

FAHR HASTALIĞI: BEŞ OLGU SUNUMU**Fahr's Disease: Five Cases Report**

İsmail Kartal, Musa Şahpolat**, M.Hanifi Kokaçya**, Nesrin Atçı**

**Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.*

***Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD.*

ÖZET:

Ailesel idiopatik bazal ganglion kalsifikasyonu (Fahr hastalığı) bazal ganglionlar, dentat nukleus ve sentrum semiovalede bilateral idiopatik kalsifikasyon birikimleri olarak tanımlanmaktadır. Fahr hastalığında ailesel kalıtımın da rolü vardır, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalık olan Fahr hastalığında otozomal resesif geçişler de bildirilmiştir. Genetik çalışmalarda kromozom 14q' da bir odak tespit edilmiştir. Semptomlar genelde 40-60'lı yaşlar arasında görülmekle birlikte nadir de olsa çocukluk çağında da görülebilir Hastalık radyolojik, nörolojik, psikiyatrik ve bilişsel bulgular göstermektedir. Hastalık genellikle asemptomatik seyretmekle beraber nörolojik, psikiyatrik ve bilişsel bozukluk eşzamanlı görülebilir. FH için günümüzde tanımlanmış özgün bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu hastalarda tedavi şikayetlere ve eşlik eden patolojilere yönelik olmaktadır. Bu yazıda patolojik bazal ganglion kalsifikasyonu olan beş olgunun literatür eşliğinde görüntüleme bulguları ve nöropsikiyatrik belirtileri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fahr hastalığı; bazal ganglion kalsifikasyonu; hipokalsemi

Geliş Tarihi / Received: 15.08.2013,

Kabul Tarihi / Accepted: 23.09.2013

Giriş

Bazal ganglionların simetrik kalsifikasyonu, ilk olarak 1855 yılında Bamberger tarafından histolojik bulgu olarak tarif edilmiştir. Ailesel idiopatik bazal ganglion kalsifikasyonu (Fahr hastalığı) bazal ganglionlar, dentat nukleus ve sentrum semiovalede bilateral idiopatik kalsifikasyon birikimleri olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalık ilk kez 1930 yılında Fahr tarafından "serebral damarlarda idiopatik kalsifikasyon" olarak rapor edilmiştir (2). Çoğunlukla otozomal dominant geçiş özelliği göstermekle birlikte otozomal resesif geçiş de gösterebilmektedir (3,4). Semptomlar genelde 40-60'lı yaşlar arasında görülmekle birlikte nadir de olsa çocukluk çağında da görülebilir (5,6). Hastalık radyolojik, nörolojik, psikiyatrik ve bilişsel bulgular göstermektedir (7,8). Hastalığın tanısı konulurken bazal ganglionların bilateral aterosklerotik olmayan idiopatik kalsifikasyonu, psikiyatrik semptomlar ve koreoatetoid veya ekstrapiramidal hareket bozuklukları olmak üzere üç temel özellik aranır (9). Bazal ganglion kalsifikasyonlu birçok hastanın asemptomatik olması, bu bozukluğun kökeni ve patolojisi

ABSTRACT:

Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) is defined as basal ganglia, dentate nucleus and centrum semiovale bilateral idiopathic calcification deposits. Fahr's disease has the role of family participation and Fahr's disease is an autosomal dominant disease, is that autosomal recessive inheritance have been reported. Genetic studies have been identified a focus in chromosome 14q'. Although symptoms are usually seen between decade of 4 and 6, it is rarely seen in childhood. Disease shows radiological, neurological, psychiatric and cognitive abnormalities. Although the disease which is often asymptomatic can be seen with neurological, psychiatric and cognitive impairment simultaneously. There is not specific therapy modalities option for Fahr's disease defined currently. Treatment is that according for complaints and accompanying pathologies of patient. In this article will be discussed that imaging findings of with the literature five cases with pathological basal ganglia calcification and neuropsychiatric symptoms.

