



## Psikoz Atağında Gelen Bir Down Sendromu ve Nadir Bir Komplikasyon: Bazal Ganglion Kalsifikasyonu-Retrospektif Bir Tarama

### Down syndrome in the psychosis and a rare complication: basal ganglion calsification-a retrospective screen

Beril Dilber<sup>1</sup>, Tülay Kamaşak<sup>1</sup>, Betül Diler Durgut<sup>1</sup>, Elif Acar Arslan<sup>1</sup>, Sevim Şahin<sup>1</sup>,  
Ali Cansu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

#### ÖZ

Down sendromu (DS), en sık karşılaşılan kromozom anomalisidir. Fenotipik özelliklerinin yanı sıra birçok organ sistemlerini etkilemektedir. Mental motor gerilik, hipotiroidi, konjenital kalp hastalıkları, işitme ve görme sorunları, epilepsi ve kas-iskelet sistemi ile ilgili problemler nedeniyle ile de takibi gerekebilir. Mental retardasyon DS'a sıklıkla eşlik ettiği için çoğunlukla nöroloji polikliniklerinde takip edilir. Kimi zaman gelişen ek nörolojik problemler nedeniyle kranial görüntüleme gerekmektedir. Bazal ganglion kalsifikasyonu %0.3-0.6 oranında görülen nadir bir komplikasyondur. Down sendromuna daha sık eşlik ettiği bilinmektedir. Bu konuda erişkinlerde bildirilen vakaların aksine çocukluk yaş grubunda az sayıda DS ve bazal ganglion kalsifikasyon (BGK) birlikteliği raporlanmıştır. Bir komplikasyon olarak karşılaştığımız bu kalsifikasyonun DS'li çocuklarda erken yaşlanma ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Down sendromu ve davranış problemleri nedeni ile takip edilmekte olan hastanın kranial MR'ında BGK tespit edildi. Çocukluk çağında nadir görülmesi nedeni ile bahsedilmeye değer bulundu. Ayrıca kliniğimizde takip edilen DS'lu hastalarda BGK sıklığının tespit edilmesi amaçlandı. Bu amaçla, Pediatrik Nöroloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan tüm DS'lu hastalar geriye dönük olarak tarandı.

**Anahtar Kelimeler:** Down sendromu, bazal ganglion kalsifikasyon, psikoz

#### ABSTRACT

Down syndrome (DS) is the most common chromosomal anomaly. It affects many organ systems as well as its phenotypic properties. Mental motor retardation, hypothyroidism, congenital heart diseases, hearing and vision problems, epilepsy and musculoskeletal problems may also be required. Mental retardation is often followed up in neurology outpatient clinics because it is often accompanied by DS. Cranial imaging is necessary because of the occasional neurological problems. Basal ganglion calcification is a rare complication seen in the rate of 0.3-0.6%. It is known to accompany Down syndrome more frequently. In this respect, in contrast to the cases reported in adults, a small number of DS and basal ganglion calcification (BGC) associations have been reported in childhood age group. This calcification, which we encounter as a complication, is thought to be related to premature aging in DS children.

BCC was detected in the cranial MR of the patient being followed for the cause of Down's syndrome and behavior problems. It was worth mentioning that it was rarely seen during childhood. It was also aimed to determine the frequency of BGC in DS patients followed up in our clinic. For this purpose, all DS patients under follow-up at the Pediatric Neurology Policlinic were retrospectively screened.

