

Síndrome de Fahr e hipoparatiroidismo

Fahr syndrome and hypoparathyroidism

María Angélica Mendoza-Cáceres MD,¹ Edwar Jassir Rozo-Ortiz MD,² Juliana Noguera Fonseca MD,³ Benjamín Alexander Márquez Rosales MD,² Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez MD²

Resumen

Introducción: El síndrome de Fahr es una patología poco frecuente caracterizada por calcinosis cerebral, usualmente encontrada incidentalmente y de manera tardía en individuos con sintomatología neurológica y psiquiátrica, con dichas manifestaciones desde edades tempranas. Es un trastorno genético de etiología no clara de comportamiento autosómico dominante y puede asociarse a etiología tipo metabólica, hereditaria, o adquirida.

Objetivo: Presentar el caso de una paciente con síndrome de Fahr atendida en un hospital regional de segundo nivel en zona rural del centro andino de Colombia.

Caso clínico: Se trata de mujer de 54 años, quien consultó por primer episodio convulsivo, con antecedente patológico de esquizofrenia no clara y antecedente familiar de Alzheimer materno. Se realizó tomografía axial computarizada simple cerebral la cual reportó múltiples calcificaciones periventriculares y calcificaciones simétricas a nivel de ganglios basales con hallazgos de hipocalcemia e hipoparatiroidismo.

Conclusiones: El síndrome de Fahr es una entidad poco frecuente, sin embargo, es importante sospecharla y conocerla de manera temprana; las imágenes diagnósticas son esenciales para la detección, y la búsqueda de diagnósticos diferenciales o causas metabólicas asociadas es importante para el tratamiento de estos pacientes de forma oportuna y adecuada.

Palabras clave: Síndrome de Fahr, Convulsiones, Calcificaciones, Hipoparatiroidismo, Reporte de caso

Abstract

Introduction: Fahr's disease is a rare pathology characterized by brain calcinosis syndrome, usually found incidentally and late in individuals with neurological and psychiatric symptoms, with these manifestations from an early age. It is a genetic disorder of unclear etiology of autosomal dominant behavior and can be associated with metabolic, hereditary, or acquired etiology.

Objective: To present the case of a patient with Fahr's disease treated in a second-level regional hospital in a rural area of central Andean Colombia.

Clinical case: This is a 54-year-old woman who consulted for the first seizure episode, with a significant pathological history of schizophrenia and a family history of maternal Alzheimer's. Simple cerebral computed tomography was performed, which reported multiple periventricular calcifications and symmetric calcifications at the level of the basal ganglia with hypocalcemia and hypoparathyroidism.

Conclusions: Fahr's disease is a rare entity, however, it is important to suspect and know about it early; Diagnostic images are essential for detection, and the search for differential diagnoses or associated metabolic causes is important for treating these patients in a timely and adequate manner.

Keywords: Fahr's disease, Seizures; Calcifications, Hypoparathyroidism, Case report

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 32, N° 2, 2023

Introducción

El síndrome de Fahr es una patología poco frecuente caracterizada por depósitos idiopáticos de calcio en el área estratiopalidodental los cuales se suelen encontrar

de manera incidental en individuos con una variedad de síntomas neurológicos y psiquiátricos, estando dentro de su posible etiología diversos síndromes ya sea de tipo metabólico, hereditario, o adquirido.¹

¹Hospital Regional de Chiquinquirá, Universidad Industrial de Santander, Colombia.

²Hospital Universitario San Rafael, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

³Hospital Regional de Miraflores, Boyacá, Colombia.

Correspondencia:

María Angélica Mendoza Cáceres MD

Orcid 0000-0002-4479-6851

Dirección: Kr 46 22ª 89, Quinta Paredes, Teusaquillo, Bogotá DC, Colombia.

