



## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

# Çocukluk çağında nadir görülen idiyopatik hipoparatiroidizm ve bazal gangliyon kalsifikasyonu birlikteliği: Fahr hastalığı

A rare clinical condition in childhood comorbidity of idiopathic hypoparathyroidism and basal ganglia calcification: Fahr disease

Rıza Taner Baran<sup>1</sup>, Hüseyin Demirbilek<sup>2</sup>, Serpil Baran<sup>3</sup>, Mesut Parlak<sup>1</sup>, Eda Parlak<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, <sup>3</sup>Göz Kliniği, <sup>4</sup>Radyoloji Kliniği, Antalya, Turkey  
<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2018;43(1):231-234.*

### Abstract

Fahr disease, a rare progressive neurodegenerative disease, is characterized by symmetrical intracranial calcifications of basal ganglia, cerebellum, thalamus and intraparenchymal regions. Although the typical presentation is at the adulthood, particularly 3<sup>rd</sup> to 4<sup>th</sup> decades, extremely limited number of children with Fahr disease have been reported. In this case report a 9,5 year-old female had been admitted to emergency service with hypocalcemia due to idiopathic hypoparathyroidism then diagnosed as Fahr disease is presented. In pediatric patients presented with idiopathic hypoparathyroidism, Fahr disease should be kept in mind in the differential diagnosis and cranial imaging might be required.

**Key words:** Fahr disease, hypoparathyroidism, intracranial calcification, childhood

### Öz

Fahr hastalığı; bazal ganglionlar, serebellum, talamus ve beyin parankiminde çift taraflı simetrik kalsifikasyon ile seyreden, nadir, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık genellikle erişkin yaş grubunda, 3-4. dekadlarda görülmekle beraber, çok nadir olarak çocukluk yaş grubunda da bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda acils ervise idiyopatik hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemik konvülsyonla başvuran ve sonar Fahr hastalığı tanısı alan 9.5 yaşında kız hasta sunulmuştur. İdiyopatik hipoparatiroidi saptanan çocuklarda, çocukluk yaş grubunda çok nadir görülen Fahr hastalığı akılda tutulmalı ve bu olgulara gerekirse kraniyal görüntüleme yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Fahr hastalığı, hipoparatiroidizm, intrakraniyal kalsifikasyon, çocukluk çağı

## GİRİŞ

İlk olarak 1930 yılında, ilerleyici nörolojik bulguları olan erişkin bir hastada tanımlanan Fahr hastalığı, bilateral simetrik intrakraniyal kalsifikasyon ve nöropsikiyatrik semptomlarla seyreden çok nadir bir hastalıktır<sup>1</sup>. Erkek/kadın oranı 2/1 olarak bildirilmiştir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Kalsiyum ve fosfor metabolizma bozukluklarına bağlı olarak meydana geldiği bildirilmesine rağmen kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon seviyelerinde anormallik olmadan genetik analiz ile tanımlanmış vakalar da vardır. Çocukluk çağına çok nadir görülen Fahr hastalığı, sıklıkla erişkinlerde 3. ile 4. dekadlar arasında başlar ve

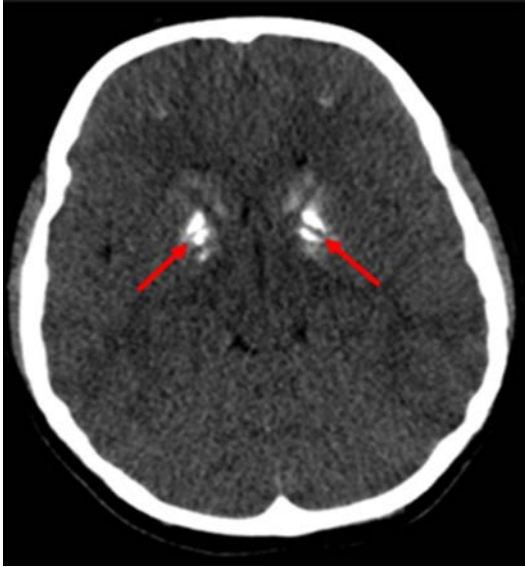
otozomal dominant kalıtımla geçer<sup>1,2,3</sup>. Farklı popülasyonlarda değişik mutasyonların tanımlanması genetik çeşitliliğe işaret eder. Fahr hastalığında kalsifikasyonlar tipik olarak bilateral ve simetriktrir. Asimetrik ya da ünilateral kalsifikasyonlar Fahr hastalığı tanısından uzaklaştırır. Fahr hastalığında, klinik bulgular değişkendir. İlerleyici mental hasar, dizartri, kişilik değişiklikleri, nöro-psikiyatrik davranış ve zihinsel işlev bozuklukları, konvülsiyon ve parkinson benzeri klinik tablo görülebilir<sup>5,6</sup>.

