




Fahr Sendromu

Fahr Syndrome

 Serhat SAYIN^a,
 Burak BURSALI^a,
 Muzaffer GÜNEŞ^b

^aİç Hastalıkları Kliniği,
^bNöroloji Kliniği,
 Aksaray Üniversitesi
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 Aksaray, TÜRKİYE

Received: 19.12.2018
 Received in revised form: 21.01.2019
 Accepted: 23.01.2019
 Available online: 06.02.2019

Correspondence:
 Serhat SAYIN
 Aksaray Üniversitesi
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
 İç Hastalıkları Kliniği, Aksaray,
 TÜRKİYE/TURKEY
 drserhat_sa@hotmail.com

ÖZET Fahr hastalığı; kalsiyum metabolizması bozukluğu ile gelişen, çift taraflı simetrik intrakraniyal kalsifikasyon ile seyreden, nörodejeneratif bozukluklar ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Klinik olarak konuşma bozukluğu, yürümede dengesizlik, istemsiz hareketler ya da kas krampları ile başlayıp; tabloya psikoz, kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptomlar eşlik edebilmektedir. Tanıda kalsiyum birikimlerini göstermede en sık kullanılan inceleme yöntemi beyin tomografisidir. Fahr hastalığı, nedeni belli ise “Fahr sendromu” olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada, ellerde tremor ve kas seyirmeleri şikâyetleri ile başvuran ve idiyopatik hipoparatiroidi saptanan Fahr sendromu olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fahr sendromu; hipoparatiroidi; hipokalsemi

ABSTRACT Fahr’s disease; is a rare disorder characterized by neurodegenerative disorders with bilateral symmetrical intracranial calcification which is caused by calcium metabolism disorder. It may be clinically associated with speech disorder, walking imbalance, involuntary movements or muscle cramps, and may be accompanied by neuropsychiatric symptoms such as psychosis and personality changes. Brain tomography is the most commonly used method in the diagnosis of calcium accumulation in the diagnosis. If Fahr’s disease is secondary to a known cause, the disease is defined as the Fahr syndrome. In this report, we present a case of Fahr syndrome with idiopathic hypoparathyroidism who presented with tremor and muscle twitch of the hands.

Keywords: Fahr syndrome; hypoparathyroidism; hypocalcemia

Fahr hastalığı (idiyopatik bazal ganglion kalsifikasyonu); kalsiyum, fosfor ve mineral metabolizması bozukluğu sonucu bazal ganglion ve serebral kortekste oluşan kalsinoz ile seyreden, nörodejeneratif bozukluklarla karakterize bir hastalıktır.¹ Alman nörolog Karl Theodor Fahr tarafından 1930 yılında tanımlanmıştır. Nadir kalıtsal ya da sporadik nörolojik bir hastalık olan Fahr hastalığının prevalansı <1/1.000.000’dir.² Sıklıkla otozomal dominant geçiş göstermekte, ancak otozomal resesif geçiş de gösterebilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülmektedir.³ Semptomlar çoğunlukla 4. dekatta ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak konuşma bozukluğu, yürümede dengesizlik, istemsiz hareketler ya da kas krampları ile başlayıp; tabloya psikoz, kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptomlar eşlik edebilmektedir. Tanıda, kalsiyum birikimlerini göstermede en sık kullanılan inceleme yöntemi beyin tomografisidir. Fahr hastalığının tanısal kriterleri;

- Bilateral bazal ganglionlarda veya beynin diğer bölgelerinde kalsifikasyon,

- Progresif nörolojik fonksiyon bozukluğu (hareket/yürüme, nöropsikiyatrik). Semptomların başlangıcı özellikle 4. ve 5. dekaddlarda olmasına rağmen çocukluk çağında da ortaya çıkabilmektedir,

- Metabolik, mitokondriyal hastalık ve diğer sistemik hastalıkları destekleyen biyokimyasal anormallik ve somatik özellik olmaması,

- İntrakraniyal kalsifikasyona yol açabilen enfeksiyöz, toksik ve travmatik nedenler olmaması,

- Aile öyküsü olmasıdır.

