



ENFERMEDAD DE FAHR, UNA ENTIDAD PATOLÓGICA RARA, REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Fahr Disease, A Rare Pathologic Entity, Literature Review in Relation of Two Cases

Sara Núñez Malaver¹
Andrés Cabezas²
Antonio Moreno³



Palabras clave (DeCS)

Enfermedad de Fahr
Calcinosis
estriopalidodentada
familiar idiopática
Calcificaciones ganglio
basales

Key words (MeSH)

Familial idiopathic basal
ganglia calcification
Familial idiopathic
bilateral strio-pallido-
dentate calcinosis
Basal ganglia diseases



¹Radióloga especialista en neuroimágenes. Clínica Universitaria Colombia, Organización Sanitas Internacional. Bogotá, Colombia.

²Residente de tercer año de Radiología de la Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

³Residente de cuarto año de Radiología de la Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

Resumen

La enfermedad de Fahr es una entidad neurodegenerativa autosómica dominante poco frecuente, con incidencia en personas entre la cuarta y la quinta década de la vida, caracterizada por calcificaciones simétricas prominentes detectadas por tomografía computarizada en tálamo, cápsula interna, sustancia blanca, cerebelo y ganglios basales con o sin compromiso del núcleo dentado, sin que se relacione con alteraciones del metabolismo del calcio. Estos cambios pueden llevar a trastornos neuropsiquiátricos y síntomas piramidales, extrapiramidales y cerebelosos. En este artículo se exponen las manifestaciones clínicas, los hallazgos imaginológicos y la serología utilizada para llegar al diagnóstico de esta enfermedad con base en dos casos clínicos de la Clínica Universitaria Colombia en la ciudad de Bogotá.

Summary

Fahr's disease is an autosomal dominant neurodegenerative disease. It is infrequent, and it has an incidence between the fourth and fifth decade of life. It is characterized by prominent symmetrical calcifications detected in CT studies located on thalamus, internal capsule, white matter, cerebellum and basal ganglia with or without involvement of the dentate nucleus, without being related to calcium metabolism disorders. These changes may lead to neuropsychiatric disorders and pyramidal, extrapyramidal and cerebellar symptoms. In this article we expose the clinical manifestations, imaging findings and serology test used for the diagnosis of the disease based on two clinical cases in the Clínica Universitaria Colombia in Bogotá.

Caso 1

En marzo del 2015 acude a la clínica un paciente de sexo masculino de 46 años de edad, empleado de oficina, quien consulta por un cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por cefalea bitemporal ocasional asociada a episodios de disestesias faciales y amnesia de episodios recientes.

En su familia no existen antecedentes de enfermedades de tipo neurodegenerativo. Como antecedentes patológicos indica hipertensión arterial en control farmacológico satisfactorio, su perfil metabólico y hormonal es normal. No tiene antecedentes familiares relevantes. No se realizó perfil genético.

La valoración general es normal, la valoración neuropsicológica evidencia un debut temprano del paciente con un trastorno neuropsicológico caracterizado por alteraciones en la ejecución de labores que utilicen pensamiento abstracto, cálculos matemáticos y secuencias de actividades motrices complejas.

Su escala de funcionalidad de Rankin (1) no indica alteraciones significativas en el desempeño diario del paciente (tabla 1). La imagen de diagnóstico, tomografía axial computarizada (TAC) y sus hallazgos se muestran en la figura 1.

Tabla 1. Escala de Rankin

Escala	Criterio	Funcionalidad
0	Sin síntomas	
1	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej., necesita alguna ayuda).
4	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej., incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesita asistencia constante día y noche.
6	Muerte	

Fuente: Tomada de Swieten y colaboradores (1).

Caso 2

En agosto del 2015, acude una paciente de sexo femenino de 19 años de edad, estudiante, quien consulta por un cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por cefalea global ocasional, asociado a desorientación y amnesia de los episodios mediatos.

Sin antecedentes patológicos ni familiares relevantes para la enfermedad actual. En esta paciente no se realiza perfil genético.

En la valoración general no hay sintomatología clínica relevante, su capacidad mental se encuentra conservada.

Sin alteraciones en la escala funcional de Rankin, su desempeño diario no se encuentra afectado. La TAC de diagnóstico y sus hallazgos se muestran en la figura 2.

Actualmente, ambos pacientes se encuentran en estrecho seguimiento por el servicio de Neurología; el servicio de Radiología también está al tanto de los pacientes, las exploraciones escanográficas se han racionalizado de modo que se proteja al paciente de excesivas e innecesarias exposiciones a la radiación.

Discusión

Lo expuesto corresponde, por sus hallazgos clínicos e imagenológicos, al debut de pacientes con enfermedad de Fahr; para la ampliación del conocimiento se explican en este artículo las características de esta patología. El diagnóstico en los dos casos se realizó por exclusión de patologías de depósito, con perfiles metabólicos normales, sin antecedentes patológicos o familiares de enfermedades de carácter neurodegenerativo; el perfil genético no se realizó en ninguno de los dos pacientes.

