

نورودژنراسیون مرتبط با آنزیم پانتوتنات کیناز (PKAN) یا بیماری هالروردن-اشپاتز

محمد روحانی*

چکیده

نشانگان هالروردن-اشپاتز (HSS) که به آن نورودژنراسیون ناشی از رسوب آهن در مغز (NBIA) نیز گفته می‌شود، یک بیماری نورودژنراتیو ارثی نادر است که ممکن است در کودکی، حوالی بلوغ یا در سنین بالاتر شروع شود. در این بیماران ترکیبی از علائم حرکتی، به صورت دیستونی، پارکینسونیسم، کره-آنتوز، علائم درگیری راه‌های پیرامیدال، آتروفی عصب بینایی، رتینیت پیگمانته و اختلال شناختی دیده می‌شود. پس از شناسایی جهش در ژن PANK2، بر روی کروموزوم ۲۰، برای توصیف برخی از بیماران دچار نشانگان هالروردن-اشپاتز (HSS)، از عبارت نورودژنراسیون مرتبط با آنزیم پانتوتنات کیناز یا PKAN استفاده می‌شود. در این مقاله به بررسی این نشانگان و علائم بالینی، مشخصات ژنتیکی، یافته‌های تصویربرداری و درمان آن پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: نورودژنراسیون مرتبط با پانتوتنات کیناز؛ پانتوتنات کیناز ۲؛ اختلالات اکستراپیرامیدال؛ رتینیت پیگمنازوا

تاریخچه

نشانگان هالروردن-اشپاتز (HSS) ابتدا در سال ۱۹۲۲، توسط ژولیوس هالروردن^۱ و هوگو اشپاتز^۲ در یک خانواده با چندین عضو درگیر توضیح داده شد. در این خانواده، اعضاء درگیر در سن ۷ تا ۹ سالگی دچار دیستونی، اختلال شناختی، کره-آنتوز، اختلال تکلم و اختلال بلع می‌شدند و در سن ۱۶ تا ۲۷ سالگی از دنیا می‌رفتند. در اتوپسی این بیماران تغییر رنگ قهوه‌ای (شبه زنگ آهن) در گلوبوس پالیدوس^۳ و بخش مشبک ماده سیاه مغز میانی^۴ دیده شد (۱). از زمان توصیف این بیماری، موارد متعددی با ویژگی‌های مشابه توصیف شده است.

جنبه‌های ژنتیکی بیماری

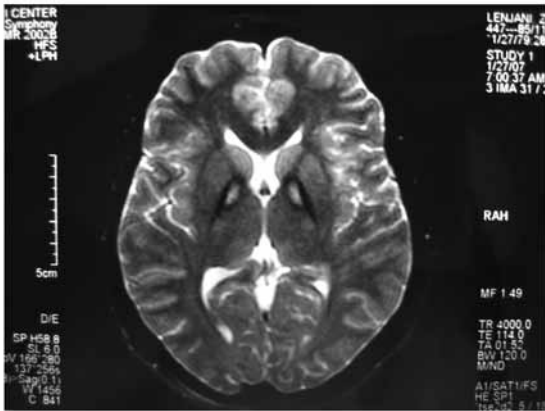
مطالعات ژنتیک در بیماران دچار نشانگان هالروردن-اشپاتز (HSS) ارتباط بیماری را با کروموزوم ۲۰ و جایگاهی به نام نورودژنراسیون ناشی از رسوب آهن در مغز نوع ۱ (NBIA-1)^۵ نشان داده است (۲). در سال ۲۰۰۱، ژو^۶ و همکاران جهش در ژن پانتوتنات کیناز ۲ (PANK-2)^۷، بر روی کروموزوم ۲۰، را شناسایی کردند (۳).

1. Hallervorden-Spatz Syndrome
2. Julius Hallervorden
3. Hugo Spatz
4. Globus Pallidus
5. Substantia Nigra Pars Reticulata
6. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, Type 1
7. Zhou
8. Pantothenate Kinase 2

* محمد روحانی، MD

استادیار نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم
E.mail: mamadrohani@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۳/۱۸ تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۱



شکل ۱: MRI مغز یک بیمار مبتلا به PKAN. در این تصویر علامت کلاسیک چشم ببر دیده می‌شود.

می‌نامند (۳ و ۷ تا ۹).

