

NADİR BİR HİPOKALSEMİ NEDENİ: FAHR HASTALIĞI

RARE CAUSE OF HYPOCALCEMIA: FAHR'S DISEASE

Tuğcan ERUS, Şencan ACAR, Mehmet Burak AKTUĞLU, Zeynep ERMIŞ KARAALİ, Mehmet KENDİR*

ÖZET

Fahr hastalığı, bilateral bazal ganglionlarda kalsinozis tablosudur. Kalsiyum; kapillerler, arterioller, küçük venler ve perivasküler alanlarda birikir ve kranial mikrodamarlarda obliterasyon, damar çevresinde nöronal dejenerasyon ve gliozise sebep olur. Kalsifikasyonlar çoğunlukla simetrik olarak dentat çekirdek, bazal ganglion, talamus ve centrum semiovalede görülür. Tanıda, kalsiyum birikimlerini göstermede en sık kullanılan inceleme yöntemi kranial BT'dir. Etiyolojik olarak Fahr hastalığı, ailevi, sporadik veya sekonder (enflamatuar, tümoral, hipoksik, vasküler, endokrin, toksik, metabolik, dejeneratif, malabsorptif) olabilir. Biz bu nadir görülen sendromu hipoparatiroidi kliniği ile başvuran hastalarda akılda tutulması amacıyla tartışmaya sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Fahr hastalığı, hipokalsemi, hipoparatiroidi

ABSTRACT

Fahr's disease is a rare neurological disorder characterized by bilateral basal ganglia calcinosis. Calcifications cause obliteration in micro vessels, neuronal degeneration and gliosis accumulating bilaterally at the basal ganglia, thalamus, centrum semiovale and the dentate nucleus. The most used diagnostic method is cranial tomography to determine the calcifications. Fahr's disease presents sporadically, inheritedly or secondarily (tumor, inflammation, hypoxia, endocrine, toxic, metabolic, degenerative, malabsorptive). We want to emphasize the consequence of this syndrome for the patients presenting with hypoparathyroidism.

Key words: Fahr's disease, hypocalcemia, hypoparathyroidism

GİRİŞ

Fahr hastalığı; bilateral striopallidodentat kalsinozisle karakterize, nadir görülen bir durumdur. Striopallidodentat kalsifikasyonlar genellikle kalsiyum-fosfor metabolizma bozukluklarına eşlik eder, ancak bazı olgularda görüldüğü gibi serum kalsiyum metabolizmasında değişim olmaksızın, kalıtsal olarak genetik hasar (4. kromozomun kısa kolunda gelişen genetik bir defekt) sonucunda da hastalığın gelişebildiği tanımlanmıştır (5,10). Kalsifikasyonlar genellikle bilateral olarak izlenir. Sendromun klinik özellikleri değişken olmakla birlikte; ilerleyici mental hasar, dizatri, konvülsiyon, parkinson benzeri klinik tablo, kişilik değişiklikleri, nöro-psikiyatrik davranış ve zihinsel işlev bozuklukları görülebilir (3,7). Bu hastalığın anoksi, radyasyon, sistemik hastalıklar, toksinler, kalsiyum metabolizma bozuklukları ve ensefalitler ile bağlantılı olduğu tanımlanmıştır (12). Kronik antikonvulsif tedavi kullanımının ve alkalin fosfataz aktivitesindeki değişimlerin Fahr hastalığının gelişiminde etkisi olduğunu vurgulayan bildirimler mevcuttur.

OLGU

46 yaşında erkek hasta, bilinç kaybı ve kasılma şikayetleri ile acil polikliniğimize başvurdu. 8 yıldır epilepsi öyküsü olan ve antikonvülsif tedavi altındaki hastanın yapılan fizik muayene incelemesinde; genel durumu orta, şuuru açık, aktif koopere idi, kardiyak, solunum sistemi ve batin muayenesinde özellik yoktu. Diğer sistem muayeneleri de doğaldı. Hastanın anamnezinden bu seferki kasılmasının zaman zaman olan epileptik kasılmalarından farklı olduğu, yüzünde; dudak kenarında

çekilme olduğu ve ellerinde de; 4. ve 5. parmaklarda kapanma olduğu (ebe eli) öğrenildi. Alışkanlıkları sorgulandığında hastanın sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanım öyküsünün olduğu ve zaman zaman saldırgan davranışlar sergilediği öğrenildi. Hastanın acil yapılan tetkiklerinde hipokalsemi [Ca: 3,8mg/dl (8,4-10,2)] saptandı. Kranial etyolojiyi aydınlatmak için çekilen kranial BT incelemesinde; bilateral kaudat nukleus, lentiform nukleus, talamus posterior kesimlerinde ve periventriküler alanda simetrik kalsifikasyon, her iki ventrikül atrial düzeyde derin beyaz cevherde milimetrik boyutta bilateral kalsifikasyon izlendi (Şekil 1a,1b). Hasta Fahr hastalığı düşünülerek tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı.

