

Enfermedad o Síndrome de Fahr. Lo que el radiólogo debe saber.

Raquel Navas-Campo¹, Leticia Moreno Caballero¹, Juan Ramón y Cajal Calvo¹, Ramón Ortiz Giménez¹, Eduardo Sáez Valero¹, María José Gimeno Peribáñez¹.

¹Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Objetivo Docente:

- Explicar la enfermedad o síndrome de Fahr.
- Repasar los principales hallazgos radiológicos de esta entidad.
- Revisar los diagnósticos diferenciales.



Revisión del tema:

INTRODUCCIÓN

La enfermedad o síndrome de Fahr es un trastorno neurológico degenerativo que se caracteriza por un depósito anormal de calcio a nivel vascular cerebral asociado a síntomas neurológicos, trastornos del movimiento y síntomas neuropsiquiátricos.

SINÓNIMOS

- Calcificación idiopática de los ganglios basales.
- Ferrocalcinosis cerebrovascular.
- Calcinosis estriopalidodentada bilateral.

EPIDEMIOLOGIA

- La enfermedad se transmite con frecuencia de manera **autosómica dominante (enfermedad de Fahr)**, pero también puede transmitirse de manera autosómica recesiva, o puede ocurrir **secundariamente a un trastorno subyacente** como por ejemplo un hipoparatiroidismo (**síndrome de Fahr**).

Se ha sugerido que un **Locus en 14q (IBGC1)** está involucrado comúnmente. También se han encontrado mutaciones en el **gen que codifica el transportador de fosfato dependiente de sodio 2 (SLC20A2)** y en el **gen que codifica el factor de crecimiento beta derivado de las plaquetas (PDGFb)**, y el **receptor de factor de crecimiento beta derivado de las plaquetas (PDGFR-b)**.

- Inicio a los **30-60 años**.
- Sin predominio por sexos.
- La enfermedad de Fahr a menudo es familiar, aunque **heterogénea**:
 - En la misma familia pueden encontrarse **expresividad variable y penetrancia reducida**, pero la mayoría de los pacientes son asintomáticos.
 - **“Anticipación genética”**: la edad de inicio disminuye con cada transmisión en familias con múltiples generaciones.

ETIOPATOGENIA

Todavía se desconoce el mecanismo fisiopatológico del depósito de calcio y otros minerales en las zonas extracelulares y perivasculares.

Hasta la fecha se han formulado varias **hipótesis:**

- La interrupción de la barrera hematoencefálica local.
- El trastorno del metabolismo neuronal del calcio.
- Los cambios en la matriz extracelular.

Se encontraron depósitos de calcio y otros minerales en las paredes de los capilares, arteriolas y pequeñas venas y en los espacios periculares.

Se ha informado de degeneración neuronal y gliosis en torno a estas acumulaciones.

A nivel molecular:

La calcificación generalmente se desarrolla dentro de la pared del vaso y en el espacio perivasculare, extendiéndose finalmente a la neurona.

Debido al **transporte defectuoso de hierro** y a la **producción de radicales libres**, se produce un **daño tisular** que conduce al **inicio de la calcificación**.

Ocurre secundariamente alrededor de un Nidus compuesto de mucopolisacáridos y sustancias relacionadas. La mineralización progresiva tiende a comprimir la luz del vaso, iniciando así un ciclo de deterioro del flujo sanguíneo, lesión del tejido neural y depósito de minerales.

CLÍNICA

Los signos y síntomas más frecuentes son:

- **Trastornos del movimiento extrapiramidales** (parkinsonismo, distonía, discinesia) **y signos cerebelosos** (ataxia y disartria)
- **Trastornos neuropsiquiátricos**, incluyendo la psicosis esquizomorfa, los cambios de personalidad, la labilidad del estado de ánimo y el trastorno obsesivo compulsivo
- **Deterioro cognitivo subcortical progresivo.**

Algunos pacientes pueden permanecer **asintomáticos**.

