

原发性基底节钙化研究进展

赵迎春

【关键词】 基底神经节疾病； 钙质沉着症； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.007

原发性基底节钙化也称为特发性基底节钙化 (IBGC) 或 Fahr 病 (FD), 其病理改变主要表现为双侧基底节区钙化斑。1855 年, Bamberger 首先报告此病, 至 1930 年 Fahr 又作了进一步详细描述。家族性原发性基底节钙化 (FIBGC) 被视为原发性基底节钙化的一种特殊类型^[1]。苍白球和尾状核在 40 岁以后出现的钙化多为生理性改变, 无临床意义, 但若在 40 岁以前头部 X 线平片或 CT 扫描显示有明显钙化则为异常。

一、病因与发病机制

原发性基底节钙化的双侧对称性基底节区钙化斑可由许多原因造成。尽管已经进行了许多临床、病理及生化等方面的研究, 但其病因迄今仍未阐明, 目前认为可能与以下因素有关。(1) 遗传学因素: 原发性基底节钙化多呈散发性, 通常认为由常染色体隐性遗传致病。但 Oliveira 和 Lemos^[2] 报告了一无临床症状的澳大利亚家族性原发性基底节钙化家系, 其临床特征即为常染色体显性遗传。Geschwind 等^[3] 对一具有明显遗传倾向的大家系进行调查, 发现其发病年龄逐代提前, 对该家系中的 24 例患者进行微卫星 DNA 多态性标志物检测, 结果显示, 第 14 号染色体长臂上 D14S1014、D14S75、D14S306 位点具有明显连锁关系, 致病基因位于染色体 14q11~21, 包含了致病基因位点 14q11.2。但近年的研究则显示更多的家系并未连锁到该基因位点上, 提示其致病基因位点存在遗传异质性, 上述位点仅是该病部分基因位点, 且为非主要基因位点^[4]。对我国一常染色体显性遗传性原发性基底节钙化大家系进行全基因组连锁分析, 发现该家系染色体 8p21.1~q11.23 存在异常^[5]。在意大利提洛尔

人的一个多代遗传性原发性基底节钙化大家系的 56 个成员中 17 例患病, 全基因组连锁分析发现其染色体 2q37 为易感位点^[6-7], 提示遗传因素在该病的发生中起重要作用。部分患者还可伴发其他遗传性疾病, 例如假性甲状旁腺功能减退 II 型、难治性贫血等。(2) 血管因素: 由于钙化均发生在小动脉和毛细血管周围, 动脉粥样硬化时的玻璃样变可促使钙盐沉积, 局部钙质浓缩与血管渗透性改变有关, 且倾向于发生在终末动脉或供血边缘带区域, 这些区域容易发生脑的血氧供应不足。原发性基底节钙化可能是由于钙盐沉积严重时, 小血管阻塞使基底神经节缺血而产生相应的临床症状^[8]。(3) 代谢异常或炎性改变: 发生在脑内的缓慢、渐进性代谢或炎性改变可伴随产生钙化, 或铁和磷酸钙的代谢障碍在原发性基底节钙化的发病机制中发挥重要作用。某些家族性原发性基底节钙化患者存在明显的铁代谢障碍, 例如血清铁蛋白水平下降、铁及铁结合能力降低, 肝、脾、骨髓和脑组织活检可见铁沉积^[8]。部分患者呈现阵发性低钙血症, 可能与伴发的甲状旁腺功能减退有关^[2]。(4) 毒性物质刺激: 外源性毒性物质在原发性基底节钙化的发生中也可能起一定作用。外源性毒性物质激活脑内谷氨酸受体产生兴奋性神经毒性作用, 导致钙离子在某些脑区沉积。有研究显示, 将鹅膏蕈氨酸 (ibotenic acid) 注入大鼠基底节区, 3 周后即可在星形细胞中发现钙化斑沉积, 其主要成分为钙、磷, 有些细胞中还含有硫、铝、硅, 与原发性基底节钙化的病理改变十分相似^[9]。(5) 免疫学因素: 某些原发性基底节钙化患者年轻时即可伴发类风湿性关节炎, 实验室检查显示红细胞沉降率 (ESR) 明显加快, C-反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF) 和抗核抗体 (ANA) 水平亦同时升高, 但血清钙、磷、碱性磷酸酶和甲状旁腺激素水平正常, 部分患者脑组织活检时可见钙

