

## • 案例分析 •

## SLC20A2 相关性特发性基底节钙化 1 例报道

王利娟<sup>1</sup>, 王 斌<sup>2</sup>, 王满侠<sup>1△</sup>

(1. 兰州大学第二医院神经内科, 甘肃 兰州 730000; 2. 岷县人民医院神经内科, 甘肃 定西 748400)

**[摘要]** 该文报道 1 例特发性基底节钙化病例, 临床主要表现为进行加重性运动障碍, 头颅 CT 扫描提示双侧基底节、丘脑、小脑、大脑半球广泛性对称性钙化病灶, 二代基因测序示 SLC20A2 基因突变。特发性基底节钙化是一种罕见的对称性基底节或其他部位钙化的遗传性神经疾病, 临床表现多样, 越来越多的致病基因被认识, 不同致病基因临床特征不一。此病例同一家族谱系 2 位家属与患者钙化灶类似而临床症状表现各不相同。分析其临床特点、病程演变过程及影像学特点, 以提高临床医师对罕见病的诊断。

**[关键词]** 基底节钙化; 特发性基底节钙化; SLC20A2

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.040

**中图法分类号:** Q189

**文章编号:** 1009-5519(2024)14-2518-03

**文献标识码:** B

特发性基底节钙化是一种罕见的遗传性神经疾病又称 Fahr 病, 其特征是双侧基底节钙化最常见, 丘脑、齿状核、小脑、脑干、大脑皮层、皮层下区域对称性广泛性钙化, 临床症状表现多样, 主要表现为运动障碍、认知功能减退、精神异常三大症状, 以及其他症状如癫痫发作、头痛、眩晕、卒中、构音障碍等。目前, 发现 7 种基因与 Fahr 病相关, 可能致病机制是磷酸盐稳态失调、神经血管单元功能障碍或线粒体功能障碍, 目前无特效治疗方法, 仅是对症治疗。

### 1 病例资料

患者, 男, 56 岁, 因“行动迟缓 10 年, 构音不清、吞咽困难 3 个月”于 2023 年 8 月就诊神经内科, 患者 10 年前无明显诱因出现头痛、站立时双下肢发抖, 进行加重, 出现四肢抖动、走路不稳、行走迟缓, 四肢僵硬, 无感觉异常, 无大小便障碍, 就诊医院行头颅 CT 平扫提示双侧基底节、小脑、丘脑、半卵圆中心, 考虑“帕金森综合征”, 起初给予左旋多巴 250 mg(每天 2 次)、巴氯芬 5 mg(每天 3 次)等对症治疗症状缓解不明显, 期间患者症状进行加重, 影响日常生活, 表现为肢体僵硬、走路不稳、易跌倒, 翻身起身困难, 反复就诊医院药物加量、左旋多巴最大量加至 750 mg(每天 4 次)、巴氯芬最大量加至 20 mg(每天 3 次), 就诊前 3 个月患者出现构音不清、吞咽困难、饮水呛咳, 声音嘶哑, 且症状明显加重, 患者生活无法自理, 起身、翻身不能, 走路不稳, 易跌倒、需拄拐, 无意识不清, 无肢体抽搐, 无头晕、无发热, 无恶心、呕吐, 完善头颅 CT 平扫提示广泛性双侧基底节、丘脑、小脑齿状核、半卵圆中心、侧脑室旁对称性钙化病灶(图 1a), 头颅核磁示双侧基底节、侧脑室旁、小脑对称性钙化病灶(图 1b), 患者以“特发性基底节钙化”收住。患者患病期

