

BÖLÜM 56



Fahr Sendromunun Bir Nedeni Olarak Psödohipoparatiroidizm

Kadircan KARATOPRAK¹

GİRİŞ

Fahr hastalığı (FH), bazal ganglionların anormal idiyoPATİK kalsifikasyonu ile seyreden, nörodejenereTif bozukluklarla karakterize ve sıklıkla otozomal dominant kalıtıma sahip nadir bir nörolojik durumdur. Anormal kalsifiye birikintiler (kalsiyum karbonat ve fosfattan oluşur) sadece bazal ganglionlarla sınırlı değildir. Talamus, hipokampus, dentat çekirdek, serebral korteks ve serebellar subkortikal beyaz madde gibi diğer bazı bölgelerde de kalsinoz meydana gelir(1). Bu kalsifikasyonları göstermede günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda en değerli yöntemdir. Hastalarda görülen ana semptomlar arasında epileptik nöbetler, baş ağrıları, ataksik veya koreik tablolar gibi ekstrapiramidal ve serebellar bozukluklar, bilişsel bozukluk, kas krampları, tetani ve psikiyatrik gibi pek çok heterojen değişiklikler yer alır(2). Fahr hastalığı, adını bu bozukluğu ilk kez 1930'da bildiren Alman nörolog Karl Theodor Fahr'dan almıştır(3). Genellikle literatürde Fahr hastalığı ve sendromu terimi birbirinin yerine kullanılmaktadır ancak etiyoLOJisi bilinmeyen primer bazal ganglion kalsifikasyonları için FH terimi, altta yatan nedenleri bilinen durum-

lar için Fahr sendromu (FS) terimi kullanılmalıdır(4). Fahr sendromu, fosfokalsik metabolizma anormallikleri olmaksızın bazal ganglionların kalsifikasyonlarına karşılık gelen ve genetik veya sporadik olabilen FH'den ayırt edilmelidir(5). Fahr hastalığı çoğunlukla otozomal dominant kalıtıma sahiptir ve FH ile ilişkili olduğu gösterilen birçok gen tanımlanmıştır (SLC20A2, PDGFRB, PDGFB ve XPR1)(6-9).

EtiyoLOJisi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalsiyum(Ca) metabolizma bozuklukları, hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm gibi bir takım endokrinolojik hastalıklar ile toksinler, enfeksiyonlar ve genetik faktörler FS'nin altta yatan nedenleri arasında gösterilmiştir(10).

Hipoparatiroidizm (HP) bu yaygın serebral kalsifikasyonun iyi bilinen bir nedenidir(11). Ayrıca daha nadir olarak psödohipoparatiroidizmde (PHP) de görülebilmektedir. Psödohipoparatiroidizm, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile kendini gösteren, normal böbrek fonksiyonu olanlarda hedef organın (böbrek ve kemik) paratiroid hormonuna (PTH) direnç ile karakterize olduğu nadir bir endokrinolojik hastalıktır(12). Bu tablo

¹ Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., karatoprak.kadircan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5205-9539

