

Endokrinoloji Pratiğinde Serebral Kalsifikasyon ***Cerebral Calcification in General Endocrine Practice***

¹Güven Barış Cansu, ¹Bengür Taşkıran, ²Eylem Bahadır
¹Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Özet: Bazal ganglion kalsifikasyonu bilgisayarlı beyin tomografisinde sıklıkla rastlanan bir durum olup birçok etiyolojik nedeni vardır. İdyopatik olanları Fahr hastalığı olarak bilinir. Paratiroid hastalıkları, sekonder nedenlerin başını çeker. Bu retrospektif çalışmada bilateral bazal ganglion kalsifikasyonu saptanan hastalarda paratiroid hastalıkları değerlendirilmiştir. Ocak 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine serebral kalsifikasyon nedeni ile başvuran endokrinolojik hastalıklar açısından tetkik edilmiş hastalar geriye dönük olarak taranmıştır. Hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçları dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden elde edilmiştir. Çalışmaya toplam 14 hasta alınmıştır. Bu hastalardan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 6 hastanın 3'ünde etiyolojik neden saptanmazken (idyopatik), 3'ünde tiroid cerrahisine sekonder gelişen iyatrojenik hipoparatiroidizm saptandı. Tipik radyolojik görünümü olmayan hastalarda D vitamini eksikliği ve buna bağlı sekonder hiperparatiroidizm dışında ek bulgu saptanmadı. Bilateral bazal ganglion kalsifikasyonlarının idyopatik olanları dışında, kalsifikasyona neden olan durumlar içerisinde paratiroid hastalıklarının (idyopatik ya da iyatrojenik hipoparatiroidizm) önemli bir yer tuttuğu bilinmeli ve hastalar mutlaka endokrinolojik açıdan değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Bazal gangliyon kalsifikasyonu, Fahr hastalığı, hipoparatiroidizm

Cansu Barış Güven, Taşkıran B. Bahadır E. (2017) Endokrinoloji Pratiğinde Serebral Kalsifikasyon. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(1), 21-25, doi :10.20515/otd.69389

Abstract: Basal ganglion calcification is a common incidental finding in computed tomography of brain. There is a number of causes for etiology. Idiopathic cases are named as Fahr disease. Parathyroid diseases leads the secondary causes. In this retrospective evaluation, we evaluated parathyroid diseases in patients with basal ganglion calcification. We evaluated retrospectively medical records of patients who were referred to endocrinology outpatient clinic between January 2013 to April 2016 due to cerebral calcification. Clinical features, laboratory data, and imaging were evaluated. Fourteen patients were evaluated. Three out of 6, who met inclusion criteria, were idiopathic cases and 3 had iatrogenic hypoparathyroidism which developed as a complication after thyroid surgery. In the remaining 7 patients, typical radiologic findings were absent and secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency was evident as the sole endocrinopathy. Aside from idiopathic cases, it should be kept in mind that parathyroid diseases (either idiopathic or iatrogenic hypoparathyroidism) play an important role in basal ganglion calcification and the patients should be sought for it.

Keywords: Basal ganglion calcification, Fahr's disease, hypoparathyroidism

Cansu Barış Güven, Taşkıran B. Bahadır E. (2017) Cerebral Calcification In General Endocrine Practice, *Osmangazi Journal of Medicine*, 39(1), 21-25, doi :10.20515/otd.

1. Giriş

İlk olarak 1930 yılında Alman nörolog Karl Theodor Fahr tarafından tanımlanan ve Fahr hastalığı (FH) veya Fahr sendromu diye bilinen idyopatik bazal ganglion kalsifikasyonu, nadir görülen, sporadik veya kalıtsal geçiş gösteren bir hastalıktır (1-3). Beynin hareket kontrolü ile ilgili bölgeleri olan bazal ganglion, talamus, dentate nukleus, serebral korteks, serebellum, subkortikal beyaz cevher ve hipokampusta anormal kalsiyum (Ca) depolanması ile karakterizedir (4). Literatürde ve günlük pratikte sıklıkla bilateral bazal ganglion kalsifikasyonu ile FH aynı gibi kullanılmasına karşın FH'da bazal ganglion kalsifikasyonu yapan sekonder nedenlerin olmaması gerekir.

