

Współczesne poglądy na etiologię i przebieg kliniczny zespołu Fahra

Modern views on the aetiology and clinical course of Fahr syndrome

PRZEMYSŁAW KOTYLA, BOGNA ŚLIWIŃSKA-KOTYLA, EUGENIUSZ J. KUCHARZ

Z IV Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych Śl.AM w Tychach

STRESZCZENIE. *W artykule przedstawiono symptomatologię kliniczną, która towarzyszy niekiedy odkładaniu się zwapnień w okolicy jąder podstawy i w mózdzku. Omówiono poglądy na etiopatogenezę tych zmian. Zwrócono uwagę na częste lokalizacyjne powiązanie ich z naczyniami krwionośnymi. Wykrywanie przyżyciowe tych zwapnień znacznie wzrosło od chwili wprowadzenia tomografii komputerowej, która jest obecnie najlepszą metodą ich wizualizacji.*

SUMMARY. *The clinical symptoms are presented which sometimes are associated with the formation of calcifications in the area of basal ganglia and cerebellum. Attention is called to the frequent connection of these calcium deposits with blood vessels. The intravital detection of these deposits has become more frequent since the introduction of computerized tomography which is presently the best method for their visualization.*

Słowa kluczowe: zespół Fahra / obustronne zwapnienia jąder podkorowych / patologia jąder podkorowych / zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Key words: Fahr syndrome / bilateral calcifications in basal ganglia / pathology of basal ganglia / disturbances of calcium and phosphate metabolism

Symetryczne zwapnienia jąder podstawy mózgu określane są niekiedy zespołem Fahra – od nazwiska badacza, który w 1930 r. opisał przypadek mężczyzny z symetrycznym zwapnieniem jąder podstawy mózgu, jądra zębatego i kory mózgu [10]. Zespół ten cechuje się występowaniem bogatej symptomatologii neurologiczno-psychiatrycznej, wtórnej do uszkodzenia struktur zwojów podstawy mózgu przez postępujący proces kalcyfikacji. Pierwsze opisy tego rodzaju zmian pochodzą z XIX wieku. Zwapnienia w obrębie jąder podkorowych opisali m.in. Delacour [1850], Virchow [1854], Bamberger [1855] [4]. Fahr nie był więc ani pierwszym, który takie zmiany zaobserwował, ani też nie wniósł największego wkładu w poznanie etiologii i przebiegu choroby. Dlatego też dzisiaj coraz chętniej zastępujemy ten eponim opisową terminologią, używając

określenia obustronne zwapnienia jąder podstawy – *bilateral striopallidodentate calcinosis* (BSPDC) [20].

Zmiany radiologiczne w postaci zwapnień na przeglądowych zdjęciach czaszki opisuje się od ponad 50 lat [33]. Jednakże dopiero szerokie wprowadzenie tomografii komputerowej stanowiło przełomowy moment dla diagnostyki zwapnień wewnątrzczaszkowych. Tomografia komputerowa stanowi dziś najwartościowszą metodę obrazowania zwapnień wewnątrzczaszkowych, wyprzedzając w tym względzie nawet obrazowanie przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego. Intensywne badania złożeń wewnątrzczaszkowych w przebiegu zespołu Fahra doprowadziły do poznania struktury chemicznej złożeń, określanych przez niektórych autorów mianem zwapnień rzekomych. Zastosowanie analizy laserowo-spektrograficznej