Tanı, son kriterin karşılanması durumunda ilk iki kriterden birinin olması ya da aile öyküsü olmayan hastalarda diğer tüm kriterlerin olması durumunda konmaktadır.³⁻⁵

Bu çalışmada, etiyojisini idiyopatik hipoparatiroidi olarak saptadığımız Fahr sendromlu bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

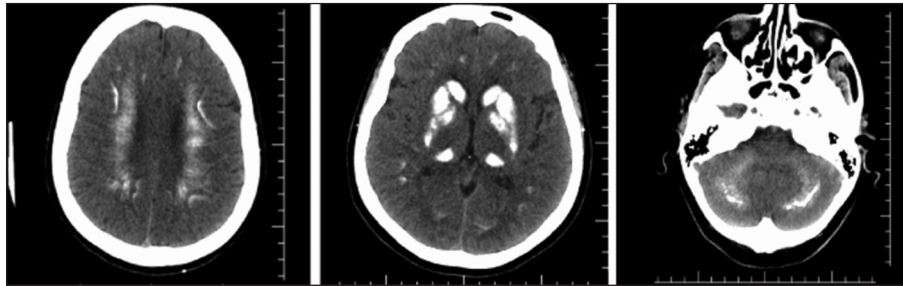
OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşındaki kadın olgu, son 6 aydır ellerde titreme, kas seyirmesi ile yürüme ve konuşma bozukluğu olması üzerine polikliniğimize başvurdu. Olgunun bilinen kronik bir hastalığı ve düzenli ilaç kullanım öyküsü yoktu. Öz geçmişinde 1 yıl önce depresyon tanısı ile bir süre antidepresan kullanımı öyküsü mevcuttu. Vital bulguları normal idi. Nörolojik muayenesinde dizartri, serebellar ataksi, bilateral intansiyonel tremor, bilateral dismetri ve bilateral disdiadokokinezi saptandı. Tam kan, idrar mikroskopisi ile karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde; kalsiyum: 5,2 mg/dL (8,6-10,4), albumin: 4,6 g/dL (3,5-5,2), Fosfor: 9,7 mg/dL (2,5-4,5),

magnezyum: 2,1 mg/dL (1,6-2,6), parathormon: 4,8 pg/mL (15-65), tiroid stimüle edici hormon: 2,3 uIU/mL (0,27-4,2), vit D: 35 ng/mL (>30), demir: 101 ug/dL (30-190), DBK: 287 ng/mL (110-370), ferritin: 26 ng/mL (13-150) idi. Brusella için istenen rose bengal ve seroloji testleri negatif saptandı. Akciğer grafisi normaldi. Tiroid/paratiroid cerrahisi geçirmeyen, ayrıca sistemik/inflamatuvar ve infiltratif hastalık öyküsü olmayan olguya mevcut bulgularla idiyopatik hipoparatiroidi tanısı konuldu. Olgunun nörolojik belirtileri olduğundan beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Beyin MRG'de Fahr hastalığı ile uyumlu bazal ganglionlarda iskemik gliotik odaklar ve sinyal değişiklikleri olması üzerine, beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Kontrastsız BT'sinde "bazal ganglionlar, talamus, sentrum semiovale ve serebellum beyaz cevherde bilateral yaygın kalsifikasyon" mevcut idi. Görünüm Fahr hastalığı lehine değerlendirildi (Resim 1). Hipoparatiroidi ve hipokalsemi tedavisi için kalsiyum ve kalsitriol başlandı. Olgunun takiplerinde 3. ayda kalsiyum: 8,6 mg/dL, albumin: 4,7 g/dL, fosfor: 6,3 mg/dL bulundu. Klinik olarak ellerdeki tremorun belirgin azaldığı gözlemlendi. Ancak, ataksi ve dizartri devam etmekte idi. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınarak olgu yazılmıştır.

TARTIŞMA

Fahr hastalığı; kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluğu ile gelişen, çift taraflı simetrik intrakraniyal kalsifikasyon ile seyreden nörodejeneratif bozukluklarla karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Kalsifikasyonlar protein-polisakkarit kompleksine gömülmüş simetrik, ateromatik ol-



RESİM 1: Bazal ganglionlar, talamus, sentrum semiovale ve serebellum beyaz cevherde bilateral yaygın kalsifikasyon.

mayan bileşiklerdir. Bu bileşikler; kalsiyum, çinko, demir, alüminyum, magnezyum, silikon, bakır ve fosfordan oluşmaktadır.^{6,7} Fahr hastalığında kalsiyum birikimi veya mineralizasyon vasküler (kapiller, arteriyoller, küçük venler) ve perivasküler alanlardadır. Bu da beyinde vasküler obliterasyon, perivasküler nöronal dejenerasyon ve gliyozise sebep olmaktadır. İntrakraniyal kalsifikasyonlar simetrik olup; çoğunlukla bazal ganglion, dentat çekirdek, talamus ve sentrum semiovale de görülmektedir. Kalsifikasyon dağılımı bireysel farklılık göstermektedir. Olgumuzda kalsifikasyonlar; bazal ganglionlarda, sentrum semiovale, talamus, serebellum ve beyaz cevherde bilateral izlenmiştir.

