

ENFERMEDAD DE FAHR: UN CASO DE DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

FAHR DISEASE: A CASE OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE

Cediel, Ximena^{*}; Mendez, Yardany[†]; Prieto, Andrea[‡]

^{*}Estudiante de medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

[†]Médico Internista de la Clínica Boyaca

Profesor Asistente de Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

[‡]Médico general de la Clínica Boyaca

Recibido: 31 de marzo de 2015

Aceptado: 22 de febrero de 2016

Cediel, X; Mendez, Y; Prieto, A. Enfermedad de Fahr: Un Caso de Desafío Diagnóstico y Terapéutico. Rev méd cient. 2016; 29:27-33.

RESUMEN

La enfermedad de Fahr, también conocida como calcificación idiopática familiar de los ganglios basales, es un trastorno neurológico de baja prevalencia en nuestro entorno, caracterizado por la presencia de calcificaciones en diversos lugares del cerebro, especialmente en los ganglios basales.

Se manifiesta por una clínica variable, de predominio neuropsiquiátrico, que se acompaña generalmente de pseudohipoparatiroidismo, cuyo diagnóstico representa un desafío en la práctica clínica y debe basarse en la toma de imágenes así como el cumplimiento de criterios diagnósticos.

Aún no se ha establecido un tratamiento específico, siendo el manejo sintomático la mejor opción para quienes la padecen, puesto que pueden gozar de una calidad de vida a pesar de tener un pronóstico sombrío.

En el presente artículo, se ilustra el caso de una mujer de 79 años, quien ingresa por un cuadro clínico de tres días de evolución de postración y delirium. Se descarta infección, y trastornos hidroelectrolíticos que pudieran explicar estos síntomas. Mediante tomografías cerebrales y resonancia magnética cerebral contrastada se confirma el diagnóstico de Enfermedad de Fahr. Se inicia tratamiento sintomático con una mejoría clínica progresiva de su estado neurológico y una evolución positiva al momento del egreso hospitalario.

Palabras claves: ganglios basales, calcinosis, trastornos del metabolismo del calcio

Enfermedad de Fahr: Un Caso de Desafío Diagnóstico y Terapéutico by Ximena Cediel, Yardany Mendez y Andrea Prieto is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/). Permissions beyond the scope of this license may be available at www.revistamedicocientifica.org.

ABSTRACT

Fahr's disease, also known as familial idiopathic basal ganglia calcification, is a rare and low prevailing neurological disorder in our environment, characterized by abnormal calcifications in several areas of the brain and seen primarily in the basal ganglia

It exhibits a variable clinic of neuropsychiatric manifestations generally complemented by pseudohypoparathyroidism, a diagnosis that represents a challenge in the clinical practice and should be based in imaging and the compliance of diagnostic criteria.

A specific treatment is yet to be established, with symptomatic management being the best choice for those who suffer from it since they can benefit of good conditions despite a serious prognosis.

This article presents the case of a 79 year old woman who is admitted for a clinical profile of a three-day progress of drowsiness and delirium. Infection and hydroelectrolytic disorders are dismissed as an explanation to these symptoms. With CT scans and contrasted magnetic resonance imaging, Fahr disease is confirmed. Symptomatic treatment is started with a clinical progressive recovery of her neurological condition and a positive progress in the hospital discharge.

Keywords: basal ganglia, calcinosis, calcium metabolism disorder



INTRODUCCIÓN

Según la definición de la Unión Europea, la enfermedad de Fahr o calcificación idiopática familiar de los ganglios basales es catalogada como una enfermedad rara o huérfana, con una prevalencia de 5 por cada 10.000 habitantes.¹

Consiste en un trastorno neurológico hereditario, caracterizado por la acumulación de depósitos de calcio en diversas regiones del cerebro, incluyendo los ganglios basales y extrabasales, núcleo dentado, tálamo y/o sustancia blanca,^{2,3} acompañado generalmente de pseudohipocalcemia y pseudohipoparatiroidismo,⁴ con manifestaciones neuropsiquiátricas como: delirio, alteración del estado de conciencia, deterioro cognitivo y pérdida progresiva de la autonomía.^{5,6}

En 1850 Delacour realizó la primera descripción de calcificaciones en ganglios basales, posteriormente en 1855 Bamberger describe la histopatología de hilos finos calcificados en la circulación cerebral en una paciente con retardo mental.⁷