pozwoiliło na identyfikację w obszarach tych zwapnień, poza wapniem również związków żelaza, glinu, cynku, magnezu [19], jak również krzemu, miedzi, fosforu [18]. Analiza laserowa tych złogów wykazała również znaczne zróżnicowanie ich budowy chemicznej w obrębie o.u.n. Wydaje się, że istotne znaczenie dla składu chemicznego tych depozytów ma lokalizacja ich w obrębie struktur mózgowia, jak również kontakt z zaopatrującym naczyniem. Pozwała to na wyróżnienie dwóch rodzajów mineralizacji: nienaczyniowych i okołokapilarnych. Złogi nienaczyniowe w obrębie jądra zębatego mózdzku charakteryzują się znacznym udziałem soli cynku i magnezu, podczas gdy mineralizacje prekapilarne zawierają znaczne ilości soli glinu, a mniejsze żelaza i miedzi. Może to świadczyć o odmiennym mechanizmie tworzenia tych zwapnień rzekomych [7]. Histopatologicznie zespół ten charakteryzuje się obecnością symetrycznych niemiążdżycowych struktur zbudowanych ze związków wapnia, żelaza, krzemu i innych pierwiastków, osadzonych w kompleksie białkowo-polisacharydowym, zlokalizowanych w obrębie prążkowie, gałki bladej, jądra zębatego, zwojów podstawy oraz białej i szarej istoty mózgu i mózdzku [20]. Dane z piśmiennictwa wskazują jednakże, że stwierdzone zmiany są najczęściej niedużych rozmiarów i ograniczają się zwykle do gałki bladej [32].

Etiologia choroby jest wciąż nieznana, opisano przypadki dziedziczenia choroby w sposób zarówno autosomalny dominujący, jak i autosomalny recesywny. W większości przypadków nie wykazuje się jednak tła genetycznego. Choroba cechuje się powolnym, ale postępującym przebiegiem. Początek objawów przypada zwykle na okres między czwartą a szóstą dekadą życia. Opisywano jednak przypadki zespołu Fahra u dzieci i młodych dorosłych [17]. Jak się wydaje charakter objawów klinicznych choroby zależy od wieku jej wystąpienia, co pozwala na wyróżnienie trzech postaci tego zespołu:

-
- postać wczesnodziecięca – objawiająca się zahamowaniem rozwoju umysłowego i wczesną śmiertelnością [3],
 - postać z wczesnym początkiem (ok. 30 roku życia) – której towarzyszą różnorodne objawy psychiatryczne,
 - postać z późnym początkiem (ok. 50 rok u życia) – przebiegająca w postaci postępującego otępienia i narastających zaburzeń ruchowych [9, 11, 16, 22].
-

Najbardziej typowymi objawami stwierdzanymi u pacjentów w najstarszej grupie wiekowej są: parkinsonizm, płasawica, dystonia, ataksja oraz objawy pozapiramidowe. U części pacjentów może rozwinąć się obraz zaburzeń piramidowych, napadów padaczkowych i upośledzenia umysłowego [4, 34]. Symptomatologia psychiatryczna obejmuje zazwyczaj psychozy podobne do schizofrenii [9] oraz depresje [29].

Powszechnie przyjęty podział wg Billarda [6] obejmuje cztery grupy objawów klinicznych występujących u dzieci z zespołem Fahra:

-
1. dziedziczną prawdopodobnie autosomalnie recesywnie ciężką encefalopatię z karłowatością, małogłowieiem oraz zanikiem nerwów wzrokowych i zmianami zanikowymi w siatkówce,
 2. encefalopatię o stacjonarnym przebiegu choroby, bez obecności rozwojowych zaburzeń wzroku,
 3. encefalopatię o nawrotowym przebiegu choroby z małogłowieiem i przetrwałymi zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym,
 4. dziedziczną autosomalnie dominująco postać, która może przebiegać bezobjawowo lub z różnymi objawami klinicznymi.
-

U podłoża zwapnień rzekomych, stwierdzanych w obustronnym zwapnieniu jąder podstawy, leżą zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z praktycznego punk-

tu widzenia stosunkowo często stwierdza się występowanie mineralizacji w obrębie o.u.n. w następstwie niedoczynności przytarczyc. Częstość współwystępowania zaburzeń gospodarki wapniowej ze śródmózgowymi zwapnieniami oceniano na 70–80% [15, 27], obecnie sugeruje się, że są one znacznie rzadsze [13]. Badania przeprowadzone przez Kulczyckiego i wsp. [17] wyróżniły u osób ze zwapnieniami jąder podstawy trzy typy biochemicznych zaburzeń homeostazy wapniowo-fosforanowej:

1. prawdziwa niedoczynność przytarczyc (niskie stężenie wapnia i wysoki poziom fosforanów w surowicy, wzrost wydalania cAMP i fosforanów w moczu po pobudzeniu PTH),
2. rzekoma niedoczynność przytarczyc (niskie stężenie wapnia i wysokie fosforanów – brak wzrostu wydalania cAMP i fosforanów w moczu po stymulacji parathormonem),
3. zespół zwapnień, przebiegający z prawidłowym stężeniem wapnia i fosforanów w surowicy, znacznym zwiększeniem wydalania cAMP pod wpływem parathormonu i stosunkowo niskim efektem fosfaturyicznym parathormonu.