Teléfono: 3183910864

E-mail: mariaangelica1214@hotmail.com

Este trastorno genético no tiene etiología y fisiopatología clara, sin embargo, parece estar asociado a la alteración del cromosoma y locus 14q48, el cual es un trastorno autosómico dominante y puede presentarse en un individuo sin antecedentes familiares de manera esporádica en algunas formas de presentación de la Enfermedad de Fahr.²⁻⁶ Clínicamente se suele manifestar en la mayoría de los casos desde edades tempranas, pero con un diagnóstico tardío, algunos reportes en Colombia han descrito casos que debutan con paresia, alteración de la marcha, bradilalia, somnolencia, alteración del comportamiento, presencia de ideas delirantes y alucinaciones, sin embargo surge un antecedente de interés, puesto que presentan epilepsia desde la infancia.^{7,8} Un elemento importante para el diagnóstico de los pacientes se basa en los hallazgos de calcinosis bilateral simétrica a nivel intracraneal.⁵⁻⁶

El objetivo del presente manuscrito es presentar el caso de una paciente con síndrome de Fahr y establecer una de sus causas comúnmente asociadas; el presente caso se realizó posterior al diligenciamiento del consentimiento informado por la paciente y su acudiente, cuenta con la aprobación del comité de ética correspondiente.

Reporte de caso

Mujer de 54 años, quien consultó en compañía de familiar por cuadro que se había presentado 3 horas atrás consistente en episodio convulsivo tónico-clónico de 15 minutos de duración asociado a sialorrea excesiva con posterior presencia de disartria, sin síntomas adicionales referidos previamente por la familiar.

Dentro de los antecedentes patológicos refería hipertensión arterial, hipotiroidismo, y un diagnóstico no claro de esquizofrenia sin tratamiento. Además, antecedente familiar de Alzheimer materno.

Al ingreso presentaba signos vitales con cifras tensionales en estadio I y taquicardia. Al examen neurológico alerta, desorientada en tiempo, persona y espacio, con presencia de Babinski derecho, lenguaje ilógico e incoherente, reflejos presentes aumentados, fuerza muscular y sensibilidad normales; resto de examen físico sin presencia de alteraciones adicionales. Se realizó tomografía axial computarizada simple cerebral en contexto de primera convulsión y ausencia de sintomatología orientadora adicional, la cual reportó múltiples calcificaciones periventriculares, cerebelosas y calcificaciones a nivel de ganglios basales (figura 1 y 2), mientras que los paraclínicos de ingreso mostró leve hipocalcemia e hipoparatiroidismo. No se contó con valor de albúmina durante la hospitalización (tabla 1).



Figura 1. Tomografía cerebral simple, corte axial (Calcificaciones cerebelosas)



Figura 2. Tomografía cerebral simple, corte axial (Calcificaciones a nivel de la sustancia blanca subcortical, ganglios basales y tálamo)

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso.

Paraclínicos	Valor	Valor de referencia
HEMOGRAMA		
Leucocitos	10.320	4000- 12000
Neutrófilos	9110 (88.2%)	2000-7500
Linfocitos	710 (6.9%)	1300-4000
Monocitos	390 (3.8%)	150-700
Eosinófilos	100 (1%)	0-500
Basófilos	10 (0.1%)	0-150
Hemoglobina	12.1	12-17.4
Hematocrito	36.2 %	36-52%
Plaquetas	410.000	150.000-450.000
FUNCION RENAL		
Creatinina	0.84 mg/dl	0.0 -1.0 mg/dl
BUN	13.04 mg/dl	4.67 – 23.30 mg/dl
ELECTROLITOS		
Calcio	0.72 mmol/L	1.1 -1.4 mmol/L
Cloro	99.3 mmol/L	98 -108 mmol/L
Potasio	3.84 mmol/L	3.5 -5 mmol/L
Sodio	135.7 mmol/L	135-145 mmol/L
FUNCION TIROIDEA		
T4 libre	1.7 ng/dl	0.8 -2.0 ng/dl
Hormona estimulante de tiroides	0.5 uUI/ml	0.35- 4 uUI/ml
Hormona paratiroidea	1.40 pg/ml	12-72 pg/mL

ADA: Adenosin deaminasa; KOH: Hidróxido de potasio; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

Ante hallazgos tomográficos e hipocalcemia, se decidió hospitalizar para vigilancia neurológica en contexto de crisis convulsiva tónica-clónica generalizada, psicosis postictal e hipocalcemia con diagnóstico de síndrome de Fahr. Se inició manejo anticonvulsivante y reposición de calcio intravenoso.

Durante dos días se mantuvo hospitalizada, en los cuales presentó signos vitales dentro de la normalidad, sin nuevos episodios convulsivos y con mejora de niveles de calcio dentro de parámetros esperados por lo que se decidió dar egreso. En la actualidad la paciente ha sido valorada nuevamente por consulta externa donde ha tenido mejor control de los síntomas sin recurrencia de crisis epiléptica.