Más adelante, en 1930 el patólogo Karl Theodor Fahr describe el caso de un paciente de 81 años con demencia, en el cual, después de realizar un examen patológico del cerebro evidencia una corteza granular “áspera” y el hallazgo de “dos cucharadas” de un fluido seroso en los ventrículos laterales, con calcificaciones en el centro semioval y en el núcleo estriado. Finalmente en 1935, Fritzsche realiza la primera descripción radiográfica de esta condición.⁸

Un estudio realizado por Saleem en el año 2013 establece que se deben cumplir los siguientes criterios para el diagnóstico de dicha enfermedad:⁹

- 1) Calcificación bilateral de los ganglios basales en la neuroimagen (pueden afectarse otras áreas)
- 2) Disfunción neurológica progresiva (generalmente incluye trastornos de los movimientos o neuropsíquicos) de debut típico en la cuarta o quinta década (puede debutar en la infancia)

3) Ausencia de anormalidades bioquímicas y somáticas de enfermedad mitocondrial o metabólica u otro trastorno sistémico

4) Ausencia de causa infecciosa, tóxica, o traumática

5) Historia familiar consistente con herencia autosómica dominante (pero hay formas esporádicas).

Se deben cumplir cada uno de los criterios con el fin de hacer un diagnóstico diferencial, principalmente con patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson, Corea de Huntington y la parálisis nuclear progresiva.¹⁰

Como ya hemos mencionado, es fundamental la toma de imágenes para el diagnóstico de la enfermedad; aunque la mejor opción es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Generalmente, se han diagnosticado como hallazgos incidentales en Tomografías Axiales Computarizadas (TAC) tomadas por alguna otra razón⁶.

Hasta el momento no se ha reportado ningún tipo de tratamiento o abordaje terapéutico efectivo y específico para dicha enfermedad, aunque se han utilizado bloqueadores de los canales de calcio⁷; el etidronato disódico también ha sido utilizado sin obtener beneficios¹¹; se ha recomendado el uso de anticonvulsivantes como la carbamezepina para el control sintomático de la enfermedad.¹²

CASO CLÍNICO

Femenina de 79 años de edad, quien acude traída por sus familiares, con historia de 3 días de evolución de alteración del estado de conciencia. Cursaba con somnolencia, delirio, pobre interacción con el medio externo y dificultad para la bipedestación. Como antecedente de importancia, la paciente se encontraba en el día 17 del postoperatorio de reducción abierta más fijación interna de fractura de peroné izquierdo.

Al examen físico de ingreso, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable; al examen neurológico, estuporosa, desconectada con el medio, con Glasgow de 8/15 (respuesta ocular: apertura ocular: 1; respuesta motora: localiza estímulo doloroso: 5 y respuesta verbal: sonidos incomprensibles: 2), sin signos de focalización neurológica, sensibilidad profunda y superficial conservada, eutónica, eutrónica, con reflejos ++/++, con signos meníngeos negativos y con fuerza muscular 3/5 en miembros superiores. Cabe recalcar que por el estado de la paciente, el examen físico fue difícil de realizar.

Se realiza TAC cerebral simple que mostró extensas calcificaciones en los ganglios basales bilaterales periventriculares hacia los centros semiovais y de ambos hemisferios cerebelosos, con imagen de calcificación en lóbulos temporales adyacentes a ventrículos laterales, imagen sugestiva de enfermedad de Fahr (ver Imagen 1 y 2). Es hospitalizada para manejo sintomático, se inicia con 200 mg de carbamazepina cada 12 horas y posteriormente se dan 2 mg de lorazepam cada 12 horas. Al cabo de 72 horas de recibir terapia anticonvulsiva se observa mejoría del estado de conciencia, por lo que se decide continuar a dosis bajas de lorazepam, se mantiene con vigilancia neurológica y se realizan estudios complementarios (Ver tabla 1).

Al momento de la hospitalización la paciente se encontraba estuporosa, con signos vitales dentro de parámetros normales. Se inicia soporte nutricional por sonda nasogástrica, con controles de electrolitos diarios.