**Keywords:** Down syndrome, basal ganglion calcification, psychosis

**Corresponding Author:** Beril DİLBER, M.D

**Address:** Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Trabzon,

Türkiye

**E-mail:** berilitem@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 21-03-2018

**Kabul Tarihi/Accepted:** 20-12-2018



## Giriş

Down sendromu (DS), en sık karşılaşılan kromozom anomalisidir. Fenotipik özelliklerinin yanı sıra birçok organ sistemlerini etkilemektedir. Mental motor gerilik, hipotiroidi, konjenital kalp hastalıkları, işitme ve görme sorunları, epilepsi ve kas-iskelet sistemi ile ilgili problemler nedeniyle de takibi gerekebilir (1-5). Mental retardasyon DS'ye sıklıkla eşlik ettiği için çoğunlukla nöroloji polikliniklerinde takip edilir. Kimi zaman gelişen ek nörolojik problemler nedeniyle kranial görüntüleme gerekmektedir (6). Bazal ganglion kalsifikasyonu (BGK) %0,3-0,6 oranında görülen nadir bir komplikasyondur (2,3). Down sendromuna daha sık eşlik ettiği bilinmektedir. Bu konuda erişkinlerde bildirilen vakaların aksine çocukluk yaş grubunda az sayıda DS ve bazal ganglion kalsifikasyon birlikteliği raporlanmıştır (3). Bir komplikasyon olarak karşılaştığımız bu kalsifikasyonun DS'li çocuklarda erken yaşlanma ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Down sendromu ve davranış problemleri nedeni ile takip edilmekte olan hastanın kranial magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) BGK tespit edildi. Çocukluk çağında nadir görülmesi nedeni ile bahsedilmeye değer bulundu. Ayrıca kliniğimizde takip edilen DS'li hastalarda BGK sıklığının tespit edilmesi amaçlandı. Bu amaçla, Pediatrik Nöroloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan tüm DS'li hastalar geriye dönük olarak tarandı (Tablo 1.).

**Tablo1. Kliniğimizde takip edilmekte olan DS'lu hastaların eşlik eden sağlık sorunları**

Eşlik eden sağlık sorunları	sayı (%)
<b>Nörolojik</b>	79 (%27.7)
<i>Normal</i>	35
<i>Brakiosefali</i>	15
<i>Cavum pallidum</i>	4
<i>Hidrocefali</i>	10
<i>Basitleşmiş giral patern</i>	7
<i>Atrofi</i>	1
<i>Empty sella</i>	1
<i>Gliozis</i>	5
<i>Bazal ganglion kalsifikasyonu</i>	1
<b>Psikiyatrik</b>	15 (%5.2)
<b>Endokrinolojik</b>	55 (%19)
<b>Konjenital kalp hastalıkları</b>	103 (%36.1)
<b>Hematolojik</b>	13 (%4.5)
<b>GIS-GÜS</b>	9 (%3.4)
<b>İmmün yetmezlik</b>	2 (%0.7)
<b>İşitsel</b>	9 (%3.4)
<b>Toplam</b>	285

