

## SÍNDROME DE FAHR: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO.

Resumo: O desenvolvimento de calcificações bilaterais e simétricas ao redor do ventrículos laterais e gânglios da base, quando secundárias a uma doença subjacente, ocasiona a Síndrome de Fahr. Sua principal etiologia é o hipoparatiroidismo, após ser descartar hipomagnesemia, como no caso de paciente, feminino, 81 anos, admitida após vários episódios de afasia associada à perda súbita da consciência por 30 segundos e acompanhada de aumento da frequência do piscar dos olhos, sem outras sintomatologias. Antecedentes de tabagismo, hipertensão, miocardiopatia chagásica, fibrilação atrial crônica, tireoidectomia subtotal há 20 anos. Ao exame físico, avaliação neurológica evidenciando marcha atípica. Submetida à tomografia computadorizada de crânio que determinou a presença de calcificações. A partir dos achados em neuroimagem, reavaliação clínica à procura de sinais sugestivos de doenças endócrino e metabólicas, avaliação laboratorial complementar, diagnosticou-se Síndrome de Fahr secundária a Hipoparatiroidismo. Após conduta terapêutica, paciente evoluiu assintomática. A presença de calcificações em estruturas cerebrais pode ter diferentes etiologias, para a síndrome de Fahr, destaca – se o hipoparatiroidismo, principalmente após ressecções cirúrgicas de tireoide. Clinicamente , a apresentação mais comum de Fahr é o parkinsonismo, alterações hipercinéticas, comprometimento cognitivo, envolvimento cerebelar e distúrbios da fala. Em pacientes com hipoparatiroidismo, devido aos distúrbios do cálcio, as crises epiléticas estão presentes, como no relato acima. A tomografia computadorizada de crânio é útil na determinação da extensão das calcificações enquanto a ressonância magnética estabelece o estágio evolutivo. O tratamento deve ser direcionado ao controle dos sintomas, recuperação funcional e prevenção de complicações, com controle da doença de base. O conhecimento acumulado a respeito das calcificações dos gânglios da base deve induzir à procura por suas etiologias e controle destas. O seguimento pós-operatório de pacientes submetidos à tireoidectomia é fundamental, a fim de tornar precoce o diagnóstico e tratamento de complicações resultantes, especialmente da hipocalcemia decorrente do hipoparatiroidismo, uma vez que esta pode levar ao surgimento da Síndrome de Fahr.

### Introdução:

O clínico que assiste um paciente com sintomas neurológicos defronta – se com uma miríade de opções de exames de neuroimagem, dentre os quais, a tomografia computadorizada de crânio continua sendo a mais acessível, sendo uma opção prática na avaliação inicial dos pacientes com deterioração aguda do estado mental e/ou achados neurológicos focais, permitindo exclusão ou identificação de alterações, dentre as quais destaca – se a presença de imagens hiperatenuantes compatíveis com calcificações bilaterais e simétricas dos gânglios da base<sup>2</sup>. Tais calcificações, de localização e distribuição característica, foram inicialmente descritas em 1850 por *Delacour* em um paciente de 56 anos de idade com rigidez, fraqueza de membros inferiores e tremores. Em 1855, *Bamberger* descreveu, através de estudo histopatológico, calcificações comprometendo vasos sanguíneos de pequeno calibre em uma mulher com história de retardo mental. Finalmente, em 1930, um neuropatologista alemão chamado Karl Theodor Fahr descreveu, em um paciente de 55 anos com demência de longa evolução, calcificações bilaterais e simétricas ao redor do ventrículos laterais e gânglios da base, à qual deu – se o nome doença de Fahr<sup>2;3;4;5;6</sup>. Essa enfermidade, também conhecida por calcinose idiopática estriado – pálido – denteada, calcificação cerebral não arteriosclerótica ou simplesmente calcificação idiopática dos gânglios da base é um transtorno idiopático, com herança autossômica dominante, manifestando – se, sem predileção por sexo, por volta dos 30 aos 60 anos de idade, de forma assintomática ou através de distúrbios neuropsiquiátricos e convulsões<sup>2;4;7;8;9</sup>. Apesar de conhecida há mais de um século, ainda não se conhece a real prevalência da entidade na população, mas inferências sugerem que seja rara, acometendo entre 0,24 e 2%<sup>6</sup>.