هایفلیک در یک مطالعه بر روی ۴۹ بیمار دچار NBIA نشان داد که نشانه کلاسیک چشم ببر تنها در بیماران مبتلا به جهش PANK2 دیده می‌شود و در بیمارانی که فاقد این جهش بودند، نشانه چشم ببر دیده نشد. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که رسوب آهن در ماده سفید در اوایل بیماری دیده نمی‌شود. در بیماران فاقد جهش PANK2 یافته اختصاصی در تصویربرداری مغز دیده نمی‌شود (۱۰).

تشخیص‌های افتراقی

تشخیص‌های افتراقی PKAN عبارتند از دیستونی‌هایی که در کودکی آغاز می‌شوند، مانند دیستونی پاسخ‌دهنده به لوودوپا، لیپوفوشینوز^{۱۲} و دیستروپی نورواکسونال نوزادی^{۱۳}.

افتراق نشانگان هالروردن-اشپاتز از دیستروپی نورواکسونال نوزادی ممکن است دشوار باشد. برخی پیشنهاد کرده‌اند که نشانگان هالروردن-اشپاتز شکلی از بیماری لیپوفوشینوز است. بیمارانی توصیف شده‌اند که در گستره خون محیطی آنها آکانتوسیت دیده می‌شود و دچار علائم لیپوفوشینوز، و از جمله یافته‌های MRI، هستند. بیماری این افراد در سن زیر ۱۰ سالگی شروع می‌شود و علائم سریعاً پیشرونده عصبی، شامل دیستونی، ریژیدیتی و اسپاستیسیته، در آنها دیده می‌شود. در این افراد اختلال در بتالیپوپروتئین دیده نشد. هم‌چنین مواردی از آکانتوسیتوز، هیپوبتالیپوپروتئینمی،

9. Hayflick
10. Swaiman
11. Eye of the Tiger Sign
12. Lipofuscinosis
13. Infantile Neuroaxonal Dystrophy

هایفلیک^۹ و همکاران نام نورودژنراسیون مرتبط با پانتوتات کیناز یا PKAN را برای موارد ناشی از جهش در ژن PANK-2 و علائم پارکینسونیسم یا دیستونی، همراه با علائم پیرامیدال، رتینیت پیگمانته، و در برخی موارد اختلال شناختی و شواهد رسوب آهن در عقده‌های قاعده‌ای، در تصویربرداری مغز یا پاتولوژی، پیشنهاد کردند (۴).

علائم بالینی

علائم شایع بالینی در PKAN عبارتند از پارکینسونیسم، دیستونی، ترمور، اختلال شناختی، کره-آنتوز، ریژیدیتی، افزایش بازتاب‌های وتری و رتینیت پیگمانته. علائم ناشایع‌تر نیز شامل میوکلونوس، تیک، تشنج و آتاکسی هستند. بیماران جوان‌تر بیشتر با علائم دیستونی و بیماران بزرگسال‌تر بیشتر با علائم پارکینسونیسم مراجعه می‌کنند. سوایمان^{۱۱} نشانگان هالروردن-اشپاتز (HSS) را، بر حسب سن شروع، به سه گروه زودرس (شروع زیر ۱۰ سالگی)، دیررس (شروع بین ۱۰ تا ۱۸ سالگی) و شروع در بزرگسالی تقسیم کرده است. موارد زودرس پیشرفت سریعی دارند، اما بیماری در سایر موارد سیر آهسته‌تری دارد (۵ و ۶). سوایمان، بر مبنای تظاهرات بالینی، معیارهای تشخیصی برای این بیماری را توصیف کرده است. در این معیارها، شاخص‌های الزامی برای تشخیص عبارتند از شروع در دو دهه اول زندگی، سیر پیشرونده، یک یا بیش از یک علامت درگیری دستگاه خارج هرمی یا اکستراپیرامیدال (دیستونی، ریژیدیتی و کره-آنتوز) و ناحیه هیپودنس (کاهش سیگنال) در گلوبوس پالیدوس و ماده سیاه در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مغز. علائم همراه نیز عبارتند از درگیری دستگاه هرمی یا پیرامیدال، اختلال شناختی پیشرونده، رتینیت پیگمانته و یا آتروفی عصب بینایی و سابقه خانوادگی به نفع توارث اتوزومی مغلوب. معیارهای ردکننده بیماری، سطح غیرطبیعی سرولوپلاسمین سرم، سابقه خانوادگی بیماری هانتینگتون، اختلال حرکتی با توارث اتوزومی غالب، آتروفی هسته دمدار در MRI مغز، نقص آنزیم هگزوز آمینیداز A یا گالاتوزیداز GM1 و سیر غیر پیشرونده بیماری هستند (۵ و ۶).

