



REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE

V.4, N.2 - Edição 2017

A síndrome de Hallervorden Spatz e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético

Hallervorden Spatz syndrome and its pathogenesis: considerations about genetic determinism

Matheus Olímpio Batista Cavalcante¹; Audir Lages de Carvalho Júnior¹; Francisco Irineu Alencar Neto¹; Daniela Moura Parente Férrer de Almeida²

¹ Acadêmicos do 3º período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI

² Doutora em Biotecnologia Biotecnologia – área Imunologia e Biologia Molecular. Docente da disciplina de Genética Médica do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Endereço para correspondência: Centro Universitário UNINOVAFAPI,
Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai, Teresina – PI.
E-mail: mathcavalcante96@outlook.com

Autor Responsável: Matheus Olímpio Batista Cavalcante

Acadêmico do 3º período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI.

Endereço para correspondência: Centro Universitário UNINOVAFAPI,
Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai, Teresina – PI.

Telefone para contato: (86) 9994977552
E-mail: mathcavalcante96@outlook.com

RESUMO

A síndrome de Hallervorden-Spatz consiste em progressiva dificuldade na postura e na marcha, iniciadas na infância, sendo causada por uma deposição de ferro no cérebro provocando um espectro de distúrbios incluindo uma neurodegeneração progressiva e sintomas extrapiramidais. Desse modo, a abordagem do estudo foi a compreensão do mecanismo fisiopatológica da síndrome de Hallervorden Spatz, bem como a investigação do defeito genético que perturba a regulação do metabolismo do ferro. Através de uma revisão sistemática da literatura atual, utilizando uma amostra de 15 artigos, selecionados após a busca dos seguintes descritores: Síndrome de Hallervorden spatz, olho-de-tigre, neurodegeneração por acúmulo de ferro e pantetato quinase. Portanto, percebeu-se que trata-se de uma doença autossômica recessiva com mutações detectadas em todos os sete exons do gene PANK2. As mutações são principalmente missens. Por fim, deve-se compreender que a síndrome de Hallervorden-Spatz é uma síndrome autossômica recessiva que provoca uma degeneração progressiva observada dos gânglios basais do sistema nervoso central (SNC), globus pallidus e parte reticular da substância negra produzida pela acumulação de ferro, caracterizada por retinopatia pigmentar e comprometimento progressivo do movimento e da cognição.

Palavras-chave: Globo pálido. Ferro. Neurodegeneração Associada Pantotenato-Quinase.

ABSTRACT

Hallervorden-Spatz syndrome consists of progressive difficulty in posture and gait, initiated in childhood, being caused by an iron deposition in the brain causing a spectrum of disorders including progressive neurodegeneration and extrapyramidal symptoms. Thus, the approach of the study was the understanding of the pathophysiological mechanism of Hallervorden Spatz syndrome, as well as the investigation of the genetic defect that disrupts the regulation of iron metabolism. Through a systematic review of the current literature, using a sample of 15 articles, selected after searching for the following descriptors: Hallervorden spatz syndrome, tiger's eye, neurodegeneration due to iron accumulation and pantetato kinase. Therefore, he realized that this is an autosomal recessive disease with mutations detected in all seven exons of the PANK2 gene. Mutations are mostly missens. Finally, it should be understood that Hallervorden-Spatz syndrome is an autonomic recessive syndrome that causes an observed progressive degeneration of the basal ganglia of the central nervous system (CNS), globus pallidus and reticular part of the black substance produced by the accumulation of iron, Characterized by pigmentary retinopathy and progressive impairment of movement and cognition.

Key words: Pale globe. Iron. Associated Neurodegeneration Pantothenate-Kinase.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Hallervorden-Spatz consiste em progressiva dificuldade na postura e na marcha, iniciadas na infância, sendo causada por uma deposição de ferro no cérebro provocando um espectro de distúrbios incluindo uma neurodegeneração progressiva e sintomas extrapiramidais. Esse acúmulo de ferro no cérebro foi relatada pela primeira vez por Julius Hallervorden e Hugo Spatz, um neuropatologista alemão, que realizou estudos sobre espécimes cerebrais de Pessoas com deficiência, executadas durante o terceiro programa de eutanásia do Reich de "Higiene Racial" (PAISAN-RUIZ et al., 2012).