Nowe światło na patogenezę zwapnień wewnątrzczaszkowych rzuciły badania Promickej i wsp. [26]. Według ustaleń tych autorów, u części osób z zespołem Fahra może występować obniżenie efektu fosfaturyicznego po parathormonie, przy prawidłowym zwiększeniu wydalania cAMP w moczu po stymulacji parathormonem. Ustalono, że zastosowanie leków beta-adrenolitycznych normalizuje fosfaturię, co przemawia za defektem receptora adrenergicznego i jego wpływie na receptor dla parathormonu.

W chwili obecnej, wydaje się jednak, że coraz większego znaczenia zaczyna nabierać teoria naczyniowa, wykazująca ścisły związek zwapnień z zaburzeniami przepływu mózgowego. Taka zależność daje się wykazać aż

u 1/3 pacjentów [5, 30]. W tej grupie pacjentów stwierdza się występowanie zaburzeń krążenia mózgowego pod postacią przejściowych ataków niedokrwiennych lub pełnych udarów niedokrwiennych. Odkładanie złogów dotyczy przede wszystkim naczyń zarówno istoty szarej jak i białej, ale może być również zlokalizowane pozanaczyniowo [19]. Takie umiejscowienie zwapnień, sugerować może nieprawidłową funkcję komórek przydanki naczyń, predysponującą do wytrącania się związków wapnia oraz uszkodzenia bariery krew-mózg. Badania z użyciem scyntygrafii przepływowej mózgu przyniosły dowody na osłabienie przepływu naczyniowego w miejscach kalcyfikacji, co stanowi poważny argument na rzecz etiologii naczyniowej [31]. Innym zaburzeniem biochemicznym stwierdzanym w zespole Fahra jest wzrost aktywności fosfatazy zasadowej w jądrach podstawy mózgu, przy prawidłowej jej aktywności w surowicy krwi. Zmiany aktywności tego enzymu odpowiedzialnego za rozkład estrów fosforanowo-wapniowych, mogą sprzyjać wytrącaniu się nierozpuszczalnych soli wapniowo-fosforanowych w tkance nerwowej [15].

Liczne doniesienia zwracają uwagę na rolę czynnika zapalnego, np. przebyte zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, czy mózgu [6, 23, 24]. Opisano również współistnienie objawów zespołu Fahra z procesami nowotworowymi o.u.n. – gwiaździakiem [1] oraz zwojakiem szyszynki [29]. Nishiyama [25] upatruje związku występowania monoklonalnej gammapatii z rozwojem kalcyfikacji w obrębie o.u.n.

Pośród wielu domniemyanych mechanizmów wystąpienia pseudozwapnień w przebiegu obustronnych zwapnień jąder podkorowych, duże zainteresowanie budzi rola homokarnozyny. Homokarnozyna (gamma-aminobutyryl-L-histydyna), jest specyficznym dipeptydem występującym w obrębie o.u.n., gdzie spełnia rolę miejscowego czynnika antyoksydacyjnego [12]. Uważa się, że jednym z zadań homokarnozyny może być hamowanie rozwoju zwapnień rzekomych

w obrębie struktur podkorowych [8, 15]. Cechą charakterystyczną objawów zespołu parkinsonowskiego często współistniejącego z tymi zwapnieniami jest wybitna oporność na stosowane leczenie lewodopą. Uważa się, że tego rodzaju zaburzenia zależą w większym stopniu od postsynaptycznej niewrażliwości struktur prążkowania, niż uszkodzenia presynaptycznych obszarów w pierwotnym parkinsonizmie [14].