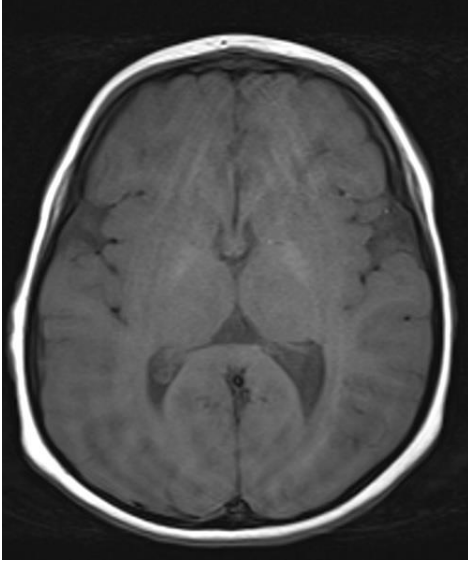
## Olgu

Kliniğimizde Down sendromu, ventriküler septal defekt, hipotiroidi tanılarıyla izlenen 4 yaş 6 aylık erkek hasta daha önce de tariflense de özellikle son üç haftada belirginleşen agresif davranışlarının nöbet ile ayrımının yapılamaması nedeni ile polikliniğimize yönlendirilmişti. Hırçınlık, elini başına götürme, sert bir zemine başını vurma, etrafa saldırma, sık nefes alıp verme ve sonrasında boş bakma tarifleniyordu. Hastanın daha öncesinde nöbet hikayesi yoktu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu ve 45 yaşındaki annenin üçüncü çocuğu idi. Fizik muayenesinde hipertelorizm, düşük nazal köprü, aşağı yerleşimli kulaklar, epikantus, küçük çene ve her iki el ayasında simian çizgisi mevcuttu. En iyi mezokardiak odakta duyulan 2/6 şiddetinde pansistolik üfürüm saptandı. Göz dibi muayenesi normal ve diğer patolojik fizik muayene bulgusu yoktu. Yapılan laboratuvar incelemesinde hemogram, akut faz reaktanları, ASO değerleri normaldi. Biyokimyasal analizinde kalsiyum, parathormon, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, bütün viral seroloji (toksoplazma, varisella zoster virüs, rubeola, sitomegalovirüs ve herpes simplex virüs), idrar analizi ve tiroid fonksiyon testleri ve diğer parametreleri normal sınırlar içinde idi. Dört yıldır hipotiroidi nedeniyle takip edilirken kontrol amaçlı çekilen kranial MRI'nda nörohipofizde T1 serilerde hiperintensite izlenmiş ancak kalsifikasyon olarak yorumlanmamıştı. Çekilen elektroensefelogramı ise normaldi. Kranial magnetik rezonans görüntülemesinde T1A görüntülerde globus palliduslarda simetrik sinyal artışı izlenmekte idi. Talamuslar, serebral korteks, beyaz cevher, serebellum, beyin sapı, ventriküler sistem genişliği, korpus kallozum normaldi (şekil 1). Kalsifikasyon ayrımı için çekilen tomografi de ise her iki bazal ganglionlarda hiperdens görünüm kalsifikasyon izlendi (şekil 2). Üç hafta haloperidol grubu antipsikotik kullanımı sonrası hastanın şikayetlerinde belirgin düzelme oldu. Nadir görülen BGK nu tespit edilen hastadan yola çıkarak geriye dönük olarak 2008-2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Bölümü'ne başvuran DS'li çocukların kranial görüntülemeleri incelendi.

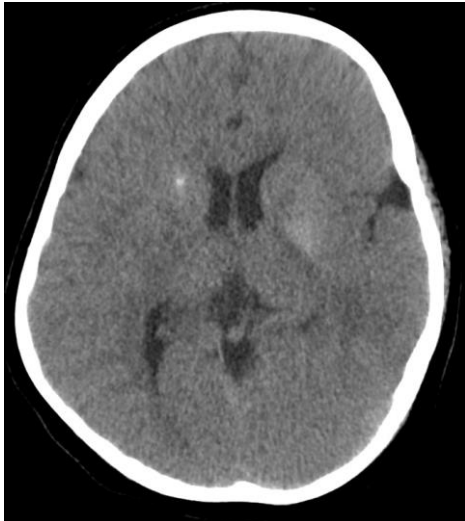
On yıllık takipte toplam 302 DS hastasının 79'una kranial görüntüleme yapıldığı 35'inin (% 44) kranial görüntülemelerinin normal olduğu görüldü. 44 hastanın 15 tanesinde DS'nin bir bileşeni olan brakiosefali saptandı. Geriye kalan 29 hastanın 4 tanesinde cavum pallidum, 10 tanesinde hidrocefali, 7 tanesinde ise basitleşmiş giral patern ve kistler, 5 hastada ise gliozis, 1 hastada serebral atrofi, 1 hastada empty sella, 1 hastada



intraserebral kalsifikasyon izlendi. Hastalarımızın %68,6 oranında kranial görüntülemeleri normaldi. Geriye kalan hastaların %12,5'si ise hidrosefali nedeniyle takip edilirken, %18,9'lık grup ise bazal ganglion kalsifikasyonu dışında yapısal anomaliler ve diğer hastalıklara bağlı olarak gelişen problemler izlenmişti. Yapısal anomaliler dışında kranial görüntüleme yapılan hastaların sadece %8,8'i nöbet nedeniyle izlenmekteydi.