La **progresión de la enfermedad** es **heterogénea** incluso dentro de la misma familia.

Patrón bimodal de inicio clínico:

- **Edad adulta:** psicosis similar a la esquizofrénica.
- **Sexta década:** Síndrome extrapiramidal, demencia subcortical.

DIAGNÓSTICO

TC

Es la prueba de imagen de elección para localizar y evaluar el alcance de la calcificación cerebral.

El área más frecuentemente afectada es el núcleo lenticular, especialmente el **globo pálido**. También son comunes las calcificaciones en el **putamen**, el **talamo**, el **caudado** y el **cerebelo** (especialmente dentado) y la **capsula interna**. Las **circunvoluciones cerebelosas**, el **tronco encefálico**, el **centro semioval** y la **sustancia blanca subcortical** también pueden verse afectados.

RM

- **Secuencias potenciadas en T1:** intensidad de señal que varía según la fase de la enfermedad. Las calcificaciones generalmente son hiperintensas.
- **Secuencias potenciadas en T2:** las calcificaciones densas pueden aparecer hipointensas/hiperintensas. Las áreas hiperintensas pueden reflejar un proceso metabólico o inflamatorio que posteriormente se calcifica.
- **Secuencias de gradiente:** muestran un vacío de señal, pudiendo ser mas sensibles que la TC.

Las calcificaciones se demuestran mejor en la TC, pero la RM muestra el proceso inflamatorio o metabólico, que aún no se ha calcificado y, por lo tanto, explica mejor los síntomas actuales del paciente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE FAHR

- 1. Calcificación bilateral de los ganglios basales** visualizada en técnicas de neuroimagen.
- 2. Disfunción neurológica progresiva**, que generalmente incluye un trastorno del movimiento y/o manifestaciones neuropsiquiátricas.
- La **edad de inicio** suele ser la **cuarta o quinta década**, aunque puede presentarse en edades más tempranas.
- 4. Ausencia** de características bioquímicas y somáticas sugestivas de una **enfermedad mitocondrial o metabólica, u otro trastorno sistémico**.
- 5. Ausencia** de una **causa infecciosa, tóxica o traumática**.
- 6. Historia familiar** consistente con herencia autosómica dominante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen:

- **Disfunciones paratiroides:** niveles séricos normales de calcio y hormona paratiroidea.
- **Enfermedad mitocondrial**
- **Calcificaciones seniles:** punteado, menos extenso.
- **Encefalopatía VIH:** atrofia cerebral, recuentos bajos de CD4.
- **Síndrome de cockayne:** enanismo, microcefalia, retraso mental, atrofia cerebral.
- **Secuelas de la quimioterapia intratecal y la radioterapia cerebral.**

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico es malo ya que la enfermedad es progresiva y no existe un tratamiento específico.

Se pueden usar antipsicóticos, pero los pacientes con enfermedad de Fahr son más susceptibles a los efectos adversos, como el síndrome neuroleptico maligno.