Se realiza Resonancia Magnética Cerebral contrastada, que evidencia cambios por leucoencefalopatía microangiopática hipertensiva y/o arterioesclerótica, sugestivas de enfermedad de Fahr. (Ver Imagen 3)

Tabla 1. Resultados de exámenes paraclínicos tomados durante la estancia hospitalaria

PARAMETRO	VALORES DE REFERENCIA	RESULTADO PACIENTE		
Hemograma	Hemoglobina	12 a 16g/dl	14,5g/dl	
	Hematocrito	38 a 50%	43%	
	Plaquetas	140.000-440.000 mm ³	375.000 mm ³	
	Leucocitos	8.000-17.000/uL	13.400/ uL	
	Basófilos	0 – 1%	1%	
	Eosinófilos	2 – 4%	3%	
	Linfocitos	25 – 35%	27,5%	
Función renal	Neutrófilos	65 – 73%	68%	
	Monocitos	3 – 8%	3%	
	Creatinina	0,5 – 1,5 mg	1,2 mg	
	BUN	7 – 20 mg/dL	15 mg/dL	
	Parcial orina	Nitritos negativos	Nitritos negativos	
	Función hepática	ALT	0 – 41 u/L	35 u/L
		AST	0 – 8 u/L	6 u/L
Bilirrubina total		0 – 11 mg/L	9,8 mg/L	
Bilirrubina directa		0.2 – 3.0mg/L	1.5 mg/L	
Gases arteriales	Proteínas totales	66 – 87 g/L	72 g/L	
	pH	7.35 – 7.45	7,4	
	PaO ₂	80 – 100 mmHg	94 mmHg	
	PaCO ₂	35 – 45 mmHg	43 mmHg	
	Bicarbonato	22 – 26 mmol/L	24 mmol/L	
	Potasio	3,5 – 5,0 mmol/L	3,7 mmol/L	
	Sodio	136-145 mmol/L	143 mmol/L	
Pruebas tiroides	Calcio	1.1 – 1.4 mmol/L	1,3 mmol/L	
	TSH Total	0.5 – 5.0 mU/L	1,8 mU/L	
	T3	95 – 190 ng/dL	112 ng/dL	
	T4	5-11 ug/dL	7,4 ug/dL	
	Paratohormona	14.5 – 128 ppg/mL	6.0 pg/mL	

Fuente: Resultados de exámenes paraclínicos tomados durante la estancia hospitalaria.

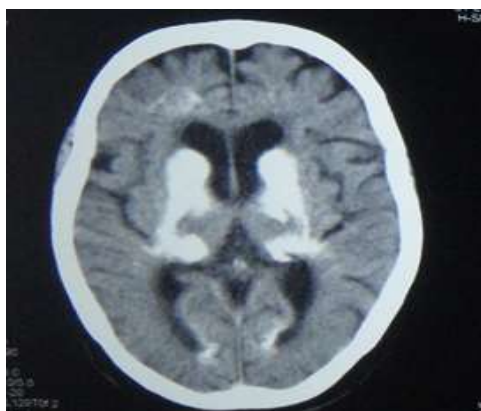


Imagen 1. Calcificaciones ganglios basales bilaterales periventriculares

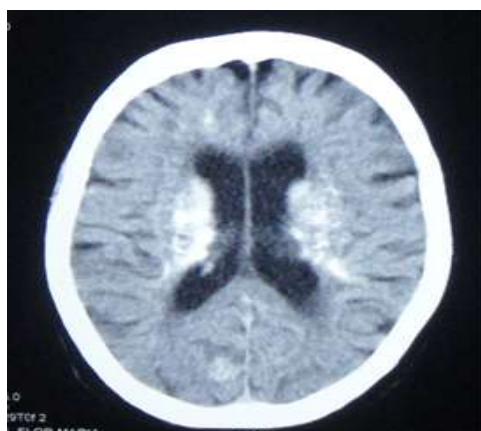


Imagen 2. Calcificaciones en ganglios basales bilaterales hacia centros semioviales

La evolución en la hospitalización es hacia la mejoría clínica, con adecuada recuperación del estado de conciencia, con Glasgow 15/15; inicialmente con limitación en la realización de actividades cotidianas, hemodinámicamente estable, con cifras tensionales normales, sin fiebre ni signos de infección, se suspende nutrición enteral por sonda y tolera nutrición oral.

Se realizaron pruebas de laboratorio con resultados dentro de parámetros normales en su totalidad (Ver tabla 1), y pruebas clínicas como un examen neurológico completo, punción lumbar, TAC, ecografía cerebral, electroencefalograma y RMN para descartar manifestaciones atípicas de Enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington,

parálisis nuclear progresiva y algún tipo de neuroinfección.

