

Síndrome de Fahr por hipoparatiroidismo secundario

Fahr syndrome due to secondary hypoparatiroidism

Roberto León Castellón¹ <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

Rosa María Real Cancio² <https://orcid.org/0000-0001-9070-8683>

Wilfredo Herminio Domínguez González¹ <https://orcid.org/0000-0003-2336-327X>

Elvira Yoley Linares Sosa¹ <https://orcid.org/0000-0001-5977-2839>

Gilberto Durán Torres¹ <https://orcid.org/0000-0001-5697-6705>

Nelson Gómez Viera² <https://orcid.org/0000-0001-7077-6347>

¹Hospital Universitario “General Calixto García”. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: robertoleonc82@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir la obtención del diagnóstico etiológico del síndrome de Fahr en una paciente sin antecedentes familiares de calcificaciones cerebrales.

Caso clínico: Se presenta una paciente que ingresó con trastornos psiquiátricos, convulsiones y movimientos involuntarios. Se le realizó una tomografía computarizada de cráneo donde fue evidente gruesas y simétricas calcificaciones en ganglios basales, cerebelo y en sustancia blanca. Se diagnosticó un síndrome de Fahr por hipoparatiroidismo secundario debido a las lesiones observadas, los resultados de las pruebas hormonales y los antecedentes de tiroidectomía de varios años atrás. Fue tratada con gluconato de calcio y fenitoína. Falleció posteriormente por *shock* cardiogénico.

Conclusión: El análisis de las características clínicas, los hallazgos de neuroimagen, las pruebas de laboratorio, los resultados anatomopatológicos y antecedentes quirúrgicos, permitieron el diagnóstico etiológico del síndrome de Fahr en esta paciente.

Palabras clave: calcinosis; cuerpo estriado; ganglios basales; globo pálido; cerebelo.

ABSTRACT

Objective: To describe the etiological diagnosis process of Fahr syndrome in a patient with no family history of brain calcifications.

Clinical case report: We report a female patient who was admitted because of psychiatric disorders, seizures and involuntary movements. A computed tomography scan of the skull was performed, which showed thick and symmetrical calcifications in the basal ganglia, cerebellum, and white matter. Fahr syndrome was diagnosed from secondary hypoparathyroidism because of the injuries observed, the results of hormonal tests, and a history of thyroidectomy from several years. She was treated with calcium gluconate and phenytoin, and subsequently died of cardiogenic shock.

Conclusions: The analysis of the clinical characteristics, the neuroimaging findings, the laboratory tests, the pathological results and the surgical history, allowed the etiological diagnosis of Fahr syndrome in this patient.

Keywords: calcinosis; striated body; basal ganglia; pale balloon; cerebellum.

Recibido: 14/01/2020

Aprobado: 27/03/2020

Introducción

El síndrome de Fahr es un diagnóstico poco frecuente e implica la existencia de depósitos anormales de calcio y otros minerales de manera bilateral y simétrica en ganglios basales, núcleos dentados del cerebelo y sustancia blanca.⁽¹⁾

Los trastornos endocrinos, particularmente paratiroides, se asocian comúnmente con este síndrome, donde la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo inducen la formación de calcificaciones, y generan una gran diversidad de síntomas y signos neurológicos y psiquiátricos.^(2,3)

El objetivo de esta presentación de caso es describir la obtención del diagnóstico etiológico del síndrome de Fahr en una paciente sin antecedentes familiares de calcificaciones cerebrales.

Caso clínico

Se presenta paciente femenina, de 57 años de edad, con antecedentes patológicos personales de epilepsia, tratada con carbamazepina y clonazepam. Además, debutó con trastornos psiquiátricos a los 46 años. Desde hace dos años presentaba deterioro cognitivo y alteraciones conductuales. Tenía como antecedente quirúrgico una tiroidectomía realizada hace 25 años.

Ingresó en la unidad de cuidados intensivos con convulsiones tónico clónico generalizadas. Tenía una puntuación de 14 en la escala de coma de Glasgow y fue tratada con diazepam (10 mg endovenoso) y fenitoína sódica (250 mg endovenoso cada 6 horas).

Durante los siete días de ingreso en la unidad de cuidados intensivos presentó signos de insuficiencia cardíaca, *shock* cardiogénico e insuficiencia ventilatoria aguda por lo que requirió ventilación mecánica.