Bilateral bazal ganglion kalsifikasyonu, endokrin hastalıklardan özellikle paratiroid bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir. Bu anormallikler idyopatik hipoparatiroidizm, iyatrojenik hipoparatiroidizm, pseudo-hipoparatiroidizm, pseudo-pseudo-hipoparatiroidizm ve hiperparatiroidizmdir. Literatür taramalarında bu bozukluklar içinde en sık neden olarak %23.3 oranında idyopatik hipoparatiroidizm, %15.3 oranında da tiroidektomi sonrası veya D vitamini eksikliğine bağlı gelişen sekonder hipoparatiroidi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5,6). Bu çalışmada bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyon saptanan hastalardan endokrinolojik değerlendirmesi yapılmış olanlar sunulmuştur.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, Ocak 2013-Nisan 2016 tarihleri arasında bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) serebral kalsifikasyon saptanıp etiyolojik araştırma amacıyla Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine refere edilen hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden demografik verileri, laboratuvar tetkikleri ve BBT sonuç raporlarından kalsifikasyon lokalizasyonları kaydedilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya, herhangi bir nörolojik ve nöropsikiyatrik semptom nedeni ile çekilen BBT'de kalsifikasyon saptanıp Endokrinoloji polikliniğine refere edilen 14 hasta alındı. Bu hastalardan BBT'de tipik kalsifikasyonu

olmayan 8 hasta çalışmadan çıkarıldı (Bu hastalarda tek taraflı putamen, globus pallidus ve talamus ile koroid pleksus, pineal gland, falks gibi fizyolojik kalsifikasyonlar vardı). Geriye kalan, BBT'de tipik kalsifikasyon saptanan 6 hastanın 1'i erkek 5'i kadın cinsiyette idi ve yaş ortalamaları 50 (41-65) idi. Tipik kalsifikasyon saptanan hastaların medyan Ca değerleri 7.05 (5.1-8.4) mg/dl iken, saptanmayanların medyan Ca değerleri 9.4 (8.4-9.7) mg/dl olarak bulundu. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin ayrıntıları Tablo 1'de, kalsifikasyon görüntüleri de Resim 1'de gösterilmiştir.

4. Tartışma

BBT'de intrakranial kalsifikasyon saptanması oldukça yaygın görülen bir bulgudur. Görülme sıklığı ile ilgili olarak 1980'li yıllarda 7040 ve 6348 hasta ile yapılan 2 çalışmada %1,02 ve %1,1 oranında olduğu saptanmıştır (7,8). Bazal ganglion kalsifikasyonu ise yaklaşık %0.3-0.6 oranında insidental olarak tespit edilmekte ve çoğunlukla da bilateral olarak görülmektedir (9).

Bazal ganglion kalsifikasyonunun birçok farklı sebebi vardır ve herhangi bir etiyolojik neden saptanamayanlar idyopatik bazal ganglion kalsifikasyonu veya FH olarak adlandırılır (10). FH'nın tanı kriterleri şunları içerir: (a) Serebral görüntülemeye bilateral kalsifikasyon; (b) ilerleyici nörolojik veya nöro psikiyatrik semptomlar; (c) semptomların başlangıcının genellikle 4. yada 5. dekatta olması; (d) mitokondriyal, metabolik veya diğer sistemik hastalıkları düşündürecek klinik ve biyokimyasal anormalliklerin bulunmaması; (e) serebral kalsifikasyonun enfeksiyon, travma veya toksik sebeplere bağlı olmaması ve (f) ailede bazal kalsifikasyon hikayesinin olması (otozomal dominant kalıtıma işaret eder). Eğer aile hikayesi varsa ilk iki kriter olmayabilir. Aile hikayesi yoksa, kalsifikasyonların FH için tipik olması durumunda tanı için ilk 5 kriter yeterli olmaktadır (11,12).