Ela é causada por uma mutação no cromossomo 20p13, no gene da pantotenatoquinase (PANK2). Tal enzima está envolvida no metabolismo do ácido pantotênico (vitamina B5), metabolismo lipídico e expressão da ferroportina, levando ao acúmulo de ferro, porém a fisiopatologia exata da doença é desconhecida. A apresentação clássica caracteriza-se por início precoce aos 3-4 anos de idade com dificuldade de marcha, evolui com distonia importante, mais proeminente oromandibular, e sinais piramidais (TONEKABONI, MOLLAMOHAMMADI, 2014).

Tal síndrome engloba um grupo de doenças neurodegenerativas raras com uma incidência de 1-3 / 1.000.000 com base nos casos observados na população. As características clínicas incluem início precoce de distonia progressiva e deficiência intelectual. Distonia, disartria, rigidez e coreoatetose são observadas em 98% dos casos, sinais do tracto cortical em 25%, declínio cognitivo em 29%, atrofia óptica em 3% e acantocitose em 3% dos casos. A forma clássica, com a mutação pantotenato-quinase 2, caracteriza-se por início precoce, rápida progressão e presença do sinal típico do olho-do-tigre (VERMA et al., 2016).

O sinal do olho-do-tigre no exame de ressonância magnética e nos achados clínicos contribui para o diagnóstico da doença de Hallervorden-Spatz. Os achados típicos de ressonância magnética incluem alterações de sinal hiper-intensas, bilateralmente simétricas, no globo mediano anterior pallidus, com hipo-pontosidade circundante no globo pálido. O sinal "olho do tigre" é bastante específico e, portanto, pode ser usado para identificar pacientes para o teste genético de pantotenato quinase 2 e identificou com precisão irmãos pré-sintomáticos de crianças afetadas (DASHTI, CHITSAZ, 2014).

Este estudo tem como objetivo realizar uma abordagem da literatura existente sobre a síndrome de Hallervorden Spatz para se compreender o mecanismo fisiopatológica da doença, bem como a investigação do defeito bioquímico que fornece pistas importantes sobre a regulação do metabolismo do ferro e as perturbações que ele provoca.

METODOLOGIA

O estudo em questão constitui-se de uma revisão bibliográfica especializada, realizada entre fevereiro e junho de 2017, no qual foi realizado uma consulta a periódicos e livros presentes na biblioteca do Centro Universitário Uninovafapi. Além disso, foram selecionados artigos de revisão e relatos de casos nos bancos de dados eletrônicos PubMed e Scielo, perfazendo um total de 365 estudos. Como critérios de inclusão, utilizou-se os artigos publicados nos últimos 5 (cinco) anos, totalizando um total de 23 artigos. Para esta pesquisa, utilizou-se um total de 10 artigos, subdivididos em duas categorias: determinantes genéticos da Síndrome de Hallervorden Spatz e os aspectos clínicos da doença.

Desse modo, a pesquisa nos bancos de dados utilizou-se de terminologias cadastradas nos Descritores em Ciência da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.

S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês, espanhol. As palavras chaves utilizadas no estudo foram: Síndrome de Hallervorden spatz, olho-de-tigre, neurodegeneração por acúmulo de ferro, pantetato quinase.

RESULTADOS

Após buscas nas bases de dados supracitados, foram selecionadas os artigos descritos na **tabela 1**, respeitando os critérios de inclusão e exclusão. Desse modo, expõe-se na tabela abaixo o título, autor, ano, periódico e resultados encontrados.

Tabela 1 - Relação dos estudos utilizados para considerações do determinismo genético e patogênese da síndrome de Hallervorden-Spatz.

TÍTULO	AUTOR (ANO)	PERIÓDICO PUBLICADO	RESULTADOS ENCONTRADOS
Pallidal stimulation in atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration: Six-year follow-up	PICILLO et al. (2014)	Movement Disorders	Relato de caso utilizando estimulação do globo pálido, observando que DBS foi efetivo no curto e médio prazo, e menos, a longo prazo.
Eye of the tiger sign in neurodegeneration with brain iron accumulation: a case report	MONDAL et al. (2014)	International Journal of Research in Medical Sciences	Descrição de um caso de NBIA em uma criança com características clínicas e de ressonância magnética do cérebro.
Hallervorden Spatz disease (Pantothenate Kinase associated Neurodegeneration): a rare case report	GUPTA, SOUJANYA, SHETTY (2016)	Pediatric Review	Apresentamos um caso de criança masculina de 6 anos com distúrbios na linguagem, ataxia e sintomas extrapiramidais desde 2 anos.
Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: An Overview	TONEKABONI, MOLLAMOHAMMADI (2014)	Iran J Child Neurol	Revisão bibliográfica relatando aspectos clínicos e achados radiológicos da síndrome de Hallervorden-Spatz
Hallervorden spatz syndrome: eye of the tiger	VERMA et al. (2016)	Journal of Pediatric Sciences	Relato de caso enfocando os achados radiológicos da síndrome, principalmente, o olho-de-tigre.
Maladie d'Hallervorden-Spatz chez un adulte jeune	ALAMI, TIZNITI (2014)	The Pan African medical journal	Relato de caso de um jovem, de 22 anos, apresentando para disartria um ano associado com mioclonia e membros distonia.