Fue evaluada por Neurología y al examen físico se encontraba alerta y cooperativa, con rigidez axial y apendicular con signo de rueda dentada bilateral y simétrica, movimientos atetoideos del miembro superior derecho, distonía del pie derecho y reflejo palmomentoneano bilateral. El resto del examen neurológico resultó negativo.

Posteriormente, fue trasladada a la unidad de cuidados intermedios donde se logró retirar el vasopresor (norepinefrina), cuya dosis inicial fue de 3 µg/min, y la ventilación mecánica.

Durante su ingreso se realizaron estudios hormonales donde la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina (T4) resultaron normales (1,82 y 75,22, respectivamente). Sin embargo, las determinaciones de paratohormona (PTH) y calcio sérico fueron bajas durante toda la estadía hospitalaria, mientras que las de fósforo resultaron altas. El cortisol estuvo dentro del rango de la norma (510,3) (Tabla 1).

Tabla 1 - Resultados seriados de muestras sanguíneas

Indicador	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Valores de Referencia
PTH (pg/mL)	8,04	6,35	12,57	15 - 65
Calcio sérico (mmol/L)	0,82	0,84	0,91	2,02 - 2,6
Fósforo (mmol/L)	2,30	2,04	1,79	0,87 - 1,5

Se realizó una tomografía computarizada (TC) de cráneo en la cual fueron evidentes múltiples lesiones hiperdensas –con densidades óseas– en ambos hemisferios cerebelosos, núcleos basales bilaterales y ambos tálamos, que estaban en correspondencia con gruesas calcificaciones (Figs. 1 y 2).

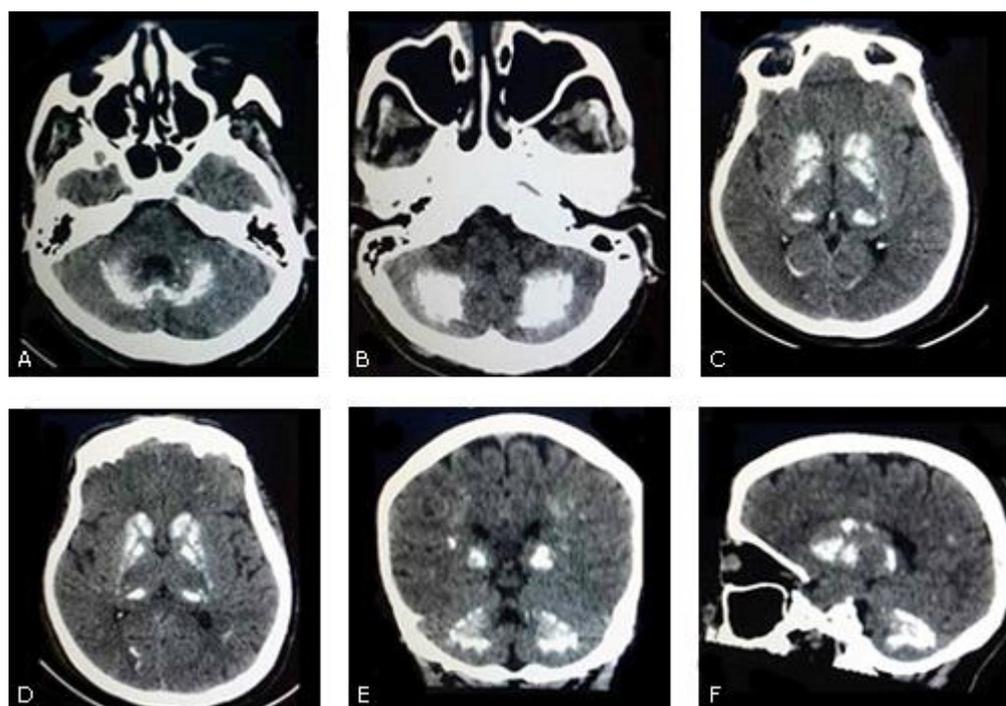


Fig. 1 - Tomografía craneal simple. A, B, E y F) Múltiples imágenes hiperdensas en hemisferios cerebelosos. C, D, E y F) Múltiples imágenes hiperdensas en núcleos basales bilaterales. C y D) Imágenes hiperdensas en ambos tálamos.