Hastalık çoğunlukla otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Fahr hastalığı ile ilişkili olduğu kanıtlanan dört gen tanımlanmıştır (*SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB* ve *XPR1*).⁸⁻¹¹ Ancak, hastaların çoğunun genetik geçmişi bulunmamaktadır. Olgumuzda da aile bireylerinin sorgulanması ile benzer bir hastalık öyküsü olan bir vaka saptanmamıştır.

Tüm intrakraniyal kalsifikasyonlar Fahr hastalığına işaret etmemektedir. İnce, doğrusal kalsiyum birikintileri yüksek özgülüğe sahiptir. Diğer taraftan, simetrik mikronodüler veya asimetric tek taraflı kalsifikasyonlar bu hastalığın özelliği değildir. Olgumuzda kalsiyum birikintileri doğrusal ve bilateral izlenmiştir. Ayrıca, arteriovenöz malformasyon, intrakraniyal kitleler (oligodendriogliom, metastazlar) intrakraniyal kalsifikasyonda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.² Olgumuzun radyolojik görüntülemelerinde arteriovenöz malformasyon, intrakraniyal kitle izlenmemiştir.

Fahr hastalığı nedeni belli ise "Fahr sendromu" olarak tanımlanmaktadır. İdiyopatik hipoparatiroidi, psödohipoparatiroidi, psödo-psödohipoparatiroidi, hiperparatiroidi, kalıtsal konjenital veya erken başlangıçlı sendromlar, perinatal/intrauterin enfeksiyonlar (Cockayne sendromu, Aicardi-Goutieres sendromu, nöroferritinopati, toksoplazma, sitomegalovirüs, rubella), tuberoskleroz, bruselloz ve tüberküloz gibi nedenler etiyolojide rol oynamaktadır. Olgumuzda hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü dikkate alındığında kalıtsal konjenital

sendromlar düşünülmemiştir. Akciğer grafisi normal bulunmuş ve bruselloz için yapılan rose bengal ve serolojik testler negatif saptanmıştır.

Fahr hastalığına en sık neden olan durumlar hipoparatiroidizm ve hipokalsemidir. Olgumuzun öyküsünde de kronik enfeksiyon, tiroid/paratiroid cerrahisi, ilaç kullanımı, toksisite, otoimmün/otoinflamatuvar hastalık olmaması hipoparatiroidizme bağlı hipokalseminin idiyopatik olduğunu düşündürmektedir. Hipoparatiroidizme bağlı intrakraniyal kalsifikasyonun mekanizması ise bilinmemektedir. Bununla birlikte, hipoparatiroidide de Fahr hastalığının görülme sıklığı düşüktür. Hipoparatiroidizmin ciddiyeti ile intrakraniyal kalsifikasyonun derecesi arasında bir ilişki bulunmamaktadır, fakat hipokalseminin süresi uzadıkça, bazal ganglionlarda kalsifikasyona rastlanma sıklığı artmaktadır.^{12,13}

Fahr hastalığı, sıklıkla asemptomatik seyretmekle beraber nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar eş zamanlı görülebilmektedir. Hastalığın nörolojik belirtileri; baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, epilepsi veya inme benzeri durumlar; demans, Parkinsonizm, tremor, kore, distoni, dizartri, parazi, yürüme ve konuşma bozukluklarıdır. Psikiyatrik belirtiler içerisinde sıklıkla duygudurum bozuklukları görülmektedir; ancak paranoya, şizofreni benzeri bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik değişiklikleri görülebileceği belirtilmiştir.¹⁴ König, bu hastalıkta ilk semptomların genellikle psikiyatrik belirtiler olduğunu vurgulamıştır.¹⁴ Fahr hastalığı olanlarda nörolojik belirtileri olmayan izole psikiyatrik belirtiler nadir görülmektedir. Olgumuzda psikiyatrik belirtinin (depresyon) nörolojik belirtilerden önce geliştiği gözlemlenmiştir.

