

# Vrtoglavica - prvi simptom idiopatske obiteljske kalcifikacije bazalnih ganglija

V. Nesek-Madžarić, V. Djaković, N. Svilokos Brataljenović

**SAŽETAK** - Idiopatska obiteljska kalcifikacija bazalnih ganglija je autosomno dominantna progresivna bolest za sada nepoznatog genskog lokusa. Prvi simptomi se najčešće javljaju od 3. do 5. dekade života i uglavnom su vezani za ekstrapiramidne ispade ali mogu prethoditi ili slijediti kognitivne smetnje, smetnje ponašanja kao i piramidni ispadi. Neuroradiološki nalaz mozga pokazuje simetrične kalcifikacije bazalnih ganglija a mogu se vidjeti subkortikalno supra- i intratentorijalno. Obrada nije ukazala na poznate uzroke poremećaja metabolizma kalcija kao što su hipo- ili pseudoparatiroidizam, a isključena je i neuroferitinoza. Bolest je progresivna i slabo reagira na uobičajenu terapiju ekstrapiramidnih poremećaja.

**Ključne riječi:** idiopatska obiteljska kalcifikacija bazalnih ganglija, Fahrenova bolest, hipoparatiroidizam, ekstrapiramidni sindrom, demencija

## UVOD

Idiopatska obiteljska kalcifikacija bazalnih ganglija je rijetka autosomno dominantna bolest koja nakon urednog djetinjstva i mladosti prve simptome pokazuje u srednjoj životnoj dobi između 30. i 60. godine života. Simptomi su najčešće iz kruga ekstrapiramidnih poremećaja tipa smetnji ravnoteže, koordinacije pokreta, nevoljnih kretnji, disfonije, disfagije, Parkinsonovog sindroma, smetnji ponašanja i kognicije do razine demencije. Mogu se javiti i piramidni ispadi, epileptički napadaji raznih tipova. U obiteljskoj anamnezi se nađu slični poremećaji. Dob pojavljivanja simptoma i njihov intenzitet variraju od obitelji do obitelji (1-4). Neuroradiološki se najčešće vide simetrične kalcifikacije u bazalnim ganglijima, subkortikalno supra-

i infratentorijalno. Atrofija korteksa mozga, dilatacija ventrikularnog sustava može se vidjeti zajedno s kalcifikacijama. MR mozga često ukazuje na heterogene lezije koje su vjerojatno rezultat reaktivne glioze ili degenerativnih promjena moždanog tkiva unutar kalcificiranih područja. Rijetko se viđaju članovi obitelji s pozitivnom kliničkom slikom na idiopatsku obiteljsku kalcifikaciju bazalnih ganglija, a bez pozitivnog nalaza kalcifikata u njima (2,5). Poznati poremećaji metabolizma kalcija s posljedičnom hiperkalcemijom kao hiperparatiroidizam, otrovanje D vitaminom, tireotoksikoza, feokromocitom, insuficijencija nadbubrežne žlijez-

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

de, maligna bolest, obiteljska hipokalcemična hiperkalcemija su odsutni (6). Vjerojatnost nasljeđivanja je 50% i za sada nema metode prenatalnog dokazivanja nasljednosti. Genska obrada ukazuje na heterogeni uzrok, jer je tek kod jedne obitelji nađena povezanost na kromosom 14q lokus IBGC1, dok kod drugih obitelji to nije nađeno (7, 8). Patohistološki se radi o koncentričnim depozitima kalcija u malim i srednje velikim kapilarama s difuznom gliozom oko većih depozita.

Kalcifikati se vide i u citoplazmi glioznih i živčanih stanica, ali bez signifikantnog propadanja živčanih stanica (6). Kriteriji za postavljanje dijagnoze su: 1. bilateralne kalcifikacije u bazalnim ganglijama - neuroradiološki nalaz, 2. progresivna neurološka disfunkcija, 3. pozitivna obiteljska anamneza (neurološki, kognitivni, psihijatrijski poremećaj i neuroradiološki nalaz kalcifikacija u središnjem živčanom sustavu), 4. uredni nalazi biokemijske obrade, 5. odsustvo infektivnog, traumatskog ili toksičnog uzroka kliničkog stanja. Dijagnoza se može postaviti u odsustvu samo jednog od prvih dva kriterija. Za kriterije navedene pod točkama 4 i 5 potrebno učiniti laboratorijsku obradu seruma i likvora što uključuje: SE, KKS, CRP, Fe, Cu, jetrene i bubrežne probe te serumsku koncentraciju Ca, P, Mg, alkalnu fosfatazu, kalcitonin i PTH. Može se učiniti Ellsworth Howardov test opterećenja sa 200 U PTH koji je pozitivan ako se ekskrecija AMP poveća za 10-20 puta. Analiza likvora mora isključiti upalu izazvanu bakterijama, virusima ili parazitima. Od patoloških nalaza u likvoru kod IOKBG se mogu javiti samo blago povišene vrijednosti proteina. Terapija bolesti je simptomatska.