Przedstawione dane z pewnością nie wyczerpują wszystkich sytuacji klinicznych doprowadzających do powstania zwapnień wewnątrzczaszkowych. Należy przy tym pamiętać, że same zwapnienia wewnątrzczaszkowe są dość powszechnym zjawiskiem w praktyce klinicznej. Występować mogą m.in. jako zwapnienia fizjologiczne w szyszynce i spłotach naczyńiówkowych. Częstym zjawiskiem jest również odkładanie się soli wapnia w ścianach naczyń i przestrzeniach pozanaczyniowych [21]. Mogą być również jednym z objawów licznych chorób: toksoplazmozy, cytomegalii, torulozy, wągrycy, kiły, gruźlicy, stwardnienia guzowatego i wielu innych [21, 35]. Należy przy tym pamiętać, że tylko u kilkunastu procent chorych występują objawy kliniczne [28], a spośród nich tylko u niewielkiej części występują objawy pozapiramidowe. W przeważającej części przypadków wykrycie zwapnień wewnątrzczaszkowych jest przypadkowym znaleziskiem nie posiadającym żadnych implikacji klinicznych, a częstość stawiania takich rozpoznań zwiększa się będzie wraz z zwiększeniem dostępności tomografii komputerowej. Istotną trudność w różnicowaniu tych zwapnień ze złoгами stwierdzanymi w zespole Fahra stanowi brak precyzyjnych kryteriów, umożliwiających precyzyjną diagnostykę różnicową. Obecnie przyjmuje się, że dla celów diagnostycznych istotne jest wykrycie ognisk zwapnień o powierzchni większej niż 800 mm² i to bez względu na ich liczebność [2]. Dla celów praktycznych wydaje się również, że największe znaczenie ma różnicowanie pełnoobjawowych przypadków zespołu Fahra ze zwapnieniami w przebiegu zmian organicznych w ob-

rzebie o.u.n. oraz wykrycie przypadków zaburzeń gospodarki wapniowej ustroju, przede wszystkim niedoczynności przytarczyc.

PIŚMIENNICTWO

1. Ang L.C., Rozdilsky B., Alport E.C., Tchang S.: Fahr's disease associated with astrocytic proliferation and astrocytoma. *Surg. Neurol.* 1993, 39, 365–369.
2. Awrachami E., Cohn D.F., Feibel M., Tadmor R.: MRI demonstration and CT correlation of the brain in patients with idiopathic intracerebral calcification. *J. Neurol.* 1994, 241, 381–384.
3. Babbitt D.P., Tang T., Dobbs J.: Idiopathic familial cerebrovascular ferrocalfinosis (Fahr disease) and review of differential diagnosis of intracranial calcification in children. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nuc. Med.* 1969, 105, 352–358.
4. Bamberger H.: Beobachtungen und Bemerkungen über Hirnkrankheiten. *Verhandl. Phy. Med. Gessellock in Würzburg* 1885, 6, 325–327.
5. Bartecki B.F., Kamieniowski J.: Zwalniające niedokrwienie ogniskowe w przypadkach choroby Fahra. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1979, 4, 443–447.
6. Billard C.: Encephalopathy with calcifications of the basal ganglia in children. A reappraisal of Fahr syndrome with respect to 14 new cases. *Neuropediatrics* 1989, 20, 12–15.
7. Bouras C., Giannakopoulos P., Good P.F., Hsu A., Hof P.R., Perl D.P.: A laser microprobe mass analysis of trace elements in brain mineralisations and capillaries in Fahr's disease. *Acta Neuropathol.* 1996, 92, 351–357.
8. Bruyn G.W., Bots G.Y.H., Staal H.: Familial bilateral vascular calcification in the central nervous system. *Psychiatr. Neurol. Neurochir.* 1964, 67, 342–376.
9. Cummings J.L., Gosendfeld L.F., Houlihan J.P.: Neuropsychiatric disturbances associated with idiopathic calcification of the basal ganglia. *Biol. Psychiatry* 1983, 18, 591–601.
10. Fahr T.: Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. *Zentralbl. Allg. Pathol.* 1930, 50, 129–133.
11. Francis A.F.: Familial basal ganglia calcification and schizophreniform psychosis. *Br. J. Psychiatry* 1979, 13, 360.
12. Kaiserman D., Lergler D., Amorosi E.D.: CAT – scan in hypoparathyroidis. *Ann. Neurol.* 1977, 2, 249–250.