یافته‌های تصویربرداری مغز

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مغز معمولاً ناهنجاری‌هایی را در گلوبوس پالیدوس و بخش مشبک ماده سیاه نشان می‌دهد. این نکات غیرطبیعی در تصاویر MRI با میدان مغناطیسی قوی (۱/۵ تسلا به بالا) بهتر دیده می‌شوند. رسوب آهن در نمای T2 در MRI به‌خوبی دیده می‌شود. اغلب یک ناحیه افزایش سیگنال در مرکز گلوبوس پالیدوس دیده می‌شود که در اطراف آن نمای کاهش سیگنال، به‌علت رسوب بیشتر آهن، ظاهر می‌کند. این نما را که در شکل ۱ دیده می‌شود، نشانه چشم ببر^{۱۱}

نیز ممکن است از تجمع سیستئین ناشی شود که شلاتور آهن است (۱۳). در مغز طبیعی، آهن غیر هم تجمعی موضعی دارد. بیشترین تجمع آهن غیر هم در بخش داخلی گلوبوس پالیدوس و بخش مشبک ماده سیاه است. در PKAN، فسفوپانتوتنات وجود ندارد و باعث تجمع سیستئین می‌شود. همچنین N-پانتوتنوئیل-سیستئین و پانتتئین که به‌وسیله پانتوتنات کیناز فسفوریله می‌شوند، نیز تجمع می‌یابند. در PKAN، غلظت بالایی از سیستئین در گلوبوس پالیدوس وجود دارد (۱۴) که به آهن متصل می‌شود. سیستئین که خود سیتوتوکسیک است، در حضور آهن سریعاً اکسید می‌شود و در نتیجه، رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند (۱۵). پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء ناشی از آهن نیز در حضور سیستئین آزاد افزایش می‌یابد و این امر سبب مختل شدن ظرفیت ترمیم غشاء سلول می‌شود. بنابراین، بر هم خوردن هومئوستاز آهن در آسیب‌زایی PKAN نقش بسیار مهمی دارد.

نوروپاتولوژی

تا پیش از دسترسی به MRI، تشخیص NBIA تنها پس از مرگ بیماران ممکن بود. در نمای ماکروسکوپی، گلوبوس پالیدوس و بخش مشبک ماده سیاه نمای قهوه‌ای (شبه به زنگ آهن) دارند. آهن عمدتاً در میکروگلیا و ماکروفاژها دیده می‌شود، اما به‌صورت پراکنده در فضای خارج سلولی و اطراف عروق نیز حضور دارد (۱۶). آهن به‌صورت غیرطبیعی، در مناطقی از مغز که در حالت عادی غنی از آهن هستند (گلوبوس پالیدوس، بخش مشبک ماده سیاه، هسته دنداندار و هسته قرمز) رسوب می‌کند (۱۷ و ۱۸). در PKAN، رسوب آهن به گلوبوس پالیدوس و ماده سیاه منحصر است و افزایش کلی در آهن مغز دیده نمی‌شود (۱۹).

در مناطقی که آهن تجمع زیادی دارد، اجسام اسفروئید^{۲۰} نیز دیده می‌شوند. اسفروئیدهای آکسون نمایانگر آکسون‌های متورم هستند که احتمالاً نتیجه نقص در انتقال آکسونی است. این اجسام در بیماری‌های نورودژنراتیو دیگری، مانند دیستروپی نوروآکسونال^{۲۱}، نیز دیده می‌شود (۲۰).

دیگر یافته‌های نوروپاتولوژیک NBIA عبارتند از تخریب میلین، از بین رفتن نورون‌ها و گلیوز که عمدتاً در گلوبوس پالیدوس و ماده سیاه دیده می‌شود. تجمع لیپوفوشین و نورومالین نیز در داخل و خارج سلول وجود دارد (۱۳). همچنین گزارش‌هایی از وجود اجسام لوی^{۲۲} و کلافه‌های نوروفیبری^{۲۳}، با

