

Nadir Görülen Nörolojik Bir Sendrom: Fahr Hastalığı ve Rehabilitasyon Sonuçları

A Rare Case of Neurologic Syndrome: Fahr Disease and it's Rehabilitation Outcome: Case Report

Aygün CAHANGİROVA,^a
Barın SELÇUK,^a
Ilgın SADE,^a
Murat İNANIR,^a
Merve AKYÜZ,^a
Nigar DURSUN^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kocaeli

Geliş Tarihi/Received: 04.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 30.11.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aygün CAHANGİROVA
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
Kocaeli,
TÜRKİYE/TURKEY
acahangirova@gmail.com

ÖZET Fahr hastalığı (FH) veya Fahr sendromu, bazal ganglionlar ve serebral kortekste anormal kalsiyum depolanması ile karakterize nadir görülen nörolojik bir hastalıktır. Depolanma çoğunlukla bazal ganglion, talamus, dentat nükleus, serebral korteks, serebellum, subkortikal beyaz madde, hipokampus da ve kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfattan oluşmaktadır. Hastalık çoğunlukla genç ve orta yaştaki erişkinleri etkilemektedir. Geçişli çoğunlukla otozomal dominant özelliğidir veya sporadik olarak da oluşabilmektedir. Etiyolojisi kesin olarak belli olmamakla birlikte; endokrinolojik hastalıklar, mitokondriyal miyopati, dermatolojik anormallikler ve enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili olabilmektedir. Bu hastalığın kliniği ekstrapiramidal sistem bulgularından nöropsikiyatrik bulgulara ve hareket bozukluklarını kapsayan geniş semptom yelpazesıyla karakterizedir. Hastalığın tanı kriterleri; bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyon, progresif nörolojik bozukluk, biyokimyasal anormalliklerin olmaması, enfeksiyon, toksik veya travmatik nedenlerin bulunmaması ve anlamlı aile öyküsünün olmasıdır. Tanısında görüntüleme yöntemlerinden BT, MR ve kafatasının düz grafisi kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda, denge bozukluğu ve yürüme güçlüğü bulunan, konuşmasında bozukluk olan 37 yaşındaki Fahr sendromlu kadın olgu ve rehabilitasyon sonuçları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fahr hastalığı; bazal ganglion kalsifikasyonu; rehabilitasyon

ABSTRACT Fahr's disease or Fahr's syndrome is a rare, neurological disorder characterized by abnormal calcified deposits in basal ganglia and cerebral cortex. Calcified deposits are made up of calcium carbonate and calcium phosphate, and are commonly located in the basal ganglia, thalamus, hippocampus, cerebral cortex, cerebellar subcortical white matter and dentate nucleus. Fahr's disease commonly affects young to middle aged adults. Fahr's disease is most commonly transmitted as an autosomal dominant trait or it may occur sporadically. Etiology of this syndrome does not identify a specific agent but associations with a number of conditions have been noted; most common of which are endocrine disorders, mitochondrial myopathies, dermatological abnormalities and infectious diseases. Clinical manifestations of this disease incorporate a wide variety of symptoms, ranging from neurological symptoms of extrapyramidal system to neuropsychiatric abnormalities to movement disorders. Diagnostic criteria for this disease consist of bilateral calcification of basal ganglia, progressive neurologic dysfunction, absence of biochemical abnormalities, absence of an infectious, traumatic or toxic cause and a significant family history. Imaging modalities for the diagnosis include CT, MRI, and plain radiography of skull. In this case report, a 37 year-old female patient who had balance disorder, difficulty in walking and speech disturbance with Fahr's syndrome and rehabilitation results are presented.

Key Words: Fahr disease; basal ganglia calcification; rehabilitation.

J PMR Sci 2017;20(2):89-93

Bilateral bazal ganglion kalsifikasyonu olarak da adlandırılan Fahr hastalığı (FH) veya Fahr sendromu nadir görülen ilerleyici nörolojik bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı 1/1.000.000'dan daha az olarak bil-

dirilmiştir.^{1,2} İlk kez 1930 yılında Alman nörolog Karl Theodor Fahr tarafından tanımlanmıştır.³ Hareketleri kontrol eden bazal ganglion, talamus, dentat nükleus, serebral korteks, serebellum, subkortikal beyaz madde ve hipokampusta anormal kalsiyum depolanması ile karakterizedir.⁴ Hastaların çoğunluğu parkinsonizm benzeri ekstrapiramidal semptomlarla başlamakta, ayrıca serebellar disfonksiyon, konuşma bozukluğu, demans ve nöropsikiyatrik semptomlarla kendini gösterebilmektedir.¹ FH geçişi çoğunlukla otozomal dominant özelliklidir, ancak otozomal resesif geçiş gösterebilmekte veya sporadik oluşabilmektedir.^{1,5,6} Genetik lokusu 14q48 kromozomu üzerindedir.^{7,8} FH'nin etiolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; enfeksiyöz nedenler metabolik ve genetik bozukluklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^{7,16-22}