Bu makalede hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi ile başvuran ve Fahr hastalığı tanısı konulan, daha önce Fahr hastalığı ile birlikteliği bildirilmemiş konjenital pitozis ve şaşılığı (exotrophia ve X-paterni) olan bir olgu sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rıza Taner Baran, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Antalya, Turkey E--mail: barantaner@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 20.08.2017 Kabul tarihi/Accepted: 23.09.2017

## OLGU

9.5 yaşında kız hasta acil servise 2 kez olan ellerinde ve kollarında kasılma şikayeti ile başvurdu. Anne-baba akrabalığı olmayan hastanın normal spontan vajinal yolla evde doğduğu, doğum ağırlığı ve kilosunun ölçülemediği ancak görünüm olarak normal olduğu, doğum sonrası morarmasının olmadığı öğrenildi. Öyküsünden ateşli ağır bir hastalık, travma, anormal davranış, anormal hareketler, idrarında anormal renk ve koku değişikliği, sarılık olmadığı öğrenildi. Normal fiziksel ve mental gelişim gösterdiği, anne, babası ve 5 yaşındaki erkek kardeşinin de bir şikayetinin olmadığı öğrenildi.



**Şekil 1. Olgunun kraniyal BT tetkikinde bilateral bazal ganglionlarda ve intraparankimal kalsifikasyon**

Antropometrik değerlendirmesinde boyu 144.2 cm (+1.71 SD), vücut ağırlığı 42.7 kg (+1.66 SD), pubertesi Tanner evre-2 ile uyumlu idi. Hastanın yapılan harici fizik muayenesinde pitozisin dışında bir patolojiye rastlanmadı. Acil serviste yapılan tetkiklerinde Ca: 6.2 mg/dl (8.8-10.8 mg/dl), P: 9.8mg/dl (4-7 mg/dl), ALP: 328IU/L (42-362 U/l), Mg: 1.7mg/dl (1,8-2,6) saptanan hasta tetkik ve tedavi için yatırıldı. Nörolojik muayenesinde meninjiyal irritasyon veya intrakraniyal basınç artış bulguları, nörokutanöz bulgular saptanmadı. Hastaya dilate fundus muayenesi de dahil göz muayenesi yapıldı. Yüksek miyop astigmat olmasına rağmen görmeleri tamdı. Kongenital pitozisi olan hastaya bir

yıl önce frontal askı cerrahisi uygulandığı öğrenildi. Hastanın tüm göz hareketleri serbest olup X-paterni ve eksotropi olduğu tespit edildi.

Hipokalsemi anında alınan laboratuvar tetkiklerinde paratiroid hormon (PTH): 14 pg/ml (N: 15-88 pg/ml), 25(OH) vitamin D: 15 ng/ml (N: >30) ve idrar Ca/kreatinin oranı: 0.032 saptandı. Diğer biyokimyasal incelemeleri normal olan hastanın kraniyal bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral bazal ganglionlar, talamus ve intraparankimal alanlarda, özellikle periventriküler beyaz cevherdeki yaygın kalsifikasyon Fahr hastalığı ile uyumlu bulundu (Şekil 2). Anne, baba ve kardeşinin kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, magnezyum, parathormon seviyeleri normal bulundu.

Intravenöz kalsiyum glukonat ve oral kalsitriol (2x0.50mcg) başlandı. Eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından yapılan incelemelerde, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, çölyak antikörleri, ACTH ve kortizol düzeyleri normal saptandı. Kemik yaşı 10 yaş ile uyumluydu. Normokalsemi sağlanan hastanın iv kalsiyum glukonat tedavisi tedrici olarak azaltılarak kesildi. Oral kalsiyum ve kalsitriol tedavilerini ayaaktan almak ve kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Kontrolde hastanın kalsiyum: 10.3 mg/dl, fosfor: 5.6mg/dl, ALP: 244U/l, PTH: 10pg/ml, Magnezyum: 1.7mg/dl saptandı ve oral kalsiyum tedavisi kesilerek kalsitriol 0.5 mcg 2x1 devam edildi. İlerleyen takiplerinde biyokimyasal değerlerin normal sınırlarda olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

