

Hipoparatroidizm ve Bilateral Striopallidodontat Kalsinozis

Ferda İlgen Uslu*, Haşmet A. Hanağası*

Bilateral striopallidodontat kalsinozis (BSPDK) oldukça nadir görülen bazal ganglia, serebral ak madde ve serebellum'da kalsiyum ve diğer minerallerin birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Klinik bulgular çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. BSPDK genellikle idyopatik olarak görülür. Ancak semptomatik olarak hipoparatroidizm'e bağlı olarak gelişebilir. Burada hipoparatroidizm'e bağlı olarak BSPDK saptanan ve hipokalsemi kliniği olan üç vaka bildirilecektir.

Anahtar sözcükler: striatopallidodontat kalsinozis, hipoparatroidizm, tedavi

Hypoparathyroidism and Bilateral Striopallidodontate Calcinosis

Bilateral striopallidodontate calcinosis (BSPDC) is a rare disease characterized by calcium and other mineral deposition in the basal ganglia, cerebral white matter and cerebellum. Clinical symptoms can be very diverse. BSPDC is usually idiopathic disease but this can be occurred due to hypoparathyroidism. In this article we report three BSPDC case who have hypoparathyroidism and hypocalcemia symptoms.

Key words: striatopallidodontate calcinosis, hypoparathyroidism, treatment

* Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Bilateral striopallidodentat kalsinozis (BSPDK) iki yanlı ve simetrik olarak bazal ganglia, serebellum ve sentrum semiovale'de kalsiyum ve çeşitli minerallerin (demir, alüminyum, bakır, molibden, manganez, fosfor, çinko vb.) birikimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır.^{1,4} Hastaların çoğunda kalsiyum metabolizmasında bir bozukluk saptanmaz. Sporadik vakaların bazılarında aile öyküsü dikkati çeker.

Klinik bulgular arasında parkinsonizm, distoni, tremor ve kore gibi hareket bozuklukları en sık görülür. Ayrıca demansa kadar varan kognitif değişiklikler, serebellar sendrom, psikiyatrik semptomlar ve nöbetler de olabilir. Hastaların klinik bulguları genellikle yıllar içinde yavaş olarak ilerleme gösterir. Tanıda en yararlı inceleme yöntemi kranyal Bilgisayarlı Tomografi (BT) olmakla beraber kranyal Manyetik Rezonans (MR) incelemesinde de mevcut lezyonlar görülür.¹²

Sekonder BSPDK nedenleri arasında en sık görülen etyolojik neden hipoparatiroidizm ve hipokalsemi birlikteliğidir. Mineral birikiminin mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen hipokalseminin tedavi edilebilir olması büyük önem taşır. Böylelikle hasta hem hayati tehlike yaratabilecek durumdan korunurken hem de hastalığın ilerleyici seyri engellenebilir. Bu yazıda kliniğimize çeşitli yakınmalarla başvuran üç hipoparatiroidizm'e bağlı BSPDK olgusu sunulmuş ve literatür ışığında tartışılmıştır.

Olguların Sunumu

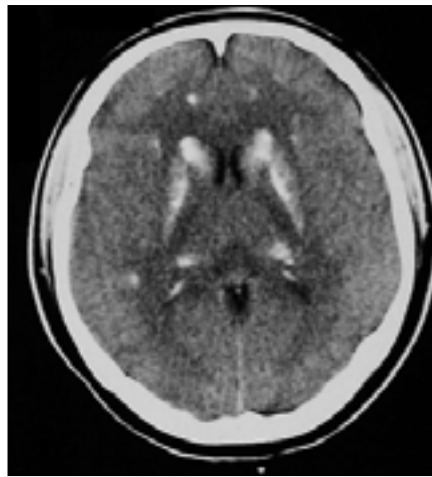
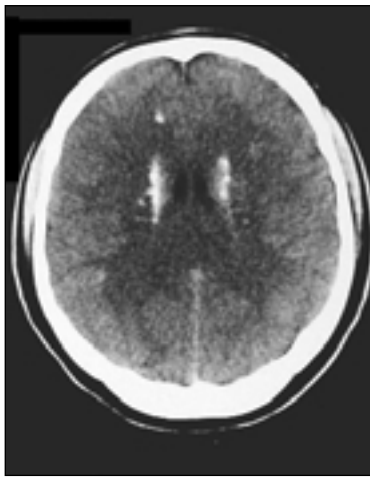
Olgu 1