Syndromes of Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation.	SCHNEIDER, BHATIA (2012)	Seminars in Pediatric Neurology	Neste artigo os autores fazem uma revisão sobre as NBAs (Síndromes de neurodegeneração com acúmulo de ferro).
Hallervorden-Spatz disease	DASHTI, CHITSAZ (2014)	Advanced biomedical research	Relatos de casos de portadores de Síndrome de Hallervorden-Spatz
Hallervorden-Spatz Syndrome with Seizures	GOTHWAL, NAYAN (2016)	Basic and clinical neuroscience	Relatos de casos de portadores de Síndrome de Hallervorden-Spatz
Anaesthetic management of a child with panthothenate kinase-associated neurodegeneration	SINHA, BIYANI, BHATTACHARJEE (2015)	Indian journal of anaesthesia	Relato de um caso de gerenciamento anestésico bem-sucedido de um filho com deficiência intelectual de 9 anos com PKAN.

FONTE: Dados empíricos da pesquisa, 2017.

DISCUSSÃO

Posteriormente a análise dos estudos selecionados realizou-se compilação dos dados obtidos e procedeu-se a subdivisão das seguintes categorias: o determinismo genético da síndrome de Hallervorden Spatz e aspectos clínicos da síndrome de Hallervorden Spatz.

O determinismo genético da síndrome de Hallervorden Spatz

Até agora, dez genes estabelecidos, com suas mutações causadoras, são conhecidos por causar diferentes subtipos. Embora as síndromes sejam distúrbios genéticos raros com herança Mendeliana clássica (em grande parte do tipo recessivo), algumas mutações patológicas nos genes foram relatadas em casos raros de hereditariedade mendeliana monogênica de doença de Parkinson como ATP13A2 e PLA2G6 que são atribuídos respectivamente como PARK9 e PARK14 gene (TONEKABONI, MOLLAMOHAMMADI, 2014).

Trata-se de uma doença autossômica recessiva com mutações detectadas em todos os sete éxons do gene PANK2. Mutações são principalmente missense; Contudo, a duplicação, a deleção, a mutação no local de corte e a deleção do éxon também foram relatadas. Ainda não está resolvido como a mutação no gene PANK2 leva à acumulação de ferro. A proteína codificada pelo gene PANK2 tem um papel fundamental no metabolismo da vitamina B5 (pantotenato). Tem-se a hipótese de que os lípidos podem ser necessários para a regulação de proteínas de transporte de ferro ea alternância da expressão da ferroproteína, que é mediada pelo gene PANK2, pode levar à deposição de ferro cérebro. Relatos anteriores de patologia corporal de Lewy e α -sinucleína em PKAN foram antes da identificação do gene PANK2 e estudos recentes em casos geneticamente confirmados de PKAN contradizem esses resultados e nenhuma patologia foi encontrada. Provavelmente, alguns dos pacientes históricos com síndrome de Hallervorden-Spatz com acúmulo de α -sinucleína e patologia do corpo de Lewy não tinham PKAN e sofreram de outras neurodegenerações por acúmulo de ferro no cérebro (SINHA, BIYANI, BHATTACHARJEE, 2015).

A fosforilação defeituosa resulta na subutilização de cistina no corpo. Esta cistina excessiva provoca quebra do ferro resultando em geração excessiva de radicais livres, peroxidação lipídica, distrofia axonal e morte celular apoptótica resultando em degeneração neuraxonal. O início da doença é geralmente na primeira ou segunda

década de vida, porém, pode ocorrer em qualquer idade. Pode ser familiar ou esporádico, e o tempo médio de sobrevivência após o diagnóstico é de cerca de 10 a 15 anos (GOTHWAL, NAYAN, 2015).