Quando as calcificações desenvolvem – se secundariamente a uma doença subjacente, passa a se denominar Síndrome de Fahr<sup>7</sup>. Tal síndrome tem uma prevalência aproximada de 5 casos para cada 10000 habitantes, sem predileção por sexo. Em uma revisão de 6348 tomografias computadorizadas de crânio, 62 vezes (0,98%) mostrou – se a existência de calcificações dos gânglios da base, mas apenas 31 casos (0,49%) puderam ser diagnosticados como Síndrome de Fahr<sup>2</sup>. A principal etiologia para tal síndrome é o hipoparatiroidismo, definido quando os níveis séricos de paratormônio estiverem normais ou baixos associados a valores subnormais de cálcio iônico, após ser descartada hipótese de hipomagnesemia<sup>10</sup>. Em 0,2% a 33%, tal distúrbio endócrino inicia – se como complicação de uma tireoidectomia<sup>11</sup>.

Apresenta – se neste relato, uma síndrome de Fahr secundária a hipoparatiroidismo diagnosticado 20 anos após tireoidectomia parcial, objetivando descrever o quão desafiador pode ser seu diagnóstico em virtude dos achados clínicos e alterações em neuroimagem, já descritos, inclusive, no contexto de uma hemorragia talâmica e mesencefálica, conforme relatou *Swami e Kar*<sup>12</sup>. Ainda, destacar a importância do seguimento de um paciente submetido à ressecção de tireoide para tornar precoce diagnóstico e tratamento de possíveis complicações.

#### Descrição do Relato:

Paciente do sexo feminino, 81 anos, branca, aposentada, admitida após vários episódios, dentro dos últimos 30 dias, de afasia associada à perda súbita da consciência, esta com duração de 30 segundos e acompanhada de aumento da frequência do piscar dos olhos, sem outras sintomatologias. Antecedentes de tabagismo (3 anos/maço), hipertensão, miocardiopatia chagásica, fibrilação atrial crônica, tireoidectomia subtotal há 20 anos (histopatológico conclusivo para adenoma folicular), em uso contínuo de hidroclorotiazida 25mg/dia, losartana 200mg/dia, ácido acetilsalicílico 100mg/dia, atorvastatina 40mg/dia, amiodarona 200mg/dia e levotiroxina 100mcg/dia. Ao exame físico, estado geral preservado, sinais vitais estáveis, avaliação neurológica evidenciando atitude e postura normais, estado de alerta, lúcida, fala compreensível, orientada em tempo e espaço, obedecendo a comandos, abertura ocular espontânea, pupilas isocóricas e fotorreagentes, força muscular preservada (MRC 5) em dimídeos superiores e inferiores, sensibilidades superficial e profunda mantidas, marcha atípica, sem alterações de equilíbrio, ausência de sinais meníngeos. Sem alterações evidentes ao exame físico dos outros sistemas orgânicos. Submetida à tomografia computadorizada de crânio que determinou a presença de imagens hiperatenuantes simétricas e bilaterais em globos pálidos, núcleos caudados, putamens, tálamos, lobos occipitais e núcleos denteados de cerebelo, compatíveis com calcificações (Figuras 1 e 2). A partir dos achados em neuroimagem, reavaliação clínica da paciente à procura de sinais sugestivos de doenças endócrino e metabólicas (presença de espasmos músculo – faciais à percussão de arco zigomático – sinal de Chvostek) bem como avaliação laboratorial complementar: T4: 1,235 ng/dl; TSH 2,98 micro Ui/ml; Fósforo: 8,16 mg/dl; Cálcio iônico: 0,67 mmol/l; Cálcio total: 5,55 mg/dl; Paratormônio: 7,55 pg/ml. Tal investigação permitiu diagnóstico de Síndrome de Fahr secundária a Hipoparatiroidismo. Introduzida reposição de cálcio endovenosa com Gluconato de Cálcio 10%, em infusão contínua de 2 mg/kg/h (solução montada de 10 gramas de gluconato para cada litro de solução glicosada 5%) até controle dos sintomas, quando então foram iniciados reposição oral de Carbonato de cálcio 500mg, 3 doses diárias e Calcitriol 0,25mcg/dia. Seguida abordagem ambulatorial com controle sequencial dos níveis de cálcio e paratormônio. Após tais condutas, paciente manteve – se assintomática.

#### Discussão:

A presença de calcificações em estruturas cerebrais pode ter diferentes etiologias. Conforme proposto por *Deplace e Lowenthal*, quando tais calcificações, desenvolvidas secundariamente a um distúrbio metabólico, tiverem distribuição característica comprometendo ao menos o globo pálido, e forem

evidentes à tomografia computadorizada de crânio e em um exame macroscópico, estabelece – se o diagnóstico de Síndrome de Fahr<sup>2</sup>.