## PRIKAZ BOLESNIKA

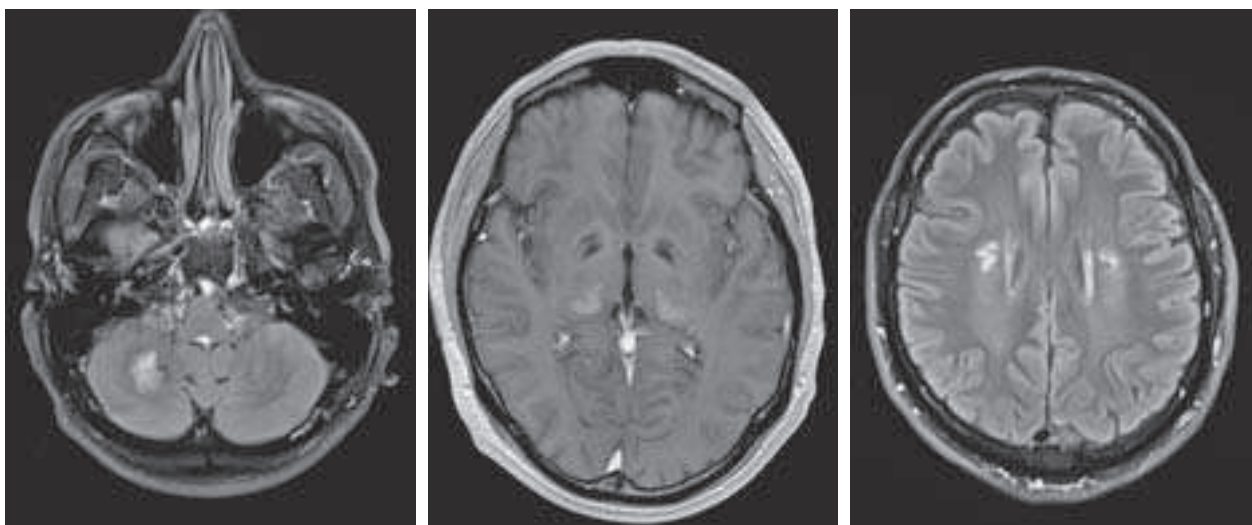
Bolesnik, arhitekt, bez djece, u dobi od 35 godina je prije 2 godine obrađivan urološki zbog infekcije klamidijom i mikoplazmom, liječen azitromicinom. Inače dobrog zdravlja do unatrag 1 m. kada se javio liječniku zbog akutnih vrtoglavica. Tužio se i na povremene difuzne glavobolje koje su zadnje vrijeme učestalije. ORL obrada ukazala je na neuronitis vestibularis. Smetnje su potrajale zbog čega je učinjen MR mozga na kojem su nađene hipo- i hiperintenzivne sjene supra- i infratentorijalno zbog čega je upućen na neurološku obradu. Povremeno ekscitabilno konzumira alkohol. Hospitaliziran je dogovorno radi detaljne neurološke obrade.

Obiteljska anamneza ukazuje da stric i tetka po ocu boluju od Parkinsonove bolesti. Majka boluje od

Alzheimerove bolesti, a na učinjenom CT mozga ima atrofiju, bez kalcifikacije bazalnih ganglija. Otac bolesnika, koji je nakon sina također obrađen na ovoj klinici, je u dobi od oko 35. godine imao vertiginozne smetnje koje su se djelomično smirile nakon dužeg bolovanja i prelaska na lakše radno mjesto. I dalje navodi smetnje ravnoteže kod naglih kretanja na što se s godinama adaptirao. Klinička obrada oca pokazala je također jasnu sliku ekstrapiramidnog sindroma sa smetnjama posturalnih refleksa, blažim tremorom ruku, više lijevo, te povišenim tonusom mišića po ekstrapiramidnom tipu. Neuroradiološka obrada ukazala je na postojanje ishemijske cerebrovaskularne bolesti uz stariju postmalacijsku leziju temporoparijetalno lijevo, jače izražene difuzne atrofične promjene, ali bez kalcifikata u bazalnim ganglijama. EEG nalaz oca je difuzno dizritmički promijenjen s učestalim paroksizmalnim tendencijama.