13. Kazis A.D.: Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. *Acta Neurol. Scand.* 1985, 71, 206–211.
14. Klawians H.L., Lupton M., Simon L.: Calcification of the basal ganglia as a cause of levodopa-resistant parkinsonism. *Neurology* 1976, 22, 221–225.
15. Koller W.C., Cochran J.W., Klawians H.L.: Calcification of the basal ganglia. Computerized tomography and clinical correlation. *Neurology* 1979, 29, 328–333.
16. König P., Haller R.: Initial psychopathological alteration in Fahr's syndrome; a preliminary report. *Biol. Psychiatry* 1982, 17, 449–453.
17. Kulczycki J., Pronicka E., Rowińska E., Kuran W., Radelicka H.: Udział przytarczyc w patogenezie zwapnień śródmózgowiowych. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1987, 2, 112–118.
18. Kuran W., Kozik M., Kulczycki J.: Analiza laserowa złogów rzekomowapniowych w zespole Fahra. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1981, 4, 397–401.
19. Löwenthal A., Bruyn G.: Calcification of Striopallidodentate system. W: *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam 1968.
20. Manyam B.V., Bhatt M.H., Moore W.D., Devleschoward A.B., Anderson D.R., Calne D.B.: Bilateral Striopallidodentate Calcinosi: Cerebrospinal Fluid, Imaging and Electrophysiological Studies. *Ann. Neurol.* 1992, 31, 4, 379–384.
21. Mossakowski (red.): *Podstawy neuropatologii*. PZWL, Warszawa 1981.
22. Munir K.: The treatment of psychotic symptoms in Fahr's disease with lithium carbonate. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986, 1, 35–38.
23. Neumann M.A.: Iron and calcium dysmetabolism in the brain. *Neuropathol. Exp. Neurol.* 1963, 22, 148–163.
24. New P.F.J., Scott W.R., Schnur J.A.: Computerized axial tomography with EMI-scanner. *Radiology* 1974, 110, 109–123.
25. Nishiyama K.: A case of idiopathic, symmetrical naoarteriosclerotic intracerebral calcification (Fahr's disease) associated with M-proteinemia, followed by multiple myeloma. *Rinsho-Shihkeigaku* 1991, 31, 781–789.
26. Pronicka E., Kulczycki J., Rowińska E., Kuran W.: Abolished phosphaturic response to parathormone in adult patients with Fahr's disease and its restoration after propranolol administration. *J. Neurol.* 1988, 235, 185–187.
27. Puvamendram K., Low C.H., Boey H.K., Tan K.P.: Basal ganglia calcification on computer tomographic scan. *Acta Neurol. Scand.* 1982, 66, 309–315.
28. Rossi M., Morena M., Zanardi M.: Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two cases and review of the literature. *Recenti Prog. Med.* 1993, 84, 192–198.
29. Toroto K., Chiba Y., Ohtani T., Abe H., Yagishita S.: Pineal ganglioma in a patient with familial basal ganglia calcification and elevated serum alpha-fetoprotein; case report. *Neurosurgery* 1993, 33, 506–511.
30. Tutaj A., Dobrowolska E.: Dwa przypadki choroby Fahra. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1986, 6, 582–584.
31. Uygur G.A., Lin Y., Hellman R.S., Tikofsky R.S.: Evaluation of regional cerebral blood flow in massive intracerebral calcification. *J. Nucl. Med.* 1995, 36, 610–612.
32. Vakaet A., Rubens C., de Reuck T., Vander Eecken H.: Intracranial bilateral symmetrical calcifications on CT scanning. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1985, 87, 103–111.
33. Virchow R.: Kark-Metastasen. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 1955, 8, 103–113.
34. Wertele J., Rybakowski J.: Przypadek choroby Fahra u pacjentki z objawami depresji endogennej. *Psychiatr. Pol.* 1988, 4, 341–343.
35. Ziąber J., Zientarski B., Bogusławska-Staniaszczyk R.: Zwapnienia jąder podstawy i mózdzku. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1993, 27, 721–728.

Adres: Dr Przemysław Kotyla, IV Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Śl.AM, ul. Edukacji 102, 43-100 Tychy