Uma das grandes discussões existentes é a diferenciação desta síndrome com a doença de Fahr, de natureza idiopática, associada por *Gamboia e Santiesteban* a alteração genética no nível do cromossomo 14q e por *Arts et al.* a mutações heterozigóticas em 3 genes que codificam o “transportador de fosfato dependente do sódio”, “o fator B de crescimento derivados das plaquetas” e “o receptor tirosina – quinase de ligação do fator B de crescimento de plaquetas” (tal receptor é codificado por dois genes, A e B, estando a alteração relacionada à porção B).

Inúmeras são as etiologias existentes para a síndrome de Fahr, destacando – se o hipoparatiroidismo, mais comumente em sua forma hereditária, mas descritos em casos adquiridos, principalmente após ressecções cirúrgicas de tireoide<sup>1,7</sup>.

Existem casos de hipoparatiroidismo diagnosticados de 20 a mais de 40 anos após tireoidectomia parcial, decorrentes de retirada cirúrgica acidental das paratiroides, manipulação intra-operatória dessas glândulas, ou por lesão de seu pedículo vascular<sup>14;15</sup>. O seguimento de pacientes com hipoparatiroidismo pós – cirúrgico é bastante discutido, sendo proposto que a tomografia computadorizada de crânio a cada cinco anos (tempo supostamente necessário para estabelecimento das calcificações) deveria ser realizada mesmo em pacientes assintomáticos<sup>14</sup>. *Fezer et al.* sugere que de cálcio e vitamina D já deveriam ser ofertados em pacientes com níveis séricos de paratormônio intraoperatório inferiores a 10 pg/mL, uma vez que esses níveis correlacionaram-se significativamente com hipoparatiroidismo. Porém esta medida dificulta o diagnóstico real dos casos de hipocalcemia podendo também inibir a paratiroides<sup>15</sup>.

O aumento da excitabilidade neuromuscular justifica as principais consequências neurológicas da hipocalcemia. Porém, a fisiopatologia da síndrome de Fahr ainda não foi totalmente esclarecida, pressupondo – se que as calcificações seriam consequências de depósitos de cristais de cálcio, secundárias a um processo degenerativo do sistema extrapiramidal<sup>14</sup>. Na realidade os depósitos não se constituem apenas de cálcio, embora seja o principal componente, mas também de glicoproteínas, mucopolissacarídeos e outros minerais como ferro, zinco, alumínio e magnésio<sup>6</sup>.

Clinicamente , a apresentação mais comum de Fahr é o parkinsonismo ou outras alterações hipercinéticas (coreia, tremor, distonia, atetose, disquinesia orofacial, convulsões) . A segunda apresentação mais comum é o comprometimento cognitivo seguido por envolvimento cerebelar e distúrbios da fala<sup>5</sup>. Em pacientes com hipoparatiroidismo , devido aos distúrbios do cálcio, as crises epiléticas estão presentes em 30 a 70% dos casos, como no relato acima em que houve uma clara crise convulsiva de ausência típica<sup>4;16</sup>. As alterações fonoaudiológicas são escassas na literatura. Os núcleos da base possuem áreas de função motora, desempenhando principal papel na manutenção do tonus muscular e coordenação de movimentos em conjunto com o sistema estomatognático. Sendo assim lesões nessas áreas podem comprometer a motricidade orofacial, a capacidade de expressão da fala e os aspectos vocais<sup>17</sup>. Já foram relatados achados não associados ao sistema nervoso em portadores de síndrome de Fahr como hiperatividade detrusora da bexiga<sup>5</sup>.

Ao se comparar a eficiência da ressonância magnética nuclear com a tomografia computadorizada de crânio no diagnóstico destas calcificações cerebrais, sugere – se que a última seria mais útil na determinação da extensão destas enquanto a primeira estabeleceria o estágio evolutivo da calcificação<sup>14</sup>. A característica radiológica mais comum é a presença de pequenas calcificações intracranianas bilaterais que normalmente são restritas ao globo pálido, mas também pode afetar o putâmen, núcleo caudado, tálamo, núcleo dentado e substância branca do hemisfério cerebral<sup>7</sup>.