Yapılan ileri araştırmalar sonucunda hastamızda; Ca: 4.4 mg/dl (8.4-10.2), P:7.5 mg/dl (2.3-4.7), PTH: 1.5 pg/ml (10-55), Mg: 2 mEq/L (1.9-2.7), CK:872 U/L (38-174), Albümin: 3.4 g/dl (3.4-5.4), ALP: 77 U/L (1-21), 25-OH D vitamini: 35 ng/ml (>30) olarak saptandı. Hastada hipoparatiroidi tespit edilmesi nedeniyle eşlik edebilecek olası diğer endokrinopatiler açısından hormon profilleri istendi, anlamlı özellik saptanmadı. serbestT4: 0.96 ng/dl (0.7-1.48), TSH: 1.90 µIU/ml (0.35-4.97), bazal kortizol: 17.1 µg/dl (5-25), FSH: 1.42 mIU/ml (1.38-13.58), LH: 0.79 mIU/ml (1.7-8.6), Testosteron: 445 ng/dl (300-1000). Aile sorgusu derinleştirildiğinde de klinik olarak anlamlı patoloji saptanmadı.

Date received/Dergiye geldiği tarih:25.10.2010 - Dergiye kabul edildiği tarih: 10.01.2011

* Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Servisi, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: tugcanalp82@hotmail.com)



1-a



1-b

Şekil 1a-b. Bazal ganglionlardaki kalsifikasyonlar

Olgumuzda, literatürle uyumlu olarak, anti-sosyal kişilik bozukluğu olması, mental durumda değişiklik, hipoparatiroidi ve hipokalseminin varlığı tanıyı destekledi. Hasta hipoparatiroidiye eşlik eden Fahr hastalığı olarak kabul edildi. Önce IV Kalsiyum ile replasman yaparak, sonra da oral 2,500 mg Kalsiyum Karbonat, 880 IU Vitamin D3 idame tedavisiyle semptomların dramatik olarak kaybolduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Fahr hastalığı bazal ganglionlarda bilateral kalsifikasyon olması ve eşlik edebilecek özellikle kalsiyumu ilgilendiren (en sık hipoparatiroidi) metabolik bozuklukların birlikte görülmesidir.

Çeşitli çalışmalarda kalsifikasyonların gelişimi belli basamaklar halinde olmaktadır. İlk önce kalsiyum depolanması damarların dış katmanında olmakta, ardından intimal alana yayılmakta ve en sonunda kranial mikro damarlarda obliterasyon görülmektedir (1). Postmortem olarak yapılan patolojik incelemelerde kalsifiye olmuş olan alanlarda extravasküler olarak PAS pozitif asit mukopolisakkarit madde ile alkali yapıda proteinöz bir maddenin birikimi olduğu gösterilmiştir. Mukopolisakkarit ve proteinöz yapı üzerinde kalsiyum fosfat elementlerinin oluşturduğu hidroksiapatit kristalleri kadar demir, bakır ve sistein gibi elementlerin de birikime uğradığı gösterilmiştir (2). Bu alanda yapılan çalışmalarda belirtilen diğer bir görüş ise; inflamasyona sekonder ortaya çıkan makrofajlardaki serbest radikallerin mukopolisakkarit matriks oluşumuna neden olabileceğidir (8).

Erkeklerde daha fazla görülen Fahr hastalığı, sıklıkla asemptomatiktir. Fakat eğer kalsifikasyonlar yoğunsa, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular açığa çıkar. Fahr hastalığının birlikte görüldüğü patolojiler kabaca dört grup altında toplanabilir: Birinci grubu, kalsiyum metabolizma değişiklikleri, hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, bazen de hiperparatiroidizm oluşturur. İkinci grup, konjenital dejeneratif gelişim anomalilerini, üçüncü grup, sistemik hastalıklar ve geçirilen enflamatuvar olayları kapsar. Dördüncü grup ise, toksik ve anoksik etkilenmelere sekonder olarak gelişir (9,6).