Foram descritos dois principais fenótipos da doença: uma forma clássica de início precoce caracterizada principalmente por distonia generalizada; E uma forma atípica de início tardio principalmente caracterizada por distúrbios de fala e psiquiátricos, bem como uma combinação de distúrbios do movimento (PICILLO et al., 2014). Corroborando com este fato, Li et al. (2016) descreveu um caso na China onde estas mutações em um filho de um casal consanguíneo, revelando que esta mutação era potencialmente patogênica para PKAN nesta família particular.

Até a data, foram notificadas mais de 100 mutações no PANK2 em casos de PKAN em todo o mundo. A maioria das mutações PANK2 são mutações missense, enquanto que a duplicação, a deleção, a mutação no local de corte e a deleção do exón também têm sido relatadas. Detectou-se que a maioria dos doentes de PKAN chineses previamente relatados estava a levar mutações heterozigóticas compostas. O mecanismo pelo qual mutações no gene PANK2 levar a acumulação de ferro no cérebro ainda está para ser elucidado. PANK2 é uma enzima reguladora essencial na biossíntese da coenzima A. Além disso, a proteína codificada por PANK2 é crucial no metabolismo do pantotenato. Relata-se que uma deficiência de PANK2 resulta na acumulação de substratos contendo cisteína, que podem sofrer auto-oxidação rápida na presença de ferro, levando à geração de radicais livres e danos às células (LI et al., 2016)

Aspectos clínicos da síndrome de Hallervorden Spatz

A SHS é uma entidade clinicorradiológica caracterizada por deterioração neurológica progressiva com sintomas extrapiramidais proeminentes, comprometimento intelectual e acumulação de ferro identificados na ressonância magnética do cérebro (TONEKABONI, MOLLAMOHAMMADI, 2014).

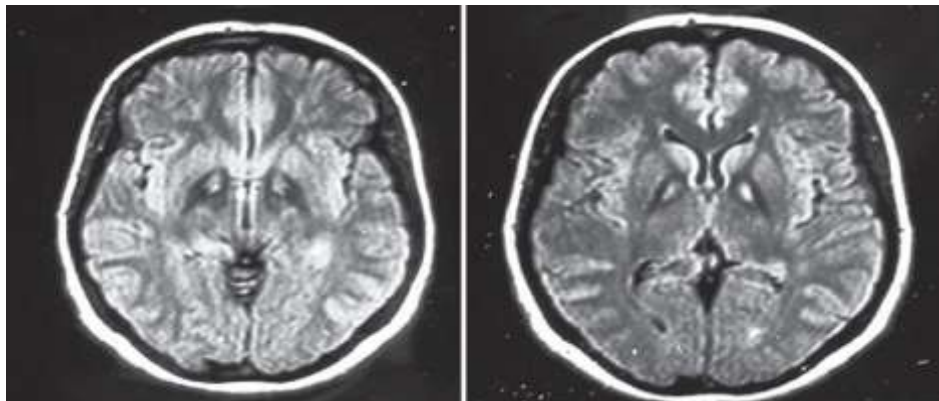
O ferro possui grande importância biológica por participar nas reações de oxidação; por isso tem grande facilidade em promover toxicidade associada a seu acúmulo no sistema nervoso central (SNC). Promovendo oxidação, ocorre liberação de radicais hidroxila (OH⁻), que reagem com lipídios provocando peroxidação destes nas membranas e formando, como foi mencionado anteriormente, compostos como lipofuscina e, às vezes, neuromelanina. O ferro parece participar da proliferação, diferenciação e mielinização, porque é encontrado em grande concentração, junto com a transferrina, em oligodendrócitos; estes parecem ter capacidade de sintetizar a transferrina. No SNC o ferro participa ainda na modulação da atividade de certos neurotransmissores, especialmente aqueles que utilizam a dopamina (ARBER et al., 2016).

Na forma clássica, a ataxia e as dificuldades posturais começam na primeira infância. Isto é seguido por sintomas piramidais adicionais progressivos: distonia, coreia e parkinsonismo. Distonia severa da protrusão da língua é um sinal proeminente e junto com a distonia do membro causa a incapacidade severa na função de motor dentro de poucos anos de início da doença. Esta regressão motora é acompanhada por declínio cognitivo e demência. Os movimentos oculares de perseguição sacádica e saccades verticais perturbados (que é um sinal importante na doença de Niemann-Pick C) anunciam a degeneração do cérebro médio. Outra patologia oftalmológica consiste em retinopatia pigmentar em 40% dos pacientes, eletrorretinograma anormal em dois terços e anormalidades pupilares (VERMA et al., 2016).

