

# Fahr hastalığı

Teoman AKÇAY (\*\*), Meliha ARSLAN (\*), Elif TOROS (\*), Hasan ÖNAL (\*\*), Sevil SARIKAYA (\*\*), Alper GÜZELTAŞ (\*\*), Erdal ADAL (\*\*\*)

## SUMMARY

### Fahr disease

*Fahr disease is a disorder that is characterised with the massive calcification in cerebral basal ganglions or cerebellum. Clinical findings vary from minimal motional disorders to convulsions and may be sporadic, familial or idiopathic. Also this disease may be related with hypoparathyroidism or defect of free radical production or iron transportation.*

*13 year old boy patient who has unvoluntary contractions in his hands, feet and face during the last month attended to a private hospital. Bilateral symmetric widespread calcification in subcortical area and basal ganglions has been seen in CCT and the patient has been sent to our unit. In physical examination; his coreatetoic motions has been seen. Laboratory findings; Ca: 7.2 mg/dl, P: 6.8 mg/dl, ALP: 499 U/l, Serum PTH: 381 pg/ml (N: 12-72 pg/ml).*

*In his cranial MRI investigation: T1 hyperintention in bilateral dental nucleus, putamen and caudat nucleus and symmetric signal increase especially in basal ganglions has been seen. The patient has been accepted as pseudohypoparathyroid and treated with calsitriol and calcium lactate. This case is presented in order to discuss the relationship between intracerebral calcifications and endocrinopathies.*

**Key words:** Fahr disease, pseudohypoparathyroidism

**Anahtar kelimeler:** Fahr hastalığı, pseudohipoparatiroidi

Fahr sendromu, serebral korteks ve bazal gangliyonları da içeren beynin bazı bölgelerinde anormal kalsiyum birikimi ile karakterize ailesel bir hastalıktır (1). Bilateral simetrik intraserebral kalsifikasyon, serebral idiyopatik aterosklerotik olmayan kalsifikasyon, ailesel idiyopatik ferrokalsinosis, ekstrapiramidal demir-kalsiyum birikimi sendromu gibi adlar da verilmektedir. Triad; bazal gangliyonların simetrik kalsifikasyonları, nöropsikiyat-

rik semptomlar ve paratiroid bezin disfonksiyonu şeklindedir. Motor fonksiyon bozukluğu, demans, mental retardasyon, spastik paralizi, dizartri, spastisite, görme bozukluğu, istemsiz yazı yazma tarzında atetotik hareketler, parkinsonizmde görülen tremor, rijidite, maske yüzü, ayakları sürüyerek yürüme ve parmakların parasayma hareketleri gibi semptomlar Fahr sendromlu hastalarda görülebilir. Diğer semptomlar distoni, istemsiz, hızlı ve ani hareketler ve nöbetleri içerir. Hastalık çocukluğun erken döneminden başlayarak yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir (1). Hastalığın başlıca nedeni birincil ya da postoperatif disparatiroidizmdir. Paratiroid disfonksiyonu dışındaki nedenler nadirdir (2).

Hastalığa tanı koymak için sıklıkla BT yeterlidir (2). Prognozu iyi değildir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzeltmekle iyi sonuçlar alınabilir. Progresif nörolojik bozulma genellikle sakatlık ve ölümlü sonuçlanır (1).

## OLGU

13 yaşında erkek hasta el, ayak, yüz, ve göz kapaklarında istemsiz hareketleri olması nedeniyle başvurdu. Yaklaşık bir aydır şikayetlerinin olduğu ve giderek arttığı öğrenildi. Başvurduğu özel bir sağlık kuruluşu tarafından antiepileptik bir ilaç başlanan hastanın şikayetlerinin gerilememesi nedeniyle çekilen beyin tomografisinde (BT), yaygın kalsifikasyonlar saptanması üzerine tarafımıza sevk edilmiş. Hastanın öz geçmişinde 7 yaşındayken geçirilen pnömoni dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde babanın 37 yaşındayken miyokard infarktüsü geçirdiği ve eksitus olduğu, küçük kardeşinin ise iki kez febril konvülsiyon geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; şuur açık, aktif, boy 140 cm (3-10 p), tartı 32 kg (3-10 p) idi. Hastanın koreoatetoid hareketleri gözlemlendi. Bilateral dişli çark bulgusu vardı ve Babinski bulgusu negatif idi. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. TA 110/70 mmHg, ateşi yoktu. Gözdibi muayenesi normal olarak değerlendirildi. Tam kan sayımında Hb 13.9 g/dl, Ht % 39.9, BK 11.000/mm<sup>3</sup>, Plt