Fahr hastalığı, en sık hipoparatiroidi olmak üzere psödohipoparatiroidi ve hiperparatiroidi gibi kalsiyum metabolizması bozukluklarında olabileceği gibi etiyojisinde enfeksiyöz hastalıklar, tuberoskleroz, sistemik lupus eritematozus, çölyak hastalığı, hipoksik doğum, karbonmonoksit inhalasyonu ve kafa travması gibi nedenler bulunmaktadır. Genellikle otozomal dominant geçişlidir, ancak sporadik vakalarda olabilir. İdiopatik Fahr hastalığının, bazı vakalarda kromozom 14q deki "Idiopathic Basal Ganglia Calcification 1 (IBGC1)" gen lokusuyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>2,3</sup>. SLC20A2 genindeki heterozigot mutasyonların sorumlu tutulduğu yaygınlar mevcuttur. Bilgisayarlı beyin tomografisi önemli tanı metodudur. İntrakraniyal kalsifikasyonlar putamen, kaudat nükleus, internal kapsül, dentat nükleus, talamus ve serebellumda

sıktır. En fazla da globus pallidusta görülür. Kalsifikasyonların simetrik olması en önemli özelliğidir<sup>7</sup>. Olgumuzda da bilateral bazal gangliyonlar, talamus ve intraparakinkimal alanlarda özellikle periventriküler beyaz cevherde yaygın kalsifikasyonlar saptandı (Şekil 2).

Literatürde çocuk olgular çok nadir olarak rapor edilmiştir<sup>2</sup>. Beyindeki kalsiyum depositleri genellikle semptomların başladığı 3. dekattan önce başlar ancak çocukluk çağında da semptomların görüldüğü olgular bildirilmiştir. İlerleyen yaşla birlikte kalsiyum depositleri de artar<sup>4,8</sup>. Etkilenen olgularda, çocukluk döneminde kore-atetoid hareketler, yetişkin dönemde ise ilerleyici mental yetersizlik, demans, davranış bozuklukları, kişilik değişiklikleri, bilişsel yetersizlikler ve hatta şuur değişiklikleri görülür<sup>9</sup>. Bizim vakamızda hiçbir nörolojik veya nöropsikiyatrik bulgunun olmaması hastalığın erken dönemlerinde tanı almasına bağlandı.

Fahr hastalığında, prognoz değişkendir ve öngörmek zordur. Yaş ve beyindeki kalsiyum depozitleri ile nörolojik bulgular arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Fahr hastalığında, mineral depolanmaları beyaz maddedeki küçük kapiller ve küçük damarlara özgü olma eğilimindedir. Kalsifikasyonlar endotel ve stromal vasküler damarların yanısıra interstisyumu da kapsar. kalsifikasyonların oluşmasına katkıda bulunan diğer faktörler kalsiyum metabolizması bozuklukları ve lokal inflamatuvar süreçlerdir<sup>4,8</sup>. Kalsiyum depolanmasının ilk önce damarların dış katmanında olduğu, ardından intimal alana yayılıp en sonunda kraniyal mikrodamarlarda obliterasyon görüldüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>10</sup>. Kalsiyum fosfat elementlerinin oluşturduğu hidroksiapatit kristalleri kadar demir, bakır ve sistein gibi elementlerin de biriktiği gösterilmiştir<sup>10</sup>.

Hipoparatiroidizm, iyatrojenik nedenlere (tiroid ve paratiroid cerrahisi, ilaçlar, radyasyon), otoimmün nedenlere veya infiltratif hastalıklara bağlı olarak paratiroid bezinin hasar görmesi sonucu oluşabilir<sup>11</sup>. Effektör organlarda PTH sekresyonuna anormal yanıt verilmesi de hipoparatiroidiye sebep olabilir. Ancak hipoparatiroidizme bağlı intrakraniyal kalsifikasyonun mekanizması bilinmemektedir<sup>12</sup>. Hipoparatiroidizmin ciddiyeti ile serebral kalsifikasyonun derecesi arasında bir ilişki yoktur. Hipokalseminin süresi uzadıkça, bazal ganglion kalsifikasyonuna rastlanma sıklığı artar. Kalsiyum ve D vitamininin yerine konulması metabolik bozukluğu düzeltir ve klinik progresyonu geciktirir<sup>13</sup>. Hipoparatiroidizm nörolojik açıdan, esas olarak