23 yaşında kadın hasta polikliniğimize başında, yüzünde, ellerinde ve dilinde uyuşma yakınması ile başvurdu. Hastanın yakınmaları 15 yaşından beri varmış. Bu yakınmalarına son zamanlarda peltek konuşma da eşlik ediyormuş. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmiş özelliği yoktu Fizik muayenesinde hasta obez görünümdeydi. Ön kol ekstansör yüzde ve göbekte striaları mevcuttu. Trousseau ve Chvostek bulguları vardı. Nörolojik muayenesinde dizartri dışında başka özellik yoktu.

Hastanın kranyal BT incelemesinde bilateral ak maddede, kaudat ve lentiform nükleus'da kalsifikasyonlar izlendi (Resim 1). BSPDK tanısıyla etyolojiyi belirlemek amaçlı istenen serum total kalsiyum seviyesi 5.8 mg/dl (N: 8.5-10.5), fosfor seviyesi 7.6 mg/dl (N: 2.7-4.5) ve parathormon seviyesi 2 pg/ml (N: 15-65) olarak saptandı. Yapılan endokrinoloji muayenesinde kuşingoid görünümü nedeniyle yapılan bazal kortizol tayini normal saptandı. Serum kalsitonin ve 25 hidrokisi vitamin D düzeyleri normal sınırlardaydı. Tüm bu sonuçlarla hastaya BSPDK ve idyopatik hipoparatiroidizm tanısıyla replasman tedavisine başlandı (Calcium sandoz 4x1 ve Rocatriol 2x0.5 mg). İzlem esnasında kontrol serum total kalsiyum seviyesi normal saptandı.

Olgu 2

41 yaşında, erkek hasta polikliniğimize ellerde titreme, baş dönmesi, ve yürümede dengesizlik yakınmaları

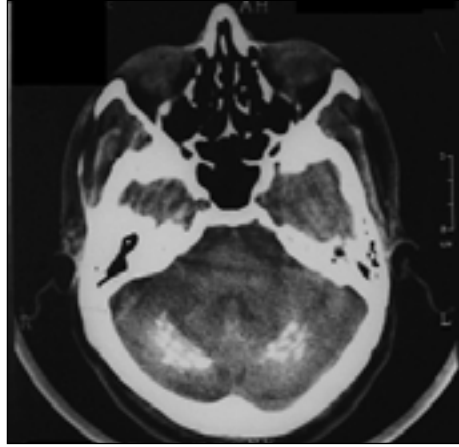
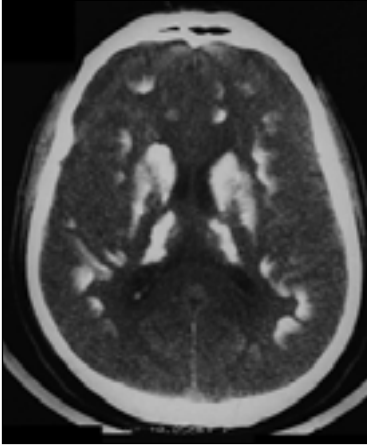


Resim 1. Olgu 1'in kranyal BT incelemesi; bilateral kaudat ve lentiform nükleus ve ak madde'de kalsifikasyon ile uyumlu alanlar