O tratamento da enfermidade deve ser direcionado ao controle dos sintomas, recuperação funcional, melhora da qualidade de vida e prevenção de complicações e, quando possível, da progressão da doença o que é realizado, sobretudo, com controle da doença de base<sup>6</sup>. No caso do hipoparatiroidismo, a reposição endovenosa de cálcio deve basear – se na severidade dos sintomas (como convulsões, alterações do estado mental) associados aos níveis séricos de cálcio. Logo à primeira dose, o alívio dos sintomas pode ser imediato. Deve – se realizar uma infusão contínua até alívio completo dos sintomas e que os níveis séricos tornem - se seguros e estáveis, em geral aproximadamente acima de 4 mg/dl. A reposição oral de cálcio e vitamina D deve ser introduzida logo que possível, já que são essenciais no manejo do hipoparatiroidismo<sup>10</sup>.

Conclusão:

Apesar das divergências na literatura, carecendo-se de consenso principalmente quanto à nomenclatura (síndrome ou doença), o conhecimento acumulado a respeito das calcificações dos gânglios da base deve induzir à procura por suas etiologias e controle destas. O seguimento pós – operatório de pacientes submetidos à tireoidectomia é fundamental, a fim de tornar precoce o diagnóstico e tratamento de complicações resultantes, especialmente da hipocalcemia decorrente do hipoparatiroidismo. São necessários mais estudos para melhorar o entendimento dessa entidade e a das relevantes relações dos gânglios da base não só com a motricidade mas também com importantes aspectos do comportamento humano, gerando sintomatologias comuns a muitas síndromes neurológicas e tornando desafiador seu diagnóstico diferencial.

Referências bibliográficas:

- 1) LONGO, Dan L. et al. Medicina interna de Harrison. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2 v.
- 2) GAMBOA, I.O.; SANTIESTEBAN, W.Z. Características tomográficas en un paciente con Síndrome de Fahr, a propósito de un caso. *Gaceta Médica Boliviana*. Cochabamba, Bolívia.v.35.n.2.p. 87 – 90, 2012.
- 3) VERBEL,L.P. et al. Enfermedad de FAHR una causa infrecuente de calcificaciones cerebrales. *Acta Neuro Colomb*. Cartagena, Colombia.v.27.n.2.p. 124 – 128, 2011.
- 4) CARDEAL, J.O.;CARDEAL,D.D. Calcificação Simétrica dos Gânglios da Base (CSGB) – “Doença de Fahr”. *Rev. Neurociências*.São Paulo, Brasil.v.7.n.1.p. 28 – 31, 1999.
- 5) TUGLU, D. et al. Fahr Syndrome Unknown Complication: Overactive Bladder. *Case Report in Urology*. Kirikkale, Turquia.v.14.n14. 2 páginas, 2014.
- 6) GUEDES, T.C.M. et al. Manifestações Neuropsiquiátricas da Síndrome de Fahr: Relato de Caso. *Revista Brasileira de Neurologia*. Barbacena, Brasil.v.46.n.3. p. 47 – 50, 2010.
- 7) MENDES, G.A.C. et al. An unusual case of Fahr’s disease. *Arq Neuropsiquiatr*.Belo Horizonte, Brasil.v.67.n.2B.p. 516 – 518, 2009.
- 8) ROVIROSA, L.C. et al. Cambios neuropsicológicos y neurofisiológicos em la enfermedad de Fahr. *Rev. Med. Chile*. Santiago, Chile.v.130.n.12.p. 1383 – 1390, 2002.
- 9) MIRANDA, C.A.C. et al. Psicosis asociada con síndrome de Fahr: informe de un caso. *Revista Colombiana de Psiquiatria*. Cartagena, Colombia. v.44.n.4.p. 256 – 261, 2015.

- 10) SHOBACK, D. Hypoparathyroidism. *The New England Journal of Medicine*. San Francisco, EUA.v.359.n.4.p. 391 – 403, 2008.
- 11) MATOS, J.C. et al. Calcificações nos núcleos da base após hipoparatiroidismo secundário. Relato de Caso. *Revista Brasileira de Clínica Médica*. São Paulo, Brasil.v.10.n.4.p. 351 – 353, 2012.
- 12) SWAMI, A.; KAR, G.; Case Report - Intracranial Hemorrhage Revealing Pseudohypoparathyroidism as a Cause of Fahr Syndrome. *Case Reports in Neurological Medicine*. Silchar, India.v.11.n.11, 2011.
- 13) ARTS, F.A. et al. Idiopathic basal ganglia calcification-associated PDGFRB mutations impair the receptor signaling. *J. Cell. Mol. Med*. Brussels, Belgica.v.19.n.1.p. 239 – 248, 2015.
- 14) JÚNIOR, J.C.G. et al. Calcificações Cerebrais Por Hipoparatiroidismo: Considerações Sobre o Diagnóstico, Longo Tempo Após a Tireoidectomia. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. Uberlândia, Brasil.v.50.n.6.p.1133 – 1137, dez. 2006.
- 15) FEZER, G.F. et al. Nível de paratormônio pós – tireoidectomia total como preditor de hipocalcemia sintomática – estudo prospectivo. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. Curitiba, Brasil.v.41.n.2.p. 58 – 64, 2012.
- 16) YACUBIAN, E.M.T. Proposta de Classificação das Crises e Síndromes Epilépticas. Correlação Videoeletrencefalográfica. *Revista Neurociências*. São Paulo, Brasil.v.10.n.2.p. 49 – 65, 2002.
- 17) SANTOS, K.W. et al. Disfunções do sistema estomatognático e aspectos vocais na doença de Fahr: relato de caso. *CoDAS*. Porto Alegre, Brasil.v.26n.2.p 164 – 167, 2014.
- 18) TUGLU, D. et al. Fahr Syndrome Unknown Complication: Overactive Bladder. *Case Report in Urology*. Kirikkale, Turquia.v.14.n14. 2 páginas, 2014.