Neurološki nalaz našeg bolesnika je osim blaže trunkalne ataksije bio uredan. Bolesnik je pokazivao izvjesna odstupanja u ponašanju tipa nedistančnosti te je učinjeno i psihologijsko testiranje a nalaz je ukazivao na natprosječno intelektualno funkcioniranje uz poteškoće na vizuoperceptivnoj organizaciji te umjerene reaktivne anksiozno-depresivne promjene. Uredni laboratorijski nalazi bili su: SE, KKS, koagulogram, lipidogram, jetreni testovi, testovi bubrežnih funkcija, K, Na, P, Mg, Cu serum/urin, elektroforeza i imuno-elektroforeza serumskih proteina, feritin, B12, folna kiselina, alkalna i kiselna fosfataza, T4, TSH, PTH, laktat, piruvat, laktat/piruvat omjer, metabolizam masnih kiselina dugih lanaca, kompletan likvor uključivo hTAU Ag, fosfo TAU, beta-amiloid, serum i likvor parazitološki, HIV, tbc, molekularna obrada na spinocerebelarnu ataksiju. Granično patološki bili su nalaz bilirubina 24 (norm. 3-20  $\mu\text{mol/L}$ ), Fe 35 (norm. 11-32  $\mu\text{mol/L}$ ), UIBC 10 (norm. 25-50  $\mu\text{mol/L}$ ), TIBC 45 (norm. 48-79  $\mu\text{mol/L}$ ), proteini u likvoru 0,41 (norm. do 0,37 g/L). Radi isključenja eventualnih emboličkih, naknadno kalcificiranih, cerebralnih incidenata učinjen je ultrazvuk srca, arterija karotidnog i vertebrobasilarnog sliva koji su bili uredni kao i rtg srca i pluća te EKG. U neurofiziološkoj obradi bili su patološki elektroencefalogram (difuzno dizritmički promijenjen frontocentrotemporalno s paroksizmalnim tendencijama na metode provokacije) i somatosenzorni evocirani potencijali tibijalnih živaca (smetnje provođenja - znak oštećenja mijelinskih ovojnica iznad razine poplitealne jame).

Učinjena je dodatna neurološka obrada kojom se na CT mozga prikažu masivni kalcifikati cerebe-



Sl. 1. MR mozga: lezije različitog denziteta i kalcifikacije u bazalnim ganglijima i cerebelarno.



Sl. 2. CT mozga: opsežni kalcifikati bazalnih ganglija

larno, bazalnih ganglija osobito dorzalnih dijelova talamusa, u prednjem dijelu falksa i u centrum semiovale.

Izolirani klinički simptom vrtoglavice uvjetovao je tijekom obrade u kojoj se u početku smatralo da bolesnik ima perifernu vestibularnu bolest da bi se kasnije neurološkom obradom uz detaljnije prikupljanje osobnih i obiteljskih anamnestičkih podataka shvatilo da se radi o kompleksnijoj bolesti. Glavobolje su zapravo bile razlog da se bolesnik uputi na MR mozga koji je također mogao obradu odvesti u krivom smjeru, jer su lezije bile različitog denziteta zbog čega se posumnjalo na neku infektivno-parazitarnu bolest. Ta je opcija isključena adekvatnom obradom lumbalnog likvora i seruma. CT mozga, kao pogodnija tehnika za prikaz kalcifikacija u središnjem živčanom sustavu od MR, bio je ključan za usmjeravanje dijagnostike. Različite gustoće promjena na MR mozga bile su posljedica različitog stupnja odlaganja kalcija, ali i reaktivnih promjena oko depozita kalcija. S obzirom da se

radi o nasljednoj bolesti obrada je obuhvatila dostupnog člana obitelji, oca, koji je također imao jasne znakove ekstrapiramidne bolesti, ali bez kalcifikacija na CT mozga i majke koja boluje od demencije. Uzimajući u obzir sve navedene podatke i nalaze našeg bolesnika postavljena je kao najvjerojatnija dijagnoza idiopatske obiteljske kalcifikacije bazalnih ganglija.

Bolesnik je uz simptomatsku terapiju predviđen za neurološko praćenje uz kontrolni CT mozga.