Discusión

Las calcinosis intracraneal bilateral se puede asociar a distintas entidades patológicas dentro de las que se incluyen alteraciones de paratiroides, intoxicación por monóxido de carbono, plomo, lupus eritematoso sistémico, el síndrome MELAS (Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), neurodegeneración asociada a pantotenato-quinasa (PKAN), enfermedad de Cockayne, entre otros. Adicionalmente, se puede observar calcinosis intracraneal fisiológica hasta en el 1.5% de las personas, lo cual obliga en

algunos casos a descartar otras causas previo a generar un diagnóstico de síndrome de Fahr que se caracteriza por pacientes que presentan síntomas neuropsiquiátricos junto con calcificaciones intracraneales y se diferencia de la enfermedad de Fahr puesto que en esta se presenta adicionalmente, una afección a otros familiares por herencia autosómica dominante.^{9,10}

Clínicamente tiene una presentación variable, la cual puede comportarse de manera asintomática o presentar dentro de sus principales características clínicas manifestaciones del deterioro del estado de conciencia, deterioro motor o cognitivo, convulsiones, disartria, cefalea, y también síntomas psiquiátricos como demencia, esquizofrenia, psicosis o alteraciones del comportamiento.⁴⁻⁵

El diagnóstico se realiza imagenológicamente siendo la tac de cráneo simple el método diagnóstico que ofrece mayor sensibilidad y especificidad, en este caso por la presencia de calcinosis bilateral simétrica a nivel intracraneal, posterior a la exclusión de otras patologías, entre ellas alteraciones en el metabolismo del calcio.⁴ Respecto al componente neuropsiquiátrico las calcificaciones bilaterales y simétricas localizadas en la corteza cerebral, el hipocampo, áreas subcorticales, sistema estriado pálido subtalámico, tálamo y cerebelo, explican las diferentes manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, como aparición de sintomatología afectiva con características endógenas de manera atípica, sintomatología motora y el deterioro cognitivo tipo subcortical. Adicionalmente, sintomatología de características parkinsonianas y síntomas similares a la esquizofrenia, pérdida de la capacidad motora, leve parálisis espástica e inclusive deterioro de las funciones mentales.⁶ Puede tener una presentación clínica de inicio temprano, raramente se presenta en la infancia, o puede ser de inicio tardío; en cuanto al diagnóstico genético los genes que se van a encontrar involucrados son SLC20A2, XPR1, PDGF-b y PDGFR-b. Su pronóstico es variable y depende a cada individuo, por lo mismo su tratamiento hasta el momento se basa en un manejo sintomático.⁴ En el caso descrito a pesar de que el diagnóstico fue realizado posterior a una crisis convulsiva como debut, su sintomatología predominante previa al episodio característica del espectro de enfermedades descrita a calcinosis intracerebrales pudo manifestarse bajo la sospecha de una enfermedad psiquiátrica como lo es la esquizofrenia. Un mejor acceso y seguimiento por su servicio de salud es primordial para una sospecha clínica temprana.

En el presente caso clínico se encontró asociada una hipocalcemia leve y se evidenció un hipoparatiroidismo (tabla 1), condición metabólica que se encuentra asociada al síndrome de Fahr, y que si es detectada debe ser tratada para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Se debe considerar el diagnóstico del síndrome de Fahr cuando existan estudios imagenológicos con las características mencionadas, ya sea ante la ausencia de síntomas

y en caso de tener un factor causante específico demostrado se considera secundaria a dicha causa.⁵⁻¹¹

El hipoparatiroidismo puede ser de origen idiopático, familiar o adquirido y se cree que es debido a los bajos niveles de sodio y niveles elevados de fosfato de manera crónica.¹² Dado lo anterior es importante ampliar estudios durante el abordaje de casos como estos para descartar posible etiología asociada que nos puedan ayudar y orientar en el diagnóstico.

Existen criterios para realizar el diagnóstico del síndrome de Fahr o enfermedades similares en su espectro como la calcificación idiopática familiar gangliobasal, los cuales se han descrito en la literatura por algunos autores, entre ellos están: Calcificaciones bilaterales intracerebrales evidenciadas en neuroimagen, deterioro progresivo con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, edad de inicio usual entre los 40 y 50 años, ausencia de anomalías que sugieran enfermedades mitocondriales, metabólicas o de etiología sistémica, ausencia de causa infecciosa, tóxica o traumática, e historia familiar de herencia con un patrón autosómico dominante sobre

enfermedad de Fahr. La presencia o no del último no es imperativa, y con el cumplimiento de los anteriores criterios es posible realizar el diagnóstico si se presentan de manera conjunta.¹³⁻¹⁶ Como en el presente caso existe una causa metabólica atribuible dada por el hiperparatiroidismo, se puede catalogar como un Síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo.