作者单位: 201600 上海交通大学附属第一人民医院松江分院神经内科, Email: zycljpn@sohu.com

化斑周围有免疫炎性细胞浸润^[8-9]。

二、病理学表现

特征性病理改变是发生在双侧基底节区、丘脑、小脑齿状核及半卵圆中心皮质下基本对称的钙盐沉积,发生部位依次为苍白球、尾状核、壳核、丘脑、额顶叶、齿状核、小脑皮质、脑干中央部和侧脑室周围等。主要表现为病变区域广泛、对称性终末小动脉和静脉周围钙盐沉积,同时包括酸性黏多糖类物质及铁、铝、钾、磷、亚铅等盐类沉积,其化学组成及结构与骨和牙齿等组织的生理性钙化相似;钙化斑多位于血管外膜细胞胞质内,少数位于胶质细胞突触内。病变初始,钙化仅局限于小动脉中层和外膜,以及小血管周围,钙化小颗粒逐步融合,并由血管周围扩展至周围脑实质,脑组织活检可见神经元缺失和大量低分化的星形胶质细胞增生,但鲜有脱髓鞘改变且轴索保持完好;进展至晚期,部分脑实质可几乎完全钙化并被神经胶质所替代。电子显微镜下观察发现,矿物质沉积为有基膜包绕的不定形或水晶样物质,并可在神经元或胶质细胞胞质中看到钙盐颗粒^[9-10]。原发性基底节钙化患者常伴有痴呆,其病理改变不同于阿尔茨海默病(AD)及 Pick 病:(1)缺乏神经炎性斑[NP,又称老年斑(SP)]。(2)大脑新皮质存在大量神经原纤维缠结(NFTs)。(3)钙质沉积。(4)部分脑白质可见中至重度脱髓鞘改变及神经纤维增生。(5)Meynert 核可见轻至中度神经元缺失。

三、临床表现

原发性基底节钙化多为偶然发现,约占双侧基底节区钙化的 5%~7%,大多数患者在童年及青少年时期身体健康,虽然部分患者 30 岁以后或更年轻时头部 CT 检查已出现特征性钙化斑,但并无明显的神经系统异常,至中老年期病变典型者会逐渐出现神经精神及运动障碍^[11]。家族性患者发病年龄逐代提前,但进展缓慢、病程较长。该病无明显性别差异,表现为复杂多样的运动损害和行为症状的组合,同一家族中的不同成员之间发病年龄及临床症状各不相同,推测可能与脑内钙化侵犯的部位和程度有关。神经系统检查可以发现各种锥体外系症状的组合,例如各种运动障碍(扭转痉挛、舞蹈手足徐动、震颤、肌强直、肌张力障碍、共济失调等);部分患者主要表现为精神症状、认知损害和癫痫发作,如抑郁、躁狂、强迫行为、攻击性、易激惹、淡漠、谵妄、抽搐等^[1]。痴呆亦是该病最为突出的表现之

一,但不同于阿尔茨海默病及 Pick 病,为二者兼而有之。早期主要表现为智力减退,多呈隐匿性,随后出现记忆力、语言能力、时间及空间定向力的减退^[12]。此外,还可伴发一些少见疾病,诸如进行性核上性麻痹(PSP)、多发性骨髓瘤、假性甲状旁腺功能减退、原发性单克隆免疫球蛋白病(PMI)等。