Bu olgu sunumunda, denge bozukluğu ve yürüme güçlüğü bulunan, konuşmasında bozukluk olan Fahr sendromlu kadın olgu ve rehabilitasyon sonuçları sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kliniğimize yürümede güçlük, denge bozukluğu ve konuşmada bozukluk yakınmalarıyla başvuran 37 yaşındaki kadın olguya; sol ayakta sürüklenme, ko-

nuşmada takılma ve dengebozukluk ile başlayan şikâyetleri sonucu nöroloji kliniği tarafından FH tanısı konulmuş. Son 2-3 ay içinde ellerinde kuvvet kaybı da gelişen olgu, denge bozukluğu ve yürüme güçlüğü'nün daha da arttığını ve son bir iki ay içinde sık sık düştüğünü de ifade etmekte idi. Öz geçmişi ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Sistemik muayenesinde bir özellik saptanmamıştı. Nöbet öyküsü yoktu. Duygulanım bozukluğu ve sinirlenme yakınması mevcut idi. Olgunun laboratuvar tetkiklerinde iyonize kalsiyum, fosfor, tiroid ve paratiroid hormon düzeyleri de dâhil olmak üzere herhangi bir patoloji saptanmadı. Ultrasonografide tiroid ve paratiroid bezlerinde herhangi bir patoloji izlenmedi. Kontrastsız kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT), kraniyal ve difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bazal ganglionlarda simetrik kalsifikasyon ile uyumlu görünüm tespit edilmişti (Resim 1 a,b).

Olgu, yeterli denge sağlayamadığı için iki kişi desteği ile gövde öne fleksiyonda, yetersiz kalça ve diz fleksiyonuyla adım aralığı ve adım mesafesi küçülmüş olarak, güvensiz adımlarla solda tam taban vuruşu yapmadan çok kısa mesafede ambule durumda idi. Olgunun yatışında fonksiyonel ambulasyon skalası (FAS) 1 olarak değerlendirildi. Fonksiyonel dengenin değerlendirmesinde Berg



RESİM 1: a) Kontrastsız kraniyal BT incelemesi. Bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar, b) MRG incelemesi. T2 ağırlıklı görüntüde bilateral bazal ganglionlarda hipointensite.

denge skalası kullanıldı ve skor 8 olarak saptandı.⁹ Dizartrik konuşma bozukluğu mevcuttu. Kas-iskelet muayenesinde solda ayak bileği dorsofleksiyonu nötrali 10° geçiyor idi, diğer eklem hareket açıklıklarında limitasyon saptanmadı. Bilateral üst ekstremite nörolojik muayenesinde kas gücü genel olarak normal idi, ellerde ince el becerelerinde hafif yetersizlik mevcuttu. Alt ekstremite motor muayenesinde bilateral kalça fleksörleri 4/5, sol ayak bileği dorsifleksörleri ve başparmak ekstansörleri 3/5, diğer kaslar 5/5 olarak değerlendirildi. Yüzeysel ve derin duyu normal idi. Derin tendon refleksi ve tonus bilateral üst ve alt ekstremite lerde artmış saptandı, patolojik refleksler pozitif. Olgunun serebellum testlerinde hafif beceriksizlik, denge ve koordinasyonunda bozukluk saptandı.

Olgu; denge koordinasyon egzersizleri, nörofizyolojik egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizi, kuvvetlendirme egzersizleri, germe egzersizi, yürüme, postür ve yardımcı cihaz eğitimlerinden oluşan nörolojik rehabilitasyon programına, dizartriye yönelik artikülasyon eğitimi ve iş uğraşı tedavisi programına alındı. Ayrıca, psikiyatrist tarafından olgunun ruhsal durum muayenesi yapıldı ve anksiyete bozukluğu saptandı. Psikoterapi eğitimi verildi ve antidepressan ilaç tedavisi başlandı.

Rehabilitasyon programı sonunda, olgu normal postürde bir kişi gözetiminde bağımsız olarak adım aralığı ve adım mesafesi genişlemiş olarak, topuk vuruşu yaparak, desteksiz, uzun mesafede eklemli "walker" cihazı ile güvenli adımlarla ambule duruma geldi. Taburculukta FAS düzeyi 4, Berg denge skalası 32 olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