Un algoritmo diagnóstico se presenta por algunos autores como Sánchez et al y Bonazza et al, de manera similar a los criterios descritos anteriormente en contexto de encontrar un diagnóstico diferencial, como se indica en la figura 3.¹⁷

El pronóstico de la enfermedad es de difícil predicción y tiene un comportamiento variable con tendencia neurodegenerativa, lo que dificulta el tratamiento; aunque algunos autores mencionan que al encontrar una causa asociada, la sintomatología puede mejorar o controlarse. No se puede evitar el progreso de la calcinosis cerebral, y el manejo debe estar dirigido al control de la sintomatología presentada por el paciente.⁵

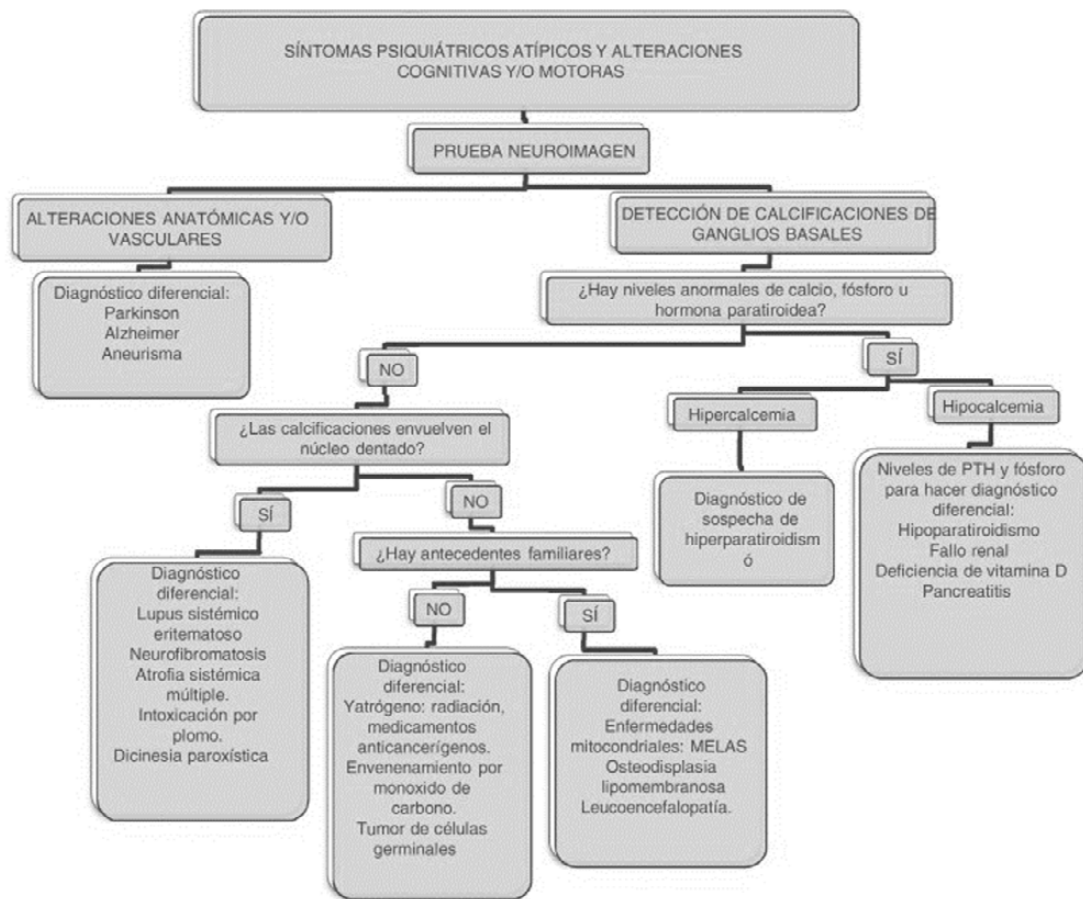


Figura 3. Algoritmo diagnóstico y abordaje diferencial ante el hallazgo de calcificaciones en neuroimagen.¹⁷

Del presente caso se puede concluir que a pesar de ser una entidad de poca frecuencia, se pueden presentar algunos casos dentro del diario vivir. Por lo tanto, es importante contar con las herramientas diagnósticas imagenológicas necesarias y reconocer las enfermedades o causas secundarias que puedan estar asociadas, facilitando así la detección y el tratamiento oportuno y adecuado. En caso de sospecha de síndrome de Fahr se puede basar en los criterios diagnósticos anteriormente mencionados. De igual manera es importante reconocer el pronóstico de la enfermedad para brindar información más clara a la familia.