Bazal ganglionlarda kalsifikasyon gelişiminde etkili olduğu düşünülen patolojiler dört grup altında toplanabilir. Bunlardan ilkinin, Ca metabolizma değişiklikleri oluşturur. İkincisi konjenital dejeneratif gelişim anomalileri,

üçüncüsü sistemik hastalıklar ve geçirilen inflamatuvar olaylar iken, dördüncü grup toksik ve anoksik etkilenmelere sonucu meydana gelmektedir (11,13). Bu kalsifikasyonların nasıl oluştuğu konusunda ise çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bu teorilerden en fazla üzerinde durulan; bölgesel iskemi veya inflamasyon gibi lokal sirkulatuvar veya metabolik bozukluklar zemininde Ca, demir, çinko, alüminyum, bakır ve magnezyum gibi çeşitli minerallerin ve/veya glikoprotein ve mukopolisakkaritlerin birikmesi sonucu kalsifikasyonların oluştuğu teorisidir (7,14,15).

Kalsiyum metabolizma değişikliklerine bağlı gelişen hastalıkta en sık neden hipoparatiroidizm ve hipokalsemidir. Hipoparatiroidizm iyatrojenik nedenler (tiroid ve paratiroid cerrahisi, radyasyon, ilaçlar), otoimmün sebepler (izole veya poliglandüler otoimmün hastalıklar), infiltratif hastalıklar (Wilson hastalığı, hemokromatozis, sarkoidoz, talasemi) sonucu paratiroid bezinin zarar görmesi, PTH etkisinin azalması (hipomagnezemi, PTH gen defektleri, Ca duyarlı reseptör mutasyonları) ve kalıtsal hastalıklar (10,16,17). Etiyolojik neden her ne olursa olsun sonuç olarak hipoparatiroidizmde ya PTH sekresyonu azalmıştır ya da efektör organlarda PTH'ya anormal yanıt verilmesi söz konusudur. Hipoparatiroidizme bağlı intrakraniyal kalsifikasyonun mekanizması ise bilinmemektedir (7). Bizim tipik kalsifikasyon saptanan hastalarımızın 3'ünde idyopatik, 3'ünde de tiroid cerrahisine sekonder iyatrojenik hipoparatiroidizm vardı. Tipik kalsifikasyon olmayan hastalarda ise D vitamini eksikliği ve buna bağlı sekonder hiperparatiroidi dışında başka anormal laboratuvar bulgusu saptanmadı.

Hastalık klinik olarak sinsi başlangıçlıdır. Genellikle 4. ve 5. dekada çeşitli nörolojik ve psikiyatrik semptomlar ile ortaya çıkar. Asemptomatik olabileceği gibi beceriksizlik, kolay yorulma, dengesiz yürüme, yavaş veya konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, istemsiz

hareketler, kas krampları gibi nörolojik semptom ve bulgular yanında şizoid bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, kişilik değişiklikleri ve demans gibi nöropsikiyatrik semptomlar da görülebilir. Kalsifikasyonların yaygınlığı ve lokalizasyonu ile klinik semptomlar arasında bağlantı olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (18). Literatürde belirtildiği gibi tümü 40 yaş üzeri olan hastalarımızın 4'ünde baş ağrısı, 2'sinde ise dengesizlik hissi ve baş dönmesi şikayeti vardı. Hastaların yapılan nörolojik muayeneleri doğaldı ve bu şikayetlere yol açabilecek ek bulgu saptanmadı.

FH gerçekte nöro-radyolojik bir tanıdır. Hastalardaki nöro-psikiyatrik semptomların nedeni araştırılırken ya da başka bir sebeple elde edilen radyolojik görüntülerde serebral ve/veya serebellar simetrik kalsifikasyonların görülmesi ile tanınır. Şiddetli kalsifikasyonlar direkt röntgenogramlarda izlenebilmekle beraber, erken tanı ve küçük kalsifikasyonların gösterilmesinde BBT en duyarlı radyolojik metoddur (19). FH için tipik olan radyolojik bulgulara göre; kalsifikasyonun yaygın olması ve bazal ganglion, talamus, caudat, lentiform ve dentat nükleusta simetrik tutulum şeklinde oldukça tipik dağılım göstermesi gereklidir. Genellikle ilk kalsifikasyon görülen yer globus pallidustur. Subkortikal beyaz cevherde de kalsifikasyon görülebilir (12). Bizim hastalarımızdan tipik kalsifikasyon görülen 6 hastanın hepsinde de bilateral bazal ganglionlarda simetrik tutulum vardı.

