fatal outcome in few years. A high percentage of cases are

hereditary with a recessive autosomic pattern.

In the majority of the patients reported, a mutation of the gene that encodes the pantothenate kinase (PANK2) located in the 20p13-p12.3 chromosome which causes iron storage in basal ganglia of the brain has been found. The diagnosis is based in clinical symptoms and specific RMN imaging findings.

The most common psychiatric features are cognitive impairment as well as depressive symptoms, there are few cases with psychotic disorders.

We studied a patient with late onset Hallervorden-Spatz disease and psychotic symptoms that preceded the development of neurological manifestations.

The physiopathology and the treatment of psychotic symptomatology are presented and discussed.

Key words:
Psicosis, Hallervorden-Spatz, late onset, basal ganglia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hallervorden-Spatz es una rara enfermedad neurológica caracterizada por la degeneración progresiva de los ganglios basales del SNC, *globus pallidus* y parte reticular de la sustancia negra, producida por una acumulación de hierro, con niveles normales de este metal en sangre y líquido cefalorraquídeo¹.

Descrita en 1922 por Julius Hallervorden y Hugo Spatz. En la mayoría de los casos se ha hallado un defecto en el gen productor de la proteína pantotenato kinasa 2 (PANK2) situado en el cromosoma 20p13-p12,3².

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque un 15% de los pacientes son esporádicos. Ocurre en todas las razas y tiene una frecuencia similar en ambos sexos. El inicio típico ocurre en la infancia. El curso es progresivo y la mayoría tiene un desenlace fatal en 2 a 10 años.

Correspondencia:
Emilio González Pablos
Complejo Hospitalario San Luis
Carretera de Burgos, s/n
34004 Palencia
Correo electrónico: egonzalez@sanluis.org

Los hallazgos de TAC son inespecíficos.

La RNM en etapas precoces es normal y posteriormente aparece una alteración característica que permite su diagnóstico³.

La sintomatología psiquiátrica que acompaña al trastorno, como en otras enfermedades de tipo neurodegenerativo, suele ser: nerviosismo, irritabilidad, síntomas depresivos, impulsividad, alteraciones conductuales y déficit cognitivo⁴. La presencia de síntomas psicóticos, sin embargo, no aparece descrita más que en pocos casos referenciados en la literatura^{5,6,7}, de ahí el interés de este trabajo.

Presentamos un paciente con una enfermedad de Hallervorden-Spatz de comienzo tardío y con manifestaciones psicóticas previas a las neurológicas.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 30 años de edad, sin antecedentes psiquiátricos previos, ni personales ni familiares. En el último año ha ingresado de forma urgente en tres ocasiones por síntomas psicóticos: alucinaciones visuales y auditivas, ideación delirante de contenido místico religioso y vivencias catastróficas junto a un estado de agitación psicomotriz.

Durante el seguimiento ambulatorio en la Unidad de Salud Mental refirió pensamientos como: que a raíz de ver caer un rayo, notó como todo se aclaraba y comprendió que el mundo iba a destruirse en dos días, que él era el salvador y se sintió Jesucristo. Dios le hablaba y le decía que tenía que ir con su novia. El discurso era desorganizado, salpicado de interpretaciones delirantes con cierta conciencia y crítica, pero de manera frágil. Aparecieron episodios ocasionales de gran agitación psicomotriz con relación a ideas que se le pasan por la cabeza que el mismo describía como "intuiciones" acompañadas de interpretaciones delirantes de miradas o gestos de carácter celotípico. Describía sensaciones como de bloqueo del pensamiento, falta de concentración y bajo ánimo.

Estuvo en tratamiento con 6 mg de Risperidona y 15 mg de Aripiprazol con abundantes efectos secundarios: torpeza motora, caídas frecuentes y somnolencia que motivaron la reducción progresiva de los fármacos. Llamaba la atención la dificultad de sedación en los episodios de agitación psicomotriz y la baja tolerancia a las dosis bajas de mantenimiento.

Ante las dificultades motoras observadas se realizó una RMN cerebral y se detectaron en T2 unas lesiones hiperintensas en *globus pallidum* de carácter bilateral y simétrico con respecto a tálamo y caudado.

