

УДК 616.447-0086-06

**Симметричный билатеральный
интрацеребральный кальциноз (болезнь Фара)**

Ковалева Яна Борисовна
*МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО»,
Краснодар, Россия*

Антипова Людмила Николаевна, к.м.н.
*МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО»,
Краснодар, Россия*

Проخورова Елена Сергеевна, к.м.н.
*ГУЗ Краевая клиническая больница №1 им.
профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Россия*

В статье представлены два собственных наблюдения диагностированной симметричной кальцификации базальных ганглиев. В одном случае кальцификация была ассоциирована с вторичным гипопаратиреозом, во втором – с опухолью задней черепной ямки. Приведен литературный обзор, включающий клиническое сопровождение редкого нейровизуализационного феномена, известного как болезнь Фара. Пр продемонстрирован клинический полиморфизм симметричной церебральной кальцификации. Показана значимость различных патогенетических факторов с точки зрения современной нейронауки в развитии заболевания.
Ключевые слова: БОЛЕЗНЬ ФАРА, КАЛЬЦИФИКАЦИЯ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ, КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН, МР-ТРАКТОГРАФИЯ

UDC 616.447-0086-06

**Symmetrical bilateral intracerebral calcification
(fahr's disease)**

Kovaleva Yana Borisovna
City Hospital Nr. 2, Krasnodar, Russia

Antipova Liudmila Nikolaevna
City Hospital Nr. 2, Krasnodar, Russia

Prokhorova Elena Sergeevna
*GUZ Regional Clinic hospital of prof. S.V.
Otchapovskii, Krasnodar, Russia*

The article presented two own observations of the diagnosed symmetrical calcification of the basal ganglia. In first case, calcification is associated with secondary hypoparathyroidism, in the second case - with posterior cranial fossa tumor. The literature review included clinic treatment of rare neuroimaging phenomenon known as Fahr's disease. Clinical polymorphism of the symmetrical cerebral calcification was demonstrated. The importance of different pathogenic factors in disease development from the modern neuroscience point of view is shown

Keywords: FAHR'S DISEASE, BASAL GANGLIONS INTRACEREBRAL CALCIFICATION, ELECTROLYTE METABOLISM, MRI-TRACTOGRAPHY

Симметричная кальцификация структур головного мозга (СКГМ) достаточно редкий феномен. В настоящее время имеется много синонимов названия этого заболевания: идиопатическая кальцификация базальных ганглиев, неатеросклеротическая идиопатическая церебральная кальцификация взрослых, церебральная симметричная кальцификация, цереброваскулярный феррокальциноз, болезнь Фара (БФ), синдром Фара, идиопатическая неатеросклеротическая цереброваскулярная кальцификация, аутосомно-доминантный стриопаллидодентатный кальциноз взрослых, билатеральный стриопаллидодентатный кальциноз [11]. Первая публикация 1855 года гистологически подтвержденного случая симметричного обызвествления базальных структур головного мозга принадлежит Р.Н. Vamberger [7]. В 1930 Th. Fahr описал несколько семей с неатеросклеротическим симметричным обызвествлением базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка. Редкое нейродегенеративное заболевание головного мозга получило название болезни Фара.

Патогистологически кальций определяется экстрацеллюлярно и экстраваскулярно, преимущественно вокруг мелких сосудов (артериол, капилляров, реже - вен). По ходу сосудов в прилежащей мозговой ткани также обнаруживаются мелкие обособленные конгломераты кальция [1,3,4]. А. Guseo и соавт. показал, что кальцинаты состоят из тонких нитей размером 140-400 мкм [4].



Рис. 1 Симметричная кальцификация базальных ганглиев. Мужчина, 70 лет, болезнь Паркинсона, тардивная дискинезия, дисфазия а) КТ-скан - билатеральное симметричное отложение кальция в базальных ганглиях, б) патогистологический препарат – отложение кальция в интрацеребральных сосудах мелкого калибра (x4), в)секционный макропрепарат – билатеральная кальцификация зубчатых ядер мозжечка. (Цитируется по Elshimali Y. I., 2005г [17])

В образцах тканей выявляются также следы мукополисахаридов, алюминия, мышьяка, кобальта, меди, молибдена, железа, свинца, марганца, фосфора, серебра и цинка. Там же выявляется скопление магния, цинка, алюминия, железа. В данном контексте цитируем нейровизуализационную картину (рис.1а), патоморфологические препараты: патогистологический препарат, демонстрирующий эндovasкулярную кальцификацию сосудов мелкого калибра (рис.1, б) и макропрепарат мозжечка с массивной билатеральной кальцификацией зубчатых ядер мозжечка (рис.1, в), опубликованные Elshimali Y. I. (2005г) [17].