Şekil 1. T1A görüntülerde globus palliduslarda simetrik sinyal artışı izlenmekte idi. Talamuslar, serebral korteks, beyaz cevher, serebellum, beyin sapı, ventriküler sistem genişliği, korpus kallozum normaldi



Şekil 2. Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde ise her iki bazal ganglionlarda hiperdens görünüm kalsifikasyon izlendi

## Tartışma

Down sendromlu hastalarda mental retardasyon, epileptik nöbetler, erken yaşlanma, Alzheimer hastalığı, inme, psikotik bozukluklar ve bazal ganglion kalsifikasyonu gibi çeşitli nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu olgularda genel topluma göre BGK sıklığı daha yüksektir (6). Fizik muayene bulguları ile tanı konulamaz ancak görüntüleme yöntemleri yol göstericidir. İntrakranial kalsifikasyonların etiyolojisinde enfeksiyöz hastalıklar (TORCH, brusella, Ebstein Barr virüs, tüberküloz, HIV), tümörler (astrozitom), paratiroidal hastalıklar, kalsiyum metabolizma bozuklukları, Wilson hastalığı, nörokutanöz hastalıklar (tuberoskleroz), sistemik lupus eritematozis, vasküler hastalıklar (AV malformasyon kalsifiye infarkt, iskemik ensefalopati), genetik geçişli hastalıklar (Fahr, Aicardie-Goutiries sendromu, Cockayne sendromu, Albright herediter osteodistrofisi, tuberoskleroz), çölyak hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi, kafa travması, Fahr sendromu, dejeneratif hastalıklar (yaşlanma, mitokondrial sitopatiler, lökodistrofler, myotonik müküler distrofi, karbonik anhidraz eksikliği, biopterin eksikliği, sülfat oksidaz eksikliği), toksinler (CO, kurşun intoksikasyonu, hipervitaminöz D, radyoterapi) ve DS gibi nedenler bulunmaktadır (7,8).

Kalsifikasyonu özellikle bazal ganglionlarda (başta globus pallidusta, caudat nucleus, globus pallidus), cerebellum ve koroid pleksus ve pineal dokularda görülür (6,9). Sıklıkla toplumda yaşla birlikte özellikle 40 yaşından sonra BGK artmaktadır ama Down sendromunda daha erken yaşta görülmektedir. Erişkinlerde bu konuda vakalar sıklıkla bildirilmiştir ancak çocukluk yaş grubunda azdır. Wegiel ve arkadaşlarının çalışmasında erken yaşlanma ile ilgili Down sendromlu hastalarda moleküler düzeyde vasküler fibrozis ve kalsifikasyon dentat gyrusun polimorfik ve granüler hücrelerinin genişlemesi ve kapiller ve prekapiller dentat girus tabakalarında başlayarak astrosit ve hemidezmozom yapılarının güçlenmesine yol açtığı ayrıca fibrozis ve kalsifikasyonu hızlandırıp amiloid birikimini artırdığı rapor edilmiştir (4). Kłosowska ve arkadaşlarının yaptığı Down sendromlu hastalarda yapılan postmortem çalışmalar A $\beta$ 42 (A beta ending at amino acid 42) aminoasidinin ilerleyici bir şekilde biriktiğini ve A $\beta$ 40'ın (A beta ending at amino acid 40) birleşerek nörodejenerasyona neden olduğunu göstermektedir ve histokimyasal çalışmalarda küçük ve orta arterlerin laminar tabakasında, perikapiller alanında ve hipokampal bölgede bu bozukluk görülmüştür (10).