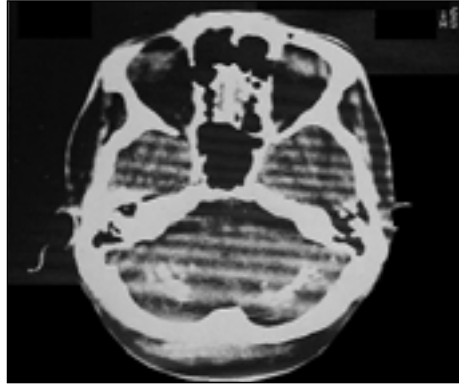
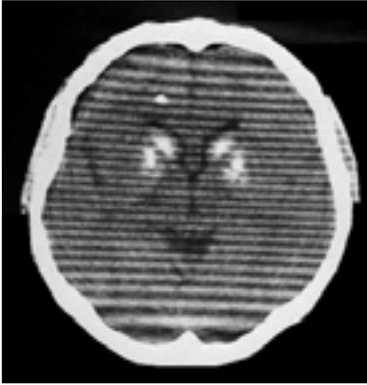
rı ile başvurdu. Hastanın yakınmaları üç yıl önce başlamış ve giderek artmıştı. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın fizik muayenesinde bilateral kataraktı vardı. Ayrıca Chvostek ve Trousseau bulguları mevcuttu. Nörolojik muayenesinde ellerde her iki el bileğinde dişli çark bulgusu, intansiyonel tremoru ve bilateral serebellar bulguları mevcuttu. Hastanın yapılan kranyal tomografi incelemesinde bilateral bazal ganglia, ak madde ve serebellar bölgede yaygın kalsifikasyonla uyumlu alanlar görüldü (Resim 2). Biyokimya incelemesinde serum kalsiyum seviyesi 6.4 mg/dl (N: 8.5-10.5), fosfor seviyesi 7.6 mg/dl (N: 2.7-4.5), parathormon seviyesi 3 pg/ml (N:15-45) saptandı. Hastaya mevcut hipokalsemi için kalsiyum replasmanı tedavisi yanında magnesium diasporal 3x1 başlandı. Hastaya hipoparatiroidizme bağlı BSPDK tanısı konarak poliklinik takibi planlandı.

Olgu 3

37 yaşında erkek hasta polikliniğimize nöbet geçirme öyküsü ile başvurdu. İlk yakınmaları 2 ay önce başlamıştı. Bir ay içinde toplam üç kez olan baş dönmesi ardından jeneralize tonik klonik nöbetleri oluyordu. Hastaya başka bir merkezde hipokalsemi tanısı konmuştu ve tedavisi düzenlenmişti (kalsiyum forte 3x1, D-vit 3 1x1 ve karbamazepin 800 mg/gün). Hastanın özgeçmişinde 2 ay önce geçirilmiş katarakt operasyonu öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde Chvostek ve Trousseau bulguları mevcuttu. Nörolojik muayenesinde dizartrik konuşuyordu, bilateral serebellar bulguları mevcuttu. Adımlama yapamıyordu ve ataksik yürüyordu. Yapılan kranyal BT incelemesinde bilateral bazal ganglia, ak madde ve serebellar hemisferde kalsifikasyonla uyumlu alanlar görüldü (Resim 3). Hastanın yapılan serum kalsiyum seviyesi



Resim 2. Olgu 2'nin kranyal BT incelemesi; bilateral bazal ganglia, ak madde ve serebellum'da kalsifikasyonla uyumlu alanlar.



Resim 3. Olgu 3'ün kranyal BT incelemesi; bilateral bazal ganglia, ak madde ve serebellar hemisferlerde kalsifikasyonla uyumlu alanlar.

4.2 mg/dl (N: 8.5-10.5), fosfor seviyesi 8.4 mg/dl (N: 2.7-4.5), parathormon seviyesi 1 pg/ml (N: 15-45) saptandı. Hastanın semptomatik hipokalsemi için kalsiyum replasmanı tedavisi düzenlendi. Geçirdiği nöbetler hipokalsemi ile ilişkilendirildi. Hipoparatiroidizme bağlı BSPDK tanısı ile poliklinik takibine alındı.