Современными исследованиями подтверждается снижение перфузии мозговых структур в зонах кальцификации мозга. Спектроскопия головного мозга с маркером ^{99m}Tc - hexamethyl-propylenamine (^{99m}Tc НМРАО) у пациента с кальцификацией ядер таламуса, белого вещества большого мозга и мозжечка продемонстрировала снижение перфузии ткани в зонах кальцификации [26], что, по мнению авторов, может определять появление когнитивных и двигательных нарушений.

Аналогичные данные получены и другими учёными [24], верифицировавшими снижение перфузии ткани в области обызвествленных базальных ганглиев и усиление в латеральных отделах теменных долей у пациента с гипомоторным синдромом и шизоаффективным расстройством.

Кальцификация структур головного мозга встречается достаточно редко, несмотря на то, что доступность нейровизуализационных методов диагностики существенно повысила выявляемость данной патологии. Тем не менее, каждый случай кальциноза базальных ганглиев описывается как редкое заболевание. Отсутствие статистических данных о распространенности болезни Фара связано с невозможностью экстраполировать данные статистики отдельной страны с хорошо организованным сбором информации на всю популяцию [26]. Считается, что прижизненно БФ диагностируется только в 1-2% случаев. По литературным данным клиническая манифестация заболевания чаще приходится на возраст 30-60 лет, в то же время описаны случаи заболевания в подростковом возрасте [16]. По данным Н. Goldscheider и соавт.[15] из 8000 больных, которым по разным поводам проводилась рентгеновская компьютерная томография (РКТ) головного мозга, у 19 обнаружили кальцификацию базальных ганглиев, и только у 6 из них имелись клинические симптомы БФ. Как еще более редкий феномен массивной симметричной кальцификации структур головного мозга приводит В.В Пономарев: из 45000 КТ-исследований, проведенных в течение 15 лет, кальцификация базальных структур выявлена у 22 пациентов(0,04%). Клиническая симптоматика определена только в 2-х случаях [4].

В нашей практике имеются два случая симметричной интрацеребральной кальцификации структур головного мозга (СКГМ). Оба случая диагностированы у женщин. Пациентка Б., 62 лет с вторичным

гипотиреозом после удаления узлового зоба в возрасте 18 и 20 лет с клинической картиной тетанических судорог мышц конечностей и гипокальциемией (уровень кальция 1,73 ммоль/л, референсный интервал 2,1-2,55 ммоль/л), повышением фосфора (1,46 ммоль/л, референсный интервал 0,87-1,45 ммоль/л), паратиреоидный гормон (ПТГ) 79 нг/мл (референсный интервал 12,0-72,0). Результаты РКТ-исследования выявили симметричную кальцификацию базальных ганглиев и ядер мозжечка (представлены на рис.2). Этот случай интересен еще тем, что нативно контрастирована верхняя мозжечковая артерия, в литературе имеются сведения о кальцификации сосудов малого калибра.

У второй пациентки Д., 56 лет в клинической картине имеет место латерализованный мозжечково-атактический синдромом после удаления менинготелиоматозной менингиомы задней черепной ямки (ЗЧЯ). Электролитных нарушений не выявлено. Пациентка наблюдается в течение 5 лет, выполненная в динамике КТ-головного мозга в послеоперационном периоде динамики усиления кальцификации структур не определила, что свидетельствует о медленно протекающем процессе. Кроме того, присоединения неврологической симптоматики за период наблюдения также не выявлено. РКТ-сканы, выполненные в динамике, представлены на рис.3.

