

Atipik nörolojik bulgular ile seyreden nadir bir hastalık: Fahr Hastalığı

A RARE NEUROLOGICAL DISORDER CHARACTERIZED BY ATYPICAL FINDINGS: FAHR'S DISEASE

Sertaş ERARSLAN¹, Turkan PAŞALI KİLİT²

¹ Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

² Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

FAHR hastalığı (bilateral striopallidodentat kalsinoz) serebellum, talamus ve bazal ganglionlarda kalsiyum ve fosfor metabolizma bozukluğu sonucu oluşan kalsinozla seyreden, nörodejeneratif bozukluklarla karakterize nadir bir hastalıktır. Beyin tomografisi ile parankimada kalsiyum ve çeşitli minerallerin birikimi gösterilebilir. Bu hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber kalsiyum metabolizma bozuklukları, toksinler, enfeksiyonlar, genetik faktörler, hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm, nedenler arasında gösterilmiştir. Bu yazımızda acil servise aynı nörolojik semptomlarla başvuran, farklı etyolojik nedenlere bağlı hipoparatiroidi ve buna ikincil olduğu düşünülen FAHR hastalığı tanısı konulan üç hastamızı sunmayı amaçladık. Olgularımızda beyin tomografisinde bilateral kaudat nukleus ve serebellum kalsifikasyonu saptanmıştır. Ani başlangıçlı nöropsikiyatrik semptomlar tarif eden, kalsiyum metabolizma bozukluğu olan ve sebebi bulunamayan nörolojik semptomlar gelişen hastalarda ayırıcı tanıda FAHR hastalığı mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: FAHR hastalığı, hipokalsemi, hiperkalsemi, hipoparatiroidi

ABSTRACT

Fahr's disease (bilateral striopallidodentate calcinosis) is a rare disease characterized by neurodegenerative disorders and accompanied by calcinosis in cerebellum, thalamus and basal ganglia which is caused by calcium and phosphorus metabolism disorders. The accumulation of calcium and various minerals in parenchyma can be shown by cranial tomography. Although the etiology of this disease is not known for certain, disorders of calcium metabolism, toxins, infections, genetic factors, hypoparathyroidism, and pseudohypoparathyroidism have been shown among the causes. In this article we presented three patients who have admitted to the emergency department with the same neurological symptoms, and diagnosed with Fahr's disease that is considered secondary to hypoparathyroidism due to different etiologic factors. Bilateral caudate nucleus and cerebellar calcifications have been determined in computed cerebral topographies of our cases. Fahr's disease must be considered in the differential diagnosis of patients who have sudden onset neuropsychiatric symptoms, calcium metabolism disorders and/or develop unexplained neurological symptoms that reason cannot be found.

Key Words: Fahr Disease, hypocalcemia, hypercalcemia

Sertaş ERARSLAN

Dumlupınar Üniversitesi Hastanesi
Evliya Çelebi Eğitim Araştırma
Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
AFYON

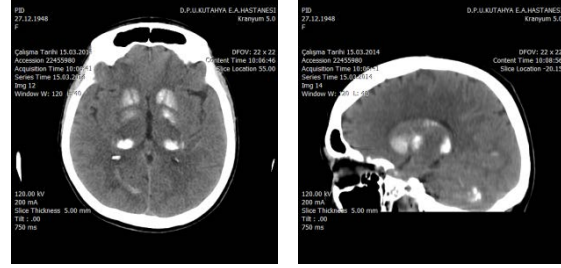
FAHR hastalığı, serebellum, talamus ve bazal ganglionlarda simetrik kalsinozisle seyreden, nörodejeneratif bozukluklarla karakterize, bilgisayarlı tomografi (BT) ile beyin'de kalsiyum ve çeşitli minerallerin birikimini gösterilerek tanısı konulan, nadir görülen bir hastalıktır. İlk olarak 1930 yılında Karl Theodor Fahr tarafından 81 yaşında nörolojik semptomları olan hastada, ölümü sonrası otopsi ile patolojik olarak tanımlanmıştır (1). Etyolojisi kesin bilinmemekle beraber kalsiyum metabolizma bozuklukları, toksinler, enfeksiyonlar, genetik faktörler, hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm nedenler arasında gösterilmiştir. Klinik olarak beceriksizlik, dengesiz yürüme, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, istemsiz hareketler, kolay yorulma, kas krampları, anksiyete bozukluğu, kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptom ve bulgularla seyredebilir (2).