间神清, 精神差, 食欲可、大小便规律, 体重无明显增减。既往史: 否认高血压病、糖尿病、中毒、肝炎、结核等慢性、传染病、感染病史、否认颅脑外伤史及其他病史, 个人史: 患者无不良嗜好、无发育及智力异常; 婚育史适龄结婚, 配偶体检, 育一女, 家族史: 父亲已故(原因不详)、母亲健在, 有肺结核病史, 兄弟姐妹 4 人, 哥哥因一氧化碳中毒已故, 大姐头颅 CT 检查示双侧基底节、小脑齿状核、侧脑室旁对称性钙化病灶(图 2), 表现为反复眩晕, 未做基因检测, 二姐无任何症状、未做头颅 CT 检查、基因检测, 其女头颅 CT 扫描提示双侧基底节、小脑、脑室旁、皮层及皮层下对称性钙化病灶(图 3), 表现为癫痫发作, 未做基因检测, 见家系图谱(图 4)。专科查体: 神志清, 智力正常, 问答切题, 记忆力、理解力、计算力、定向力高级皮层功能正常。眼球运动到位、构音障碍, 说话缓慢, 饮水呛咳, 吞咽困难、声音嘶哑, 咽反射存在, 双侧软腭可对称抬举, 舌肌未见明显萎缩、舌颤, 四肢肌力 4 级、四肢肌张力高、四肢腱反射对称引出, 深浅感觉查体未见异常, 指鼻试验稳准、跟膝胫试验不稳准、步态异常, 宽基底步态, 病理征阴性。脑膜刺激征阴性。辅助检查: 血常规、尿、粪常规、甲状旁腺素、甲状腺功能、血浆乳酸、结缔组织相关抗体、凝血功能、肿瘤标志物、传染病全套均未见明显异常, 生化提示乳酸脱氢酶 258 U/L(109~245 U/L)、羟丁酸脱氢酶 191 U/L(72~182 U/L)、肝肾功能、血钙、血磷均正常。常规心电图未见异常节律、心脏彩色多普勒超声未见结构异常、胸部平扫提示双肺渗出样改变, 头颅 CT 平扫提示广泛性双侧基底节、丘脑、小脑、半卵圆中心、侧脑室旁对称性钙化病灶, 头颅核磁示双侧基底节、侧脑室旁、小脑对称性钙化病灶, MRA、颈部血管彩色多

普勒超声未见明显颅内血管狭窄、闭塞。患者全外显子检测示 SLC20A2 基因存在一处杂合变异, 变异位点 c. 1794+1G>A(图 5)。排除其他疾病后, 临床诊断: 特发性基底节钙化, 给予巴氯芬加量至 30 mg(每天 3 次)改善肌张力等对症治疗, 症状未见明显缓解。后期随访患者病情持续加重, 生活无法自理、需人贴身陪护, 起身翻身不能、站立不稳, 活动时需人搀扶, 其姐姐眩晕频繁发作, 其女癫痫发作较前频繁, 其余家属未出现特殊症状。

## 2 讨论

Fahr 病是一种罕见的双侧基底节钙化性疾病, 1930 年 FAHR 等首次报道这一现象, 这种情况下被称“Fahr 病”, 1974 年首次使用“特发性基底节钙化”用于不明原因的脑钙化。目前, Fahr 病的临床诊断是基于进行性神经功能障碍, 脑 CT 扫描显示双侧基底节钙化或大脑其他部位对称性钙化, 排除颅内钙化的继发性原因及家族史。目前, 基因未纳入 Fahr 病诊断标准。Fahr 病全球发病率在 1/100 万以下, 病情随着年龄的增加逐渐加重。表现为家族性和散发性, 散发性可能是基因新发突变或未确诊、无症状父母遗传变异有关<sup>[1-2]</sup>。头颅 CT 扫描显示双侧基底节钙化最常见、丘脑、齿状核、小脑、脑干、大脑皮层、皮层下区域也可出现的钙异常沉积<sup>[3-4]</sup>, 大多数钙化发生左右对称, 很少也会出现单侧沉积。在磁共振成像(MRI)的 T1WI 和 T2WI 序列上, 钙化的信号多变, 与疾病进展程度、钙化程度和钙代谢相关, 一般情况, 病变在 T2WI 上低信号, T1WI 上高信号。脑部 CT 扫描是检测颅内钙化最有效的方法。Fahr 病通常发病年龄在 40~60 岁<sup>[5]</sup>, 临床症状表现多样, 运动障碍最多见<sup>[6]</sup>, 还有认知、精神障碍, 癫痫发作、头痛、眩晕、卒中、晕厥、共济失调、构音障碍、吞咽困难和直立性低血压<sup>[7-8]</sup>, 近 1/3 患者头颅 CT 提示大脑有钙化病灶, 但没有临床症状<sup>[4, 9]</sup>, 随着患者的年龄的增长, 可能出现临床症状。Fahr 病的诊断是排他性诊断, 最常见的排除甲状旁腺功能减退及其他导致颅内多发性钙化病灶疾病, 目前无特效治疗方法, 仅是对症治疗。