Na SHS há presença de uma região central de hiperintensidade no globo pálido associada a regiões com hipotensidade das imagens, sendo virtualmente patognomônica para a doença, conhecendo-se este padrão como sinal de olho-de-tigre. A região central hiperintensa indica um insulto tecidual primário levando a necrose ou edema, enquanto a região hipointensa circundante representa ferro elevado. Nos pacientes pré-sintomáticos predominam as

lesões hiperintensas; nos paciente com progressão da doença, aparecem hipointensidades e eventualmente dominam. O sinal do olho-do-tigre é altamente específico à síndrome, conforme mostra a **figura 1** (MONDAL et al., 2017).

Figura 1 – Sinal olho-de-tigre em ressonância magnética



Fonte: DASHTI, CHITSAZ, 2014.

Por mais que este sinal seja característico desta doença, Milanlioglu et al. (2013) apresentaram um relato de caso de uma mulher de 50 anos de idade que foi diagnosticada como doença atípica de Hallervorden-Spatz com sintomas extrapiramidais dominantes e ausência de sinal de olho-de-tigre típico na ressonância magnética cerebral.

A fim de estabelecer critérios de diagnóstico clínico para SHS. Swaiman (1991) sugeriu um perfil de características clínicas e testes complementares indicam critérios obrigatórios, corroborativos e de exclusão. De acordo com Swaiman, paciente que atende a pelo menos 2 dos critérios comprobatórios e nenhum dos exclusivos, seria indício da presença da síndrome. Tais critérios estão descritos na **tabela 2**.

Tabela 2 – Características diagnósticas da Síndrome de Hallervorden Spatz

Crítérios obrigatórios	Crítérios corroborativos	Crítérios de exclusão
Início das primeiras duas décadas	Sinais no trato piramidal	Natureza não progressiva da doença
Disfunção extrapiramidal	Comprometimento cognitivo progressivo	História familiar de doença de Huntington, atrofia caudada ou transtorno de movimento dominante autossômico.
Natureza progressiva da doença	Convulsões	Ausência de sinais extrapiramidais
	Retinite pigmentosa	Episódio epiléptico predominante
	História familiar positiva	Nível ceruloplasmina ou cobre anormal
	Hipodensidade nos gânglios basais ou no cérebro ne ressonância magnética	
	Citoplasma anormal em Linfócitos	
	Histocitos na medula óssea	

Fonte: GUPTA, SOUJANNYA, SHETTY, 2016.

Kmiec et al. (2015), em um estudo com 41 pacientes jovens, confirmaram ocorrência de retinite pigmentosa em 53% dos pacientes com Síndrome de Hallervorden Spatz, observou-se ainda a natureza progressiva das lesões descritas no órgão da visão. Esta doença, para a qual não há nenhum tratamento, leva à morte durante a segunda ou terceira década de vida. Um relato de caso realizado por Alami e Tizniti (2014) identificou em uma jovem de 22 anos apresentando disartria há um ano associado com mioclonias e distonia dos membros inferiores, na qual diagnosticou-se a doença Hallervorden-spatz. O tratamento foi sintomático com relaxantes musculares (baclofeno) e valproato de sódio.

Constatou-se uma associação entre o HVS e um defeito na enzima quinase de pantotenato (PanK2), que é essencial para a síntese de acetil-coenzima A a partir de pantotenato; mas não foi observado a relação entre esta enzima e altas concentrações de cisteína com o nível de acumulação de ferro gânglios basais. O complexo ferro-cisteína produz dano tecidual por stress oxidativo, tal como observado em outras doenças neurodegenerativas, alguns deles encontrado um defeito na PanK2. Como para a localização do defeito genético, isto é, no braço curto do cromossoma 20p13 (DILLI et al., 2015).

Dentre os planos de tratamento existem algumas hipóteses, nas quais se faz a administração sistêmica de terapia de quelante com desferioxamine, embora o seu curso clínico não é alterado. Uma das hipóteses que existem no tratamento de SHS é que o suplemento de pantotenato (vitamina B5) podem melhorar parcialmente estes pacientes que apresentem sintomas de retardamento.