Se realizaron pruebas analíticas y exploraciones complementarias sin hallazgos significativos.

Se repitió meses después la RNM obteniéndose imágenes simétricas de ambos pálidos con hiperintensidades de señal central e hipointensidad periférica (imagen en ojo de tigre) sin alteración de los núcleos rojos ni núcleos dentados del cerebelo. Respecto al primer estudio se observó aparente progresión que sugería una mayor degeneración neuronal y depósito de hierro. La imagen radiológica era típica de la enfermedad de Hallervorden-Spatz.

SPET cerebral con IOFLUPANO I-123 con captación conservada en ambos núcleos estriados y signos de degeneración de neuronas presinápticas dopaminérgicas.

Los estudios genéticos que se realizaron comprobaron la presencia de la mutación del gen PANK2, asociado a esta enfermedad neurodegenerativa.

Diagnóstico: Trastorno esquizofreniforme orgánico. F06.2 (CIE-10, OMS). Enfermedad de Hallervorden-Spatz.

Desde el punto de vista farmacológico se realizó un cambio a clozapina a dosis bajas (100 mg), con buena tolerancia y control de la sintomatología psicótica.

Estudio neuropsicológico con:

- Trail making A y B, ambos normales. El Stroop no sugería una afectación orgánica.
- El proyectivo Rorschach reflejaba perseveración aislada.
- La escala de Wechsler para adultos Wais-III ofreció las siguientes puntuaciones:
- C.I.Total: 90, C.I.Verbal: 97, C.I.Manipulativo: 85. (*Inteligencia media*). *La diferencia entre la parte verbal y la manipulativa es importante pero no es claramente significativa.*

Donde mostraba un rendimiento claramente bajo era en la prueba de tarjetas de Wisconsin en la que únicamente completa 3 categorías con una ejecución irregular. Las puntuaciones típicas de las dimensiones principales orientan hacia un "deterioro superior a la media".

CONCLUSIONES

La sintomatología psicótica de inicio abrupto: vivencias catastróficas, interpretaciones delirantes, pensamiento incoherente con asociaciones laxas, alucinaciones visuales y auditivas; sugirieron un brote psicótico. Llamaba la atención la impulsividad del paciente, las dificultades para conseguir la sedación en los periodos de gran agitación y la posterior intolerancia a dosis bajas de neurolépticos atípicos.

Los síntomas neurológicos comenzaron posteriormente. A medida que se observaron las dificultades motoras con

una torpeza llamativa, caídas frecuentes, se inició el estudio neurológico para descartar la existencia de una base orgánica subyacente.

La evolución de los síntomas psicóticos ha sido favorable, con desaparición de la sintomatología positiva y una crítica bastante adecuada a la misma, aunque sigue persistiendo una respuesta emocional desproporcionada a acontecimientos nimios que refleja una impulsividad basal.

Como en uno de los casos citado en la literatura⁵, existían durante la infancia y la adolescencia problemas de atención y de hiperactividad con dificultades para conseguir rendimientos académicos adecuados.

En nuestro caso, como en otro publicado⁶, la sintomatología neurológica no estaba en primer plano al inicio de los síntomas psiquiátricos como cabría esperar en este tipo de trastornos. En cuanto a la exploración cognitiva los resultados de las pruebas realizadas detectan alteraciones, por lo que resultará de interés el control del paciente para observar la evolución neurocognitiva.

En cuanto a la patofisiología hay que señalar que las manifestaciones neuropsiquiátricas de las enfermedades del movimiento de carácter neurodegenerativo como la de Hallervorden, Huntington o el Parkinson, están ligadas a defectos en los circuitos cerebrales, en especial los circuitos fronto-subcorticales. En particular, si consideramos la sintomatología psicótica esquizofreniforme, los ganglios basales y el cerebelo están involucrados en múltiples bucles neuronales y cada bucle está relacionado con distintos aspectos de la conducta, cognición y función motora. Las conexiones con zonas corticales frontales, prefrontales, inferotemporales y zonas parietales posteriores hacen que alteraciones en estas redes a cualquier nivel puedan producir síntomas específicos similares a los producidos en lesiones de áreas concretas. La afectación de macro y micro circuitos cerebrales es algo muy probable en el trastorno^{8,9}.