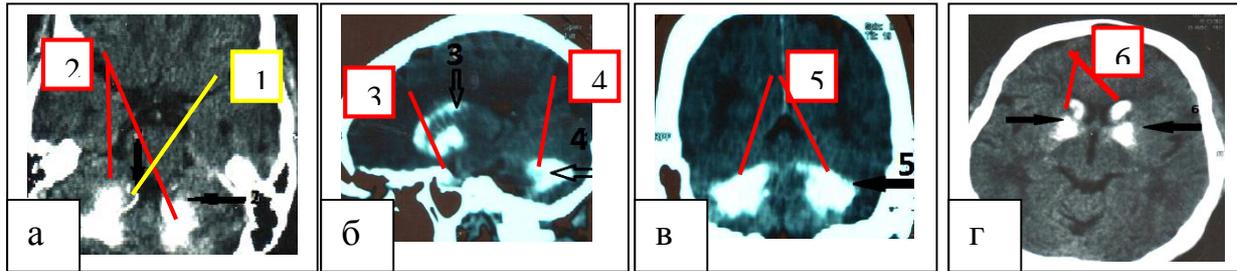


Рис.2. Пациентка Б., 62 лет КТ-сканы - симметричная кальцификация структур головного мозга: а) симметричное обызвествление в области ядер мозжечка(2) и ветвей верхней мозжечковой артерии (1); б) обызвествление области таламуса(3) и ядер мозжечка(4); в) симметричное обызвествление в области ядер мозжечка(5); г) симметричная кальцификация в области хвостатого ядра и в ядрах таламуса (6).

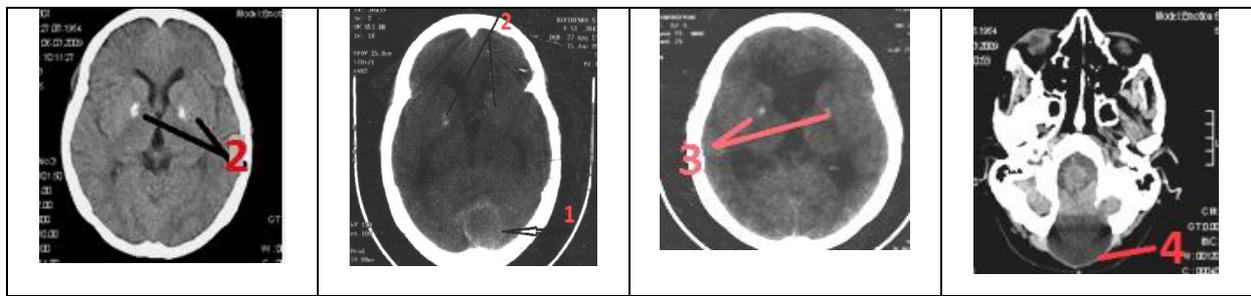


Рис.3.-Пациентка Д., 56 лет. КТ-сканы головного мозга - симметричная кальцификация базальных ганглиев. 1-2: дооперационные КТ-граммы(2006 г): опухоль задней черепной ямки(1) и кальцификация в области базальных ганглиев(2) 2-3: послеоперационные КТ-граммы: симметричная кальцификация базальных ганглиев(3), кистозно-атрофические изменения в области оперативного вмешательства в области задней черепной ямки(4)

ОБСУЖДЕНИЕ. В литературе в основном описываются единичные случаи кальцификации базальных ганглиев. Представляют интерес описываемые семейные случаи, или случаи диагностики массивной кальцификации структур мозга в детском возрасте. В большинстве случаев БФ протекает бессимптомно. Нейровизуализационный признак описывается различными специалистами в контексте профильного клинического синдрома. Таким образом, складывается полиморфная клиническая картина, имеющая морфологическую общность – симметричную кальцификацию структур головного мозга. Наиболее часто описывают экстрапирамидные и психические нарушения, эпилептические

припадки [22]. Достаточно часто БФ сопровождается позитивными дизэлектролитными сенсомоторными симптомами, такими как тетанические судороги, симптомы Хвостека и Труссо, боли в дистальных отделах конечностей [4, 22, 23].

Кальциноз базальных ганглиев может сопутствовать множеству болезней, ассоциированных или нет с нарушением обмена кальция, фосфора и тиреотропного (ТТГ) и паратиреоидного гормонов (ПТГ) [1,2,6]. Далеко не полный спектр клинических проявлений и визуализированные зоны кальцификации представлены в таблице №1, что отражает неспецифичность феномена кальцификации и отсутствие четкой корреляции клинического синдрома и области поражения, визуализируемой при РКТ/магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Таблица 1 - Клинико-нейровизуализационная характеристика пациентов с симметричным кальцинозом головного мозга.