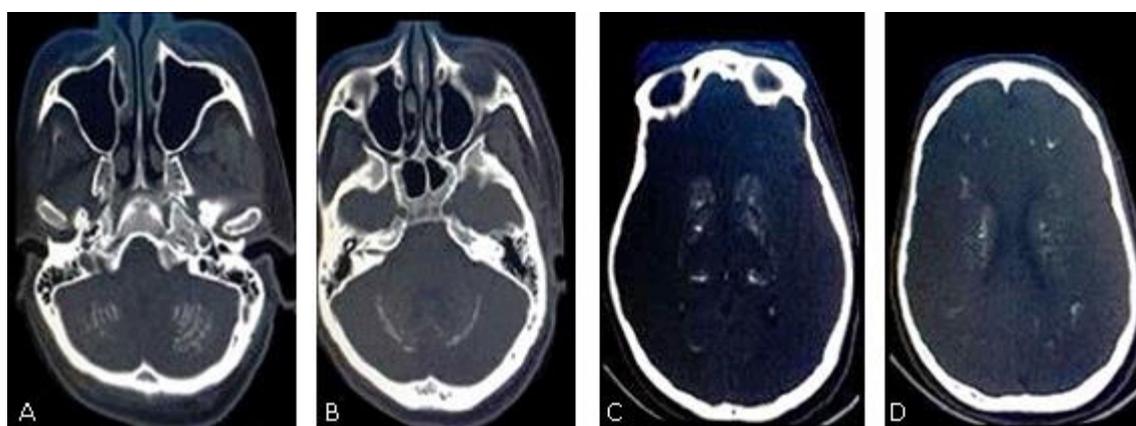


Fig. 2 - Tomografía craneal simple (ventana ósea). A y B) Múltiples imágenes hiperdensas con densidades cálcicas en hemisferios cerebelosos. C y D) Múltiples imágenes hiperdensas con densidades cálcicas núcleos basales bilaterales. C) Múltiples imágenes hiperdensas con densidades cálcicas ambos tálamos.

El diagnóstico neurológico fue una calcinosis estrío pálido dentada, en este caso un síndrome de Fahr por un hipoparatiroidismo secundario posttiroidectomía.

La paciente fue tratada con gluconato de calcio, cuya dosis diaria estuvo en correspondencia con el valor del calcio sérico y el ionograma. Se indicó la fenitoína por vía oral (100 mg cada 8 horas). Aunque se logró el control de las convulsiones y se mejoraron los niveles de

calcio iónico, la paciente falleció días después, como consecuencia de una insuficiencia cardíaca que la llevó nuevamente al *shock* cardiogénico.

En la autopsia de la paciente, específicamente en el estudio macroscópico del encéfalo, se encontraron múltiples áreas con presencia de calcificaciones en la sustancia blanca, núcleos grises basales bilaterales (caudado, lenticular) y en ambos tálamos, así como en núcleo dentado y sustancia blanca cerebelosa. Se encontró una sola paratiroides. En el estudio microscópico se comprobó la presencia de microcalcificaciones que involucraban la pared de pequeños vasos sanguíneos (Fig. 3).