四、影像学表现

脑组织广泛分布且较为对称的钙化斑(灶),为原发性基底节钙化的特征性影像学表现。头部 X 线平片虽可显示高密度钙化斑,但难以确定且易漏检细小钙化灶。而头部 CT 对基底节区钙化的检出率明显高于 X 线平片,能够清楚地显示钙化斑,是脑组织钙化斑定位及严重程度评价的首选检查方法。主要表现为:对称性基底节区钙化斑,有时亦可累及其他脑区如小脑齿状核或大脑皮质,钙化斑 > 800 mm² 是重要诊断标准;较为典型者可见尾状核头部钙化,呈“纺锤”状或“倒八”字形排列,豆状核为条片状钙化,呈“八”字形排列,尾状核头部与豆状核的钙化斑相连呈“小鸟对卧枝”状,丘脑内钙化呈“三角”形,侧脑室周围呈“火焰”状、“骨针”状钙化^[13]。MRI 对脑内钙化斑的敏感性低于 CT,但通过高分辨力和敏感性较强的加权成像同样可以清楚地显示颅内钙化斑,T₁WI 和 T₂WI 大多呈低信号,少数为高信号。^{99m}Tc-六甲基丙二胺胍(^{99m}Tc-HMPAO)灌注研究显示,双侧纹状体多巴胺转运体(DAT)结合率下降,双侧基底节区、顶叶后部皮质、左侧额极和额叶背外侧部脑血流量减少^[14]。而在 SPECT 扫描图像上则表现为双侧基底节区脑血流量较皮质明显降低,与病情严重程度一致,且 SPECT 异常早于 CT 和 MRI 等影像学表现^[15]。应用 PET 观察 1 例伴有精神症状的原发性基底节钙化患者脑组织糖代谢和双侧纹状体多巴胺转运体功能,结果表明,纹状体、额叶、顶叶和颞叶广泛糖代谢降低,双侧纹状体多巴胺转运体功能降低。由此认为,钙化在神经变性疾病的发病中起重要作用,脑血流灌注异常反映了基底节区与皮质之间的通路被阻断,与患者出现的认知损害和运动障碍症状相关^[16-17]。

五、诊断与鉴别诊断

1971 年, Moskowitz 等^[18]提出原发性基底节钙化的诊断标准:CT 或 X 线平片上出现对称性双侧基底节区钙化;无假性甲状旁腺功能减退的临床表现;血清钙、磷代谢水平于正常值范围;肾小管对甲状腺素反应正常;无感染、中毒及其他诱发因素;有

或无家族史。原发性基底节钙化应注意与以下疾病相鉴别:(1)甲状旁腺功能减退和假性甲状旁腺功能减退。此为基底节区钙化的常见原因。甲状旁腺功能减退患者实验室检查可显示血清钙显著降低,临床表现为手足搐搦乃至惊厥。假性甲状旁腺功能减退 II 型为临床少见的家族遗传性疾病,患者除有甲状旁腺功能减退的症状与体征外,尚伴有明显的骨骼发育异常。(2)结节性硬化。脑组织内呈结节状的钙化斑常位于脑室旁,痴呆症状十分明显,面部多有皮脂腺瘤。(3)感染因素。原发性基底节钙化还应与病毒性脑炎、脑囊虫病、布鲁菌病及弓形虫病相鉴别。75%的弓形虫病患者存在基底节区钙化,儿童时期的颅内感染亦可引起基底节区钙化。(4)代谢性疾病。如肝豆状核变性(HLD)、肾小管性酸中毒(RTA)、线粒体疾病等。

六、治疗

目前原发性基底节钙化尚无有效的治疗方法,主要是对症治疗。有运动障碍症状的患者可应用抗帕金森病药物和治疗舞蹈手足徐动症药物,但帕金森病症状对左旋多巴治疗反应极差;有精神症状者应谨慎使用抗精神病药物,因其可诱发锥体外系症状;抽搐者适当服用抗癫痫药物。亦有采用络合剂治疗的报道,但效果不明显^[12,16]。

