

## Ailevi Fahr Sendromu Olgu Serisi

### Case Series of Familial Fahr's Syndrome

Dr. Aslıhan BARAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji Kliniği,  
Özel Hayat Hastanesi, Malatya

Geliş Tarihi/Received: 23.09.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Aslıhan BARAN  
Özel Hayat Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, Malatya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
aslihan.baran@gmail.com

**ÖZET** Fahr sendromu, bilateral ve simetrik intrakraniyal kalsifikasyon ile seyreden nadir bir hastalıktır. Klinik bulgular değişken olup psikiyatrik semptomlar, epileptik nöbetler, serebellar bulgular, ekstrapiramidal disfonksiyon ve demans ile kendini gösterebilir. Bazen klinik bulgu olmadan da görülebilir. Hastalığın ilişkili olduğu birçok klinik durum olmasına rağmen etiyojisi henüz bilinmemektedir. Ayrıca hastalıkla ilgili otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtım da tanımlanmıştır. Hasta yakınlarının bulguları olmasa da nörolojik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi ailevi Fahr sendromu tanısını koymada anahtar rol oynar. Bu çalışmada, benzer şikâyetlerle başvuran ve Fahr sendromu tanısı alan kız kardeşlerin aile taraması sonucu belirlenen ailevi Fahr sendromu olgu serisi sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** Bazal ganglionlar; kalsinoz

**ABSTRACT** Fahr's syndrome is a rare disease consisting of bilateral and symmetrical intracranial calcification. Clinical findings are variable and may present with psychiatric symptoms, epileptic seizures, cerebellar findings, extrapyramidal dysfunction and dementia. Sometimes clinical signs may not be seen. Although the disease is associated with many clinical conditions, the etiology is not yet known. In addition, autosomal dominant and autosomal recessive inheritance-related disease also has been identified. Evaluation of patients' relatives in terms of neurological and radiological, also they are asymptomatic, plays a key role in the diagnosis of familial Fahr's syndrome. Here a series of cases of familial Fahr's syndrome having been identified through sisters family was screened, sisters had similar complaints and were diagnosed Fahr's syndrome, was presented.

**Key Words:** Basal ganglia; calcinosis

**Türkiye Klinikleri J Neur 2011;6(2):57-60**

Fahr sendromu, bilateral diffüz bazal ganglia, dentate nükleus ve beyaz cevher kalsifikasyonu ile seyreden nadir bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Hastalık, epileptik nöbetlerle, ekstrapiramidal ve nöropsikiyatrik bulgularla belirtirebilir veya herhangi bir klinik bulguya rastlanmayabilir.<sup>2,3</sup> Fahr sendromunda sporadik olgular dışında ailesel olgular da bildirilmiştir. Bu olgularda otozomal dominant geçiş daha baskın olarak vardır.<sup>1,4</sup> Bu çalışmada aynı aileden dört olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ışığında Fahr sendromu tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMLARI

### OLGU 1 (İNDEKS OLGU)

Otuz yaşında kadın hasta polikliniğimize baş ağrısı şikâyetiyle başvurdu. Öz geçmişinde özellik olmayan hastanın, 6 aydır haftada 2-3 defa sıkıştırıcı tarzda baş ağrısı gerilim tipi baş ağrısı ile uyumluydu. Yapılan nörolojik muayenesinde her iki üst ekstremitede hafif düzeyde rijidite tespit edilmesi üzerine kraniyal manyetik rezonans (KMR) görüntüleme yapıldı. MR görüntülemesinde bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyonla uyumlu bulgular izlenmesi nedeniyle kalsifikasyonların yaygınlığı ve yoğunluğunun daha sağlıklı tespit edilebilmesi için çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde kaudat nükleus ve globus pallidusta bilateral simetrik kalsifikasyon izlendi (Resim 1A). Hastanın tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Serum parathormon düzeyi (26 pg/mL), kalsiyum düzeyi (9 mg/dL), fosfor düzeyi (3.3 mg/dL) ve alkalen fosfataz (49 U/Lt) düzeyleri normaldi. Hastada herhangi bir metabolik, biyokimyasal ve hormonal patoloji tespit edilemedi.