## RASPRAVA

Kalcifikacije u središnjem živčanom sustavu mogu se javiti u nizu bolesti. Etiologiju kalcifikacija procjenjujemo prema njihovoj veličini, distribuciji i kliničkoj slici bolesnika (1,4,6). Manje asimetrične kalcifikacije središnjeg živčanog sustava mogu se naći u nizu primarno cerebralnih bolesti kao što su tumori, stanja nakon trauma, ishemijskih inzulta



ili krvarenja, vaskularnih malformacija, bakterijskih ili virusnih infekcija, parazitarne bolesti mozga i dr. (9-11). Kalcifikacije mogu biti posljedica perinatalne anoksije, Rh inkompatibiliteta, otrovanja ugljičnim monoksidom, živom i olovom, izlaganja ionizirajućem zračenju ili terapiji metotreksatom. Viđaju se kod centralnog lupusa eritematodesa, kod celijakije pretežno u okcipitalnim regijama, a javljaju se i kao posljedica prirodnog starenja. Višestruke, uglavnom simetrične kalcifikacije upućuju na metaboličku ili degenerativnu bolest te često zahtijevaju multidisciplinarni pristup u dijagnostici (3,12-14). Klinička slika i uvid u povijest bolesti najčešće objašnjavaju nalaz kalcifikata u mozgu.

Naš bolesnik je s obzirom na obiteljsku anamnezu kao i nalaz CT mozga vrlo vjerojatno spadao u skupinu neurodegenerativnih bolesti. Diferencijalno-dijagnostički primarno je u obzir došla Fahrva bolest koja se prezentira se kao trias : 1. simetrične kalcifikacije bazalnih ganglija, 2. neuropsihijatrijske smetnje, te 3. hipoparatiroidizam (12,15). Patohistološki su kod te bolesti vidljive punkti-formne simetrične neaterosklerotske kalcifikacije malih krvnih žila u bazalnim ganglijima. Simptomi se obično javljaju u srednjoj životnoj dobi najčešće kao mentalna retardacija, distoničke smetnje, atetoza i drugi neurološki ispadi, hipofunkcija parotidne žlijezde i nasljeđuje se autosomno dominantno (9,16). Motoričke smetnje povezuju se s oštećenjima u području bazalnih ganglija, cerebeluma, motoričkog cerebralnog korteksa te njihovih međusobnih veza. Emocionalne i kognitivne smetnje nisu se primarno pripisivale bolestima tih regija. Ipak se gotovo redovito nalazi emocionalna inkontinencija te kognitivna deterioracija baš kod lezije u području neuronalnih veza između bazalnih ganglija i cerebeluma (16,17).

Feritinopatije također mogu uzrokovati neurodegenerativnu bolest gomilanja željeza koja se javlja najčešće u prve dvije dekade života, a može imati i kasniji početak, koji se manifestira uglavnom distoničkim smetnjama (distonija u odrasloj dobi) te smetnjama ponašanja i kognicije. CT i MR pokazuje ekscesivno odlaganje željeza uz cističnu degeneraciju putamena. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Diferencijalna dijagnoza može se postaviti već tijekom neuroradiološke obrade kao i urednim biokemijskim nalazima (18,19).

Dentatorubro-pallidoluysian atrofija karakterizirana je bilateralnim kalcifikacijama globusa palidusa čija klinička slika podsjeća na idiopatsku familijarnu kalcifikaciju bazalnih ganglija i moguće je da se

radi o istoj bolesti s donekle različitom kliničkom slikom i distribucijom kalcifikacija (20).

Sindrom Cockayne je bolest bijele tvari s difuznom hipomijelinizacijom autosomno recesivnog nasljeđivanja. Na MR-u se prikazuje u T2 tehnici kao konfluirajući hiperdenziteti bijele tvari velikog i malog mozga uz prisutne i kalcifikacije bazalnih ganglija, nukleusa dentatusa i periventrikularne bijele tvari (21,22). Policistična lipomembranozna osteodisplazija sa sklerozirajućom leukoencefalopatijom (PLOSL) karakterizirana je policističnim koštanim lezijama, neurološkim simptomima lezije čeonog režnja, progresivnom presenilnom demencijom, bilateralnim kalcifikacijama bazalnih ganglija, najčešće putamena. Bolest počinje prije 40-tih godina, autosomno recesivnog karaktera. U diferencijalnoj dijagnozi pomaže nalaz na kostima (20,21).

Naš se bolesnik, prema učinjenoj obradi i kliničkoj slici, najviše uklapa u dijagnozu idiopatske obiteljske kalcifikacije bazalnih ganglija. Za potvrdu dijagnoze svakako je potrebno pratiti bolesnika i obitelj.