Este particular patrón de calcificación fue conocido y descrito por Bamberger desde 1855, en una paciente de 38 años (2).

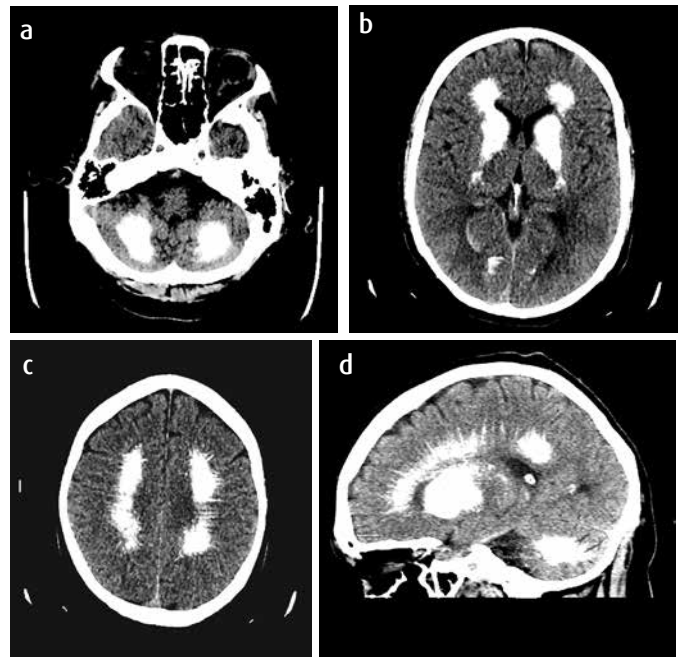


Figura 1. a) TAC axial, corte de los hemisferios cerebelosos: prominentes calcificaciones en los núcleos dentados de forma bilateral y simétrica. b) TAC axial: calcificaciones simétricas bilaterales en los ganglios basales y en la sustancia blanca periventricular. c) TAC axial con calcificaciones lineales, simétricas, en la sustancia blanca periventricular de predominio frontal. d) TAC sagital, se evidencia la distribución de las calcificaciones en ganglios basales, periventriculares, frontales y en los núcleos dentados cerebelosos.

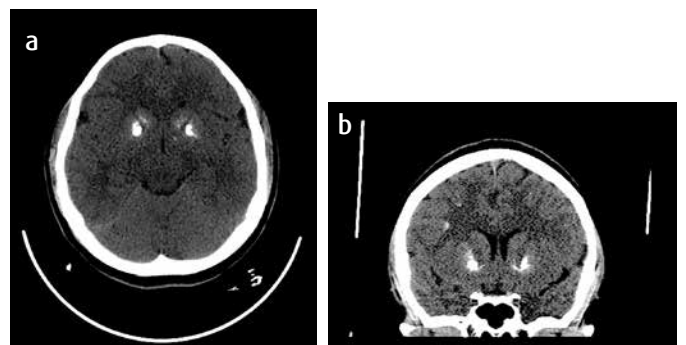


Figura 2. a) TAC axial: calcificaciones simétricas bilaterales ubicadas en la cabeza del núcleo caudado y el globo pálido. b) TAC coronal: calcificaciones simétricas en los ganglios basales.

Posteriormente, múltiples autores describieron calcificaciones gangliobasales con un patrón similar al descrito por Bamberger. En 1930 Fahr realizó su primera descripción titulada “calcificaciones idiopáticas de los vasos cerebrales”, de donde se originó el epónimo de *enfermedad de Fahr*. En 1935, Fritzsche informó un cuidadoso análisis de tres hermanos con calcificaciones gangliobasales y síntomas clínicos (2).

El nombre “enfermedad de Fahr” (EF) no describe una patología específica, sino que representa una condición clínica neurorradiológica que se caracteriza por una serie de síntomas asociados a unos hallazgos típicos por imágenes (3). Se manifiesta como un patrón de calcificaciones variado que, usualmente, compromete el cuerpo estriado, el *globus pallidus* y los núcleos dentados (4).

La EF tiene una impronta genética y, al parecer, hay agregación de factores en las generaciones subsiguientes al sujeto que debuta con la

enfermedad, por lo que la edad de aparición es cada vez más temprana. Es un trastorno de tipo autosómico recesivo o autosómico dominante localizado en el locus IBGC1 del cromosoma 14q (5,6), los pacientes con alteraciones en este gen presentan una penetrancia del espectro clínico más marcada que aquellos que no presentan dicha alteración genética (7), los hallazgos en imágenes no se relacionan proporcionalmente con los hallazgos clínicos (8).