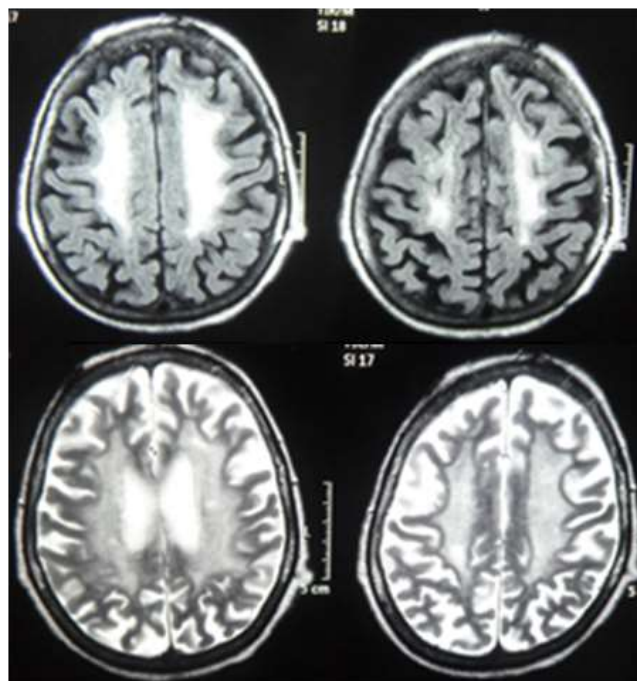


Imagen 3. Lesiones por leucoencefalopatía gangliobasal bilateral. Atrofia cortical generalizada.

DISCUSIÓN

Si bien la enfermedad de Fahr es poco frecuente en nuestro medio, se considera que podría tener una prevalencia de 5 casos por cada 10.000 habitantes, más comúnmente en pacientes entre 30 y 60 años¹, con igual afección en ambos sexos, generalmente detectada por hallazgos incidentales en TAC cerebral simple.⁶ En una revisión realizada en el año 1993 de 6348 TAC, se reportaron calcificaciones de los ganglios basales en 62 de ellas (0,98%), pero solo 31 (0,49%) de esos fueron diagnosticados como

enfermedad de Fahr, lo que indica que no solo es necesario la presencia de las calcificaciones, adicionalmente se deben cumplir los demás criterios diagnósticos.¹

Los estudios patológicos han demostrado que el calcio es el principal depósito, otras sustancias como

mucopolisacáridos y fósforo también se han encontrado relacionados.¹³ La fisiopatología de la enfermedad es desconocida, pero se han planteado múltiples hipótesis, como la ruptura de la barrera hemato-encefálica, las alteraciones del metabolismo del calcio en las estructuras neurogliales o las modificaciones en la matriz extracelular^{14,15}. Ha sido considerada una enfermedad “familiar” con un patrón de heredabilidad autosómico dominante, aunque se han descrito algunas formas espontáneas de presentación; en estudios se ha visto relación con loci como el IBGC1 del cromosoma 14q², 2q37 y recientemente con el 8p21.1-q11.23³, Lemos en su última revisión localizó algunos genes específicos como SLC20A2 del cromosoma 8¹⁶, lo que nos deja ver carácter de heterogeneidad genética que posee¹⁰, viéndose asociado a otros síndromes de carácter hereditario, como lo es el Síndrome de Asperger.¹⁷

Imagenológicamente, se pueden hallar algunos signos sugestivos los cuales nos deben hacer sospechar el diagnóstico de enfermedad de Fahr, en la RMN se puede ver hiperintensidad en T2, lo cual nos puede indicar de la presencia de un proceso inflamatorio lento y progresivo, acompañado de un desorden metabólico, con la consecuente formación de calcificaciones, junto a anormalidades en la membrana vascular, que pueden ser responsables de la extravasación de fluidos derivados del plasma, lo cual resulta en una acumulación mineral.^{7,18}

En la tomografía axial computarizada sin contraste se observa la presencia de calcificaciones simétricas y bilaterales que afectan simultáneamente el núcleo caudado, pálido, putamen, dentado del cerebelo, tálamo y algunas regiones de la sustancia blanca.² En el momento la mejor prueba disponible es la Resonancia Magnética Cerebral FLAIR, puesto que la T1 y T2 tienen poca sensibilidad, razón por la cual se considera que una Tomografía Axial Computarizada de cráneo simple sin contraste puede ser suficiente para el diagnóstico.¹

La enfermedad de Fahr, tal como mencionamos anteriormente es de carácter hereditario, lo cual la convierte en una patología de importancia en el consejo genético¹⁹, la mutación tipo pérdida de función en el gen transportador del fosfato dependiente de sodio tipo III en el cromosoma 8, puede ser causante de la producción de calcificaciones en las regiones encargadas del control del movimiento en el cerebro y cerebelo, las cuales son responsables de su sintomatología, que podría agruparse en tres grupos, las alteraciones neurológicas, desórdenes del movimiento y síntomas neuropsiquiátricos⁹, dada su amplia sintomatología es necesaria la realización de una historia clínica detallada y un examen físico con énfasis en las pruebas neurológicas.