Tartışma

İlk olarak 1850'lerde Delacour'un tarifini yaptığı BSPDK tarih boyunca başta Fahr Hastalığı olmak üzere 30'un üzerinde farklı şekilde adlandırılmıştır.^{1,2} Ancak bu tanımlamalar içinde yakın tarihe kadar en sık kullanılanı "Fahr Hastalığı" olmuştur.

Nöropatolojik çalışmalarda BSPDK'de biriken majör elementin kalsiyum olduğu ve radyolojik görüntülemeye imkan sağladığı bulunmuştur.^{1,4,5,6,7,8,9} Ayrıca BSPDK hastalığında alüminyum, arsenik, kobalt, bakır, molibden, demir, mangan, fosfor, gümüş ve çinko gibi diğer minerallerinde birikebileceği gösterilmiştir.^{1,4,7,8,11} Kalsiyum ve diğer mineral depoları kapiller, arteriol, küçük venler ve perivasküler alanlarda birikir.^{1,4,9,10} Bu birikimlerin etrafında nöronal dejenerasyon ve gliozis bildirilmiştir.^{1,4,9,13} Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda mineral depolanmasının perisitlerde belirgin olduğu gösterilmiştir.^{1,4,9,14}

Bazal ganglia ve serebellum gibi bazı yapıların kalsiyum ve diğer minerallerin birikmesine neden bu kadar hassas olduğu bilinmemektedir. Bunun nedeni özellikle bazal ganglia gibi yapıların metabolizmasının çok hızlı olması ile açıklanabilir.

BSPDK'de erkek/kadın oranı 2/1'dir.¹ En sık bulgu parkinsonizm, kore, tremor, distoni, atetoz, orofasyal diskinezi gibi hareket bozukluklarıdır. Bunu sırasıyla kognitif bozukluk, serebellar sendrom ve konuşma bozukluğu izler. Bazen piramidal bulgular, psikiyatrik semptomlar (psikoz, depresyon, vb.), denge bozuklukları, duyu kusurları ve ağrılar da eşlik edebilir.^{1,5,6,7,8,10,11,15}

Etyolojik olarak BSPDK primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer formu ailevi veya sporadik olabilir. Sekonder formda inflamatuvar, tümoral, hipoksik ve vasküler, endokrin, toksik, metabolik, dejeneratif ve diğer nedenler (malabsorpsiyon, Down sendromu, SLE, sistemik skleroz, artrogriposis, vs.) sayılabilir.^{1,5,6,7,8,10,11}

Bilgisayarlı tomografi öncesi dönemlerde sadece otopsi çalışmalarına dayanan BSPDK bildirimleri BT kullanımı ile giderek artmıştır. BT kalsiyum birikimlerini göstermede MRG'a göre daha duyarlıdır. Ancak kalsifikasyonun değişik evrelerini belirlemede ve değişik etyolojileri araştırmada MRG'da kullanılabilir.¹² Kalsifikasyonlar neredeyse simetrik olarak dentat nukleus, bazal ganglia, talamus ve sentrum semiovalede görülür. Sağ ve sol hemisfer arasında belirgin bir tutulum farkı ve yaşla ilişki yoktur.^{1,4,5,7,8,11}

Sekonder BSPDK'in saptanabilen en sık etyolojik nedeni hipoparatiroidizm'dir. Hipoparatiroidizm, parathormon sekresyonunun azalmasına veya efektör organların parathormon sekresyonuna anormal yanıt vermesine bağlı oluşur. İdyopatik veya cerrahi sonrası oluşabilir. Hipoparatiroidizm'e bağlı intrakranyal kalsifikasyonun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.¹⁸ İntrakranyal kalsifikasyonlar pseudohipoparatiroidi de idyopatik olandan daha sık gözlenmektedir.¹⁹