参 考 文 献

- [1] Hoque MA, Siddiqui MR, Arafat Y, et al. Fahr's disease: a very rare cause of epilepsy. *Mymensingh Med J*, 2010, 19:127-129.
- [2] Oliveira JR, Lemos RR. Linkage studies in familial idiopathic basal ganglia calcification: separating the wheat from the chaff. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009, 150B:594-595.
- [3] Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet*, 1999, 65:764-772.
- [4] Volpato CB, De Grandi A, Buffone E, et al. Exclusion of linkage to chromosome 14q in a large South Tyrolean family with Idiopathic Basal Ganglia Calcification (IBGC). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, 147B:1319-1322.
- [5] Dai X, Gao Y, Xu Z, et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21.1 - q11.23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B:1305-1310.
- [6] Volpato CB, De Grandi A, Buffone E, et al. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. *J Mol Neurosci*, 2009, 39:346-353.
- [7] de Oliveira JR, de Lemos RR, de Oliveira MF. Updating genetic studies in familial idiopathic basal ganglia calcification. *South Med J*, 2009, 102:989.
- [8] Haqiwarra N, Ooboshi H, Ishibashi M, et al. Elevated cerebrospinal fluid lactated levels and the pathomechanism of calcification in Fahr's disease. *Eur J Neurol*, 2006, 13:539-543.
- [9] Wider C, Dickson DW, Schweitzer KJ, et al. Familial idiopathic basal ganglia calcification: a challenging clinical - pathological correlation. *J Neurol*, 2009, 256:839-842.
- [10] Preusser M, Kitzwoegerer M, Budka H, et al. Bilateral striopallidodentate calcification (Fahr's syndrome) and multiple system atrophy in a patient with longstanding hypoparathyroidism. *Neuropathology*, 2007, 27:453-456.
- [11] Titlic M, Tonkic A, Jukic I, et al. Cognitive impairment and epilepsy seizure caused by hypoparathyroidism. *Bratisl Lek Listy*, 2008, 109:79-81.
- [12] Konupeičková K, Masopust J, Valis M, et al. Dementia in a patient with Fahr's syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008, 29: 431-434.
- [13] Tedrus GM, Fonseca LC, Nogueira E Jr. Basal ganglia calcification on computed tomography: clinical characteristics in 25 patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006, 64:104-107.
- [14] Paschali A, Lakiotis V, Messinis L, et al. Dopamine transporter SPECT/CT and perfusion brain SPECT imaging in idiopathic basal ganglia calcinosis. *Clin Nucl Med*, 2009, 34:421-423.
- [15] Uygur GA, Liu Y, Hellman RS, et al. Evaluation of regional cerebral blood flow in massive intracerebral calcifications. *J Nucl Med*, 1995, 36:610-612.
- [16] Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11:73-80.
- [17] Saito T, Nakamura M, Shimizu T, et al. Neuroradiologic evidence of pre - synaptic and post - synaptic nigrostriatal dopaminergic dysfunction in idiopathic Basal Ganglia calcification: a case report. *J Neuroimaging*, 2010, 20:189-191.
- [18] Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia: a metabolic and genetic study. *N Engl J Med*, 1971, 285:72-77.

(收稿日期:2010-12-20)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(三)

磁性活化细胞分选系统

magnetic-activated cell sorting(MACS)

促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)

促甲状腺激素释放激素

thyrotropin-releasing hormone(TRH)

促肾上腺皮质激素释放因子

corticotropin-releasing factor(CRF)

促微管聚合蛋白

tubulin polymerization promoting protein(TPPP)

脆性 X 染色体相关震颤/共济失调综合征

fragile X tremor/ataxia syndrome(FXTAS)

单胺氧化酶-B monoamine oxidase B(MAO-B)

单侧皱眉肌注射 unilateral brow injection(UBI)