Автор публикации	n	возраст / пол	Локализация обызвествления	Симптоматика (диагноз)
Shouyama M. et al 2005 [24]	1	32/ж	Базальные ганглии и таламус	Шизоаффективный психоз
Cartierl et al., 2002 [8]	3	55-56-58/ж (сестры)	Мозжечок, таламус, лентиккулярные ядра, полуовальные центры	Субкортикальная деменция
Riley G., et all., 2008 [21]	1	66/ж	Базальные ганглии, мозжечок	Снижение слуха, тиннитус
Castello E., et all., 1997 [9]	1	51/м	Базальные ганглии	Отоневрологический синдром: вертиго, нарушение равновесия
Faria A V, Pereira I C., Nanni L., 2004 [13]	6	68/ж	Лентиккулярное, хвостатое, субкортикальное белое вещество	Sheehan's syndrome: вторичный пангипопитуитаризм, гипогликемические кризы
		23/ж	Лентиккулярное, хвостатое, субкортикальное белое вещество	Первичный гипопаратиреоидизм, парциальные моторные припадки с вторичной генерализацией
		65/ж	Семиовальные центры,	Головная боль,

			бледные шары, зубчатые ядра	генерализованные припадки
		28/м	Лентикулярное, хвостатое, субкортикальное белое вещество, зубчатые ядра, таламус	Фасцикуляции
		5/ж	Лентикулярное, хвостатое, субкортикальное белое вещество	Герпетическая инфекция, агрессивное поведение, слабость
		7/м	Лентикулярное, хвостатое, субкортикальное белое вещество	Герпетическая инфекция, глобальная мышечная гипотония без проявлений хореоатетоза
Isolan G R, Cabral L S et al., 2010 [12]	1	9/м	Базальные ганглии	Генерализованные тонико-клонические припадки, нарушение равновесия
Mishra B et al., 2009 [29]	1	30/ж	Бледные шары, лентикулярные ядра	Шизофрения, Cargras syndrome
Mamdani N, Repp A L., Seyoum B Berhanu, P, 2007 [19]	1	37/ж	Базальные ганглии, зубчатые ядра, семиовальные центры .	Гипопаратиреозидизм, гипокальцемиа, гиперфосфатемия, интрацеребральное кровоизлияние
de Albuquerque Cavalcanti-Mendes G с соавт., 2009 [5]	1	51/м	Базальные ганглии, мозжечок, темпоральное и фронтальное перивентрикулярное белое вещество, семиовальные центры.	Депрессия

Спорадические случаи обызвествлений мозговых структур обнаруживают у больных гипопаратиреозом, у детей с болезнью Дауна, лейкоэнцефалитами различного генеза (нейросифилис, нейроцистециркоз, токсоплазмоз, нейроборрелиоз, бруцеллез, ВИЧ, инфицирование вирусом Эпштейна-Бара) [13,14], митохондриальной нейромиопатии (синдром Кернса-Сейра, Пирсона) [6], при туберкулёзном поражении, после проведения лучевой терапии, в случаях свинцовой и кобальтовой интоксикаций, гипервитаминоза D, при некоторой сосудистой патологии мозга (артериовенозные мальформации), нейроонкологии [13]. Однако

кальцификация мозговых структур при этих заболеваниях не является симметричной.

Установлен генетический механизм нарушения кальциевого обмена, ассоциируемый с локусом хромосомы 14q, передача осуществляется как аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным путем [6]. Vaba Y, Broderick DF с соавт. в обзорно-аналитической статье представили клинические, радиологические и молекулярно-генетические аспекты заболеваний с семейно-наследственным симметричным кальцинозом головного мозга, где имеющаяся кальцификация является постоянным признаком [6]. В их комментарии также отмечается, что кальциноз головного мозга может быть сопутствующим фактором при ряде других заболеваний. Интересным представляется то, что локусы, вовлеченные при несистемном семейно-наследственном СКГМ, сходны с таковыми при семейно-наследственных случаях СКГМ без нарушений обмена кальция, фосфора и ПТГ. Еще раз подчеркивается, что далеко не всегда при СКГМ имеются экстрапирамидные расстройства. До конца не изучен вопрос о значимости нарушений кальций-фосфорного обмена, т.к. в значительной части случаев отсутствуют нарушения электролитного обмена [6]. Среди возможных механизмов упоминают хронический респираторный алкалоз, приводящий к электролитным нарушениям.