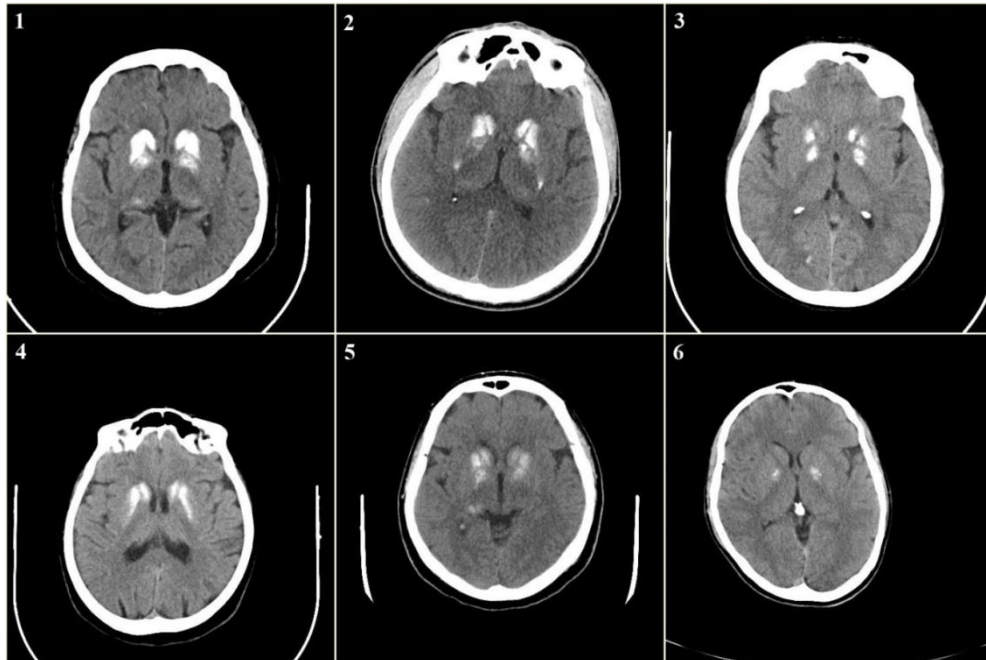
5. Sonuç

Nöropsikiyatrik semptomlar ile başvurup yapılan tetkiklerinde bilateral serebral kalsifikasyon (özellikle bazal ganglionlarda) saptanan hastalarda etiyolojik nedenler oldukça fazladır. Bunlardan birisi olan paratiroid metabolizma bozukluklarının tanısı ve tedavisi kolaydır. Bu nedenle serebral kalsifikasyonu olan hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Tablo 1*Hastaların klinik ve laboratuvar verileri*

Hasta no	Yaş	Cins	Başvuru semptomu	Kalsiyum metabolizma bozukluğu	Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	PTH (pg/ml)	25-OH vit D(ng/ml)
Tipik kalsifikasyon görülen hastalar								
1	57	K	Baş dönmesi	İdyopatik HPT	7.5	4.5	0.2	22.8
2	41	E	Baş ağrısı	İdyopatik HPT	5.1	6.4	0.2	17
3	51	K	Baş dönmesi	İyatrojenik HPT(5 yıl)	7	5.4	0.2	36.1
4	65	K	Baş ağrısı	İyatrojenik HPT(12 yıl)	7.1	7.5	2.7	24.8
5	49	K	Baş ağrısı	İyatrojenik HPT(20 yıl)	6.7	6.5	5.8	13.1
6	42	K	Baş ağrısı	İdyopatik HPT	8.4	3.2	8	27.1
Tipik kalsifikasyon görülmeyen hastalar								
1	72	K	Baş dönmesi	Osteomalazi	9.5	4.3	72.9	4.9
2	65	K	Baş dönmesi	Osteomalazi	9.5	2.4	112	10.6
3	26	K	Baş ağrısı	Osteomalazi	8.6	3.8	61.6	16.3
4	66	K	Baş ağrısı	Opere guartr, Osteomalazi	9.7	3.6	102	10.7
5	74	K	Baş dönmesi	Osteomalazi	9.3	3.5	140.4	5.3
6	79	K	Baş dönmesi	Osteomalazi	8.4	3.8	170.5	14.6
7	34	K	Baş ağrısı	Osteomalazi	9.7	3.3	108	9.1
8	67	K	Baş dönmesi	Osteomalazi	8.9	2.7	131	11