دیس‌کینزی دهان و صورت و یافته‌های MRI مشابه نشانگان هارلوردن-اشپاتز نیز گزارش شده‌اند که از آن با نام نشانگان HARP^{۱۴} نام می‌برند. شکل جوانان بیماری هانتینگتون^{۱۵} و به‌ویژه نوع ریژید آن نیز در تشخیص افتراقی با نشانگان هارلوردن-اشپاتز قرار دارد. توارث اتوزومی غالب، آتروفی هسته دمدار و عدم درگیری شبکیه و عصب بینایی از یافته‌های افتراق‌دهنده هستند. بیماری ویلسون نیز در فهرست تشخیص‌های افتراقی اشکال دیررس نشانگان هارلوردن-اشپاتز قرار می‌گیرد. در بیماری ویلسون نیز دیستونی شدید در عضلات صورت و بولبر دیده می‌شود، اما یافته‌های MRI مغز، سطح پایین سرولوپلاسمین سرم و حلقه کایزر-فلیشر^{۱۶} در چشم به افتراق آن از نشانگان هارلوردن-اشپاتز کمک می‌کنند. انواع نادر گانگلیوزیدوز GM1 و GM2 جوانان نیز ممکن است تظاهراتی مشابه نشانگان هارلوردن-اشپاتز داشته باشند که البته یافته‌های آزمایشگاهی در افتراق آنها مفید است.

پاتوفیزیولوژی

پانتوتنات کیناز یک آنزیم کلیدی تنظیم‌کننده بیوستز کوانزیم A است. کوانزیم A در متابولیسم انرژی، سنتز و تخریب اسیدهای چرب و متابولیسم نوروترانسمیترها و گلوتاتیون نقشی مهم و ضروری دارد. در انسان، احتمالاً سه ژن دیگر در کد کردن پروتئین‌های مربوط نقش دارند که PANK1، PANK3 و PANK4 هستند (۱۱). بر خلاف سایر پانتوتنات کینازها، تنها PANK2 در میتوکندری قرار دارد (۱۲). جهش‌های تپی^{۱۷} باعث شکل زودرس PKAN با سیر سریعاً پیشرونده می‌شوند. اشکال خفیف‌تر بیماری که سیر آهسته‌تری دارند، بر اثر جهش‌هایی ایجاد می‌شوند که در آنها بخشی از عملکرد آنزیم حفظ می‌شود (۱۳). این بیماری نخستین نقص ارثی شناخته‌شده در متابولیسم کوانزیم A است. جهش در PANK2 باعث فعالیت ناقص آنزیم و نقص در محصول می‌شود. تجمع ثانویه متابولیت نیز در آسیب‌زایی بیماری نقش دارد. از آنجا که پانتوتنات یک ترکیب محلول در آب است که سمیت شناخته‌شده‌ای ندارد، احتمالاً تجمع آن در ایجاد بیماری نقش ندارد. در مقابل، تجمع دو سوبسترای دیگر پانتوتنات کیناز، یعنی N-پانتوتنوئیل-سیستئین^{۱۸} و پانتتئین^{۱۹}، احتمالاً آثاری سمی بر روی سلول دارند (۱۳). بر اساس ارتباط PANK2 با میتوکندری، تصور می‌شود که نقص در این پروتئین به کمبود کوانزیم A می‌انجامد که تبعات متابولیک گسترده‌ای دارد. از جمله این تبعات بر هم خوردن تعادل انرژی و چربی است. بنا بر این الگو، تولید ناکافی انرژی سبب تشکیل رادیکال‌های اکسیژن، تخریب فسفولیپیدهای غشاء و آپوپتوز می‌شود. عقده‌های قاعده‌ای و شبکیه از حساس‌ترین بافت‌ها به تنش اکسیداتیو هستند و بیشتر از سایر قسمت‌ها در PKAN درگیر می‌شوند. علامت اصلی رسوب آهن در عقده‌های قاعده‌ای

14. Hypobetalipoproteinemia, Acanthocytosis, Retinitis Pigmentosa and Pallidal Degeneration

15. Juvenile Huntington Disease

16. Kayser-Fleischer

17. Null

18. N-Pantothenoyl-Cysteine

19. Pantetheine

20. Spheroid

21. Neuroaxonal dystrophy

برای این بیماران سود چندانی ندارد. تحریک عمقی مغز (DBS)^{۲۶} نیز به‌عنوان یک گزینه درمانی، برای بهبود علائم، به‌ویژه دیستونی شدید و ناتوان‌کننده، به‌کار رفته است؛ اما با توجه به سیر پیشرونده بیماری، این درمان نیز مقطعی است. کاستلنو^{۲۷} و همکاران در یک گزارش نشان دادند که DBS در ۶ بیمار PKAN مؤثر بوده است و تکلم، بلع، نوشتن و راه رفتن این افراد پس از DBS بهبود قابل توجهی پیدا کرد (۳۴). اگرچه درمان با پانتوتنات (ویتامین B_۵) مؤثر نبوده است، با توجه به عوارض ناچیز، مصرف آن در این بیماران توصیه شده است (۱۳).