semptomatik veya latent tetani veya nöbetler ile seyreder. Bizim hastamız hastaneye ellerinde ve kollarında kasılma şikayeti ile başvurmuş ve bilinç kaybı kaydedilmemiştir. Yapılan tetkiklerde hipokalsemi ve hiperfosfatemi olmasına rağmen PTH düzeyinin artmamış olması yetersiz PTH yanıtı olarak değerlendirilerek hipoparatiroidi tanısı konuldu. İntravenöz kalsiyum glukonat ve oral calcitriol başlanmış ve takibinde kalsiyum seviyesi normal düzeye gelince kalsiyum laktat ve calcitriol ile tedaviye devam edilmiştir. Kontrolde hastanın kalsiyum replasmanı kesildikten sonra kalsiyum, fosfor, mg, ALP, PTH düzeyleri normal seyretti. Hastamızda ölçülen 25 (OH) vitamin D düzeyi de düşük olmakla beraber, hipokalsemi anında ölçülen PTH cevabının olmaması ve fosfor yüksekliği, klinik tablodan vitamin D eksikliğinin değil hipoparatiroidinin sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

Fahr hastalığının etiopatogenezinden sorumlu genetik bozukluğun bulunabilmesi için daha ileri araştırmalara gerek vardır. Genetik çalışmalar hastalığın erken tanısı ve tedavisi, dolayısıyla progresyonunun önlenmesini sağlayabilir. Hastalığın standart bir tedavisi yoktur. Tedavi semptomlara ve bulguların özelliğine göre bireysel olarak düzenlenmelidir<sup>14</sup>.

Sonuç olarak, idiyopatik hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemik konvülsyonla başlayan olgumuza Fahr hastalığı tanısı konuldu. Ekstrapiramidal sistem bulguları olmasa bile idiyopatik hipoparatiroidi saptanan çocuklarda, çocukluk yaş grubunda çok nadir görülen Fahr hastalığı akılda tutulmalı ve bu olgulara gerekirse kraniyal görüntüleme yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fahr T. Von. Idiopathische verkalkung der hirngefasse. Zentrabl. Allg. Pathol. 1930; 50:129-33.
2. 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;65:764-72.
3. Brodaty H, Mitchell P, Luscombe G, Kwok JBJ, Badenhop RF, McKenzie R et al. 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.
4. Malik R, Pandya VK, Naik D. Fahr's Disease - a rare neurodegenerative disorder. Indian J Radiol Imaging. 2004;14:383-4.
5. Billard C, Dulac O, Bouloche J, Echenne B, Lebon

- P, Motte J et al. Encephalopathy with calcifications of the basal ganglia in children. a reappraisal of Fahr's syndrome with respect to 14 new cases. *Neuropediatrics*. 1989;20:12-9.
6. Margolin D, Hammerstad J, Orwoll E, McClung M, Calhoun D. Intracranial calcification in hyperparathyroidism associated with gait apraxia and parkinsonism. *Neurology*. 1980;30:1005-7.
  7. Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, Hutton ML, Wszolek ZK. Heredofamilial brain calcinosis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:641-51.
  8. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11:73-80.
  9. Cartier L, Passiq C, Gormaz A, Lopez J. Neuropsychological and neurophysiological features of Fahr's disease. *Rev Med Chil*. 2002;130:1383-90.
  10. Beall SS, Patten BM, Mallette L, Jankovic J. Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin and calcium in Fahr's syndrome. *Ann Neurol*. 1989;26:569-75.
  11. Aslantekin N, Çelik Y, Yeni N, Karaagaç N. Fahr hastalığı olan iki hasta: vaka bildirimi. *Yeni Symposium*. 1999;37:60-3.
  12. El Maghraoui A, Birouk N, Zaim A, Slassi I, Yahyaoui M, Chkili T. Fahr syndrome and dysparathyroidism: 3 cases. *Presse Med*. 1995;24:1301-4.
  13. Karimi M, Habibzadeh F, De Sanctis V. Hypoparathyroidism with extensive intracerebral calcification in patients with betathalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:883-6.
  14. Nayek K, Pati S, Banerjee A, Bhattacharjya S. Fahr's disease: an uncommon cause of intracranial calcification in children. *J Nepal Paediatr Soc*. 2012;32:76-8.