Hastanemiz acil servisine farklı zamanlarda aynı klinik bulgular ile başvuran, farklı sebeplere bağlı hipoparatiroidi ve buna bağlı FAHR hastalığı tanısı konulan üç olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgu-1: 65 yaşında kadın hasta, bilinç bulanıklığı, konuşma bozukluğu, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk ve istemsiz kasılmalar şikâyetleri ile acile getirildi. 30 yıl önce bilinmeyen bir nedene bağlı tiroidektomi öyküsü olan hasta 50 mcg/gün levotiroksin kullanmaktaymış, özgeçmişinde başka özellik tespit edilmedi. Vital bulguları normal olan, ateşi olmayan hastanın tetkiklerinde derin hipokalsemi(kalsiyum(Ca): 3,4 mg/dL) ve üriner sistem enfeksiyonu (İYE) tespit edildi. Bilinç bulanıklığı nedeniyle beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi, bazal ganglionlar düzeyinde serebral ve serebellar hemisferde bilateral yaygın kalsifiye odaklar tespit edildi (Resim 1). Hasta bu bulgular ile tetkik ve tedavi için İç Hastalıkları Servisine yatırıldı. Semptomatik hipokalsemi, kalsiyum replasmanı ile düzeltildi, kas krampları geriledi. Üriner sistem enfeksiyonu için idrar kültürü alındı ve antibiyoterapi başlandı. Hipokalsemi etyolojisi için istenen tetkiklerde hipoparatiroidi, hiperfosfatemi tespit edildi, tiroid fonksiyonları, magnezyum(Mg), D vitamini(vitD) normal tespit edildi (Tablo I). Mevcut bulgularla hastaya iyatrojenik hipoparatiroidi ve buna bağlı FAHR hastalığı tanıları konuldu. Nöroloji ve endokrinoloji hekimleri tarafından konsülte edildi. Endokrinoloji hekimi önerisiyle kalsiyum

ve D vitamini başlandı. Nöroloji hekimi mevcut metabolik bozukluğun düzeltilmesi ve poliklinik takibi önerisinde bulundu. Kalsiyum metabolizması düzeltilen, üriner sistem enfeksiyonu tedavi edilen hastanın şikâyetleri geriledi, genel durumu iyileşti, bilinç durumu normaleşti ve poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.



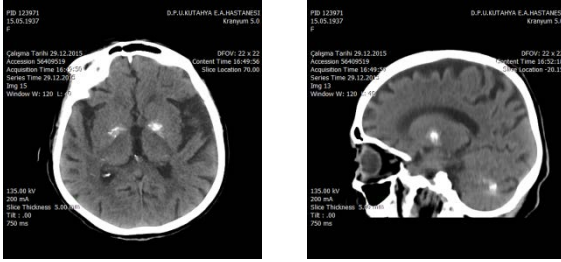
Resim 1. Beyin BTde intrakranial kalsifikasyonlar