Gupta, Soujannya e Shetty (2016) relatam um caso raro desta síndrome, de criança do sexo masculino de 6 anos de idade admitido com regressão de sintomas apresentados, principalmente na linguagem, ataxia e sintomas extrapiramidais desde 2 anos. Na ressonância magnética do cérebro com contraste tinha mostrado típico sinal "olho do tigre" sinal. A criança foi sintomaticamente melhorada com Tab. Trihexifenidilo. Ainda relatam que a notificação desses casos beneficiaria a comunidade a se familiarizar com esta doença rara e a diferenciá-la de outras doenças neurológicas estáticas e progressivas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Hallervorden-Spatz é uma doença autossômica recessiva caracterizada por deposição de ferro nos gânglios da base, retinopatia pigmentar e comprometimento progressivo do movimento e da cognição. Ela provoca uma degeneração progressiva observada dos gânglios basais do sistema nervoso central (SNC), globus pallidus e parte reticular da substância negra produzida pela acumulação de ferro, mas os níveis de ferro tanto no sangue como no cérebro são normais.

Devido a sua importância, este trabalho buscou apresentar as características clínicas dos indivíduos acometidos com esta doença, nos quais foram observados achados de imagem cerebral, o sinal do olho-do-tigre, característico desta síndrome. Assim, foi possível elucidar os fatores genéticos e metabólicos que levam ao aparecimento dos achados anatomopatológicos e clínicos, através de estudos e relatos de caso publicados na literatura atual.

REFERÊNCIAS

ALAMI, Badreeddine; TIZNITI, Siham. Maladie d'Hallervorden-Spatz chez un adulte jeune. **The Pan African medical journal**, v. 19, 2014.

ARBER, Charles Edward et al. Review: Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 42, n. 3, p. 220, 2016.

AYAS, Z. Ozozen et al. CLINICAL EFFECT OF A MUTATION (p. Glu322Asp, C. 966 G> T) IN PANK2 GENE IN A FAMILY WITH ATYPICAL PANTOTHENATE KINASE-ASSOCIATED NEURODEGENERATION. **Genetic Counseling**, v. 27, n. 4, p. 489, 2016.

DASHTI, Maseumeh; CHITSAZ, Ahmad. Hallervorden-Spatz disease. **Advanced biomedical research**, v. 3, 2014.

DILLI, A. et al. Hallervorden-Spatz Syndrome. **Journal of the Belgian Society of Radiology**, v. 98, n. 3, 2015.

GOTHWAL, Sunil; NAYAN, Swati. Hallervorden-spatz syndrome with seizures. **Basic and clinical neuroscience**, v. 7, n. 2, p. 165, 2016.

GUPTA, Ankur; SOUJANYA, B. S.; SHETTY, Sumanth. Hallervorden Spatz disease (Pantothenate Kinase associated Neurodegeneration): a rare case report. **Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research**, v. 3, n. 10, 2016.

KMIEC, T. et al. OP8-2655: Intraocular pathology in PKAN and MPAN, ie main forms of NBIA (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 19, p. S3, 2015.

LI, Yan-Fang et al. Novel homozygous PANK2 mutation identified in a consanguineous Chinese pedigree with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. **Biomedical Reports**, v. 5, n. 2, p. 217-220, 2016.

MILANLIOGLU, Aysel et al. Adult-onset atypical form of Hallervorden-Spatz disease. **Eastern Journal of Medicine**, v. 18, n. 4, p. 221, 2013.

MONDAL, Sumanro et al. Eye of the tiger sign in neurodegeneration with brain iron accumulation: a case report. **International Journal of Research in Medical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 370-372, 2017.

PAISÁN-RUIZ, C. et al. Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia-parkinsonism cases with PLA2G6 mutations. *Neurobiol. Aging* 33, 814–823.10.1016/j.neurobiolaging, 2012.

PICILLO, Marina et al. Pallidal stimulation in atypical pantothenate kinase-associated neurodegeneration: six-year follow-up. **Movement Disorders**, v. 29, n. 2, p. 276-277, 2014.

SCHNEIDER, Susanne A.; BHATIA, Kailash P. Syndromes of Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation. *Seminars in Pediatric Neurology* 19:57-66, 2012.

SINHA, Renu; BIYANI, Ghansham; BHATTACHARJEE, Sulagna. Anaesthetic management of a child with panthothenate kinase-associated neurodegeneration. **Indian journal of anaesthesia**, v. 59, n. 1, p. 43, 2015.

SWAIMAN, K. F. Hallervorden-Spatz and brain iron metabolism. *Arch Neurol*, 48: 1285-93, 1991.

TONEKABONI, Seyed Hassan; MOLLAMOHAMMADI, Mohsen. Neurodegeneration with brain iron accumulation: an overview. **Iranian journal of child neurology**, v. 8, n. 4, p. 1, 2014.

VERMA, Anjali et al. Hallervorden spatz syndrome: eye of the tiger. **Journal of Pediatric Sciences**, v. 8, p. e250, 2016.