### OLGU 2

Yirmi dört yaşındaki kadın hasta, baş ağrısı ve unutkanlık şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Yapılan klinik değerlendirmede 1. olgudaki gibi ge-

rilim tipi baş ağrısı ve ayrıca hafif depresyon (Hamilton Depresyon Skala Skoru: 15) tanıları konuldu. Hastanın öz geçmişinde özellik yoktu ve nörolojik muayenesi normaldi. İlk olgunun kız kardeşi olduğunu ifade etmesi üzerine BBT çekildi. BBT'de kaudat nükleus ve globus pallidusta bilateral simetrik kalsifikasyon izlendi (Resim 1B). Hastanın yapılan biyokimyasal tetkikleri (PTH: 38 pg/mL, Ca: 9.2 mg/dL, P: 3.5 mg/dL) normaldi.

### OLGU 3 ve 4

Elli bir yaşındaki erkek hasta ailenin babası, 28 yaşındaki erkek hasta ise ailenin erkek çocuğuydu. Babanın soy geçmişinde özellik yoktu. Her iki kız kardeş Fahr sendromu tanısı aldığı için tarama amacıyla değerlendirildiler. Baba ve oğlunun herhangi bir şikâyeti yoktu, fizik ve nörolojik muayene bulguları normaldi. Biyokimyasal parametreleri (Olgu 3 PTH: 48 pg/mL, Ca: 10.2 mg/dL, P: 2.6 mg/dL, Olgu 4 PTH: 60.74 pg/mL, Ca: 10.4 mg/dL, P: 2.6 mg/dL) de normaldi. Olgu 3'ün BBT görüntülemesinde yalnızca globus pallidusta bilateral simetrik kalsifikasyon görüldü. Olgu 4'ün BBT görüntülemesinde ise globus pallidusta ve çok hafif kaudat nükleusta bilateral simetrik kalsifikasyon izlendi. Annenin ve amcanın tarama amacıyla yapılan laboratuvar tetkikleri ve BBT görüntülemeleri normaldi.

Olguların hepsinden bilgilendirilmiş onam alındı.



RESİM 1: Birinci olgunun (indeks olgu) ve ikinci olgunun BBT görüntüleri: globus pallidus ve kaudat nükleusta kalsifikasyon.

## TARTIŞMA

Fahr sendromu 1930 yılında tanımlanmıştır. O zamandan beri yapılan birçok araştırmaya rağmen etiyojisi tam olarak anlaşılabilmiş değildir.<sup>5</sup> Yayınlanan çalışmalar genellikle tek olgu sunumları ve olgu serileri şeklindedir. Türkiye'den bildirilen olgular da bulunmaktadır.<sup>6,7</sup> Bazal ganglionlardaki kalsiyum depozitlerinin kan-beyin bariyerindeki bozukluğa sekonder mi yoksa nöronal kalsiyum metabolizması bozukluğu sebebiyle mi oluştuğu açık değildir.<sup>8</sup> Fahr sendromu kalsiyum-fosfat metabolizması bozuklukları, endokrin bozukluklar, beyin karşılaştığı toksik ve anoksik durumlar, bazı sistemik ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok durumla ilişkili olabilir. Aynı zamanda daha nadir olarak ailesel olgular da bildirilmiştir. Genetik geçiş çoğu olguda otozomal dominant, daha az olguda ise otozomal resesiftir.<sup>1,4</sup> İlk defa 1999'da Geschwind ve ark., hastalıkla ilişkili olarak 14. kromozom kısa kolunda defekt tespit ettiler.<sup>9</sup> Daha sonra 2009 yılında Volpato ve ark., hastalığın 2q37 kromozomu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar elde ettiler.<sup>10</sup> Son olarak 2010 yılında Çin'de Dai ve ark., hastalığın 8p21.1–q11 kromozomuyla da bağlantılı olabileceğine dair anlamlı kanıtlar elde ettiler.<sup>11</sup> Ayrıca PTH gen defektleri, kalsiyum duyarlı reseptör mutasyonları da bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> Bizim olgularımızda kalsifikasyonlarla ilişkili herhangi bir klinik durum veya biyokimyasal, hormonal bir patolojiye rastlanmadı. Sunduğumuz ailede baba ve her 3 çocuğuna (iki kız, bir erkek) Fahr sendromu tanısı konuldu. Çocukların annesi (47Y) ve babanın erkek kardeşi (48Y) de nörolojik ve radyolojik olarak değerlendirildiler ancak herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Annenin ve amcanın radyolojik olarak normal olması, hastalığın tüm çocuklarda ortaya çıkması otozomal dominant bir kalıtımı düşündürmektedir.