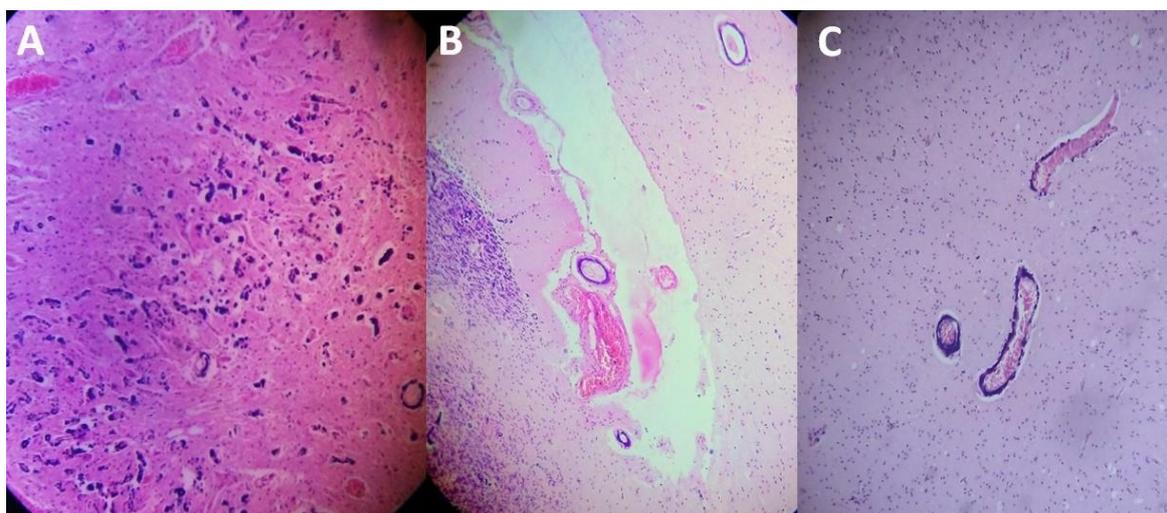


Fig. 3 - Microfotografía del tejido cerebral. A) Múltiples microcalcificaciones difusas en tejido cerebral (H&E/10x). B y C) Calcificación de la pared de pequeños vasos sanguíneos. (H&E/20x).

Discusión

La calcificación de los ganglios basales también se conoce como enfermedad o síndrome de Fahr y su prevalencia es inferior a 1 / 1 000 000.⁽²⁾

Las descripciones de calcificaciones cerebrales se remontan al siglo XIX cuando Delacour, en 1850, las describió en los ganglios basales de un hombre de 56 años de edad con debilidad de las extremidades inferiores.^(4,5)

En 1930, Fahr, patólogo alemán, describió en el examen *postmortem* de un paciente de 81 años, con larga historia de demencia, presencia de fiebre e inmovilidad, una extensa calcificación del núcleo estriado.⁽⁶⁾

Durante años, los términos enfermedad de Fahr y síndrome de Fahr se han utilizado indistintamente para identificar diferentes afecciones clínicas caracterizadas por la calcificación de los ganglios basales. Hoy en día, varios autores utilizan el término síndrome

en referencia a los casos clínicos, sintomáticos o no, en los que se puede identificar una causa específica que justifique las calcificaciones.⁽⁷⁾

Los hallazgos patológicos son similares tanto en adultos como en niños. A nivel molecular, la calcificación generalmente se desarrolla dentro de la pared del vaso y en el espacio perivascular, y se extiende, finalmente, a la neurona.⁽²⁾

Una clasificación basada en el sitio anatómico, en el que se encuentran el depósito de calcio y otros minerales, fue propuesta más recientemente:^(7,8)

- Calcinosi estriopálidodentada
- Calcinosi bilateral estriopálida (ganglios basales)
- Calcificación bilateral del cerebelo

Este patrón de calcificación puede ocurrir en afecciones hereditarias esporádicas o familiares, como la calcificación idiopática de los ganglios basales (enfermedad de Fahr), y en afecciones adquiridas (denominadas síndrome de Fahr).⁽⁹⁾

Trastornos endocrinos, particularmente trastornos paratiroides (hipoparatiroidismo idiopático, hipoparatiroidismo secundario, pseudohipoparatiroidismo, pseudopseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo), se asocian comúnmente con el síndrome de Fahr.⁽²⁾

Debido a la asociación de miopatías mitocondriales con anomalía en el metabolismo del calcio e incremento del ácido láctico sérico y de las proteínas del líquido cefalorraquídeo, existe una asociación entre estas miopatías y el síndrome de Fahr.

Ejemplo de esto son el síndrome de Kearns-Sayre y el MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica e ictus).^(2,10,11)

Las infecciones por toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes pueden producir calcificaciones de ganglios basales y núcleos dentados.⁽¹²⁾

Las calcificaciones de los ganglios basales son un hallazgo incidental en alrededor de 0,3 % - 1,5 % de las tomografías computarizadas del cerebro, especialmente en ancianos. Se pueden observar calcificaciones microscópicas en el globo pálido y núcleo dentado hasta en 70 % de las necropsias, sin que hayan generado manifestaciones clínicas.^(13,14)

Una gran variedad de signos y síntomas neurológicos están asociados con el síndrome de Fahr, como son la pérdida de conciencia, convulsiones, tetania, crisis mioclónicas, trastornos de la marcha, espasticidad, trastornos del lenguaje, demencia, parkinsonismo, distonías, entre otros.^(2,15,16,17)