Referencias

- Deng H, Zheng W, Jankovic J. Genetics and molecular biology of brain calcification. *Ageing Res Rev* 2015; 22: 20–38. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.004>
- Asuquo Out A, Chinedu Anikwe J, Cocker D. Fahr's disease: a rare neurological presentation in a tropical setting. *Clin Case Rep Rev*. 2015; 3(10): 806–808. <https://doi.org/10.1002/ccr3.349>.
- Wang H, Shao B, Wang L, Ye Q. Fahr's disease in two siblings in a family: A case report. *Exp Ther Med*. 2015; 9: 1931-1933. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2356>
- Shahid GA, Safdarian M. Fahr disease: Idiopathic basal ganglia calcification. *Iran J Neurol* 2017; 16 (1). Disponible en URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506759/>
- Savino E, Soavi C, Capatti E, Borrelli M, Vigna GB, Passaro A, et al. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature. *BMC Neurol*. 2016; 16:165. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0693-1>.
- Manea MM, Sirbu A, Dragos D, Dobri AM, Sirbu AG, Tuta S. Epileptic seizures as the first manifestation of fahr's syndrome. *Acta Endocrinol*. 2020 Jul-Sep; 16: (3) 370-374. <https://doi.org/10.4183/aeb.2020.370>
- Polo Verbel L, Torres Zambrano M, Cabarcas Barbosa O, Navas C, González A, Montoya M, et al. Fahr disease an infrequent cause of brain calcifications. *Acta Neurol Colomb*. 2011 Jun; 27: (2) 124-128. Disponible en URL: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&id=S0120-87482011000200006
- Cassiani- Miranda CA, Herazo-Bustosa M, Cabrera-González A, Cadena-Ramosc I, Barrios-Ayola F. Psychosis Associated With Fahr's Syndrome: A Case Report. *Rev colomb psiquiat* 2015 Dec; 44: (4) 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.03.006>
- Benke T, Karner E, Seppi K, Delazer M, Marksteiner J, Donnemiller E. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1163-1165. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.019547>
- Manyam, BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis:clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord*. 2001;16(2):258-264. <https://doi.org/10.1002/mds.1049>
- Martin-Moreno BS, Rodriguez IT, Sanchez M, Balanza J. Enfermedad de Fahr, un caso de psicosis por calcificaciones de los ganglios basales. *Psiquiatr Biol*. 2018; 25 (3): 111-115. Disponible en URL: <http://psiqui.com/2-56932>
- Kalampokini S, Georgouli D, Dadouli K, Ntellas P, Ralli S, Valotassiou V. et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 202: 106514. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106514>
- Lazăr M, Ios D, Streinu-cerchel A, Bădărău A. Fahr's syndrome: diagnosis issues in patients with unknown family history of disease. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2009, 50(3):425–428. Disponible en URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19690769/>
- Jaworski K, Styczyńska M, Mandecka M, Walecki J, Kosiorcorresponding D. Fahr Syndrome – an Important Piece of a Puzzle in the Differential Diagnosis of Many Diseases. *Pol J Radiol*. 2017; 82: 490–493. <https://doi.org/10.12659%2FPJR.902024>
- Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia: a metabolic and genetic study. *N Engl J Med*. 1971;285(2):72–77. <https://doi.org/10.1056/nejm197107082850202>
- Núñez S, Cabezas A, Moreno A. Enfermedad de fahr, una entidad patológica rara, revisión de la literatura a propósito de dos casos *Rev. colomb. radiol*. 2016; 27(3): 4362-4365. Disponible el URL: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-987210>
- Sánchez B, Rodríguez I, Sánchez M, Balanza J. Enfermedad de Fahr, un caso de psicosis por calcificación de los ganglios basales. *Psiquiatr Biol*. 2018;25(3):111–115. <http://doi.org/10.1016/j.psiq.2018.07.003>