Mental durumda değişiklik ve retardasyon, emosyonel labilite, irritabilite, depresyon, hafıza sorunları ve psikoz kronik hipoparatiroidi ile ilişkili olabilir.²⁰ Hipoparatiroidi ile ilişkili hipokalsemi de subkapsüler katarakt ve papil ödem de görülebilir. Bizim sunduğumuz olgu 2 ve olgu 3'de bilateral katarakt mevcuttu. Ek olarak kronik hipokalsemi ektodermi de etkileyebilir. Kuru deri, kalın saçlar ve kolay kırılan tırnaklara neden olabilir. Ayrıca atopik egzema, eksfoliatif dermatit, psöriazis, alopesi, kandidiasis ve impetigo herpetiformiste olabilir. Tüm bu lezyonlar normokalseminin sağlanması ile beraber düzelir.⁵ Bizim ilk olgumuzda da deri bulguları dikkati çekiyordu.

Hastalarımızın tamamında Chvostek ve Trousseau bulguları, ikisinde katarakt bulgusu ve diğer hipokalsemi bulguları vardı. Etyolojik araştırmalarda üçünde de hipokalsemi ve hipoparatiroidi saptandı ve replasmanlarına başlandı.

Hipoparatiroidizmin nörolojik gösterileri semptomatik veya latent tetani, nöbetler ve BSPDK'de görülen klinik tablolarıdır. Nöbetler her yaşta görülebilir ve genellikle jeneralize tonik klonik karakterdedir.²⁰ Bizim olgularımızın ilkinde hafif dizatri dışında nörolojik muayenesi normaldi. Ancak anamnezde ilgi çekici bir

nokta hastanın hipokalsemiyi düşündürecek dönem döneme uyuma ve karıncalanma yakınmalarının olmasıydı. İkinci olgumuzda serebellar bulgular ve parkinsonizm ön plandaydı. Üçüncü olgumuz nöbet geçirme yakınması ile başvurdu. Ancak hastanın nörolojik muayenesinde serebellar bulgular belirgindi.

Hipoparatiroidizm ciddiyeti ile serebral kalsifikasyon derecesi arasında bir ilişki yoktur.²¹ Hipokalseminin süresi uzadıkça bazal ganglia kalsifikasyonu insidansı artar.⁵ Kalsiyum ve vitamin D'nin replasmanı metabolik anormalliği düzeltir ve klinik progresyonu geciktirebilir.⁵

İlium ve arkadaşları on altı idyopatik hipoparatiroidi'li hasta ve sekiz pseudohipoparatiroidi hastanın kranyal BT incelemesi yapmıştır. Bunlardan on birinde (%69) bazal ganglia kalsifikasyonu saptanmış, sekiz pseudohipoparatiroidi'li hastanın tamamında kalsifikasyon bulunmuştur.¹⁹ Bir başka çalışmada 7.120 rastgele seçilen kranyal BT'den on yedisinde (% 0.23) bilateral bazal ganglia kalsifikasyonu saptanmış. Bu vakaların beş tanesinde (%29) hipoparatiroidi bulunmuştur.²¹ Polverosi ve ark. 6 erkek hipoparatiroidi'li hastanın (ikisi idyopatik ve dördü total tiroidektomi sonrası oluşan) kranyal tomografilerini incelemiş ve bunlardan beşinin görüntülemesinde bazal ganglia kalsifikasyonu izlemiştir.¹²

Hastalarımızda neredeyse benzer alanların tutulmasına rağmen değişik nörolojik bulguların olmasını açıklamak zordur. Literatürde de asemptomatik bireylerden zengin nörolojik tabloları bulunan hastalara kadar geniş bir spektrum vardır.

Sonuç olarak BSPDK bizim olgularımızda da olduğu gibi değişik klinik gösteriler ve muayene bulguları ile karşımıza çıkabilir. Bu tanıyı almış hastalarda mutlaka kalsiyum metabolizma bozukluklarını ayrıntılı olarak incelemek gerekir. Böylelikle hipokalsemi sonucu gelişen ve ölüme kadar varabilecek komplikasyonlardan kaçınılmış olur.