Para muchos autores los ganglios basales ofrecen gran interés en la patogénesis de los síntomas psicóticos por varias razones¹⁰⁻¹³: los ganglios basales y el cerebelo tienen interconexiones recíprocas con los lóbulos frontales, y las anomalías en estas áreas, observadas en algunos estudios de neuroimagen funcional, podrían ser debidas a patologías en los primeros más que a la afectación de los lóbulos frontales propiamente dichos.

Otros concluyen que la existencia de pacientes con afectación de ganglios basales que desarrollan psicosis de tipo esquizofrénico supone la implicación de estas estructuras en la producción de los síntomas psicóticos^{14,15}. Así son frecuentes los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson, asociándose a mayor comorbilidad y peor pronóstico¹⁶, o en la corea de Huntington donde los encontramos en un 3-12% de los pacientes¹⁷.

Respecto al tratamiento farmacológico de estos síntomas no se recomienda el uso de antipsicóticos convencio-

nales. Existen varios trabajos sobre la eficacia de clozapina en Parkinson^{18,19}, así como de otros antipsicóticos atípicos²⁰. También hay estudios con antipsicóticos atípicos en la enfermedad de Huntington²¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Pascual Gómez J. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. En: Rodés J, Guardia J. Medicina Interna, Tomo II. Barcelona: Masson, 1997.
2. Jhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothenate Kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nature Genetics* 2001;28:345-9.
3. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetical, clinical and radiographic delineation and Hallervorden Spatz Syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
4. Morphy MA, Feldman JA, Kilburn G. Hallervorden-Spatz disease in a psychiatric setting. *J Clin Psychiatry* 1989;50:66-8.
5. Öner Ö, Öner P. Psychotic disorder in a case with Hallervorden-Spatz disease. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:394-8.
6. Panas M, Spngos, et al. Psychosis as presenting symptoms in adult onset Hallervorden-Spatz syndrome. *Acta neuropsychiatrica* 2007;19:122-4.
7. Sunwoo YK, Lee JS, Kim WH, Shin YB, Lee MJ, Cho IH, et al. Psychiatric Disorder in Two Siblings with Hallervorden-Spatz Disease. *Psychiatry Invest* 2009;6:226-9.
8. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosc* 2007;9(2):141-51.
9. Benes FM. Emerging principles of altered neuronal circuitry in schizophrenia. *Brain Research Reviews* 2000;31:251-69.
10. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan-Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. Novena edición. Barcelona: Waverly Hispanica, 2004.
11. Belger A, Dichter G. Neuroanatomía estructural y funcional. En: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. Tratado de esquizofrenia. Barcelona: Ars Medica, 2008.
12. Taber KH, Hurley RA. Neuroanatomía para el psiquiatra. En: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. Tratado de Psiquiatría Clínica. Barcelona: Elsevier, 2009.
13. Pearson RCA. Neuroanatomía. En: Gelder MG, López-Ibor JJ, Andreasen N. Tratado de psiquiatría. Tomo I. Barcelona: Ars Medica 2003.
14. Cummings JL. Organic delusions: phenomenology, anatomical correlations, and review. *British Journal of Psychiatry* 1985;146:184-97.
15. Ron MA. Psychiatric manifestations of demonstrable brain disease. Ron MA, David AS. Disorders Of Brain and Mind, 177-95. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
16. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:708-16.
17. Anderson KE. Enfermedad de Huntington y trastornos relacionados. *Psychiatr Clin N Am* 2005;28:275-290.
18. Wolter EC, Berendse MW. Management of psychosis in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001;14:499-504.
19. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
20. Weintraub D, Hurtig HI. Manifestación y manejo de la psicosis en la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. *Am J Psychiatry (Ed Esp)* 2008;11(1):27-34.
21. Bonelli R, Wenning G, Kapfhammer H. Huntington's disease: present treatments and future therapeutic modalities. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(2):51-62.