

İntrakranyal Kalsifikasyonların Gözden Geçirilmesi ve Fahr Hastalığı Tanısı Konmuş Bir Olgu Sunumu

İsmail KÜÇÜKALİ*, Sevda ŞENOL*, Lütfü HANOĞLU, Dursun KIRBAŞ*

ÖZET

Bazal ganglion kalsifikasyonu gelişimine yolaçan spesifik patofizyoloji bilinmemektedir. Vasküler komponent, kalsiyum metabolizması ve alkalın fosfataz aktivitesindeki bozukluklar kalsifikasyon gelişme patofizyolojisindeki düşünülen faktörlerdir. Bu makalede, radyolojik yöntemlerle belirlenen bazal ganglion kalsifikasyonlarının birlikte olduğu 24 durum gözden geçirildi ve Fahr hastalıklı bir olgu sunuldu. Beyin Tomografisi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), bazal ganglia ve serebellumda simetrik kalsifikasyon gösterdi. Ailenin diğer üyelerinde etkilenme olmadığı için, bu durum otosomal resesif geçiş paterni ile açıklanabilmektedir. Bu makalede, Fahr hastalığının radyolojik ve genetik görünümü ile birlikte etyopatogenezi de tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Fahr hastalığı, intrakranyal kalsifikasyon, patolojik kalsifikasyon

Düşünen Adam; 1997, 10 (1): 52-55

SUMMARY

The specific pathophysiology leading to the development of basal ganglia calcification is unknown. Three interrelated factors are suggested a vascular component, a disturbance in calcium metabolism and a disturbance in alkaline phosphatase activity. In this report, basal ganglia calcification identified radiographically has been associated with 24 conditions are reviewed and a case with Fahr disease is presented. CT and MRI showed bilateral basal ganglia and cerebellar calcification. Because no other family members were affected, an autosomal recessive inheritance pattern can explain the pedigree. Radiological, ethiopathogenesis and genetic aspects of Fahr disease is also discussed in this report.

Key words: Fahr's disease, intracranial calcification, pathologic calcification

GİRİŞ

Bazal ganglion kalsifikasyonu terimi ile, asid mukopolisakkaridleri içeren bazofilik maddelerin, özellikle perikapiller bölgeye yerleşimleri ile olan süreç tanımlanır (20). Bu madde birikimi düzenli olarak demir ve ara sırada kalsiyum içerir. Eğer kalsiyum birikiminin miktarı sekonder olarak artarsa, bazal ganglionlardaki kalsifikasyon radyolojik olarak görünür hale gelir.

Globus pallidus, bazal ganglion bölgesinde en sıklıkta etkilenen anatomik lokalizasyondur. Şiddetli etkilenmelerde, kaudat nukleus, putamen, globus pallidusun tümü, dentat nukleus ve diğer anatomik bölgelerde de değişik sıklıklarda kalsifikasyon görülebilir (8).

Bazal ganglion kalsifikasyonları BT'de, düz kafatası radyografilerine göre daha kolay belirlenir. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda, BT'de saptanmış

Tablo 1. Radyografi ve/veya BT ile saptanmış bazal ganglion kalsifikasyonları ile birlikte tanımlanmış 24 değişik durum

•İdiopatik hipoparatiroidizm	•Cockayne sendromu
•Sekonder hipoparatiroidizm	•Lipoid proteinozis (hyalinozis kutis)
•Psödohipoparatiroidizm	•Tuberoz sklerozis
•Psödo-psödohipoparatiroidizm	•Parkinsonizm
•Hiperparatiroidizm	•Vasküler hastalık
•Hipotiroidizm	•Serebral hemoraji
•Doğum anoksisi	•Radyasyon terapisi
•CO intoksikasyonu	•Methotrexate terapisi
•Kurşun intoksikasyonu	•Sitomegalik inklüzyon hast.
•Fahr sendromu (ferrokalsinozis)	•Ensefalit (kızamık vs.)
•Ailesel idiyopatik simetrik bazal ganglion kalsifikasyonu	•Tokso plazmozis
•Hastings-James sendromu (idiopatik lentikulo-dentat kalsifikasyonu)	•Sistiserkozis