Fahr hastalığının henüz spesifik bir tedavisi olmadığından semptomatik tedavi önerilmektedir. Hipoparatiroidi gibi ilişkili durumların tedavi edilmesinin nöropsikiyatrik semptomları iyileştirdiği gözlenmiştir.¹⁵ Olgumuzda da kalsiyum ve kalsitriol tedavisi ile 3 aylık sürede ellerde tremorun belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak; nöropsikiyatrik rahatsızlıklar ile başvuran hastalarda veya kalsiyum ve fosfor meta-

bolizması bozukluğu saptananlarda açıklanamayan nörolojik şikâyetler geliştiğinde ya da özellikle bazal ganglionlarda radyolojik görüntülemeler ile saptanan ve herhangi bir nedene bağlanamayan intrakraniyal kalsifikasyonların varlığında Fahr hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Serhat Sayın; **Tasarım:** Serhat Sayın, Muzaffer Güneş; **Denetleme/Danışmanlık:** Serhat Sayın, Burak Bursalı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Serhat Sayın; **Analiz ve/veya Yorum:** Serhat Sayın, Muzaffer Güneş; **Kaynak Taraması:** Serhat Sayın; **Makalenin Yazımı:** Serhat Sayın, Burak Bursalı, Muzaffer Güneş; **Eleştirel İnceleme:** Muzaffer Güneş, Burak Bursalı.

KAYNAKLAR

- Cartier L, Passig C, Gormaz A, López J. [Neuropsychological and neurophysiological features of Fahr's disease]. Rev Med Chil. 2002;130(12):1383-90. [Crossref] [PubMed]
- Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:156. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Manyam BV. What is and what is not Fahr's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2005;11(2):73-80. [Crossref] [PubMed]
- Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia: a metabolic and genetic study. N Engl J Med. 1971;285(2):72-7. [Crossref] [PubMed]
- Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. Neurology. 1989;39(3):381-5. [Crossref] [PubMed]
- Bouras C, Giannakopoulos P, Good PF, Hsu A, Hof PR, Perl DP. A laser microprobe mass analysis of trace elements in brain mineralizations and capillaries in Fahr's disease. Acta Neuropathol. 1996;92(4):351-7. [Crossref] [PubMed]
- Beall SS, Patten BM, Mallette L, Jankovic J. Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin and calcium in Fahr's syndrom. Ann Neurol. 1989;26(4):569-75. [Crossref] [PubMed]
- Arts FA, Velghe AI, Stevens M, Renauld JC, Essaghir A, Demoulin JB. Idiopathic basal ganglia calcification-associated PDGFRB mutations impair the receptor signalling. J Cell Mol Med. 2015;19(1):239-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hayashi T, Legati A, Nishikawa T, Coppola G. First Japanese family with primary familial brain calcification due to a mutation in the PDGFB gene: an exome analysis study. Psychiatry Clin Neurosci. 2015;69(2):77-83. [Crossref] [PubMed]
- Lemos RR, Ramos EM, Legati A, Nicolas G, Jenkinson EM, Livingston JH, et al. Update and mutational analysis of SLC20A2: a major cause of primary familial brain calcification. Hum Mutat. 2015;36(5):489-95. [Crossref] [PubMed]
- Anheim M, López-Sánchez U, Giovannini D, Richard AC, Touhami J, N'Guyen L, et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification. J Neurol. 2016;263(8):1559-64. [Crossref] [PubMed]
- Stelmasiak Z, Tarach JS, Nowicka-Tarach BM, Mitosek-Szewczyk K, Drop A. Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcification and dominant skin manifestations. Med Sci Monit. 2000;6(1):145-50. [PubMed]
- Erarslan S, Kilit TP. [A rare neurological disorder characterized by atypical findings: Fahr's disease case report]. DEU Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;31(1):59-62.
- König P. Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis. Biol Psychiatry. 1989;25(4):459-68. [Crossref]
- Skvortsov IA, Rudenskaia GE, Karaseva AN, Vel'tishchev IuE. [Effectiveness of the therapeutic use of complexones in various diseases of the extrapyramidal system in children]. Zh Nevropatol Psikhiatr Im SS Korsakova. 1987;87(10):1457-62. [PubMed]