Hipoparatiroidizmde, ya PTH sekresyonu azalmıştır, ya da efektör organlarda PTH sekresyonuna anormal yanıt verilmesi söz konusudur. Hipoparatiroidizme bağlı intrakraniyal kalsifikasyonun mekanizması ise bilinmemektedir (4). Hipoparatiroidizmin ciddiyeti ile serebral kalsifikasyon derecesi arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Hipokalseminin süresi uzadıkça, bazal ganglionların kalsifikasyonuna rastlanma sıklığı artar. Kalsiyum ve vitamin D'nin yerine konulması metabolik anormalliği düzeltir ve klinik progresyonu geciktirir (6). Hipoparatiroidizm nörolojik açıdan, esas olarak semptomatik veya latent tetani veya nöbetler ile seyredir. Nöbetler, her yaşta görülebilir ve genellikle jeneralize tonik klonik karakterdedir (9). Villarreal-Núñez ve ark. olgumuzla da uyumlu olarak, 25 yaş üstü geç başlangıçlı epilepsili bir hastada, imne, tümör, travma ve diğer metabolik nedenleri ayırt edip, persistan hipokalsemi saptamışlar ve olgularındaki jeneralize tonik klonik nöbetin nedeninin hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH direnci sonucu bir PHP tablosuna sekonder olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Olgumuzda da bu bilgiye dayanılarak epileptik konvülsiyonların mevcut olan hipokalsemine bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca bizim olgumuzda 8 yıldır epileptik şikayetleri bulunmasına rağmen, yeni gelişen tetani nöbeti ile tanısı konulduğu için, primer hastalık veya yapılmış bazı çalışmalarda varsayım olarak belirtildiği gibi kullanmakta olduğu anti-konvülfif ilaca sekonder gelişmiş olabileceğini de düşünmekteyiz. Tedavide kalsiyum ve vitamin D'nin yerine konulması metabolik anormalliği düzeltir ve klinik progresyonu geciktirir (6).

Fahr hastalığı uzun yıllar önce tanımlanmış bir sendrom olmasına karşın klinikte sık olarak karşılaşılmaması nedeniyle gözden kaçabilmektedir. Özellikle, ani

nöropsikiyatrik bozukluklar gelişen hastalarda ve altta kalsiyum metabolizmasında bozukluğu olan hastalarda tanımlanamayan nörolojik semptomlar geliştiğinde Fahr hastalığının ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Adachi M, Wellmann KF, Volk BW. Histochemical studies on the pathogenesis of idiopathic non-arteriosclerotic cerebral calcification. *J Neuropathol Exp Neurol* 27:483-99,1969.
2. Beall SS, Patten BM, Mallette L, Jankovic J. Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin and calcium in Fahr's syndrome. *Ann Neurol* 26:569-75,1989.
3. 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* 20:12-9,1989.
4. El Maghraoui A, Birouk N, Zaim A, Slassi I, Yahyaoui M, Chkili T. Fahr syndrome and dysparathyroidism. 3 cases. *Presse Med* 24: 1301-1304, 1995.
5. Fahr T. Von. Idiopathische verkalkung der hirngefasse. *Zentrabl. Allg. Pathol* 50:129-133, 1930.
6. Karimi M, Habibzadeh F, De Sanctis V. Hypoparathyroidism with extensive intracerebral calcification in patients with betathalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 16: 883-886, 2003.
7. Margolin D, Hammerstad J, Orwoll E, McClung M, Calhoun D. Intracranial calcification in hyperparathyroidism associated with gait apraxia and parkinsonism. *Neurology* 30:1005-1007, 1980.
8. Morgante L, Vita G, Meduri M et al. Fahr's syndrome: local inflammatory factors in the pathogenesis of calcification. *J Neurol* 233:19-22,1986.
9. Paprocka J, Jamroz E, Wackermann-Ramos A, Sokol M, Marszal E. [Neurological picture and 1H MRS in 4 children with hypoparathyroidism] *Przegl Lek.*; 62: 680-684, 2005.
10. Smiths M, Gabreels F, Froeling P. Progressive idiopathic hypoparathyroidism and nervous system dysfunction: report on three cases and review of literature. *JNeurol* 228:113-122, 1982.
11. Villarreal-Núñez F, Adames-Quintero AE. Late onset epilepsy as the first symptom of pseudohypoparathyroidism. *Rev Neurol*. 2005;41:155-158, 2005.
12. Windeck R, Menken U. Basal ganglia calcification in pseudohypoparathyroidism type II. *Clin Endocrinol* 15:57-63, 1981.