FH birçok metabolik bozukluğa özellikle de paratiroid hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan, bilateral bazal ganglionlarda ve subkortikal beyaz cevherde kalsifikasyonlarla karakterize nadir görülen nörolojik bir hastalıktır.¹⁰ Literatürde hem sporadik hem de ailesel tipleri bildirilmiştir. Fahr sendromu terimi ise daha çok idiyopatik hastalar için kullanılmaktadır.¹¹ İdiyopatik hastalarda kalsifikasyonların oluşmasında çeşitli teoriler ileri sür-

rülmeyle birlikte hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır.¹² Patolojik özellikler, yaştan etkilenmeyip, hem infantta hem de çocukta aynıdır. Moleküler düzeyde kalsifikasyon gelişmesi genellikle damar duvarın içinde ve perivasküler alanda başlayarak nörona kadar uzanabilmektedir. Demir taşıma bozukluğu ve serbest radikallerin üretimi nedeni ile oluşmuş doku hasarı kalsifikasyonun başlanmasına sebep olmaktadır.^{13,14} FH'nin başlangıç yaşı tipik olarak hayatın 3.ve 4.dekattır.¹³ FH'nin tanı kriterleri; Moskowitz, Ellie, Manyam tarafından türetilmiş, değiştirilmiş ve aşağıdaki gibi belirtilmiştir.^{2,4,15} Bunlar; görüntüleme yöntemiyle saptanan bilateral bazal ganglionlarda kalsifikasyon, genellikle hareket düzensizliği veya nöropsikiyatrik semptomları içeren progresif nörolojik bozukluk, çocukluk çağında da başlayabilmesine rağmen tipik olarak hayatın 3. ve 4. dekadlarında başlangıç, mitokondriyal, metabolik hastalıkları veya diğer sistemik bozuklukları düşündüren biyokimyasal anormalliklerin ve somatik özelliklerin olmaması, herhangi bir enfeksiyon, toksik veya travma öykünün bulunmaması ve otozomal dominant kalıtmı aile öyküsüdür.

FH'nin etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; enfeksiyöz nedenlerle, metabolik ve genetik bozukluklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Birlikte görülebileceği patolojiler dört grup altında toplanmıştır: Endokrinolojik bozukluklar [idiyopatik hipoparatiroidizm, sekonder hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, psödo- psödohipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm, vitamin bozukluğu (D vitamini), mitokondriyal miyopati], erişkin başlangıçlı nörodejeneratif gelişim anomalileri (beyinde demir birikimli nörodejeneratif hastalık, nöroferitinopati, sklerozan lökoensefalopati ile giden polikistik lipomembranous osteodisplasia), enfeksiyöz hastalıklar (intrauterin ve perinatal enfeksiyon: toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs, herpes), kalıtsal veya erken başlangıçlı sendromlar (Cockayne sendromu Tip 1 ve 2, tüberküloz, brusella, Coats hastalığı).¹⁶⁻²² Olgumuzda metabolik, biyokimyasal ve hormonal tetkiklerde herhangi bir patolojinin olmaması ve aile öyküsünde benzer hastalara rastlanmaması, ancak kraniyal BT ve difüzyon MRG'de bazal ganglionlarda simetrik kalsi-

fikasyonların görülmesi olgunun idiyopatik olduğunu düşündürmektedir.

FH'de kalsifikasyonlar en sık globus pallidusta görülmektedir. Ayrıca putamen, kaudat ve dentat nükleus, talamus, beyaz cevher kalsifikasyonların görüldüğü diğer yerlerdir.⁴ Olgumuzda da benzer yerlerde kalsifikasyon izlenmiştir.

Klinik özellikler değişken olmakla birlikte 3 grup altında toplanmaktadır: 1. Nörolojik bulgular, 2. Parkinsonizm, kore, tremor, distoni, atetoz, orofasiyal diskinezi gibi hareket bozukluğu semptomları, 3. Psikoz, depresyon, apopleksi gibi nöropsikiyatrik semptomlardır.^{1,4,7,23} Ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, kognitif bozukluk, konuşma bozukluğu, denge bozuklukları, bazen psikoz, mental retardasyon, emosyonel labilite, duyu kusurları, ağrılar, irritabilite, katarakt ve papilla ödemi görülebilmektedir. Olgumuzun da adım aralığı ve adım mesafesinin kısılması benzeri parkinsonizm bulguları, denge bozukluğu, konuşma bozukluğu ve uygulanım bozukluğu mevcut idi.