Keywords: Fahr's disease; basal ganglia calcification; hypocalcemia

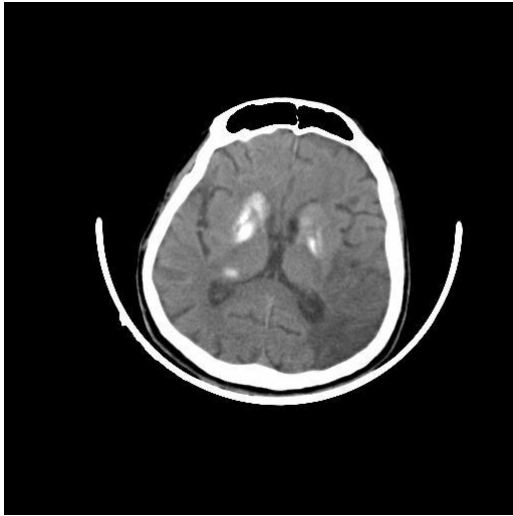
hakkındaki bilgilerimizi sınırlamaktadır (10). Yine de bu hastalığın etiolojisinde anoksi, radyasyon, sistemik hastalıklar, toksinler, kalsiyum metabolizması bozuklukları ve ensefalitler olduğu düşünülmektedir (11).

Bu yazıda patolojik bazal ganglion kalsifikasyonu olan beş olgunun literatür eşliğinde görüntüleme bulguları ve nöropsikiyatrik belirtileri tartışılacaktır.

OLGU 1:

Erkek hasta 42 yaşında sağ kolda güçsüzlük ve bayılma şikayetiyle hastaneye başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 3 yıl önce serebrovasküler hastalık geçirmiş olduğu öğrenildi. Vital bulguları normal idi. Nörolojik muayenesi normal idi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde kalsiyum, fosfor ve parathormon değerlerinde anormallik saptanmadı. Tam kan, idrar analizleri ile karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Epilepsi ön tanısı düşünülen hastaya elektroensefalogram (EEG) çekildi ve normal idi. Kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilen hastanın BT'sinde bilateral globus pallidusta, putamende ve kaudat nükleusda kalsifikasyonlar ve sol hemisferde geçirilmiş enfarkta ikincil değişiklikler izlendi. Hastanın radyolojik bulguları Fahr hastalığı ile uyumlu idi.

Resim 1: Beyin BT' de bilateral globus pallidusta, putamende ve kaudat nükleusda kalsifikasyonlar

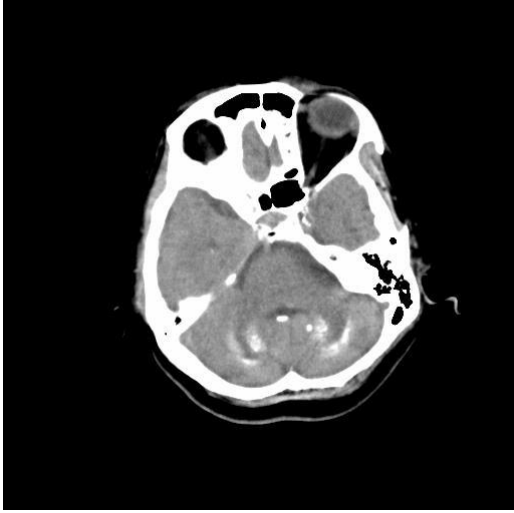


OLGU 2:

Bayan hasta 42 yaşında güçsüzlük ve görme bulanıklığı şikayetiyle hastaneye başvurdu. 15 yaşında başlayan şikayetleri zamanla artmış, önce bacaklardan başlayan kuvvetsizlik zamanla ilerleyerek üst ekstremitelere kadar çıkmış, sıvı gıdaları yutmada zorlanma, konuşmada ağırlaşma olmuş ve en son olarak da görme bulanıklığı şikayeti başladığını belirtti. Vital bulguları normal olan hastanın nörolojik muayenesinde kas gücü her iki alt ekstremitede 1/5, her iki üst ekstremitede 3/5 olarak değerlendirildi. Bilateral ptozu saptanan hastanın horizontal bakışı kısıtlı olarak değerlendirildi. Ayrıca hastanın yutma refleksinde azalma saptandı. Laboratuvar incelemesinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Hastaya çekilen beyin magnetik rezonans (MR)'da yaygın sinyal değişiklikleri saptandı ve bunların kalsifikasyon yönünden doğrulanması için kontrastsız beyin BT istendi. Beyin BT'de bazal