Es evidente que a pesar del mal pronóstico documentado en los reportes de esta patología a largo plazo, la detección temprana con respecto a su clínica y un acertado manejo mejora rápidamente la evolución clínica. En el caso presentado se cumplen los criterios diagnósticos mencionados: la presencia de calcificaciones en ganglios basales bilaterales confirmados por neuroimágenes, disfunción neurológica, ausencia de trastornos electrolíticos y ausencia de infección o trauma; Podemos observar que a diferencia de los reportes en la literatura médica, la evolución fue hacia la mejoría clínica con resolución de los signos y síntomas, a pesar de las dificultades en el tratamiento efectivo, el manejo adecuado de sus manifestaciones, el correcto control hidroelectrolítico, y el uso de suplementos de calcio y de vitamina D, se ha logrado mantener una aceptable condición.

CONCLUSIONES

Finalmente consideramos que a pesar de la apreciación realizada por Manyam et al en su artículo sobre el uso del término “enfermedad de Fahr” para designar dicha afección, el término sigue siendo válido, puesto que de esta manera ha sido reconocido en la literatura médica y sigue siendo

utilizado por los reportes más actuales de dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gamboa IO, Santiesteban WZ. Características tomográficas en un paciente con Síndrome de Fahr, a propósito de un caso. 2012;35(2):87–9.
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(3):764–72.
3. Dai X, Gao Y, Xu Z, Cui X, Liu J, Li Y, et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21.1-q11.23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B(7):1305–10.
4. Morita M, Tsuge I, Matsuoka H, Ito Y, Itosu T, Yamamoto M, et al. Calcification in the basal ganglia with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Neurology.* 1998;50(5):1485–8.
5. Pérez Maclá V, Martínez Cortés M, Pecino Esquerdo B, García Fernández L. Presentación atípica de síntomas psiquiátricos: enfermedad de Fahr. *Psiquiatr Biol.* 2012;19(4):137–8.
6. Aoud S El, Charfi N. Syndrome de Fahr : une complication rare de la radiothérapie cérébrale survenant chez un acromégalique. *Pan Afr Med J [Internet].* 2014;18:8688. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/18/287/full/>
7. Manyam B V. What is and what is not “Fahr”’s disease’. *Park Relat Disord.* 2005;11(2):73–80.
8. Kim T-W, Park I-S, Kim S-H, Lee K-S, Kim Y-I, Kim J-S. Striopallidodentate calcification and progressive supranuclear palsy-like phenotype in a patient with idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Neurol.* 2007;3(1):57–61.
9. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr’s syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis [Internet]. Orphanet Journal of Rare Diseases;* 2013;8(1):156. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3853434&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Németh AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain.* 2002;125(Pt 4):695–721.
11. Loeb JA. Functional improvement in a patient with cerebral calcinosis using a bisphosphonate. *Mov Disord.* 1998;13(2):345–9.
12. Otu AA, Anikwe JC, Cocker D. Fahr’s disease: a rare neurological presentation in a tropical setting. *Clin Case Reports [Internet].* 2015;3(10):806–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.349>
13. Rozas JRI, Pfannkuch F. ESTUDIO MORFOLOGICO y BIOFISICO DE LA ENFERMEDAD DE FAHR. 1976;IX.
14. Cartier R L, Passig V C, Gormaz W A, López C J. Cambios neuropsicológicos y neurofisiológicos en la enfermedad de Fahr. *Rev Med Chil.* 2002;130(12):1383–90.
15. Fahr AHEDDE. NEUROCISTICERCOSE ASSOCIADA. 1939;
16. De Lemos RR, Ferreira JBMM, De Oliveira JRM. Reporting a new mutation at the SLC20A2 gene in a Brazilian family with idiopathic basal ganglia calcification - Correction. *Eur J Neurol.* 2013;20(9):43–4.
17. Stip E, Black N, Ekoé JM, Mottron L. Fahr’s disease and Asperger’s syndrome in a patient with primary hypoparathyroidism. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry. 2000;68(1):115–6.

18. Broncel M, Koziróg M, Zabielska J, Poliwczak AR. Recurrent syncope and hypocalcaemic cardiomyopathy as manifestations of Fahr's syndrome. Arch Med Sci. 2010;6(1):117–21.
19. Goyal D, Khan M, Qureshi B, Mier C, Lippmann S. Would you recognize Fahr's disease if you saw it? Innov Clin Neurosci. 2014;11(1–2):26–8.