Fahr sendromunda olguların yarısı nörolojik belirti ve bulgularla ortaya çıkar. En çok görülen nörolojik bulgular baş ağrısı, vertigo, hareket bozuklukları, senkop ve nöbetlerdir. Bunların dışında parezi, spastisite, yürüme bozuklukları, tremor, koma, kişilik değişiklikleri, mental işlevlerde bozulma, demans ve duygu-durum bozuklukları gö-

rülebilir veya herhangi bir klinik bulguya rastlanmayabilir.<sup>1-3</sup> Ayrıca başlangıçta bulgular olmadan uzun dönem takipte hastalığın ilerlemesi ile bulguları olan olgular da bildirilmiştir.<sup>14</sup> Literatür ile uyumlu olarak 1. olgumuz baş ağrısı şikâyeti, 2. olgumuz baş ağrısı ve unutkanlık şikâyetleri ile başvurmuştu. Üçüncü ve 4. olgularımızın ise herhangi bir şikâyeti yoktu. Birinci olgudaki her iki üst ekstremitede hafif rijidite dışında tüm olgularımızın nörolojik muayeneleri normaldi.

Ailevi Fahr sendromunun spesifik bir tedavisi yoktur. Biz hastalarımızın şikâyetlerine yönelik olarak 1. olgumuza essitalopram 10 mg/gün ile, 2. olgumuza sertralin 50 mg/gün başladık. Bir yıl takip ve tedavileri devam eden hastalarımızın şikâyetleri anlamlı olarak düzeldi.

Fahr sendromunda kalsifikasyonların en fazla görüldüğü alan globus pallidustur. Ayrıca putamen, kaudat nükleus, internal kapsül, talamus, serebellum ve serebral beyaz cevherde de görülebilir.<sup>15,16</sup> Tüm olgularımızda literatür ile uyumlu şekilde globus pallidus tutulumu mevcuttu (olgu 1, olgu 2 ve olgu 4'te globus pallidus ve kaudat nükleusta kalsifikasyonlar izlendi. Olgu 3'te yalnızca globus pallidusta kalsifikasyon izlendi). Kalsifikasyonların miktarı bulguları olan hastalarda bulguları olmayanlara göre daha fazladır. Ayrıca semptomatik olgular kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde daha fazladır.<sup>2</sup> Literatür ile uyumlu olarak semptomatik olan kadın olgularımızda kalsifikasyonlar daha yoğun ve daha yaygındı. Ancak literatürden farklı olarak kadın olgularımız semptomatik, erkek olgularımız ise semptomatik değildi. Olgularımızda kadınlara göre erkeklerde kalsifikasyon daha azdı. Ancak literatürde kadınlarda daha fazla kalsifikasyon olduğu yönünde bir çalışmaya rastlanmadı.