Kaynaklar

1. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism and Relat Disord* 2005; 11: 73-80.
2. Delacour A. Ossification des capillarites de cerveau. *Ann Med Psychol* 1850; 2; 458-6.

3. Fahr I. Idiopathische Verkalking der Hirnmasse. *Zbl Allg Pathol* 1930; 50; 129-33.
4. Hanağası H, Hanağası F, Bilgiç B, ve ark. Bilateral striopallidodentat kalsinosis'in klinik spektrumu. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004; 5: 430-7.
5. Stelmasiak Z, Tarach JS, Nowicka- Tarach, BM, Mitosek-Szewczyk K, Drop A. Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcification and dominant skin manifestations. *Med Sci Monit* 2000; 6; 145-50.
6. Modrego PJ, Mojoneo J, Serrano M, Fayed N. Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia. *Neurol Sci* 2005; 26: 367-9.
7. Yoshikawa H, Abe T. Transient parkinsonism in bilateral striopallidodentate calcinosis. *Pediatric Neurol* 2003; 1: 75-7.
8. Faria AV, Pereira IC, Nanni L. Computerized tomography findings in Fahr's syndrome. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2004; 62: 789-92
9. Ramonet D, de Yebra L, Fredriksson K, Bernal F, Ribalta T, Mahy N. Similar calcification process in acute and chronic human brain pathologies. *J Neurosci Res* 2006; 83: 147-56.
10. Lammie GA, Kelly PA, Baird JD ve ark. Basal ganglia calcification in BB/E rats with diabetes. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 49-53.
11. Warren JD, Mummery CJ, Al-Din AS ve ark. Corticobasal degeneration syndrome with basal ganglia calcification: Fahr's disease as a corticobasal look-alike?. *Mov Disord* 2002; 17: 563-7.
12. Polverosi R, Zambelli C, Sbeghen R. Calcification of the basal nuclei in hypoparathyroidism. The computed and magnetic resonance tomographic aspects. *Radiol Med* 1994; 87:12-5.
13. Duckett S, Galle P, Escourolle R, Poirier J, Hauw JJ. Presence of zinc, aluminum, magnesium in striatopallidodentate calcifications, electron probe study. *Acta Neuropathol* 1977; 38: 7-10.
14. Kozik M, Kulczycki J. Laser-spectrographic analysis of the cation content in Fahr's syndrome. *Arch Psychiatr Nerven* 1978; 225: 135-42.
15. Kobayashi S, Yamadori I, Miki H, Ohmori M. Idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcification an electron microscopic study. *Acta Neuropathol* 1987; 73: 381-5.
16. Ilievski B, Rodzevski K, Gibbon M, Dwork AJ. Fahr's disease and schizophrenia in a patient with secondary hypoparathyroidism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 357-8.
17. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: cerebrospinal fluid, imaging, and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1992; 31: 379-84.
18. el Maghraoui A, Birouk N, Zaim A, Slassi I, Yahyaoui M, Chkili T. Fahr syndrome and dysparathyroidism. 3 cases. *Presse Med* 1995; 24: 1301-4.

19. Fujita T. Mechanism of intracerebral calcification in hypoparathyroidism. *Clin Calcium* 2004; 14: 55-7.
20. Paprocka J, Jamroz E, Wackermann-Ramos A, Sokol M, Marszal E. [Neurological picture and 1H MRS in 4 children with hypoparathyroidism] *Przegl Lek.* 2005; 62: 680-4.
21. Karimi M, Habibzadeh F, De Sanctis V. Hypoparathyroidism with extensive intracerebral calcification in patients with beta-thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 883-6.
22. Illum F. Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism; *Neuroradyology* 1985; 27: 32-7.
23. Selekler K. Calcification of the basal ganglia on computed tomography. *Schweiz Arch Nuerol Neurochir Psychiatr* 1982; 131: 187-95.
24. Murphy MJ. Clinical corelations of CT scan detected calcifications of the basal ganglia. *Ann Neurol* 1979; 6: 507-11.