El parkinsonismo está presente en 57 % de los pacientes con Fahr, la corea en 19 %, los temblores y las distonías en 8 %, las atetosis en 5 % y las discinesias orofaciales en 3 %.⁽²⁾

König reportó que la mitad de los pacientes con síndrome de Fahr tienen síntomas neurológicos,⁽¹⁸⁾ mientras *Salem* y otros advirtieron una cifra menor (un tercio).⁽²⁾

Chepuri y *Panta* reportaron un síndrome de Fahr con una presentación atípica caracterizada por hemiplejía y pérdida de conciencia; el diagnóstico etiológico fue un hipoparatiroidismo.⁽¹⁹⁾

Khalil y otros presentaron el caso clínico de un paciente de 36 años con historia de esquizofrenia y convulsiones, a quien le diagnosticaron un síndrome de Fahr. Concluyeron que en los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos y calcificaciones de ganglios basales es necesario descartar el hipoparatiroidismo.⁽²⁰⁾

No existe una correlación clara entre la naturaleza progresiva de la enfermedad, las manifestaciones neurológicas y los datos de neuroimagen. El concepto de circuitos subcorticales frontales (un sistema de bucles que conectan los ganglios basales y las regiones frontales del cerebro) y la neuroimagen funcional pueden proporcionar datos adicionales sobre la fisiopatología y los signos clínicos de la enfermedad.⁽²¹⁾

En un paciente con antecedentes de traumatismo craneoencefálico leve, las calcificaciones intracraneales observadas en la tomografía computarizada pueden malinterpretarse como hematoma intracerebral o contusión.⁽²²⁾

Chen reportó un paciente con pseudohipoparatiroidismo, convulsiones y extensas calcificaciones cerebrales. Las pruebas genéticas realizadas a este paciente mostraron una pérdida parcial de metilación en el *locus GNAS*.⁽²³⁾

Kumar y otros reportaron la asociación del síndrome de Fahr con hipoparatiroidismo y rabdomiólisis en un paciente de 28 años de edad.⁽²⁴⁾

Dembélé afirma que el síndrome de Fahr puede asociarse con hiperparatiroidismo y reporta un caso donde coexiste una miopatía.⁽²⁵⁾

Jeon y otros recomiendan considerar la posibilidad de hipoparatiroidismo y síndrome de Fahr en la evaluación de pacientes con osificación del ligamento longitudinal posterior, lo cual fue reportado en un paciente con esta asociación, convulsiones y arritmia cardíaca.⁽²⁶⁾

La presentación de este caso apoya el criterio de algunos autores de diferenciar la enfermedad de Fahr que tiene una base genética del síndrome de Fahr donde existe una enfermedad que condiciona la aparición de las calcificaciones, generalmente por trastornos paratiroides.

Conclusiones

El análisis de las características clínicas, los hallazgos de neuroimagen, las pruebas de laboratorio, los resultados anatomopatológicos y antecedentes quirúrgicos, permitieron el diagnóstico etiológico del síndrome de Fahr en esta paciente.

Referencias bibliográficas

1. Calili DK, Mutlu NM, Mutlu Titiz AP, Akcaboy ZN, Aydin EM, Turan IO. Unexplained neuropsychiatric symptoms in intensive care: A Fahr Syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(8):1029-31.
2. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current Evidence. *Rom J Intern Med.* 2013;8(1):156-65.
3. Dos Santos VM, Da Mata AM, Ribeiro KR, Calvo IC. Fahr's Syndrome and Secondary Hypoparathyroidism. *Rom J Intern Med.* 2016;54(1):63-5.
4. Guzmán GE, Arévalo Espejo O, Jiménez Penagos K, Pérez O. Síndrome de calcificación cerebral asociado a hipoparatiroidismo. *Acta Neurol Colomb.* 2014;30(2):114-7.
5. Delacour A. Ossification des capillaires du cerveau. *Ann Med-Psychol.* 1859;458:61.
6. Fahr T. Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. *Zentrabl Allg Pathol.* 1930;50:129-33.
7. Savino E, Soavi C, Capatti E, Borrelli M, Vigna GB, Passaro A, et al. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature. *BMC Neurol.* 2016;16:165-76.
8. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(2):73-80.
9. Dade E, Saint-Joy V, Haynes NA, Berkowitz AL. Teaching NeuroImages: Fahr syndrome caused by Hypoparathyroidism. *Neurology.* 2017;88(23):e233.
10. Etcharry-Bouyx F, Ceccaldi M, Poncet M, Pellissier JF. Fahr's disease and mitochondrial myopathy. *Rev Neurol (Paris).* 1995;151(12):731-3.
11. Sue CM, Crimmins DS, Soo YS, Pamphlett R, Presgrave CM, Kotsimbos N, et al. Neuroradiological features of six kindreds with MELAS tRNA(Leu) A2343G point mutation: implications for pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(2):233-40.