ganglionlarda daha fazla olmak üzere bilateral serebral hemisferde kortikal-subkortikal düzeyde ve serebellar hemisferde simetrik yaygın kalsifikasyonlar izlendi. Radyolojik bulgular Fahr hastalığı ile uyumlu idi.

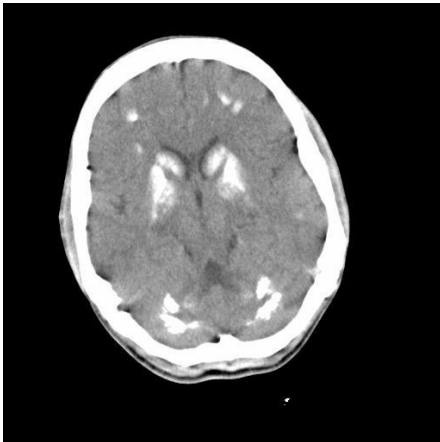
Resim 2: Beyin BT'de bilateral bazal ganglionlarda, subkortikal beyaz cevherde ve bilateral serebellar hemisferde yaygın kalsifikasyonlar



OLGU 3:

Erkek hasta 28 yaşında sabah başlayan şiddetli halsizlik ve istemsiz hareketler(kore, tremor) şikayetiyle hastaneye başvurdu. Vital bulguları normal olan hastanın şuuru açık, yönelimi tam ve koopereydi. Nörolojik muayenede anormallik yoktu. Özgeçmişinde diabetes mellitus, idiopatik hipoparatiroidi, epilepsi hastalığı ve bilateral katarakt operasyonu öyküsü mevcut olan hastanın laboratuvar incelemesinde kalsiyum ve parathormon seviyeleri normal değerlerinden düşük idi, diğer tetkikleri normal idi. Hastanın kontrastsız beyin BT'de Fahr hastalığı ile uyumlu bilateral serebral hemisferde bazal ganglionlarda, talamusta, subkortikal beyaz cevherde ve bilateral serebellar hemisferde simetrik yaygın kalsifikasyonlar vardı.

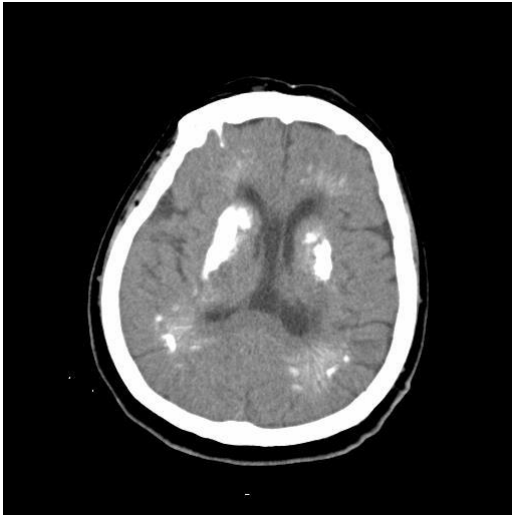
Resim 3: Beyin BT'de bilateral bazal ganglionlarda, subkortikal beyaz cevherde ve bilateral serebellar hemisferde yaygın kalsifikasyonlar



OLGU 4:

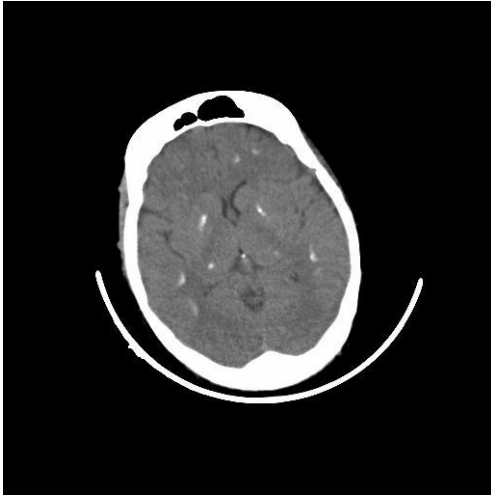
Bayan hasta 54 yaşında üç dört yıldır var olan hareketlerde yavaşlama ve sol elde titreme şikayetiyle hastaneye başvurdu. Vital bulguları normal idi. Nörolojik muayenesinde bradimimi, bilateral bradikinezi ve rijiditesi, hafif antefleksiyon postürde durduğu saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Parkinson hastalığı ön tanısı düşünülen hastaya beyin MR çekildi. Görüntülemelerde kalsifikasyonla uyumlu olabilecek sinyallerin varlığı nedeniyle kontrastsız beyin BT çekildi ve bilateral serebral hemisferde sentrum semiovale düzeyinde, kortikal-subkortikal beyaz cevherde, bazal ganglionlarda, talamusta ve bilateral serebellar hemisferde simetrik yaygın kalsifikasyonlar izlendi. Hastanın nöroradyolojik bulguları Fahr hastalığıyla uyumlu idi.

Resim 4: Beyin BT’de bilateral bazal ganglionlarda, subkortikal beyaz cevherde ve serebellar hemisferlerde simetrik yaygın kalsifikasyonlar

**OLGU 5:**

Bayan hasta 18 yaşında halsizlik ve baş ağrısı şikayetiyle hastaneye başvurdu. Muayenesinde vital bulguları normal olan hastanın tüm vücudu soluk görünümdeydi ve batın sol üst kadranda 15 cm’e yakın skar izi mevcuttu. Genel durumu iyi olan hastanın nörolojik muayenesinde anormallik yoktu. Özgeçmişinde talasemi major hastası olduğu ve 5 yaşında splenektomi öyküsü olduğunu ifade eden hastanın zaman zaman ellerde ve ayaklarda uyuşma hissi, karın ağrısı olduğu belirtildi. Soygeçmişinde iki kız kardeşinin de talasemi major hastası olduğu ve anne-babasının akraba olduğu belirtildi. Yapılan laboratuvar incelemesinde kalsiyum seviyesinde düşüklük, serbest demirde artış ve serum demir bağlama kapasitesinde azalma vardı, diğer laboratuvar tetkikleri normal idi. Baş ağrısı nedeniyle çekilen kontrastsız beyin BT’de bilateral globus pallidusta, sentrum semiovalede, subkortikal beyaz cevherde ve bilateral serebellar hemisferde simetrik yerleşimli Fahr hastalığıyla uyumlu tipik kalsifikasyonlar izlendi.

Resim 5: Beyin BT'de bilateral bazal ganglionlarda ve subkortikal beyaz cevherde yaygın kalsifikasyonlar



TARTIŞMA

Fahr hastalığı bazal ganglionlarda bilateral kalsifikasyon ve eşlik edebilecek özellikle kalsiyumu ilgilendiren (en sık hipoparatiroidi) metabolik bozuklukların birlikte görüldüğü bir nöropsikiyatrik hastalıktır (9). Fahr hastalığında ailesel kalıtımın da rolü vardır, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalık olan Fahr hastalığında otozomal resesif geçişler de bildirilmiştir. Genetik çalışmalarda kromozom 14q'da bir odak tespit edilmiştir (7). İdiopatik olgularda kalsifikasyon oluşmasında çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bölgesel iskemi veya inflamasyon gibi lokal dolaşımsal veya metabolik bozukluklara bağlı Ca, Fe, Al, Cu, Mg gibi çeşitli minerallerin, glikoprotein ya da mukopolisakkaritlerin birikmesi sonucu kalsifikasyonların oluşması üzerinde en sık durulan teorilerdendir (12). Diğer bir teori ise; serebral damarların adventisiasındaki dejeneratif değişiklikler sonucu vasküler doku içinde solid artıkların depolanmasıyla perivasküler birikimler oluşmaktadır. Elektron mikroskopi incelemelerinde bu birikimlerin varlığı gösterilmiştir (12, 13). Beşinci olguda beyindeki birikimler muhtemelen sadece kalsiyum değil beraberinde demir birikimi olabileceği ve depozitlerde aynı anda farklı birçok mineral bulunabileceğini düşündürmektedir.