Nadir görülen bu hastalıkta erken tanı ve rehabilitasyon programı büyük önem taşımaktadır. Tedavi yöntemleri bu hastalıkla ilişkili fonksiyonel durumun gelişimine yönelik kullanılmalıdır.¹⁰ Rehabilitasyon programında denge koordinasyon eg-

zersizleri, eklem hareket açıklığı egzersizleri, nörofizyolojik egzersizler yoğunlukla yer almaktadır. Yardımcı cihazla ambulasyon eğitimi önerilmektedir.²⁴ Üst ekstremitedeki becerisizliklere yönelik iş uğraşı tedavileri çok önemlidir. Olgumuzda da denge koordinasyon egzersizleri, nörofizyolojik egzersizler, eklem hareket açıklığı egzersizi, postür ve yürüme eğitimi, yardımcı cihaz ile ambulasyon eğitimi ve iş uğraşı tedavisinden oluşan kombine rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Olguya yavaş ve ritmik adımlar ile yürüme ve doğru postür kontrolü eğitimi verilmiştir. Önce eklemli "walker" in boyu yüksek tutularak olgunun düz gün postürde yürümesi sağlanmıştır. Rehabilitasyon programı sonunda olgu, bir kişi gözetiminde küçük adımlarla topuk vuruşu yaparak desteksiz ambule duruma gelmiş, el becerilerinde düzelme olmuş, ince becerileri gelişmiştir.

Sonuç olarak; Fahr sendromu, bazal ganglion kalsifikasyonu ile seyreden, etiopatogenezi kesin olarak bilinmeyen, değişken ekstrapiramidal, serebellar ve nöropsikiyatrik bulgularla seyreden ve fonksiyonel durumu etkileyen nadir görülen bir nörolojik bozukluk olarak çocuk ve genç hastalarda akılda tutulmalı, fizik tedavi ve rehabilitasyon programının gerekliliği ve fonksiyonel duruma katkısı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord* 2001;16(2):258-64.
- Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. *Neurology* 1989;39(3):381-5.
- Fahr T. Idiopathische verkalkung der hirngänge. *Zentrabl Allg Pathol* 1930;50:129-33.
- Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(2):73-80.
- Foley J. Calcification of the corpus striatum and dentate nuclei occurring in a family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951;14(4):253-61.
- Yamada N, Hayashi T. Asymptomatic familial basal ganglia calcification with autosomal dominant inheritance: a family report. *Brain and Development* 2000;32(6):515-9.
- 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.
- Smits MG, Gabreëls FJ, Thijssen HO, 't Lam RL, Notermans SL, ter Haar BG, et al. Progressive idiopathic strio-pallidodentate calcinosis (Fahr's disease) with autosomal recessive inheritance. Report of three siblings. *Eur Neurol* 1983;22(1):58-64.
- Berg KO, Maki BE, Williams JI, Holliday PJ, Wood-Dauphinee SL. Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(11):1073-80.
- 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* 2013;8:156.
- Rossi M, Morena M, Zanardi M. Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature. *Recenti Prog Med* 1993;84(3):192-8.
- Kobayashi S, Yamadori I, Miki H, Ohmori M. Idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcification (Fahr's disease): an electron microscopic study. *Acta Neuropathol* 1987;73(1):62-6.
- Kazis AD. Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1985;71(3):206-11.
- Adachi M, Wellmann KF, Volk BW. Histochemical studies on the pathogenesis of "idiopathic non-arteriosclerotic cerebral calcification". *J Neuropathol Exp Neurol* 1968;27(3):483-99.

15. 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.
16. Sobrid MJ, Geschwind DH. Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification: GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2004. Updated 2007 Sep 20.
17. Preusser M, Kitzwoegerer M, Budka H, Brugger S. Bilateral striopallidodentate calcification (Fahr's syndrome) and multiple system atrophy in a patient with longstanding hypoparathyroidism. *Neuropathology* 2007; 27(5):453-6.
18. Forman MB, Sandler MP, Danziger A, Kalk WJ. Basal ganglia calcification in postoperative hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12(4):385-90.
19. Swami A, Kar G. Intracranial hemorrhage revealing pseudohypoparathyroidism as a cause of fahr syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2011;2011:1-4.
20. Etcharry-Bouyx F, Ceccaldi M, Poncet M, Pellissier JF. Fahr's disease and mitochondrial myopathy. *Rev Neurol (Paris)* 1995;151(12): 731-3.
21. Mousa AM, Muhtaseb SA, Reddy RR, Senthil-selvan A, Al-Mudallal DS, Marafie AA. The high rate of prevalence of CT-detected basal ganglia calcification in neuropsychiatric (CNS) brucellosis. *Acta Neurol Scand* 1987;76(6): 448-56.
22. Goutières F, Dollfus H, Becquet F, Dufier JL. Extensive brain calcification in two children with bilateral Coats' disease. *Neuropediatrics* 1999;30(1):19-21.
23. Taxer F, Haller R, König P. Clinical early symptoms and CT findings in Fahr syndrome. *Nervenarzt* 1986;57(10):583-8.
24. Nakipoğlu-Yüzer GF, Meryem Doğan-Aslan MD, Yıldızgören T, Özgirgin N. Geriatrik bir olguda nadir görülen nörolojik sendrom: Fahr hastalığı (bilateral striyapalliodental kalsifikasyon) ve rehabilitasyonu. *Turkish Journal of Geriatrics* 2011;14(2):157-9.