kalsifikasyonların düz grafide görülme sıklığı % 7-10 arasında değişmektedir (5,10,17). Kullanılan görüntüleme tekniklerinin kalitesi ve sekonder olarak kalsifikasyon oluşumuna neden olan faktör burada gözönünde tutulması gereken önemli noktadır. Patolojik bazal ganglion kalsifikasyonu nedenleri ile ilgili çok sayıda rapor yayınlanmıştır. Bu makalelerde bazal ganglion kalsifikasyonları ile birlikte yaklaşık 24 değişik durum tanımlanmıştır (Tablo 1). Tanımlanan grup içerisinde paratiroid hastalıkları en sık görülenidir (7).

Tablo 1'de gösterilen 24 değişik durum içerisinde, kliniğimizde Fahr hastalığı tanısı konmuş bir olguyu örnek teşkil etmesi açısından sunmayı uygun gördük. İlk olarak 1855'de Bamberger tarafından histolojik bulgu olarak tanımlanmış bilateral simetrik bazal ganglion kalsifikasyonu, 1930'da yayınlandıktan sonra Fahr hastalığı olarak isimlendirilmiştir. İntraserebral kalsifikasyonların özel bir formu olan Fahr hastalığı (FH), bazal ganglionlarda bilateral kalsifikasyonlarla kendini gösteren familial bir hastalıktır. Sıklıkla otozomal dominant, daha nadir olarak otosomal resesif geçişlidir (13,16,21).

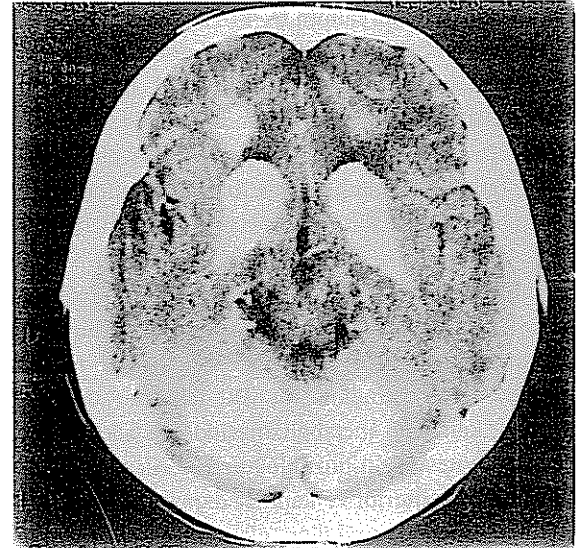
Kalsifikasyonlar damar duvarında, arteriol, kapiller ve venüllerin perivasküler sahalarında olmaktadır. Progresif mental bozulma, dizartri, epileptik nöbetler, Parkinson benzeri tablo ve spastisite en sık görülen klinik muayene bulgularıdır (4). Laser spektroskopisi kalsiyum ile birlikte, demir, fosfor, klor, alüminyum, magnezyum ve potasyumun varlığını da ortaya koymuştur (6,11). Patoloji çalışmalarında histokimyasal boyalarla işlem gören materyallerde, et-

kilenmiş beyin alanlarında ilk önce demirin, daha sonra ise kalsiyumun belirlendiğini bildirmişlerdir (22). Bu klinik tablo ile ilgili olarak Fahr hastalığı tanısı konmuş ve takibi yapılan bir olgunun sunumu yapılacaktır.