Figuras:

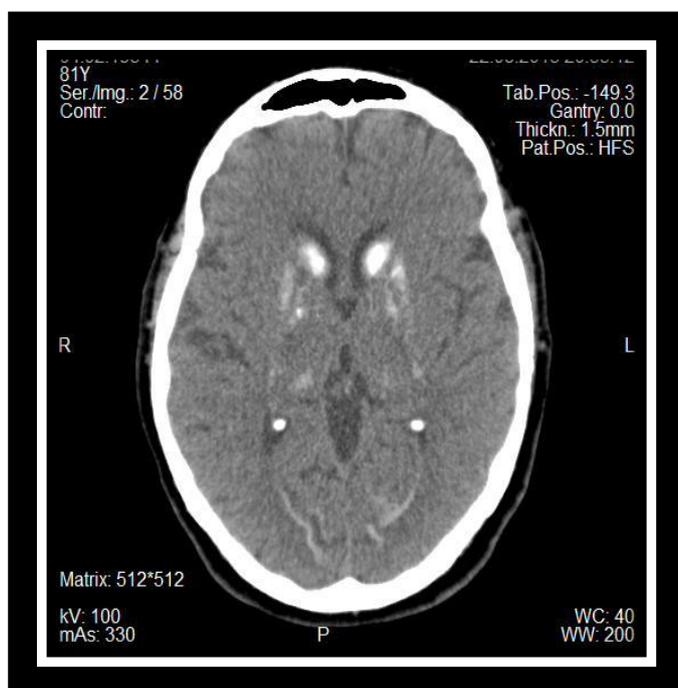


Figura 1 - Imagens hiperatenuantes simétricas e bilaterais em núcleos caudados, putamens, globos pálidos, talamos, lobos occipitais compatíveis com calcificações.

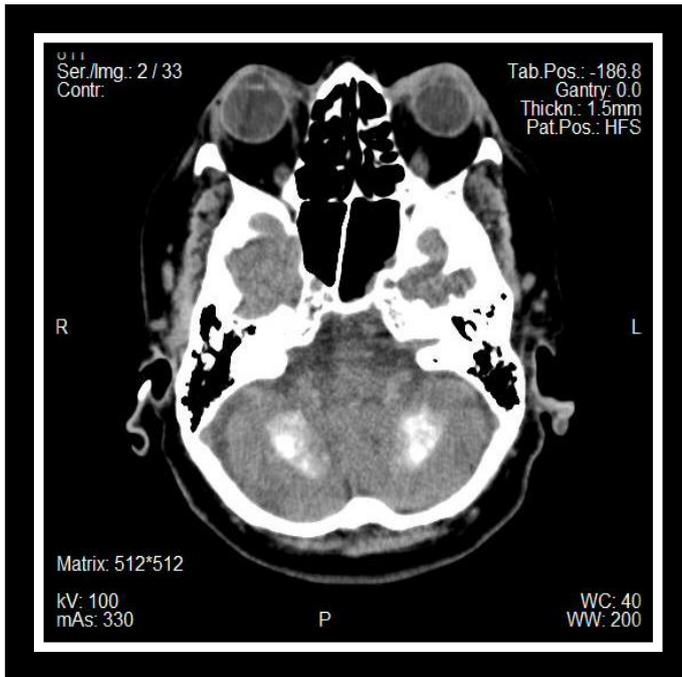


Figura 2 - Calcificações em núcleos denteados de cerebelo.