12. Mufaddel AA, Al-Hassani GA. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurosciences*. 2014;19(3):171.
13. Forstl H, Krumm B, Eden S, Kohlmeyer K. Neurological disorders in 166 patients with basal ganglia calcification: a statistical evaluation. *J Neurol*. 1992;239(1):36-8.
14. Ostling S, Andreasson LA, Skoog I. Basal ganglia calcification and psychotic symptoms in the very old. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(11):983-7.
15. Sarkar DN, Sarkar D, Zahin AKM, Ohab MA, Miah MS, Haque MM. Fahr's Syndrome: A rare case- Presented as Acute Ischaemic Stroke. *Medicine today*. 2017;29(1):45-6.
16. Rizvi SA, Ahmed SS, Papillon F, Branly R, Salah AM, Ahmed J. FAHR SYNDROME. *Consultant*. 2016;56(9):848-9.
17. Sucre-Grimaldo FM, Casares-Cruz K, Sandoval-Paredes J. Calcinosi bilateral en los núcleos estriado, pálido y dentado e hipoparatiroidismo: a propósito de un caso. *Anales de Radiología México*. 2015;14:285-91.
18. König P. Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis. *Biol Psychiatry*. 1989;25(4):459-68.
19. Cheपुरi VR, Panta H. A case of Fahr's syndrome with rare atypical presentation as hemiplegia. *NUJHS*. 2015;5(4):77-9.
20. Khalil I, Aziz Siham El, Chadli A. Fahr syndrome revealing primary hypoparathyroidism: About two cases. En: 21st European Congress of Endocrinology. *BioScientifica*. 2019;63:507. Doi: 10.1530/endoabs.63.P507.
21. Halili G, Papajani M, Grabova S, Rroji A, Kruja J. Fahr syndrome: A case series analysis. *J Neurol Sci*. 2019;405:355.
22. Gurcan O, Gurcay AG, Kazanci A, Goker T, Eylen O, Turkoglu OF. Chronic subdural hematoma associated with fahr syndrome: A clinical association or just a simple coincidence? *Asian J Neurosurg*. 2018;13(1):90-2.
23. Chen J. SUN-510 Pseudohypoparathyroidism Type 1b Presenting with Fahr Syndrome in An Adolescent. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(1):SUN-510.
24. Kumar S, Gaad AA, Irshad Abbasi M, Afzal M, Shah S, Kumar D. Association of fahr disease with Rhabdomyolysis and hypoparathyroidism. *Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS)*. 2018;13(4):27-30.
25. Dembélé K, Cissé L, Djimdé S, Coulibaly Y, Diarra S, Yalcouyé A, et al. Fahr's syndrome with hyperparathyroidism revealed by seizures and proximal weakness. *eNeurologicalSci*. 2019;15:100192.

26. Jeon I, Cho KH, Kim SW. Concomitant Fahr's syndrome and thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament caused by idiopathic hypoparathyroidism –case report. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):1-4.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Roberto León Castellón. Autor principal, interconsultante del caso, revisión de la bibliografía, redacción del artículo.

Rosa María Real Cancio. Endocrinóloga de la paciente, revisión de la bibliografía y del artículo.

Wilfredo Herminio Domínguez González. Patólogo del caso, revisión del artículo.

Elvira Yolexy Linares Sosa. Patóloga del caso, revisión del artículo.

Gilberto Durán Torres. Médico de asistencia del paciente, revisión de la bibliografía y del artículo.

Nelson Gómez Viera. Revisión de la bibliografía y del artículo.