Патофизиологический механизм психопатологических и неврологических клинических синдромов при СКГМ в настоящее время связывают с дезорганизацией фронто-стриарных проводящих путей на уровне обызвествлённых базальных ганглиев. Эта гипотеза имеет подтверждение данными позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и МР-спектроскопии, которые выявляют замедление метаболизма глюкозы в области базальных ганглиев и фронтальной коры [12], регистрируемые замедление церебрального кровотока и уменьшение перфузии совпадают с отложениями кальция [10,15,12]. D.S Weisman [27] продемонстрировал

результаты аутопсии пациента с болезнью Фара, проявлявшейся моторным дефицитом: в дополнение к типичной кальцификации выявлено обызвествление кортико-спинальных трактов. С целью визуализации проводящих путей головного мозга одной из пациенток (Д., 56 лет) со стабильной нейровизуализационной РКТ-картиной кальциноза базальных ганглиев была выполнена МР-трактография. Она перенесла операцию по поводу опухоли задней черепной ямки и имела клинический мозжечково-пирамидный синдром. (Рис. 4). На полученных трактограммах обызвествления проводящих путей и нарушения их целостности, значимых патологических изменений в режиме ПЭТ и МР - спектроскопии не выявлено (Рис. 4).

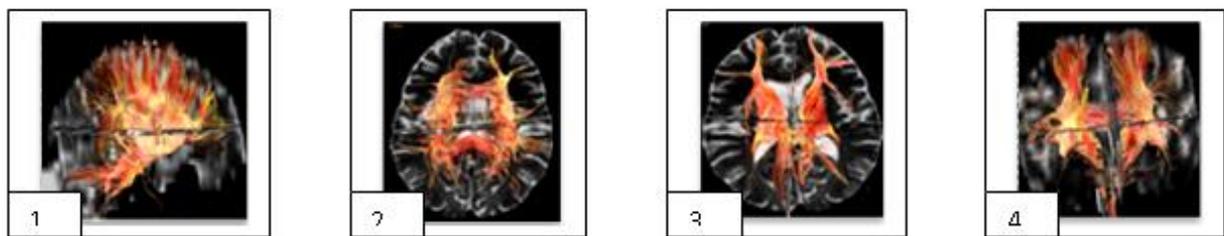


Рис. 4. Пациентка Д., 56 лет. 1-4 -МР-трактограммы: патологических изменений нет

Таким образом, симметричный билатеральный кальциноз базальных ганглиев (болезнь Фара), являясь доказанным нозонеспецифическим нейровизуализационным синдромом, ассоциирован со значительным количеством клинических проявлений. В то же время новый уровень нейровизуализации выявляет различные нейродинамические, морфоструктурные и метаболические аномалии, в ряде случаев объясняющие сопутствующее клиническое сопровождение. Представленные наши наблюдения интересны тем, что первый соответствует одному из классических вариантов синдрома Фара – кальциноз базальных ганглиев и гипокальцемия с клиникой переходящей

тетании. Вторым случаем интересен ассоциацией с опухолью в задней черепной ямке без других, кроме соответствующих поражению ЗЧЯ, неврологических проявлений, со стабильной КТ-картиной кальциноза во временном периоде наблюдения 5 лет, с сохранением структурности проводящих путей, что подтверждено МР-трактографией. Обе пациентки продолжают находиться под динамическим наблюдением. Как и любой другой случай СКГМ оба наших случая представляют интерес в плане наблюдения за течением заболевания, синдромальным окружением и нейровизуализационными изменениями.