En la historia natural de la enfermedad, se ha encontrado asociación causal con la infección por *Brucella*, tuberculosis, virus del Epstein Barr y virus de inmunodeficiencia humana (9).

La edad de presentación en la gran mayoría de casos, es entre la cuarta y quinta década de vida, pero existen casos de pacientes con el carácter autosómico dominante donde es más temprana, cercana a la tercera década de la vida (5).

Lauterbach y colaboradores describen casos atípicos en los que se instauran, en los primeros 20 años de vida, rasgos psiquiátricos consistentes en cambios comportamentales asociados a las características típicas en imágenes de la enfermedad de Fahr (10).

Las calcificaciones intraparenquimatosas parecen obedecer a un proceso repetitivo caracterizado por depósito de lípidos y zonas de desmielinización.

Los síntomas clínicos clásicos con los que estos pacientes debutan, usualmente corresponden a síndromes disquinéticos por debilidad postural, rigidez, hipoquinesia, coreatetosis, temblor fino y ataxia (54 %) (11); los pacientes con compromiso cortical frontal o temporal usualmente presentan trastornos progresivos del comportamiento, psicosis, trastornos afectivos de diversos grados y síndromes de disfunción neuropsicológica (1,4,12).

Atípicamente esta enfermedad se manifiesta únicamente con demencia de progresión subaguda; los casos informados son pocos (3). Sin embargo, los que se manifiestan inicialmente con demencia, progresan de forma rápida e irreversible (13).

Las manifestaciones clínicas más importantes se presentan en la mayoría de los pacientes en forma tardía, aproximadamente cinco años después del diagnóstico (14).

Puesto que el proceso fisiopatológico aún no se conoce de forma completa, no se han identificado objetivos terapéuticos; entonces, el tratamiento consiste en manejar los síntomas y brindar cuidados paliativos a las complicaciones asociadas al deterioro clínico del paciente.

Lazár y colaboradores, analizaron de forma retrospectiva 1492 pacientes con edades entre 20 y 96 años, con sintomatología clínica compatible con enfermedad de Fahr, pero obviaron la utilización de RM, puesto que el patrón de las calcificaciones no era valorable (5).

Los autores señalaron en las conclusiones de su estudio una serie de criterios para realizar el diagnóstico, los de mayor sensibilidad son el tener familiares en primer grado de consanguinidad con la enfermedad y que las calcificaciones sean simétricas, estos criterios son suficientes; sin embargo, es importante que el paciente no tenga antecedentes de enfermedades metabólicas, mitocondriales o infecciosas, también se espera que el debut clínico sea entre la tercera y quinta década de vida y que la sintomatología sea predominantemente somatosensorial y conductual. Un hallazgo importante es que el patrón de calcificación puede ser lineal, puntiforme o coalescente, con apariencia de calcificaciones "nubosas" (figuras 1 a y b, y 2a) (1,5,15).

Las calcificaciones intraxiales gangliobasales sin significado clínico se encuentran en un 0,3 % y un 1,5 % de las TC de rutina, son simétricas,

pequeñas y casi siempre confinadas al *globus pallidus*. Otras estructuras que se calcifican en pacientes mayores son la glándula pineal, la glándula hipófisis, los plexos coroideos y los repliegues duros, también sin significado patológico (16,17).

En RM se encuentran calcificaciones de alta señal en las secuencias potenciadas en T1, las cuales lucen con baja señal en secuencias eco de gradiente; las secuencias potenciadas en T2 y con atenuación de líquido e inversión de la recuperación (FLAIR) demuestran focos de alta señal adyacentes a las zonas calcificadas y, de forma esporádica, en los centros semiovais en forma bilateral; la espectroscopia muestra picos de lactato (3).

La diversidad de la sintomatología clínica radica en la pérdida de cuerpos neuronales y conexiones en sitios de elocuencia localizados en la corteza y en los ganglios basales, lesiones en sitios como el *globus pallidus* se asocian con depresión y trastornos conductuales y cognitivos; en el núcleo caudado se articulan funciones como los procesos de introspección y de memoria mediata, las lesiones cerebrales y cerebelosas desencadenan trastornos motrices, por mencionar algunos ejemplos (5,18).

El diagnóstico diferencial de las calcificaciones gangliobasales contempla los trastornos en el metabolismo del calcio: hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo, los estados de hipercalcemia como el generado por la falla renal crónica, el déficit de vitamina D y la pancreatitis (18-20).

Las calcificaciones gangliobasales se asocian en forma esporádica con enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la atrofia multisistémica, secuelas tardías del envenenamiento con CO₂, algunos quimioterápicos y enfermedades metabólicas mitocondriales, como la encefalopatía mitocondrial dependiente de ácido láctico (MELAS) asociado a múltiples espectros relacionados con la enfermedad de base (21-24).