MR görüntüleme gelişimsel anomaliler, intrakraniyal tümörler ve demiyelizan hastalıklarda daha duyarlıyken, BBT intrakraniyal kalsifikasyonları göstermede daha duyarlıdır. Ailevi Fahr sendromunda mevcut herhangi bir genetik tarama testi olmadığından BBT yetiştiren akrabalar için etkili tarama aracıdır.<sup>1,14,17</sup> Bulguları olmayan olgularımıza tanı ancak BBT taraması ile konulabildi.

Fahr sendromu çeşitli nöropsikiyatrik şikâyet ve belirtilerle bulgu verebilen nadir bir hastalıktır. Hastalığı teşhiste tam bir hasta öyküsünün yanı sıra ayrıntılı nörolojik muayeneye ihtiyaç vardır. İlk olgumuz gerilim tipi baş ağrısı ve her iki üst ekstremitede hafif rijidite belirtileri ile başvurdu. Yapılan BBT ile Fahr sendromu teşhisi

koyduktan sonra diğer olgulara aile taraması ile indeks olgumuza göre daha erken evrede Fahr sendromu teşhisi koyabildik. Her ne kadar erken teşhis ve tedavinin Fahr sendromunun prognozu üzerine etkisi henüz olmasa da ileride Fahr sendromunda aile taraması ile erken teşhis önemli olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kotan D, Aygül R. Familial Fahr disease in a Turkish family. *South Med J* 2009;102(1):85-6.
2. Manyam BV. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis. Proposed classifications of genetic and secondary causes. *Mov Disord* 1990; 5(1):94-7.
3. Tedrus GM, Fonseca LC, Nogueira E Jr. [Basal ganglia calcification on computed tomography: clinical characteristics in 25 patients]. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(1): 104-7.
4. Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia: a metabolic and genetic study. *N Engl J Med* 1971;285(2):72-7.
5. Hoque MA, Siddiqui MR, Arafat Y, Khan SU, Rahman KM, Mandal BA. Fahr's disease: a very rare cause of epilepsy. *Mymensingh Med J* 2010;19(1):127-9.
6. Çomoğlu S, Eraslan T, Melek İ, Özbakır Ş. [Fahr's disease: case report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997;17(6):432-4.
7. Pala Açıkgoz N, Kamışlı Ö, Altınay S, Özcan C. [Cases with Fahr's Syndrome]. *Parkinson Hast Hareket Boz Der* 2007;10(1-2):41-5.
8. Ogi S, Fukumitsu N, Tsuchida D, Uchiyama M, Mori Y, Matsui K. Imaging of bilateral strio-pallidodentate calcinosis. *Clin Nucl Med* 2002;27(10):721-4.
9. 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.
10. Volpato CB, De Grandi A, Buffone E, Facheris M, Gebert U, Schifferle G, et al. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. *J Mol Neurosci* 2009;39(3):346-53.
11. 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.
12. Warren JD, Mummery CJ, Al-Din AS, Brown P, Wood NW. Corticobasal degeneration syndrome with basal ganglia calcification: Fahr's disease as a corticobasal look-alike? *Mov Disord* 2002;17(3):563-7.
13. Adachi M, Wellmann KF, Volk BW. Histochemical studies on the pathogenesis of "idiopathic non-arteriosclerotic cerebral calcification". *J Neuropathol Exp Neurol* 1968; 27(1):153-4.
14. Harati Y, Jackson JA, Benjamin E. Adult onset idiopathic familial brain calcifications. *Arch Intern Med* 1984;144(12):2425-7.
15. Özkur A, Şirikci A, Bayram M. [Fahr disease: findings CT]. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2001;7(1):142-3.
16. Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, Hutton ML, Wszolek ZK. Heredofamilial brain calcinosis syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):641-51.
17. Savranlar A, Bozgeyik Z, Karakoç E, Tabay F. [Fahr's disease: computed tomography findings of two cases]. *Fırat Medical Journal* 2002;7(4):906-9.