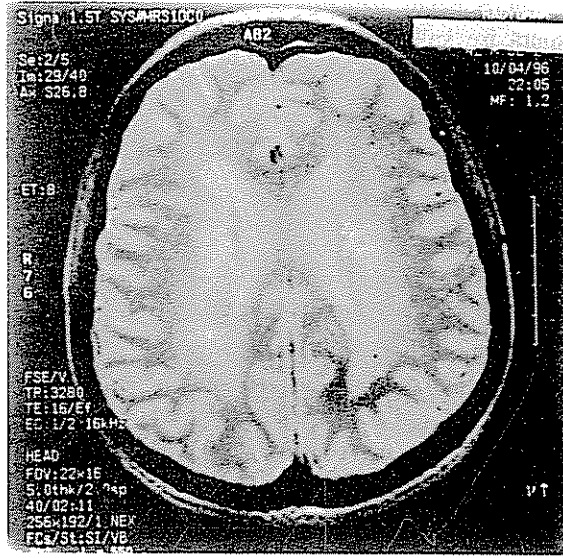
OLGU

Sağ elini kullanan 42 yaşında bayan hasta, konuşma, yürüme gücü ve unutkanlık nedeni ile kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan sorgulamasında, yakınmalarının 34 yaşında başladığını ve geçen zaman içerisinde yavaş ve progresif olarak kötüleştiğini öğrendik. Öz ve soygeçmiş ile ilgili görüşmemizde, anne ve babasının birinci derecede akraba olduklarını, amcasında unutkanlık olduğunu ve akciğer kanseri nedeni ile öldüğünü belirledik. Nörolojik muayenede mental regresyon, dizartri, piramidal bulgular, bilateral disdiadokinezi, Parkinsoniyen sendrom saptandı. BT'de ve MRG yönteminde her iki bazal ganglion ve serebellumda kalsifikasyonlar saptandı (Resim 1,2).

İki yönlü kraniyografide de kalsifikasyon görüldü. El radyografisi, tam idrar tahlili ve kan biyokimyası, serum kalsiyum, fosfor ve parathormon seviyeleri normaldi. Yapılan diğer tiroid ve demir metabolizması ile ilgili sonuçlarda normal olarak değerlendirildi. Hastaya semptomatik L-Dopa terapisi başlandı.



Resim 1. BT'de bilateral, simetrik ve geniş bazal ganglion bölgesini ve serebellum tutan kalsifikasyonlar görülmektedir.



Resim 2. Olgunun MRG'sünde bazal ganglionlarda simetrik yerleşimli kalsifikasyonlar görülmektedir.

Poliklinik kontrolde Parkinsoniyen bulgularının kısmen düzeldiği görüldü. Hastanın kendi çocuklarına rutin olarak BT incelemesi yapıldı. Klinik yakınması ve nörolojik fokal bulgusu olmayan 8 yaşındaki erkek çocuğunun BT'sinde, sağ kaudat nukleusa komşu çok küçük bir kalsifikasyon görüldü. Bu kalsifikasyon nonspesifik olarak değerlendirildi ve klinik izlemeye alındı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Rutin otopsi materyalinin % 40-72'sinde globus pallidus ve serebellumda dentat nukleusda değişik derecede kalsifikasyon belirlenmiştir (14). Bazal ganglion kalsifikasyonlarının bulunduğu bölgelerde çoğunlukla nöronal hücre kaybı ve gliozis bulunmaz, fakat bulunursa semptomatik bazal ganglion fonksiyon bozukluğu tablosu ortaya çıkabilir (18).

Bazal ganglion kalsifikasyonlarının oluşumuna yol açan spesifik patofizyoloji ile ilgili kesin bir bilgi olmamasına karşın, 3 faktörün bu gelişimde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu faktörler vasküler eleman, kalsiyum metabolizmasında ve alkalik fosfataz aktivitesindeki bozukluktur. Teorik olarak kalsifikasyonun arteriol ve kapiller damar cidarına olan yakın yerleşimi vasküler eleman faktörünü düşündürmektedir. Serebral vasküler hastalık ve demans tanılı olgu gruplarında, arterioskleroz ve hya-

lin nekrozun bazal ganglion kalsifikasyonlarının yerleşim ve gelişiminde rol oynadığı savunulmuştur.

Bütün bunlara ilaveten, bazı olgularda radyasyon sonrası belirlenen bazal ganglion kalsifikasyonunun da vasküler değişikliklerin bir kısmı ile ilişkili olabileceğini söyleyebiliriz (2). Bazal ganglion lokalizasyonunun kalsifikasyon için önceliği, gri maddenin ayrıcalıklı perfüzyonuna ve bazal ganglion olan yüksek kan akımı hızına bağlı olabilir (19). Hipoparatiroid bozuklukları ile birlikte görülen bazal ganglion kalsifikasyonları bilinmektedir.

Bu süreç, tabloya eşlik eden kalsiyum metabolizma bozuklukları saptanmıştır. Kalsiyum birikimi, lokal kalsiyum yoğunlukları ile ilişkili vasküler geçirgenlikteki değişkenlerin bir kısmı ile açıklanabilir.