迄今为止, 已有 7 种基因与 Fahr 病相关, 包括 4 个显性遗传基因 SLC20A2、PDGFRB、PDGFB 和 XPR1<sup>[10-12]</sup>和 3 个隐性遗传基因 MYORG、JAM2 和 CMPK2<sup>[13-15]</sup>。然而, 大约 50% 的 Fahr 病患者仍然未得到基因诊断, 可能有其他新的致病基因的仍未被发现。2012 年首次发现致病基因 SLC20A2, 是常见的致病基因, SLC20A2 广泛表达, 在大脑中表达较高, 他位于 8 号染色体编码 III 型钠磷共转运蛋白 2(piT2), SLC20A2 基因突变可引起 piT2 磷转运障碍导致磷酸盐沉积。Fahr 病发病机制可能与磷酸盐稳态失调, 神经血管单元功能障碍、线粒体功能受损等

有关<sup>[16]</sup>。目前, 已知的致病基因在磷酸盐稳态中起着至关重要的作用, 这可能是靶向开发新的治疗干预或基因治疗。不同致病基因类型钙化部位或程度可能有所不同。

此病例报告患者中年起病, 慢性起病, 进行加重, 主要表现为运动障碍-震颤、肌强直、运动迟缓、姿势平衡障碍; 完善相关实验室检验未见明显异常, 检查头颅 CT 发现双侧基底节、丘脑、小脑、大脑半球广泛性钙化病灶, 排除代谢性(线粒体脑病)、炎症、变性(结节性硬化症、阿尔茨海默病)、肿瘤、感染性(布鲁氏菌病感染、弓形虫、风疹、巨细胞病毒、艾滋病毒、肺结核和梅毒)、内分泌(甲状旁腺功能减退、甲状腺功能减退)、中毒、外伤、血管性、系统性疾病(系统性红斑狼疮)<sup>[17]</sup>等疾病, 考虑很可能是一种罕见的遗传病-特发性基底节钙化, 并同时追问患者家族史发现患者女儿癫痫发作病史和姐姐平日反复眩晕, 头颅 CT 平扫检查提示类似患者颅内广泛性钙化病灶。结合患者的临床症状、家族史、头颅 CT 平扫示双侧基底节、丘脑、小脑、大脑半球广泛性钙化病灶, 以及临床化验、检查排除可致颅内钙化其他疾病, 我们的初步诊断为特发性基底节钙化。并完善患者血全外显子检测示 SLC20A2 基因存在一处杂合变异, 变异位点 c. 1794+1G>A, 此变异位点之前国外相关研究有报道<sup>[18]</sup>。其女儿和姐姐及其他无症状家属拒绝行基因检测。最终患者诊断为 SLC20A2 相关性特发性基底节钙化。运动障碍是 Fahr 病最常见临床症状, 研究也可出现头痛, 眩晕、癫痫发作、构音障碍、吞咽困难等症状, 随着年龄的增长, 症状越重, 病程呈进行进展, 有些患者头颅 CT 提示颅内存在双侧基底节或其他部位钙化病灶, 终身无症状或随年龄增长, 症状逐渐出现且进行加重, 因此动态追踪患者病程或完善头颅 CT 十分重要。此病例报告表现出同一家族谱系疾病, 放射学上病灶相似, 但临床表现不一, 研究发现 SLC20A2 基因突变类型广泛, 包括缺失突变、错义突变、移码突变、无义突变和剪接位点突变, 可能同一谱系突变类型不同及个体差异有关, 综合因素所决定 SLC20A2 相关的特发性基底节钙化临床表现不一致。头颅 CT 扫描即对发现颅内钙化病灶特异性和敏感性高, 又经济、实惠。Fahr 病主要与内分泌疾病鉴别, 尤其是甲状旁腺功能减退, 导致钙、磷异常沉积。临床工作中生理性钙化常见, 随着年龄的增长, 头颅 CT 扫描发现对称性苍白球钙化常见。在家族史呈阳性的情况下, 应进行全面的头颅 CT 扫描、基因检测和基因分析, 寻找干预或预防疾病进展的靶点。