Olgu-2: 78 yaşında kadın hasta bilinç bulanıklığı, istemsiz hareketler, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü şikâyetleri ile acile getirildi. Acilde fizik muayenesinde belirgin özellik tespit edilmedi. Tetkiklerinde akut böbrek yetmezliği, İYE, hiperkalsemi (Ca: 16 mg/dL) tespit edildi. Bunun üzerine tetkik ve tedavi için İç Hastalıkları servisine yatırıldı. Özgeçmişinde 3 ay önce düşmeye bağlı gelişmiş femur boyun kırığı nedeniyle kalça protezi operasyon öyküsü olan hasta oral kalsiyum ve D vitamini preparatı kullanmaktaymış. İdrar kültürü alındı, antibiyoterapi başlandı, ABY ve hiperkalsemi için hidrasyon, sıvı dengesi takibi başlandı. Etyolojisi için bakılan tetkiklerinde hipoparatiroidi, hipotiroidi tespit edildi, Mg ve vitD normal bulundu (Tablo I). Gaitada gizli kan 3 defa negatif geldi. Boyun ve tiroid ultrasonografisi, Toraks ve Batın BT, tüm vücut kemik sintigrafisinde özellik saptanmadı. Üst gastrointestinal endoskopide özellik görülmedi. Kemik dansitometrisinde osteoporoz tespit edildi. Bilinç değişikliği nedeniyle Nöroloji hekimi tarafından yapılan konsültasyonda istenen BT incelemesinde BT'de bazal ganglionlar düzeyinde serebral ve serebellar hemisferde bilateral yaygın kalsifiye odaklar tespit edildi (Resim 2). Tetkikler sonucunda FAHR hastalığı, hipoparatiroidi, hipotiroidi, osteoporoz tanıları konuldu. Tedaviye levotiroksin ve bifosfonat eklendi. Hastada Ca değeri tedavi ile normal değerlere geriledi, böbrek fonksiyonları normale döndü, enfeksiyon bulguları geriledi. Tedavisinin 15.

Tablo I. Olguların laboratuvar bulguları

		Ca(mg/dL)	P(mg/ dL)	Mg(mg/ dL)	Pth (pg/mL)	vitD (ng/mL)	TSH (IU/mL)
Olgu 1	Yatış	3,4	5,1	2,0	0,8	44	0,26
	Çıkış	8,8	3,6				1,13
Olgu 2	Yatış	16	2,9	2,1	1	48	7,07
	Çıkış	8,8			28		3,44
Olgu 3	Yatış	5,3	5,9	1,9	0		1,6
	Çıkış	8,6					

gününde ölçülen Tiroid Fonksiyon Testleri ve PTH değerleri normal tespit edildi (Tablo I). Bunun üzerine iyatrojenik hiperkalsemi'ye bağlı hipoparatiroidi ve buna bağlı FAHR Hastalığı gelişmiş olduğu düşünüldü. Endokrinoloji ve Psikiyatri hekimleri ile konsülte edildi, önerileri tedaviye eklendi. Metabolik değerleri normale dönen hastanın şikâyetleri geriledi, mobilizasyon sağlandı, poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

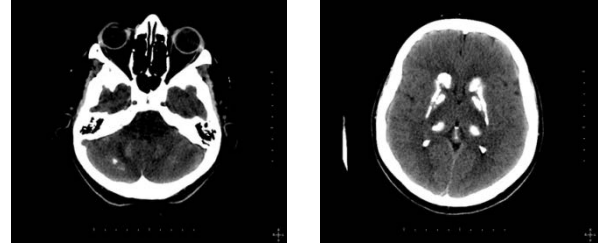


Resim 2. Vaka 1'de Beyin BT'de intrakranial kalsifikasyonlar

Olgu-3: Otuz üç yaşında kadın hasta denge kaybı, yutma güçlüğü, bacaklarda ağrı-kramp şikâyetleri ile acil servise başvurdu. Ağız kuruluğu, çok su içme şikâyetleri de olan hastanın acil serviste ölçülen serum Ca değeri düşük tespit edildi. Öyküsünde önemli özellik saptanmayan hasta ileri tetkik amacıyla İç Hastalıkları servisine yatırıldı. Hastanın daha önceden herhangi bir operasyon öyküsü ve geçirilmiş bir hastalığı yoktu. Fizik muayenesinde özellikli bulgu tespit edilmedi. Yapılan ek tetkiklerinde hipoparatiroidi, hiperfosfatemi tespit edildi (Tablo I). Denge bozukluğu ve yutma güçlüğü nedeniyle çekilen beyin BT'de bazal ganglionlarda bilateral, yaygın kalsifikasyonlar saptandı (Resim 3). Hasta konjenital hipoparatiroidizm ve buna bağlı FAHR Hastalığı olarak kabul edildi. Konjenital hipoparatiroidi tanısı otoimmün