larda fosfokalsik inceleme yapılmalıdır. Çünkü hipokalsemi durumunda kalsiyum seviyelerinin normalleşmesi hem nörolojik semptomları iyileştirebilir hem de erken tedavi özellikle HP ve PHP'de oluşan kalsifikasyonları ve nörofizyolojik bozuklukları önleyebilir(2,16). Ayrıca normal kalsiyum ve fosfor düzeylerinin FS'yi dışlamadığı da akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fahr Syndrome - StatPearls - NCBI Bookshelf. [Online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560857/>
2. Arruda ACGD, Guerra ACDZ, Pessoa CH, et al. Hypoparathyroidism and Fahr's syndrome: case series. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2022;44(4): 592–596. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2020-0243
3. T F Verkalkung der Hirngefasse. *Zentralbl Allg Pathol*. 1930;50: 129.
4. Perugula ML, Lippmann S. Fahr's Disease or Fahr's Syndrome? *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2016;13(7–8): 45–46.
5. Morgante L, Trimarchi F, Benvenega S. Fahr's disease. *The Lancet*. 2002;359(9308): 759. doi:10.1016/S0140-6736(02)07878-9
6. Arts FA, Velghe AI, Stevens M, et al. Idiopathic basal ganglia calcification-associated PDGFRB mutations impair the receptor signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19(1): 239–248. doi:10.1111/jcmm.12443
7. Hayashi T, Legati A, Nishikawa T, et al. First Japanese family with primary familial brain calcification due to a mutation in the PDGFB gene: an exome analysis study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2015;69(2): 77–83. doi:10.1111/pcn.12238
8. Lemos RR, Ramos EM, Legati A, et al. Update and Mutational Analysis of SLC20A2: A Major Cause of Primary Familial Brain Calcification. *Human Mutation*. 2015;36(5): 489–495. doi:10.1002/humu.22778
9. Anheim M, López-Sánchez U, Giovannini D, et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification. *Journal of Neurology*. 2016;263(8): 1559–1564. doi:10.1007/s00415-016-8166-4
10. What is and what is not 'Fahr's disease' - PubMed. [Online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734663/>
11. Preusser M, Kitzwoegerer M, Budka H, et al. Bilateral striopallidodentate calcification (Fahr's syndrome) and multiple system atrophy in a patient with longstanding hypoparathyroidism. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2007;27(5): 453–456. doi:10.1111/j.1440-1789.2007.00790.x
12. Etiology of hypocalcemia in infants and children - UpToDate. [Online] https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-infants-and-children?search=ps%C3%B6dohipoparatiroidizm%20s%C4%B1n%C4%B1flamas%C4%B1§ion-Rank=1&usage_type=default&anchor=H1308550&source=machineLearning&selectedTitle=1~44&display_rank=1#H1308550
13. Otheman Y, Khalloufi H, Benhima I, et al. Manifestations neuropsychiatriques révélant une pseudohypoparathyroïdie avec un syndrome de Fahr. *L'Encéphale*. 2011;37(1): 54–58. doi:10.1016/j.encep.2010.03.001
14. Pseudohypoparathyroidism - StatPearls - NCBI Bookshelf. [Online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547709/>
15. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(6): 904–911. doi:10.1111/cen.12948
16. Kalampokini S, Georgouli D, Dadouli K, et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021;202: 106514. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106514
17. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2016;60: 532–536. doi:10.1590/2359-3997000000221
18. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2018;14(8): 476–500. doi:10.1038/s41574-018-0042-0
19. Francia A, Calandriello L, Restante R, et al. Striopallidodentate calcifications: nosographic, neuropathological and clinical proposal. Case report. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1996;17(2): 169–173. doi:10.1007/BF02000851
20. Duckett S, Galle P, Escourrolle R, et al. Presence of zinc, aluminum, magnesium in striopallidodentate (SPD) calcifications (Fahr's disease): Electron probe study. *Acta Neuropathologica*. 1977;38(1): 7–10. doi:10.1007/BF00691269
21. Neumann MA. Iron and Calcium Dysmetabolism in the Brain*†: With Special Predilection for Globus Pallidus and Cerebellum. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1963;22(1): 148–163. doi:10.1097/00005072-196301000-00011
22. Smeyers-Verbeke J, Michotte Y, Pelsmaeckers J, et al. The chemical composition of idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcifications. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 1975;25(1): 48–48. doi:10.1212/WNL.25.1.48
23. Berrabeh S, Messaoudi N, Elmehraoui O, et al. Hypoparathyroidism and Fahr's Syndrome: A Case Series. *Cureus*. 2023; doi:10.7759/cureus.40502
24. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2012;77(2): 200–206. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x
25. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44(2): 245–253. doi:10.1007/s40618-020-01355-w
26. Casanova MF, Araque JM. Mineralization of the basal ganglia: implications for neuropsychiatry, pathology and neuroimaging. *Psychiatry Research*. 2003;121(1): 59–87. doi:10.1016/S0165-1781(03)00202-6
27. Visual disturbances representing occipital lobe epilepsy in patients with cerebral calcifications and coeliac disease: a case series | *Journal of Neurology, Neurosurgery*

Psychiatry. [Online] <https://jnnp.bmj.com/content/75/11/1623>

28. Sbai H, Smail L, Hamdani S, et al. Syndrome de Fahr découvert à la suite d'une méningite à pneumocoque. *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29(5): 412–414. doi:10.1016/j.revmed.2007.11.002
29. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, et al. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurological Sciences*. 2019;40(11): 2251–2263. doi:10.1007/s10072-019-03998-x
30. Kahloul N, Chaari W, Boughamoura L, et al. Un syndrome de Fahr révélateur d'une pseudohypoparathyroïdie. *Archives de Pédiatrie*. 2009;16(5): 444–448. doi:10.1016/j.arcped.2009.02.017
31. Linglart A. Devenir osseux de l'enfant avec résistance à la PTH. *Archives de Pédiatrie*. 2007;14(6): 546–548. doi:10.1016/j.arcped.2007.02.033
32. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016; doi:10.4274/tjem.omkhstk
33. Stelmasiak Z, Tarach JS, Nowicka-Tarach BM, et al. Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcifications and dominant skin manifestations. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2000;6(1): 145–150.
34. Erarslan S, Kilit TP. Atipik nörolojik bulgular ile seyreden nadir bir hastalık: Fahr Hastalığı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. Dokuz Eylül University; 2017;31(1): 51–55.
35. Long X, Xiong J, Mo Z, et al. Identification of a novel GNAS mutation in a case of pseudohypoparathyroidism type 1A with normocalcemia. *BMC Medical Genetics*. 2018;19(1): 132. doi:10.1186/s12881-018-0648-z
36. Hendy GN, Cole DE, Bastepe M. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Copas E, et al. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279165/>
37. Antoun J, Williamson D, Hubler M, et al. Calcitriol and Levothyroxine Dosing for Patients With Pseudohypoparathyroidism. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(12): bvab161. doi:10.1210/jendso/bvab161