Литература

1. *Величко М.А., Васильев В.В., Филиппов Ю.Л.* Синдром Фара при гипертонической болезни //Клиническая медицина. – 1993-2, С. 55-58.
2. Наследственный синдром кальциноза головного мозга. Референт: Толстова Н.В. Портал «Русский медицинский сервер»: <http://www.rusmedserv.com> [Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, Hutton ML, Wszolek ZK. Heredofamilial Brain Calcinosis Syndrome // http://genetics.rusmedserv.com/refer/article_97.html
3. *Петелин Л.С., Фокин М.А., Борзунова Т.А., Шаповалова М.В.* Синдром Фара // Журнал неврологии и психиатрии. – 1988-9. - С.65-67.
4. *Пономарев В.В., Науменко Д.В.* Болезнь Фара: клиническая картина и подходы к лечению //Журнал неврологии и психиатрии. – 2004-3. - С. 42-45.
5. *de Albuquerque Cavalcanti-Mendes G, de Carvalho G T C., Christo P P, Malloy-Diniz L F., de Sousa A A.* An unusual case of Fahr's disease// Arq Neuropsiquiatr 2009; 67(2-B):516-518
6. *Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, Hutton ML, Wszolek ZK.* Heredofamilial Brain Calcinosis Syndrome.// Портал «Русский медицинский сервер»: <http://www.rusmedserv.com>.
7. *Bamberger PH.* Beobachtungen und Bemerkungen bei Himkrankheiten. Verh Phys Med Gesellsch Wrzburg 1855;6:325-8.
8. *Cartier L, Passig C, Gormaz A, López J.* Neuropsychological and neurophysiological features of Fahr's disease// Rev Med Chil. 2002 Dec;130(12):1383-90.
9. *Castello E, Pallestrini EA* Otoneurological manifestations in Fahr's disease. A case report//Acta Otorhinolaryngol Ital. 1997 Dec;17(6):430-5
10. A Case of Fahr's Disease Presenting with Anxiety Disorder: Magnetic Resonance Spectroscopy Findings//The Internet Journal of Neurology, 2010 : Volume 12
11. Disease Information for Familial calcification (Fahr's syndrome) // <http://en.diagnosispro.com>
12. *Isolan G R, Cabral L S, de Castro Júnior C G, Antunes Á C, Schwartzmann G, Falchetta F S.* The Rare Association of Leukoencephalopathy, Cerebral Calcifications, and Cysts: Case Report // J Epilepsy Clin Neurophysiol 2010;16(3):115-117
13. *Faria A V, Pereira I C., Nanni L.* Computerized tomography finding in Fahr's syndrome //Arq Neuropsiquiatr 2004;62(3-B):789-792
14. *Filloux V, Marotte H, Miossec P.* Cerebral calcifications in an elderly lupus patient. //Annals of Rheumatic diseases. 2003;62:283–284
15. *Goldscheider H.G., Lischewski R., Claus D. et al.* Clinical, endocrinological, and computerized tomography scans for symmetrical calcification of the basal ganglia. Arch Psychiat Nervenkr 1980; 228: 1: 53—65.6.
16. *Gülsün M, Baykız A F, Kabataş S, Belli H.*//Fahr syndrome: Three cases presenting with psychiatric signs
17. *Elshimali Y. I.* The Value of Differential Diagnosis of Fahr's Disease by //The internet journal of Radiology, 2005: Vol 4, Number 1
18. *Malik R., Pandya V., Naik D.* Fahr Disease-A Rare Neurodegenerative Disorder//Journal Radiol Imag 2004 14:4:383-384
19. *Mamdani N, Repp A L., Seyoum B, Berhanu P.* Idiopathic Hypoparathyroidism Presenting With Severe Hypocalcemia and Asymptomatic Basal Ganglia Calcification Followed by Acute Intracerebral Bleed //J.Endocrine Practice, 2007; 5 (13) Sept:487-492
20. *Mishra B R, Mishra B N, Sinha V K.* Capgras Syndrome Associated With Fahr's Disease // J.Neuropsychiatry Clin Neurosci 2009; 21:354-355

21. *Riley G., Henderson R.* Fahr's Disease: A paradoxical appearance of calcification on MRI // <http://www.dcdmj.com/articles/2-2/44—46.pdf>
22. *Sogüt O. , Kaya H., Gökdemir Mt., Solduk L., Sayhan Mb/*A rare case of Fahr's disease presenting as epileptic seizure in the emergency department// *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*
23. *Stip E, Black N., Ekoe J.M, Mottron L.* Fahr's disease and Asperger's syndrome in a patient with primary hypoparathyroidism // *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. Practical neurology. 2000,68.
24. *Shouyama M, Kitabata, Y, Kaku T, Shinosaki K.* Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow in Fahr Disease with Schizophrenia-Like Psychosis: A Case Report// *American Journal of Neuroradiology*: 2005;26:2527-2529, Statistics by Country for Fahr's Syndrome // http://www.wrongdiagnosis.com/f/fahrs_syndrome/prevalence.htm
25. *Uygur G A, Yu Liu, Heilman R S., Tikofsky R , David Collier B.* Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow in Massive Intracerebral Calcifications// *J Nuc Mod*, 1995;36:610-612
26. *Weisman D.S., Ray Yaari, Lawrence A.Hanen,Leon J.*Th Density of the Brain, Decline of the Mind .An atypical Case of Fahr Disease//*Archives of Neurology*, 2007,vol.64