Kalsifikasyonun en sık görüldüğü bölge globus palliduslardır. Bununla birlikte putamen, kaudat nukleus, internal kapsül, dentat nukleus, talamus, serebellum ve serebral beyaz cevherde vasküler traselere uyar tarzda yoğun kalsifikasyonlar görülebilir (14). Bu yazıdaki birinci olguda sadece bazal ganglionlarda, globus pallidusta, putamende ve nükleus kaudatusda yoğun simetrik kalsifikasyon gözlenirken diğer dört olguda serebral hemisferde subkortikal beyaz cevherde, serebellar hemisferde ve bazal ganglionlarda yaygın simetrik kalsifikasyon izlendi.

Hastalık yavaş seyirli ve ilerleyici olup, genellikle 40-60'lı yaşlarda (nadiren çocukluk döneminde de başlayabilir) görülmekte ve semptomatik hale gelmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir (13). Bu olgulardan üç tanesinin kadın, iki tanesinin erkek olması bu yazıyı farklı kılan

başka bir yöndür. Ayrıca üçüncü ve beşinci olgunun hastalık için erken sayılabilecek yaşta olmaları nedeniyle Fahr hastalığının erken yaşlarda da ortaya çıkabileceği konusunda dikkat edilmelidir.

Hastalık genellikle asemptomatik seyretmekle beraber nörolojik, psikiyatrik ve bilişsel bozukluklar eşzamanlı görülebilir. Hastalığın nörolojik belirtileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, epilepsi, senkop veya inme benzeri durumlar yaygın olmakla birlikte, demans, parkinsonizm, kore, tremor, distoni, dizartri, parazi, yürüme ve konuşma bozuklukları da görülebilmektedir (15). Bu yazıdaki beş olgunun da şikayetlerinin nörolojik belirtiler olması, Fahr hastalığının birçok nörolojik hastalık kliniğine benzer şekilde başlayabileceğini göstermektedir.

Psikiyatrik belirtilerin yaygınlığına bakıldığında en sık olarak duygudurum bozuklukları görülmekte, paranoya, şizofreniform bozukluk, şizofreni benzeri bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, kişilik değişiklikleri ve madde kötüye kullanımının da görülebileceği belirtilmiştir. König, hastalığın başlangıcında genellikle psikiyatrik belirtilerin olduğunu vurgulamıştır (15). Bu yazıdaki olguların bir diğer farklı özelliği ilk şikayetlerinin psikiyatrik belirtilerle değil de nörolojik belirtilerle başlamış olmasıdır.

Yapılan çalışmalarda hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemiye, papilödem ve subkapsüler katarakt görülebileceği bildirilmiştir. Özellikle uzun süreli hipokalseminin serebrospinal sıvı emilimini engelleyerek papilödem ve psödotümör serebriye neden olabileceği ileri sürülmüş olsa da patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Hipokalsemi sürecinde katarakt oluşumu, lensin anterior, posterior veya subkapsüler bölgesine kalsiyum birikimlerinin çökmesi ile karakterizedir (13, 14). Üçüncü olgunun göz dibi bakısında papilödem saptanmamasına rağmen, özgeçmişinde her iki gözden geçirilmiş katarakt operasyonunun varlığı, hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemiyi destekleyen diğer önemli bir özelliktir. İkinci olgunun bulanık görme şikayeti nedeniyle yapılan göz dibi bakısı normal olmasına rağmen bulanık görmenin belki de bu olguda gelişebilecek bir göz hastalığının erken belirtisi olabileceği de akılda tutulmalı ve bu açıdan olgunun düzenli takibinin yapılması olgunun yaşam kalitesi açısından önemlidir.