sebeplerin ve edinsel hipoparatiroidi nedenlerinin ekarte edilmesi, bazal ganglionlarda kalsifikasyon varlığı ve parathormon düzeyinin çok düşük olması ile kondu. Hastaya parenteral olarak Kalsiyum replasmanı yapıldı ve ayrıca oral kalsitriol preparatı başlandı. Ca düzeyi normal olan hastanın şikâyetleri geriledi. Hasta kontrole çağırılarak taburcu edildi.

Parathormon düzeyi, Beckman Coulter UniCel DxI 800 immunoassay analizörü ile kemiluminesan assay yöntemi ile ölçüldü.



Resim 3. Vaka 1de Beyin BTde intrakranial kalsifikasyonlar

TARTIŞMA

FAHR Hastalığı, kalsiyum ve fosfor metabolizma bozukluğu sonucu serebellum, talamus, bazal ganglion ve periferik subkortikal beyaz cevherde oluşan kalsinozla seyreden, nörodegeneratif bozukluklarla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. FAHR Hastalığı'nda kalsiyum kapillerler, arteriyoller, küçük venler ve perivasküler alanlarda birikir. Beyindeki küçük damarlarda obliterasyon, damar çevresinde nöronal dejenerasyon ve gliozise sebep olur. Kalsifikasyonlar çoğunlukla simetrik olarak dentat çekirdek, bazal ganglion, talamus ve sentrum semiovalede görülür (2). Tanıda kalsiyum birikimlerini göstermede en sık kullanılan inceleme yöntemi beyin tomografisidir (3).

FAHR hastalığına en sık yol açan durumlar hipoparatiroidizm ve hipokalsemidir. Hipoparatiroidizmde, parathormon salınımı azalmıştır ya da hedef dokularda parathormon salınımına bozulmuş yanıt söz konusudur. Hipoparatiroidizme bağlı intrakraniyal kalsifikasyonun mekanizması ise bilinmemektedir (3). Hipoparatiroidizmin ciddiyeti ile serebral kalsifikasyon derecesi arasında bir ilişki bulunmamaktadır fakat hipokalseminin süresi uzadıkça, bazal ganglionlarda kalsifikasyona rastlanma sıklığı artar. Bazal ganglion kalsifikasyonuna neden olabilecek diğer durumlar ise enfeksiyon hastalıkları (Brusella, EBV enfeksiyonu, tüberküloz, HIV enfeksiyonu, tüberküloz), hipertiroidi, hipotiroidi, tuberoskleroz, SLE ve motor nöron hastalığıdır.

Hipoparatiroidizm; iyatrojenik nedenler (ilaçlar, tiroid ve paratiroid cerrahisi, radyasyon), otoimmün nedenler (izole idiyopatik veya poliglandüler) veya infiltratif hastalıklar (Wilson hastalığı, hemokromatoz, sarkoidoz, talasemi) sonucu paratiroid bezinin zarar görmesi, bozulmuş parathormon etkisi (hipomagnezemi, parathormon gen defektleri, kalsiyum duyarlı reseptör mutasyonları) ve herediter hastalıklar sonucu görülebilir (4,5).