282.000/ mm<sup>3</sup>, MCV 85 µm<sup>3</sup>, RDW % 12.6, periferik yayması ve lökosit formülü normaldi. ESR 15 mm/saat, CRP (-) idi. Biyokimyasal tetkiklerinde; üre 43 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Ca 7.0 mg/dl, P 5.4 mg/dl, ALP 550 U/L, ALT 24 U/L, AST 9 U/L, T. protein 7.2 g/dl, albumin 4.2 g/dl, GGT 19 U/L, LDH 405 U/L olarak bulundu. Tekrar çalışılan Ca 7.2 mg/dl, P 6.8 mg/dl olarak bulundu. Serum parathormon düzeyi 381 pg/ml olarak bulundu. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı normal sınırlardaydı. Seruloplazmin düzeyi 38.3 mg/dl (22-61mg/dl) idi. Amonyak 90 mg/dl, laktat 1.4 mg/dl (0.5-2.0) olarak bulundu. Hastanın batın US normal olarak değerlendirildi. Çekilen MRG'de; "her iki dentat nucleusta, her iki putamen ve caudat nucleus başında T1 hiperintensitesi ile birlikte T2 ağırlıklı kesitlerde özellikle bazal gangliyonda simetrik sinyal artışı ilk planda toksik ve metabolik bozukluklara bağlı olabilir. Ayırıcı tanıda hipoparatiroidi, hiperparatiroidi, mitokondrial bozukluklar, hepatolenktiküler dejenerasyon düşünülmelidir. Ek olarak kalvaryal diploik mesafe ekspansiyonunun kronik anemik bir süreçte sekonder gelişmiş olabileceği düşünüldü" şeklindeydi. Hastanın kalsiyum değerinin düşük, fosfat değerinin yüksek ve parathormon düzeyinin de yüksek olması üzerine psödohipoparatiroidi olabileceği düşünüldü. Tip tayini için idrarda cAMP tetkik kliniğimiz şartlarında bakılmadığından yapılamadı. Hastaya kalsitriol ve kalsiyum laktat tedavisi başlandı, şikayetlerinde azalma gözlemlendi. Endokrinoloji ve gelişim nörolojisinden takip edilmek üzere taburcu edildi.

## TARTIŞMA

İntrakraniyal multipl simetrik kalsifikasyonlar paratiroid disfonksiyonları, sistemik hastalıklar (SLE), intoksikasyonlar (karbonmonoksit), radrasyon, anoksi, Cockayne's sendromu, ensefalit, Kearnes- Seayre sendromu ve Fahr sendromunda ortaya çıkar (3,4). Beyin tümörleri, granümatöz hastalıklar, infeksiyonlar, intoksikasyonlar gibi bilinen nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan kalsifikasyonlar bilateral striopallidodentate kalsifikasyonlardan (BSPDC) ayrı olarak değerlendirilmektedir (4,5). BSPDC ayrı literatürde henüz bir görüş birliği oluşmamıştır. Histolojik bulgularıyla ilk kez Bamberger tarafından 1855'te tanımlanan bilateral simetrik bazal gangliyon ve serebellar nükleusların kalsifikasyonu Fahr'ın 1930'da yaptığı bildirimden sonra Fahr sendromu olarak anılmaya başlanmıştır. Sonraları sendromun BSPDC, hipoparatiroidi ve nöropsikiyatrik bulgulardan oluşan bir triadi olduğu belirlenmiştir (6,7). Lowenthal ve Bruyn, 1968'de ailesel serebral kalsifikasyonu 4 gruba ayırmışlardır (8): İdiyopatik ailesel hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm ve psödopsödohipoparatiroidizm, infantil ailesel olgular ve idiyopatik ailesel striopallidodentate kalsifikasyon. Daha sonraki yayınlarda infantil ailesel olguların hemen çoğunun Cockayne's sendromuna uyduğu görülmüş ve bu adla anılmaya başlanmıştır (9). Yine, Fahr sendromu adının kullanılmaması gerektiğini

söyleyenler de vardır (5).