Fahr hastalığı için günümüzde tanımlanmış özgün bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu hastalarda tedavi şikayetlere ve eşlik eden patolojilere yönelik olmaktadır. Bizim çalışmamızdaki olgulara da tedavi sadece şikayetlere ve eşlik eden patolojilere yönelik yapıldı.

Sonuç olarak; nöropsikiyatrik bozukluklar gelişen ve altta kalsiyum metabolizması bozukluğu olan hastalarda tanımlanamayan nörolojik şikayetler geliştiğinde veya özellikle serebellumda, bazal ganglionlarda ve supratentoryal mesafede beyin BT ve MR ile saptanan ve herhangi bir nedene bağlanamayan kalsifikasyonların varlığında Fahr hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca yabancı literatürde Fahr hastalığı ile ilgili yayın sayısı yurt içi dergilere oranla daha fazla olması nedeniyle bu konu ile ilgili yurt içi daha ayrıntılı çalışmalar yapılmasına da ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cartier L, Passig C, Gormaz A, López J. Neuropsychological and neurophysiological features of Fahr's disease. *Rev Med Chil* 2002; 130:1383-1390.
2. Fahr T. Idiopathische verkalkung der hirngefäÙbe. *Centralblatt fur allgemeine Pathologie und pathologische. Anatomie* 1930; 50:129–133.
3. Kobari M, Nogawa S, Sugimoto Y, Fukuuchi Y. Familial idiopathic brain calcification with autosomal dominant inheritance. *Neurology* 1997; 48:645-649.
4. Longman C, Whiteford M, Koppel D, Donaldson M, Paterson W, Tolmie J. Craniosynostosis associated with intracranial calcification: a novel recessive syndrome. *Clin Dysmorphol* 2003; 12:215-220.
5. Pilleri G. A case of Morbus Fahr(nonarteriosclerotic, idiopathic intracerebral calcification of the blood vessels) in three generations. An clinico-anatomical contribution. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1966; 152:43-58.
6. Billard C, Dulac O, Bouloche J, Echenne B, Lebon P, Motte J, Robain O, Santini JJ. Encephalopathy with calcifications of the basal ganglia in children: a reappraisal of Fahr's syndrome with respect to 14 new cases. *Neuropediatrics* 1989; 20:12-19.
7. Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet* 1999; 65:764-772.
8. Brodaty H, Mitchell P, Luscombe G, Kwok JJ, Badenhop RF, McKenzie R, Schofield PR. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) without neurological, cognitive and psychiatric symptoms is not linked to the IBGC1 locus on chromosome 14q. *Hum Genet* 2002; 110:8-14.
9. Menkes JH, Sarnat HB. *Child Neurology*. 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2000; 183-184.
10. Frstl H, Krumm B, Eden S, Kohlmeyer K. Neurological disorders in 166 patients with basal ganglia calcification: a statistical evaluation. *J Neurol* 1992; 239:36-38.
11. Windeck R, Menken U. Basal ganglia calcification in pseudohypoparathyroidism typeII. *Clin Endocrinol* 1981; 15:57-63.
12. Babbitt DP, Tang T, Dobbs J, Berk R. Idiopathic familial cerebrovascular ferrocalcinosis (Fahr's disease) and review of differential diagnosis of intracranial calcification in children. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969; 105:352-358.
13. Lam JSP, Fong SY, Yiu GC, Wing YK. Fahr's disease: a differential diagnosis of frontal lobe syndrome. *Hong Kong Med J* 2007; 13:75-77.
14. Lester J, Zuniga C, Diaz S, Rugilo C, Micheli F. Diffuse intracranial calcinosis: Fahr disease. *Arch Neurol* 2006; 63:1806-1807.
15. Konig P. Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis. *Biol Psychiatry* 1989; 25:459-468.