Her üç olgumuzda hipoparatiroidi tespit edilmiştir. Birinci olguda tiroidektomi cerrahisine ikincil iyatrojenik hipoparatiroidi, ikinci olguda kalsiyum preparatı kullanımına bağlı oluşan hiperkalsemiye ikincil hipoparatiroidi, üçüncü olguda ise konjenital hipoparatiroidi tespit edilmiştir. Birinci ve üçüncü olgularda hipokalseminin nedeni hipoparatiroidi iken, ikinci olguda hipoparatiroidinin nedeni hiperkalsemidir. Nitekim ikinci olguda Ca değeri normale geriledikten 15 gün sonra ölçülen PTH normal gelmiştir. Ayrıca üç olguda hipoparatiroidi gelişimi ile FAHR Hastalığı tespiti arasında geçen süre farklılık göstermektedir, birinci ve üçüncü olgularda on yıllar olan süreç, ikinci olguda sadece birkaç ay olmuştur.

FAHR hastalığının birlikte görüldüğü patolojiler dört grup altında toplanır. Birinci grubu kalsiyum metabolizma değişiklikleri, hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm ve bazen de hiperparatiroidizm oluşturur. İkinci grup konjenital dejeneratif gelişim anomalilerini, üçüncü grup sistemik hastalıkları ve geçirilen enflamatuvar olayları kapsar. Dördüncü grup ise toksik ve anoksik etkilenmelere ikincil olarak gelişir (6-8).

FAHR hastalığı birçok nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla prezente olabilmektedir. Semptomatik olanların tedavi edilebilir alt gruplarının hızla saptanması hasta için hayati önem taşır. FAHR hastalığının spesifik tedavisi yoktur, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi

ile birlikte çeşitli ajanlar denenmiş olup bunlar arasında santral sinir sistemine spesifik bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipin bulunmakta olup tedavi başarısız olmuştur. Ayrıca disodyum etidronatın kalsifikasyonları azaltmada etkili olmadan semptomları düzelttiği gösterilmiştir (2). Kalsiyum ve D vitamininin yerine konulması metabolik anormalliği düzeltir ve klinik progresyonu yavaşlatır (9,10).

FAHR hastalığı uzun yıllar önce tanımlanmasına rağmen sık görülmemesi nedeniyle ayırıcı tanıda ilk planda akla gelmemektedir. Özellikle akut nöropsikiyatrik bozukluklar gelişen ve beraberinde kalsiyum metabolizma bozukluğu olan bireylerde FAHR hastalığı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Serebellumda, bazal ganglionlarda ve supratentoryal mesafede beyin tomografisi veya beyin MR ile saptanan ve herhangi bir nedene bağlanamayan kalsifikasyonların varlığında ayırıcı tanıda düşünülmelidir ve ileri tetkikler bu yönde planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Momenin N, Colletti PM, Kaptein EM. Low pleural fluid-to-serum glucose gradient indicates pleuroperitoneal communication in peritoneal dialysis patients: presentation of two cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1212-1219.
2. Lew SQ. Hydrothorax: pleural effusion associated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2010;30:13-18.
3. Edward SR, Unger AM: Acute hydrothorax: a new complication of peritoneal dialysis. *JAMA* 1967;199:853-855.
4. Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a collaborative study of 161 centres. *Am J Nephrol* 1989;9:363-367.
5. Ramon RG, Carrasco AM: Hydrothorax in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18:540-546.
6. Yim AP, Lee TW, Wan IY, Ng C. Images in cardiothoracic surgery. Pleuroperitoneal fistula. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1327.
7. Saillen P, Mossiman F, Wauters JP. Hydrothorax and end-stage chronic renal failure. *Chest* 1991;99:1010-1011.
8. Kennedy C, McCarthy C, Alken S, et al. Pleuroperitoneal leak complicating peritoneal dialysis: a case series. *Int J Nephrol* 2011;2011:526753.
9. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2001;14:50-54.

10. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Li P. Hydrothorax complicating peritoneal dialysis: diagnostic value of glucose concentration in pleural fluid aspirate. *Perit Dial Int* 2002;22:525-528.
11. Ramaema DP, Mpikashe P. Pleuroperitoneal leak: an unusual cause of acute shortness of breath in a peritoneal dialysis patient. *Case Rep Radiol* 2014;2014:614846.