Geniş serili postmortem bir incelemede, birincil simetrik bazal gangliyon kalsifikasyonlarının sıklığı onbinde 2.7 olarak bildirilmiştir (10). BT ile yapılan yine geniş serili iki çalışmada ise, bazal gangliyonların simetrik kalsifikasyonlarının sırasıyla % 0.2 ve % 1.02 olarak saptandığı, ancak sırasıyla % 0.1 ve % 0.2'sinde nörolojik klinik bulguların tabloya eşlik ettiği bildirilmektedir (11,12). Bunların içinde Fahr sendromuna uyan olguların sıklığı konusunda bir bilgi yoktur. Bu klinik, radyolojik, biyokimyasal ve patolojik sonuçlara dayanarak, idiyopatik, çoğunlukla ailesel, ekstrapiramidal semptomlara giden, hipoparatiroidizm olsun ya da olmasın, bilateral yaygın striatopallidodentate kalsifikasyonlar (Fahr sendromu) ayrı bir antite olarak değerlendirilmekte ve nadir görülmektedir.

Paratiroid disfonksiyonlarında intrakraniyal kalsifikasyon olmadan da parkinsonizm tablosu görülebilmektedir. Bunun da temelinde nörotransmisyon bozulmasına yol açan G protein defekti gibi başka patolojilerin olduğu sanılmaktadır (13).

Sendromda kalsifikasyonun arteriyol, venül ve kapiller perivasküler mesafede başladığı ve kalsiyumun yanı sıra, demir, bakır, çinko, fosfor, klorür, aliminyum, magnezyum, potasyum, silikon, mukopolisakkarit, glikoprotein ve nadir birçok maddenin biriktiği bildirilmektedir (5,14,15). BT ile basal gangliyonlarda kalsifikasyon gösterilen bir çalışmada, hastalara çekilen düz X-ray grafide ancak % 4 hastada kalsifikasyon gösterilebilmiş. Bu da BT'den önceki devirlerde paratiroid disfonksiyonu ve kalsifikasyon arasındaki ilişkinin olduğundan daha az olarak anlaşılmasına neden olmuştur. Ayrıca, bu çalışmada BT'deki kalsifikasyonların derecesi ile klinik ve laboratuvar bulguları korele olarak bulunmuştur (12). MRG ve serebellar dentate nükleuslarda farklı olduğu gösterilmiştir (14). Hastalığın etiopatogenezinde serbest radikaller ve sitoplazmik organellerde (mitokondri ve endoplazmik retikulum) bozukluklar üzerinde durulmaktadır (5,16). MRG'de düşük sinyal veren alanlar muhtemelen kalsiyum depolanmasının erken evresini gösterir. Diğer yandan, yüksek sinyal alanları endotelial membran yetersizliğine ikincil olarak gelişen protein ve polisakkarit ya da sıvı havuzlarıyla oluşur. BT semptomatik ya da asemptomatik, birincil ya da postoperatif hipoparatiroidi hastalarında bulunabilen kalsifikasyonların büyüklüğünü ya da yerini göstermede

daha iyidir. Diğer yandan MRG de, T2 ağırlıklı sinyal yoğunluğunun artmış ya da azalmış olduğu durumlarda, kalsiyum birikiminin çeşitli evrelerini tanımlamada daha muktedir görülmektedir.