El tratamiento de los pacientes está encaminado al manejo de los síntomas clínicos. La respuesta a la levodopa para los síntomas de parkinsonianismo es muy pobre; de forma ocasional se utilizan antipsicóticos; sin embargo, son mal tolerados por sus síntomas colaterales de extrapiramidalismo. La opción terapéutica que se está explorando radica en los antipsicóticos atípicos, aunque los resultados aún no son conclusivos (25).

En ninguno de los casos expuestos existía predisposición familiar, no compartían similitudes en los síntomas clínicos, salvo por la cefalea y las disestesias faciales. Indiscutiblemente, los síntomas de ambos pacientes tienen diferencias importantes; sin embargo, es necesario mencionar que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son secuenciales y su presentación no está relacionada con la cantidad de calcificaciones ni con la edad en que inician los síntomas, por lo tanto, es necesario realizar seguimiento y caracterizar los síntomas clínicos que los pacientes presenten con el paso del tiempo.

Casos clínicos de este tipo invitan a los médicos a tener en cuenta esta entidad patológica como diagnóstico diferencial en los pacientes con calcificaciones gangliobasales asociadas a síntomas neurológicos en cualquier espectro. Estos singulares casos deben ser estudiados de forma amplia y se deben descartar las causas metabólicas como causa primaria; la correlación con los antecedentes familiares es importante, el estudio de esta enfermedad aún no esclarece dudas sobre su mecanismo fisiopatológico y sobre cómo se correlacionan los hallazgos con la presentación clínica, las oportunidades para ampliar el conocimiento del tema están abiertas y estimulan a no olvidar el espíritu investigativo.

Referencias

1. Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-7.
2. Bamberger H. Fahr disease, diagnosis in CT. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. 1855;45:67-9.
3. Govindarajan A. Imaging in Fahr's disease: how CT and MRI differ? *BMJ*. doi: 10.1136/bcr-2013-201523..
4. Manyam BV. What is and what is not "Fahr's disease". *Parkinson Rel Disord*. 2005;11:73-80.
5. Lazăr M, Ion DA, Streinu-Cercel A, et al. Fahr's syndrome: diagnosis issues in patients with unknown family history of disease. *Romanian J Morphol Embryol*. 2009;425-8.
6. 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.
7. Brodaty H, Mitchell P, Luscombe G, 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.
8. Bosworth M, Mouw D, Skolnik DC, Hoekzema G. Clinical inquiries: what is the best workup for hypocalcemia? *J Fam Pract*. 2008;57:677-9.
9. Klawans HL, Lupton M, Simon L. Calcification of the basal ganglia as a cause of levodopa-resistant parkinsonism. *Neurology*. 1976;26:221.
10. Lauterbach EC, Cummings JL, Duffy L. Neuropsychiatric correlates and treatment of lenticulostriatal diseases: a review of the literature and overview of research opportunities in Huntington's, Wilson's, and Fahr's diseases. A report of the ANPA Committee on Research, American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10:249-66.
11. Manyam B, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord*. 2001;16:258-64.
12. Benke T, Karner E, Seppi K. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1163-5.
13. Modrego PJ, Mojonero J, Serrano M, et al. Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia. *Neurolog Sci*. 2005;26:367-9.
14. Lam J, Fong S. Fahr's disease: a differential diagnosis of frontal lobe syndrome; *Hong Kong Med J*. 2007;13.
15. Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striopallidodentate calcifications, *Neurology*. 1989;39:381-5.
16. Kiroglu Y, Calli C, Karabulut N, et al. Intracranial calcifications on CT. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:263-9.
17. Deepak S, Jayakumar B, Shanavas extensive intracranial calcification. *J Asso Physicians India*. 2005;53:948.
18. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:563-93.
19. Sobrido MJ, Hopfer S, Geschwind DH. Familial idiopathic basal ganglia calcification [internet]. 2007 [citado 2015 oct. 15]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
20. Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, et al. Heredofamilial brain calcinosis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:641-51.
21. Harwood-Nash DC, Reilly BJ. Calcification of the basal ganglia following radiation therapy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;108:392-5.
22. Numaguchi Y, Hoffman JC, Sones PJ. Basal ganglia calcification as a late radiation effect. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975;123:27-30.
23. Illum F. Calcification of the basal ganglia following carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology*. 1980;19:213-4.
24. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994;9:4-13.
25. Berendes K, Dorstelmann D. Unsuccessful treatment with levodopa of a parkinsonian patient with calcification of the basal ganglia. *J Neurol*. 1978;218:51-4.

Correspondencia

Andrés Cabezas
 Clínica Universitaria Colombia
 Organización Sanitas Internacional
 Carrera 111C # 75A-19
 amcd_7@hotmail.com

Recibido para evaluación: 23 de noviembre de 2015

Aceptado para publicación: 22 de julio de 2016