Mekanizması hala tam olarak bilinmemekle birlikte vasküler fibrozis ve hipokampal kalsifikasyonun erken yaşlanmanın bir bulgusu olduğu kabul edilmektedir (1,4). Bizim hastamız uzun süredir DS'ye ait problemler nedeniyle izlenmekte olup artan psikiyatrik problemlerini aydınlatmak amacı ile çekilen MRG'sinde rastlantısal olarak BGK tespit edildi. Hastamızda yapılan biyokimyasal testler, metabolik ve kalıtsal taramalar, 24 saatlik idrarda bakır atılımı normaldi. Daha önce çekilen kranial MRG görüntüsünün normal olması DS'li hastalarda yaşla birlikte BGK görülme sıklığında artış olduğunu desteklemektedir. Pediatrik yaş grubunda da artık nadir de olsa DS ve BGK birlikteliği bildirilmeye başlanmıştır (11,12). Thase'nin bir çalışmasında da nöropsikiyatrik hastaların özellikle DS'lilerin BGK daha sıklıkla görüldüğü söylenmiştir (6). Bizim olgumuzda da nöropsikiyatrik semptomların ön planda olduğu DS'li bir BGK olgusu sunulmuştur. Ayrıca retrospektif olarak taranan 302 hastanın 285 tanesinin bilgilerine ulaşılabilmektedir. Hastaların ilgili bölümlerdeki takip sayıları da Tablo 1.'de verilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda kliniğimizde on sene dir takipli olan DS'li hastalar arasında da BGK'nın nadir görülen bir durum olduğunu gördük. Bu hastaların kimi zaman nöropsikiyatrik semptomlarla gelebileceğine yönelik düşüncemizi doğrulamaya yetecek sayıda BGK izlenmedi. Takipteki hastalarımızın da %8,8 oranında DS'li hastaların yapısal anomalileri dışında epilepsi sıklığını da literatürle uyumlu olarak gördük (13).

Sonuç olarak, ilerleyen yaşta ki DS'li hastalarda eğer altta yatan bir neden yoksa bazal ganglion kalsifikasyonunun erken yaşlanmaya bağlı olduğu ve Down sendromunun bir komplikasyonu olduğu kabul edilebilir.

## Kaynaklar

1. Radhakrishnan R, Towbin AJ. Imaging findings in Down syndrome. *Pediatr Radiol.* 2014;44(5):506-21.
2. Mann DMA. Calcification of the basal ganglia in Down's syndrome and Alzheimer's disease *Acta Neuropathol* 1988;76:595-8.
3. Ieshima A, Kisa T, Yoshino K, Takashima S, Takeshita K. A morphometric CT study of Down's syndrome showing small posterior fossa and calcification of basal ganglia. *Neuroradiology.* 1984;26(6):493-8.
4. Wegiel J, Kuchna I, Wisniewski T, de Leon MJ, Reisberg B, Pirttila T, Kivimaki T, Lehtimaki T. Vascular fibrosis and calcification in the hippocampus in aging, Alzheimer disease, and Down syndrome. *Acta Neuropathol.* 2002;103(4):333-43.
5. Okano S, Takeuchi Y, Kohmura E, Yoshioka H, Sawada T. Globus pallidus calcification in Down syndrome with progressive neurological deficits. *Pediatr Neurol* 1992;8:72-4.
6. Thase ME. Basal ganglia calcification and psychosis in Down's syndrome. *Postgrad Med J.* 1984;60(700):137-9.
7. Bourgeois JA. Fahr's disease - a model of neuropsychiatric illness with cognitive and psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(1):78.
8. Uslu Fİ, Hanağası HA. Hipoparatroidizm ve Bilateral Striopallidodentat Kalsinozis. *Nöropsikiyatri Arşivi.* 2006;43: 31-36
9. Takashima S, Becker LE. Basal ganglia calcification in Down's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(1):61-4.
10. Kłosowska A, Ćwiklińska A, Kuchta A, Berlińska A, Jankowski M, Wierzba J. Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. *Dev Period Med.* 2017;21(1):69-72
11. Kendirli, T, Bingöler, B.E, Tutar, E, İnce, E, Deda, G. Down sendromlu bir olguda bazal gangliyon kalsifikasyonu. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,*2004;5(3):41-42
12. Sedat Işııkay. A rare cause of basal ganglia calcification: Down syndrome *Gaziantep Med J* 2014;20(2):190-192
13. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord.* 2011;13(1):1-7.