*HPT(hipoparatiroidizm)

**Resim 1.** Hastaların (hasta 1-6) BBT'deki kalsifikasyon görüntüleri

KAYNAKLAR

1. Manyam, B.V., Walters, A.S., & Narla, K.R. (2001) Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord*, 16, 258-264.
2. Ellie, E., Julien, J., & Ferrer, X. (1989). Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. *Neurology*, 39(3), 381-381.
3. Fahr, T. V. (1930). Idiopathische verkalkung der hirngefäße. *Zentralbl allg pathol*, 50, 129-133.
4. Ahad, M. A., Bala, C. S., & Karim, S. R. (2013). Fahr's syndrome. *Bangladesh Medical Journal Khulna*, 45(1-2), 33-35.
5. Bruyn, G.W., Bots, G.T., & Staal, A. (1964). Familial Bilateral Vascular Calcification in the Central Nervous System. *Psychiatr Neurol Neurochir*, 67, 342-376.
6. Zisimopoulou, V., Siatouni, A., Tsoukalos, G., Tavernarakis, A., & Gatzonis, S. (2013). Extensive bilateral intracranial calcifications: a case of iatrogenic hypoparathyroidism. *Case reports in medicine*.
7. Kazis, A. D. (1985). Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. *Acta neurologica scandinavica*, 71(3), 206-211.
8. König, P. (1989). Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis. *Biological psychiatry*, 25(4), 459-468.
9. Cohen, C. R., Duchesneau, P. M., & Weinstein, M. A. (1980). Calcification of the basal ganglia as visualized by computed tomography. *Radiology*, 134(1), 97-99.
10. Tai, X. Y. (2015). Fahr's disease: current perspectives.
11. Manyam, B. V. (2005). What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism & related disorders*, 11(2), 73-80.
12. Lazar, M., Ion, D.A., Streinu-Cercel, A., & Badarau, A.I. (2009). Fahr's syndrome: diagnosis issues in patients with unknown family history of disease. *Rom J Morphol Embryol*, 50, 425-428.
13. Rossi, M., Morena, M., & Zanardi, M. (1993). [Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature]. *Recenti progressi in medicina*, 84(3), 192-198.
14. Kobayashi, S., Yamadori, I., Miki, H., & Ohmori, M. (1987). Idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcification (Fahr's disease): an electron microscopic study. *Acta neuropathologica*, 73(1), 62-66.
15. Bouras, C., Giannakopoulos, P., Good, P. F., Hsu, A., Hof, P. R., & Perl, D. P. (1996). A laser microprobe mass analysis of trace elements in brain mineralizations and capillaries in Fahr's disease. *Acta neuropathologica*, 92(4), 351-357.
16. Stelmasiak, Z., Tarach, J. S., Nowicka-Tarach, B. M., Mitosek-Szewczyk, K., & Drop, A. (2000). Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcifications and dominant skin manifestations. *Medical Science Monitor*, 6(1), CS145-CS150.
17. Modrego, P. J., Mojonero, J., Serrano, M., & Fayed, N. (2005). Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia. *Neurological Sciences*, 26(5), 367-369.
18. Shibayama, H., Kobayashi, H., Nakagawa, M., Yamada, K., Iwata, H., Iwai, K., ... & Iwase, S. (1991). Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clinical neuropathology*, 11(5), 237-250.
19. Goodwin, R. H. (2006). Computed tomographic image of Fahr disease mistaken for acute hemorrhagic cerebrovascular accident. *The American journal of emergency medicine*, 24(3), 378.