Deneyisel olarak tiroid ve paratiroid bezleri çıkarılmış farelerde, beyin dokularında kalsiyum birikimi anlamlı olarak artmıştır (12). Bazı çalışmalarda yaşlılarda iyonize serum kalsiyum seviyelerinde hafif derecede düşme gösterilmiştir (24). Bazal ganglion kalsifikasyonlu bazı olgularda, bölgesel olarak alkalik fosfataz enziminin varlığı bildirilmiştir. Bu enzim endotelde lokalizedir ve gri cevherdeki yapıların kapiller sisteminde aktive olur. Buna ilaveten, bu enzimin kalsifikasyon oluşumunda önemli bir rolü vardır ve membran transport sisteminde etkilidir. Aktivitesi in vitro olarak manganzeze bağlıdır (2,12).

Kalsifikasyonların ayırıcı tanısında, tedavi edilebilir etyolojik grup başta olmak üzere tüm nedenler düşünülmelidir. Hem erişkinlerde ve hem de çocuklarda intrakraniyal yapılarda fizyolojik kalsifikasyonlar görülür. Kalsifikasyonlar tanımlanırken, fizyolojik kalsifikasyonlar da dikkate alınmalıdır. 10 yaşın altındaki çocuklarda pineal cisimciği ve koroid pleksus kalsifikasyonu enderdir. 10 yaşın altında görülen pineal kalsifikasyonu, pineal yapının vistigial tümörünü düşündürmelidir. Klinik anlam olarak çoğunlukla önemsenmeyen dura, falks ve petroklinoit ligamentlerin kalsifikasyonları çocuklarda enderdir. Dura kalsifikasyonu bununla birlikte bazen hiperparatiroid ve vitamin D fazlalığının göstergesi olabilir.

Patolojik intrakranyal kalsifikasyonlar birkaç hastalık döneminde olabilir. Bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu bilgilere ek olarak travma, infeksiyon ve hemorajiye bağlı sekonder olarak oluşan atrofi, çocuklardaki intrakranyal kalsifikasyonun muhtemelen en sık nedenleridir (1). Ferrokalsinosis bölgeleri geniş yayımlı, düzensiz, nokta nokta benekli ve arasıra toz benzeri görünümündedir. Kalsifikasyon bölgeleri sıklıkla bazal ganglionlardadır. Bu radyolojik görünüm tanı koydurucu değildir, fakat klinik bulgularla birlikte tanıya yardımcı olur.

Makalemizde olgu sunumu ile patolojik kalsifikasyonlara örnek verdiğimiz Fahr hastalığı, bazal ganglion, dentat nukleus, serebral ve serebellar beyaz cevherde idiopatik nonarteriosklerotik kalsifikasyon ile karakterize olan nadir bir durumdur (1,2,6,13,16). FH'nin klinik tablosu epileptik nöbetler, mental bozukluklar, Parkinsonizm, tremor, serebellar dizartri ve ataksi şeklinde özetlenebilir (4,15,23). Başlangıçta bu hastalığın kalsiyum metabolizma bozukluğu sonucunda geliştiği sanılırken, son çalışmalarda kalsifikasyonun değişik toksik, enflamatuar ve infeksiyöz olaya bağlı nöral doku nekrozu zemininde geliştiği belirtilmektedir (15).

Serum kalsiyum ve fosfor seviyesi bazı olgularda patolojik bulunmasına rağmen, bizim olgumuzda olduğu gibi normaldir. Brannan ve ark. serilerinde sadece % 5 olguda kalsiyum metabolizmasında bozukluk belirlemişlerdir (2). Öte yandan demir metabolizması bozukluğu üzerinde de durulmuştur (1). FH'nin kesin tanısı BT ve MRG ile konur (7,9). FH için değişik genetik açıklamalar yapılmıştır. Otozomal resesif ve dominant geçiş üzerinde durulmuştur (3,13,16,21). Bizim olgumuzda yapılan araştırmada, ailede başka bir bireyde benzeri bir tablo dökümanite edilemediğinden, geçişin otosomal resesif olduğu sonucuna varılmıştır. FH'nin klinik seyri genellikle progresif olmaktadır. Tedavi palyatif olmaktan öteye gidememektedir.