References

- Hallervorden J, Spatz H. Eigenartige erkrankung im extrapyramidalen system mit besonderer beteiligung des globus pallidus und der substantia nigra: Ein beitrag zu den beziehungen zwischen diesen beiden zentren. *Zeitschrift fur Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie* 1922;79:254-302.
- Taylor TD, Litt M, Kramer P, et al. Homozygosity mapping of Hallervorden-Spatz syndrome to chromosome 20p12.3-p13. *Nat Genet* 1996;14:479-81.
- Zhou B, Westaway SK, et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-9.
- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
- Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome and brain iron metabolism. *Arch Neurol* 1991;48:1285-93.
- Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:102-08.
- Savoirdo M, Halliday WC, Nardocci N, et al. Hallervorden-Spatz disease: MR and pathologic

22. Lewy body

23. Neurofibrillary tangle

24. Tau

25. Alpha – synuclein

26. Deep brain stimulation

27. Castelnue

تجمع پروتئین تاو^{۲۴} و α -سینوکلئین^{۲۵}، موجود است. در گروهی از بیماران آکاتوسیت دیده شده است (۲۳ تا ۲۱).

درمان

متأسفانه در حال حاضر درمانی برای تغییر سیر بیماری وجود ندارد. عوامل شلاتور برای برداشتن آهن نیز مفید نبوده‌اند. عمدتاً درمان بیماری به‌صورت علامتی انجام می‌شود. از جمله، تزریق سم بوتولینوم در عضلات صورت یا دهان و زبان تا حدی به تکلم و بلع بیماران کمک می‌کند. باکلوفن و تری‌هگزری‌فنیدیل نیز در درمان دیستونی ناتوان‌کننده مؤثر بوده‌اند. لوودوپا

findings. *AJNR* 1993;14:155-62.

8. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, et al. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988;24:692-4.

9. Feliciani M, Curatolo P. Early clinical and imaging (high-field MRI) diagnosis of Hallervorden-Spatz disease. *Neuroradiology* 1994;36:247-8.

10. Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, et al. Brain MRI in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation with and without PANK2 Mutations. *Am J Neuroradiol* 2006;27(6):1230-3.

11. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-9.

12. Johnson MA, Kuo YM, Westaway SK, et al. Hayflick SJ. Mitochondrial localization of human PANK2 and hypotheses of secondary iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:282-98.

13. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005;43(4):286-96.

14. Perry TL, Norman MG, Yong VW, et al. Hallervorden-Spatz disease: cysteine accumulation and cysteine dioxygenase deficiency in the globus pallidus. *Ann Neurol* 1985;18:482-9.

15. Yoon SJ, Koh YH, Floyd RA, et al. zinc superoxide dismutase enhances DNA damage and mutagenicity

induced by cysteine/iron. *Mutat Res* 2000;448:97–104.

16. Hallervorden J. Uber eine familiare erkrankung im extrapyramidalen System. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1924;81:204–10.

17. Hill JM, Switzer RC III. The regional distribution and cellular localization of iron in the rat brain. *Neuroscience* 1984;11:595–603.

18. Hill JM. The distribution of iron in brain. In: Youdim. MBH. (ed.) *Brain iron: Neurochemical and behavioural aspects*. London: Taylor and Francis; 1988. p.1-24.

19. Spatz H. Uber des eisenmachweiss im gehirn besonders in zentren des extra-pyramidalmotorischen systems. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1922;77:261.

20. Koeppen AH, Dickson AC. Iron in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:148–55.

21. Arawaka S, Saito Y, Murayama S, et al. Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 is immunoreactive for alpha-synuclein. *Neurology* 1998;51:887–9.

22. Galvin JE, Giasson B, Hurtig HI, et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation, type 1 is characterized by alpha-, beta-, and gamma-synuclein neuropathology. *Am J Pathol* 2000;157:361–8.

23. Tuite PJ, Provias JP, Lang AE. Atypical dopa responsive parkinsonism in a patient with megalencephaly, midbrain Lewy body disease, and some pathological features of Hallervorden-Spatz disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:523–7.

24. Castelnau P, Cif L, Valente EM, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;57:738–41.

Archive of SID