S obzirom na autosomno dominantno nasljeđivanje potrebno je bolesnika upoznati s vjerojatnošću obolijevanja djece, poželjno je obraditi i srodnike. Rođaci, prijenosnici mogu biti asimptomatski ili pokazivati kasniji i blaži tijek bolesti, a može se raditi i o "de novo" mutaciji kod samog bolesnika (5). Genetsko testiranje je tek u nekolicine obitelji ukazivalo na 14q kromosom, lokus IBGC1 i ne radi se rutinski (7). Obrada CT mozga je poželjna kod članova obitelji, jer se kalcifikacije mogu javiti prije neuroloških simptoma, ali postoje i obrnuti slučajevi. Opisani su i slučajevi obiteljskih kalcifikacija bazalnih ganglija bez progresije neuroloških smetnji (13). Terapija bolesti je simptomatska uz napomenu da kod pojave Parkinsonovog sindroma i L dopa ima slabi učinak (23). U literaturi se navodi izvjesno funkcionalno poboljšanje u bolesnika tretiranih bisfosfonatom (24). Prognoza je loša i većina bolesnika unutar nekoliko godina završava znakovima teškog neurološkog oštećenja i demencijom.

## LITERATURA

1. Adams AE. Basal ganglia calcification. Characteristics of CT scans and clinical findings. *Neurosurg Rev* 1980; 3: 201-3
2. Avrami E, Cohn DF, Feibel M, MRI demonstration and CT correlation of the brain in the patients with idiopathic intracerebral calcification. *J Neurol* 1994; 241: 381-4.

3. Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, Hutton ML, Wszolek ZK. Heredofamilial brain calcinosis syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 641-51.
4. Boller F, Boller M, Gilbert J. Familial idiopathic cerebral calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 280-5.
5. Moskowitz RM, Winckoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia. A metabolic and genetic study. *N Engl J Med* 1971; 285: 72-7.
6. Cervos Navarro J, Urich H. Disorder of Mineral Metabolism. *Metabolic and Degenerative Diseases of the Central Nervous System. Pathology, Biochemistry and Genetics*. San Diego: Academic Press, 1995, 401-26.
7. Brodatty H, Mitchell P, Luscombe G, Kwok JJ, Badenhop RF, McKenzie R, Schofield PR. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) without neurological, cognitive and psychiatric symptoms is not linked to the IBGC1 locus chromosome 14q. *Hum Genet* 2002; 110: 8-14.
8. Oliveira JR, Spiteri E, Sobrido MJ i sur. Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurology* 2004; 63: 2165-7.
9. Chen Z, Feng H, Zhu G i sur. Anomalous intracranial venous drainage associated with basal ganglia calcification. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 22-4.
10. Morita m, Tsuge I, Matsuoka H i sur. Calcification in the basal ganglia with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 1998; 50: 1485-8.
11. Norman RM, Urich R. The influence of vascular factor on the distribution of symmetrical cerebral calcification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 142-7.
12. Illum F, Dupont E. Prevalences of CT detected calcification in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology* 1985; 27: 32-7.
13. Callender JS. Non-progressive familial idiopathic intracranial calcification: A family report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 432-4.
14. Dell LA, Brown MS, Orrison WW i sur. Physiologic intracranial calcification with hyperintensity on MR imaging: case and experimental model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 6: 1145-8.
15. Manyam BV. What is and what is not Fahr's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 73-80.
16. Modrego Pj, Mojonero J, Serrano M, Fayed N. Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia. *Neurol Sci* 2005; 26: 367-9.
17. Shakibai SV, Johnson JP, Bourgeois JA. Paranoid delusions and cognitive impairment suggesting Fahr's disease. *Psychosomatics* 2005; 46: 569-72.
18. Crompton DE, Chinnery PF, Bates SD i sur. Spectrum of movement disorders in neuroferritinopathy. *Mov Disord* 2005; 20: 95-9.
19. Hayflick SJ, Westaway S, Levinson B i sur. Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 33-40.
20. Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striatopallidodentate calcification. *Neurology* 1989; 39: 381-5.
21. Larsen TA, Dunn HG, Jan JE, Calne DB. Dystonia and calcification of the basal ganglia. *Neurology* 1985; 35: 533-7.
22. Manyam BV, Bhatt MH, Moore WD, Devleschoward AB, Anderson DR, Calne DB. Bilateral striopallidodentate calcinosis: cerebrospinal fluid, imaging and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1992; 31: 379-84.
23. Manyam BV, Walters AS, Keller IA, Ghobrial M. Parkinsonism associated with autosomal dominant bilateral striatopallidodentate calcinosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 289.
24. Loeb JA. Functional improvement in patient with cerebral calcifications using a bisphosphonate. *Mov Disord* 1998; 13: 345-9.

**Adresa za dopisivanje:** V. Neseć-Madžarić, dr. med., Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva ul. 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; vneseck@kbc-zagreb.hr