Bütün bu bilgilerin ışığında, intrakranyal kalsifikasyon patolojileri dikkatli incelenmeli, etyolojik neden araştırılmalı ve daha sonra tedavi yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Babbitt DP, Tang T, et al: Idiopathic familial cerebrovascular ferrocalsinosis (Fahr's disease) and review of differential diagnosis of intracranial calcification in children. *AJR* 105:352-58, 1969.
2. Brannan TJ, Burger AA, et al: Bilateral basal ganglia calcifications visualised on CT scan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:403-6, 1980.
3. Beal SS, Patten BM, et al: Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin, and calcium in Fahr's syndrome. *Ann Neurol* 26:569-75, 1989.
4. Fahr TH: Idiopathische Verkalkung der Hirgefasse. *Zentralbl Allg Pathol* 50:129-33, 1980.
5. Danziger A, Talk W, et al: Computed tomography in basal ganglia calcification. *Clin Radiol* 31:167-68, 1980.
6. Duckett S, Galle P, et al: Presence of zinc, aluminium, magnesium in striopallidodentate (SPD) calcifications (Fahr's disease): electron probe study. *Acta Neuropathol* 38:7-10, 1977.
7. Harrington MG, Macpherson P, et al: The significance of the incidental finding of basal ganglia calcification on computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:1168-70, 1981.
8. Hurst EW: On the so-called calcification in the basal ganglia of the brain. *J Pathol Bact* 29:65, 1926.
9. Ilum F, Dupont E: Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiol* 27:32-37, 1985.
10. Koller WC, Cochran JW, et al: Calcification of the basal ganglia: computerised tomography and clinical correlation. *Neurology* 29:328-33, 1979.
11. Kozik M, Kulczycki J: Laser-spectrographic analysis of the cation content in Fahr's syndrome. *Arch Psychiatr* 225:135-42, 1978.
12. Lowenthal A, Bruyn GW, et al: Calcification of the striopallidodentate system. *Handbook of clinical neurology*. Vinhen PJ, Bruyn GW (eds). Amsterdam, North-Holland Publishing Co 19:703-29, 1968.
13. McKusick VA: Cerebral calcification, nonarteriosclerotic (Fahr's disease: striopallidodentate calcification; SPD calcinosis; ferrocalsinosis, cerebrovascular, calcification, intracranial). In: McKusick VA (ed). *Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes*. The John Hopkins University Press 1990; 1084-85.
14. Messiny R, Diebler C, et al: Dystonic de membre superior gauche. *Rev Neurol* 133:199-206, 1977.
15. Morgante L, Vita G, et al: Fahr's syndrome: local inflammatory factors in the pathogenesis of calcification. *J Neurol* 233:19-22, 1986.
16. Moskowitz MA, Winickoff RN, et al: Familial calcification of the basal ganglia. A metabolic and genetic study. *The New Engl J Med* 285:72-77, 1971.
17. Murphy MJ: Clinical correlations of CT scan detected calcification of the basal ganglia. *Ann Neurol* 29:328-33, 1979.
18. Neumann MA: Iron and calcium dysmetabolism in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 23:142-7, 1963.
19. Reivich M, Jehle J, et al: Measurement of regional cerebral blood flow with anti-pyrene-4c in awake cats. *J Appl Physiol* 27:296-300, 1969.
20. Slager UT, et al: The incidence composition and pathological significance of intracerebral vascular deposits in the basal ganglia. *J Neuropathol Exp Neurol* 15:417-1956.
21. Smits MG, Gabreels FJ, et al: Progressive idiopathic striopallidodentate calcinosis (Fahr's disease) with autosomal recessive inheritance. Report of three siblings. *Eur Neurol* 22:58-64, 1983.
22. Steven SB, Bernard MP, et al: Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin, and calcium in Fahr's syndrome. *Ann Neurol* 26:569-75, 1989.
23. Turgut M, Öztekin NS, et al: Fahr's syndrome. A case report. *Acta Neurol* 91:29-33, 1991.
24. Wiske PS, Epstein S, et al: Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age. *N Engl J Med* 300:1419-27, 1979.