Sendromun otozomal resesif, otosomal dominant, X'e bağlı geçiş gösteren formlarının yanısıra, sporadik olgular da bildirilmektedir (9,17). Bozuk genin 14. kromozomun uzun kolunda olduğu üzerinde durulmaktadır (18). Çocukluk ve yetişkin çağı formları kalıtım, klinik görünümün ve progresyon özellikleriyle farklılık gösterir. Yetişkin formunda kalsifikasyonların oluşmaya başlamasından 15-20 sene sonra, 4.-5. dekatta klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır (9). Hastalık parkinsonizm, serebellar sendrom, mental gerileme, psişik semptomlar, epileptik nöbetler ve ensefalopati semptomlarına yol açabilir.

Koreoatetoid hareketlerle başvuran hastamız, kraniyal görüntülenmelerinin kalsifikasyonla uyumlu olması, laboratuvar tetkiklerinde psödohipoparatiroidi saptanması üzerine Fahr sendromu (BSPDC) olarak kabul edildi. Hastanın diğer yakınlarının özellikle BT ile taranmasının yeni olguları ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. National Institutes of Neurological disorders of Stroke, National Institutes of Health, 17.03.1999
2. El Maghraoui A, Birouk N, Zaim A, Slassi I, Yahyaoui M, Chkili T: Presse Med 24(28):1301-4, 1995.
3. Riley DE, Lang AE: Movement disorders. Neurology in clinical practice. 1st ed. Boston: 1991, 1563-1603.
4. McDowell F, Cedarbaum JM: The extrapyramidal system and disorders of movement. In Joynt R.J. editor. Clinical neurology. Revised ed. Philadelphia JB Lippincott Company. 1992: Chapter 38
5. Beal SS, Patten BM, Mallette L, Jankowich J: Abnormal systemic metabolism of iron porphyrin and calcium in Fahr syndrome. Ann Neurol 26:569-575, 1989.
6. Haller R, König P: Multidisciplinary diagnostic approach to Fahr's syndrome, a familial disease. Wien Klin Wochenschr 93:486-489, 1981.
7. Stellamor K, Stellamor: Roentgen diagnostic of Fahr's disease. Rontgenblätter 36:194-196, 1983.
8. Lowenthal A, Bruyn GW: Calcification of striopallidodentate system. In: Winken PJ, Bruyn GW, editors. Handbook of clinical neurology. New York: Elsevier Science, 1968, 703-729.
9. Harati Y, Jackson JA, Benjamin E: Adult onset idiopathic familial brain calcification. Arch Intern Med 2425-2427, 1984.
10. Ivanyi A, Takacs M: Intracerebral non-arteriosclerotic vascular calcification: Fahr's disease. Orv Hetil 130:83-85, 1989.
11. Goldscheider HG, Licschewski R, Claus D, Steribl W, Waiblinger G: Clinical, endocrinological and computerized tomography scans for symmetric calcification of the basal ganglia. Arch Psychiatr Nervenkr 228(1):53-65, 1980.
12. Kazis AD: Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. Acta Neuro Scand 71:206-211, 1985.
13. Bloom RA, Rubinger D, Pogrund H: J Neurol 229(1):65-8, 1983.
14. Schmitt J, Dietzmann K, Von Bossany P: Qualitative studies of Fahr's disease. Acta Histochem 42:319-324, 1992.
15. Duckett S, Galla P, Escourelle R, Poirier J, Hauw JJ: Presence of zinc, aluminium, magnesium in striopallidodentate (SPD) calcifications (Fahr's disease). Acta Neuropathol 38(1):7-10, 1977.
16. Kobayashi S, Yamadori I, Miki H, Ohmori M: Idiopathic non-arteriosclerotic cerebral calcification (Fahr's disease). An electron microscopic study. Acta Neuropathol 73(1):62-66, 1987.
17. Smiths MG, Gabreels FJ, Thijssen HO, et al: Progressive idiopathic striopallidodentate calcification (Fahr's disease) with autosomal recessive inheritance. Report of three sibs. Eur Neurol 22(1):58-64, 1983.
18. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM: American Journal of Human Genetics 65:764-772, 1999.