总之, 特发性基底节钙化是一种罕见的遗传性疾病。其特征是双侧基底神经节和其他颅区对称广泛性钙化, 由于其发病率低、病程进展缓慢, 临床表现多

样,很可能被忽视。尤其是老年人,出现运动障碍、认知、精神异常,完善头颅 CT 扫描,识别 Fahr 病。

## 参考文献

- [1] LEMOS R R, RAMOS E M, LEGATI A, et al. Update and mutational analysis of SLC20A2: a major cause of primary familial brain calcification[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(5): 489-495.
- [2] SAVINO E, SOAVI C, CAPATTI E, et al. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 165.
- [3] LEMOS R R, FERREIRA J B M M, KEASEY M P, et al. An update on primary familial brain calcification[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 110: 349-371.
- [4] BALCK A, SCHAAKE S, KUHNKE N S, et al. Genotype-Phenotype relations in primary familial brain calcification: systematic MDSGene review[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(11): 2468-2480.
- [5] KOTAN D, AYGUL R. Familial Fahr disease in a Turkish family[J]. *South Med J*, 2009, 102(1): 85-86.
- [6] MODREGO P J, MOJONERO J, SERRANO M, et al. Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia[J]. *Neurol Sci*, 2005, 26(5): 367-369.
- [7] TANG L O, HOU B H, ZHANG X N, et al. Bi-allelic XPR1 mutation associated with primary familial brain calcification presenting as paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions[J]. *Brain Dev*, 2021, 43(2): 331-336.
- [8] ZHAN F X, TIAN W T, ZHANG C, et al. Primary familial brain calcification presenting as paroxysmal kinesigenic dyskinesia: genetic and functional analyses [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 714: 134543.
- [9] WESTENBERGER A, BALCK A, KLEIN C. Primary familial brain calcifications: genetic and clinical update [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(4): 571-578.
- [10] KELLER A, WESTENBERGER A, SOBRIDO M J, et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(9): 1077-1082.
- [11] LEGATI A, GIOVANNINI D, NICOLAS G, et al. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(6): 579-581.
- [12] NICOLAS G, POTTIER C, MALTÉTE D, et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification [J]. *Neurology*, 2013, 80(2): 181-187.
- [13] CEN Z D, CHEN Y, CHEN S, et al. Biallelic loss-of-function mutations in JAM2 cause primary familial brain calcification [J]. *Brain*, 2020, 143(2): 491-502.
- [14] SCHOTTLAENDER L V, ABETI R, JAUNMUKTANE Z, et al. Bi-allelic JAM2 variants lead to early-onset recessive primary familial brain calcification [J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(3): 412-421.
- [15] ZHAO M, SU H Z, ZENG Y H, et al. Loss of function of CMPK2 causes mitochondria deficiency and brain calcification [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 128.
- [16] CHEN S Y, HO C J, LU Y T, et al. The genetics of primary familial brain calcification: a literature review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10886.
- [17] PERUGULA M L, LIPPMANN S. Fahr's disease or Fahr's syndrome? [J]. *Innov Clin Neurosci*, 2016, 13(7/8): 45-46.
- [18] CEYLAN A C, KIREKER KÖYLÜ O, ÖZYÜREK H, et al. Homozygous SLC20A2 mutations cause congenital CMV infection-like phenotype [J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(5): 1757-1761.

(收稿日期: 2023-10-10 修回日期: 2024-02-23)