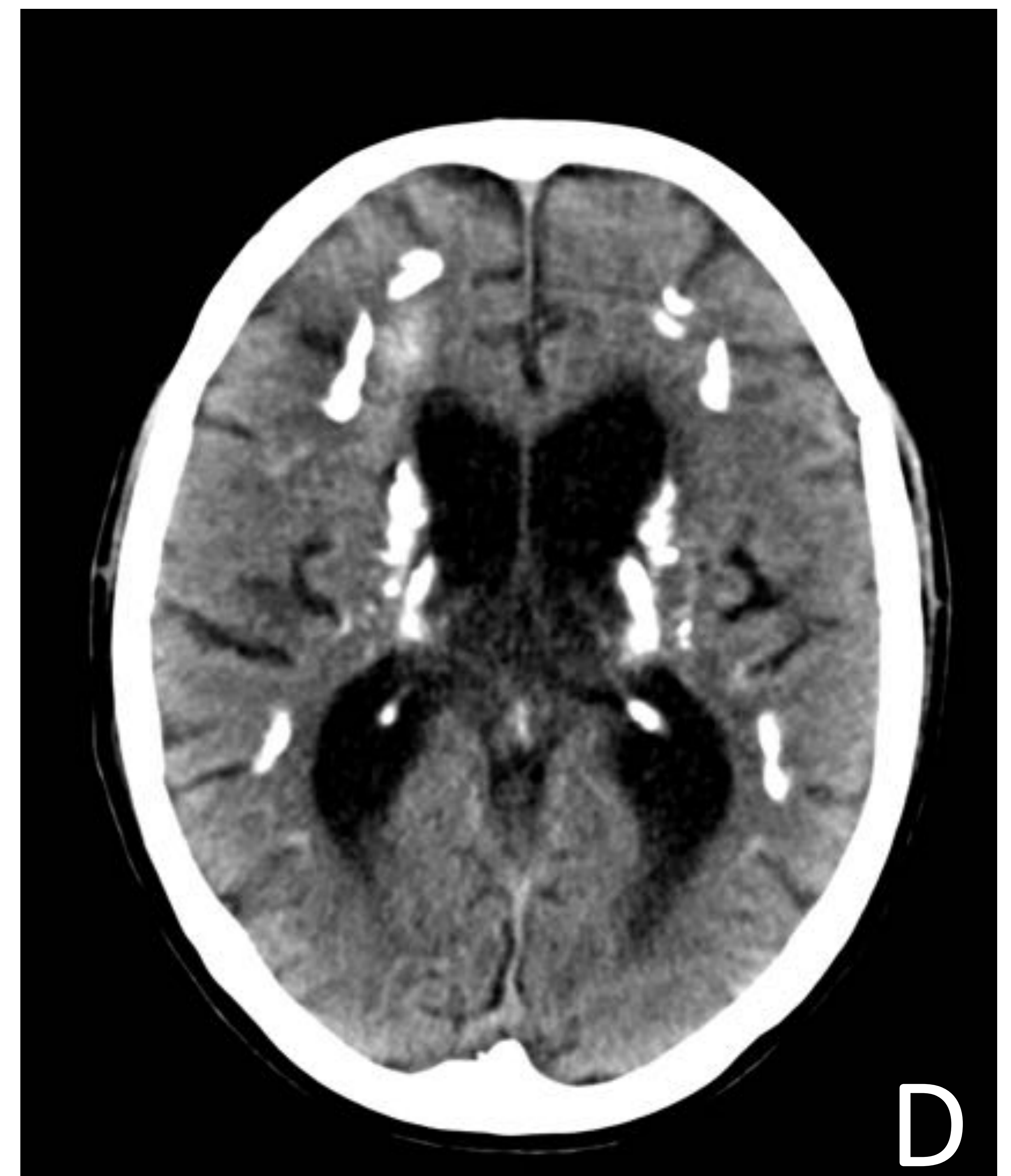


Figura 1. Paciente de 55 años con deterioro progresivo de las funciones superiores e ideación de perjuicio. TC craneoencefálica en plano axial sin contraste que muestra las calcificaciones hiperdensas de la sustancia blanca del cerebelo (A) los ganglios basales, los tálamos (B y C) y la sustancia blanca subcortical (D) características de la enfermedad de Fahr.



Figura 2. Radiografía de craneo en dos proyecciones del mismo paciente que la figura 1, donde se observan las calcificaciones descritas en TC.



Figura 3. Paciente de 84 años con tics fónicos y motores simples cefálicos. TC craneoencefálica sin contraste en plano axial que muestra calcificación de la sustancia blanca cerebelosa (A), los ganglios basales, tálamo (B y C) y el centro semioval (D) en relación con la enfermedad de Fahr.

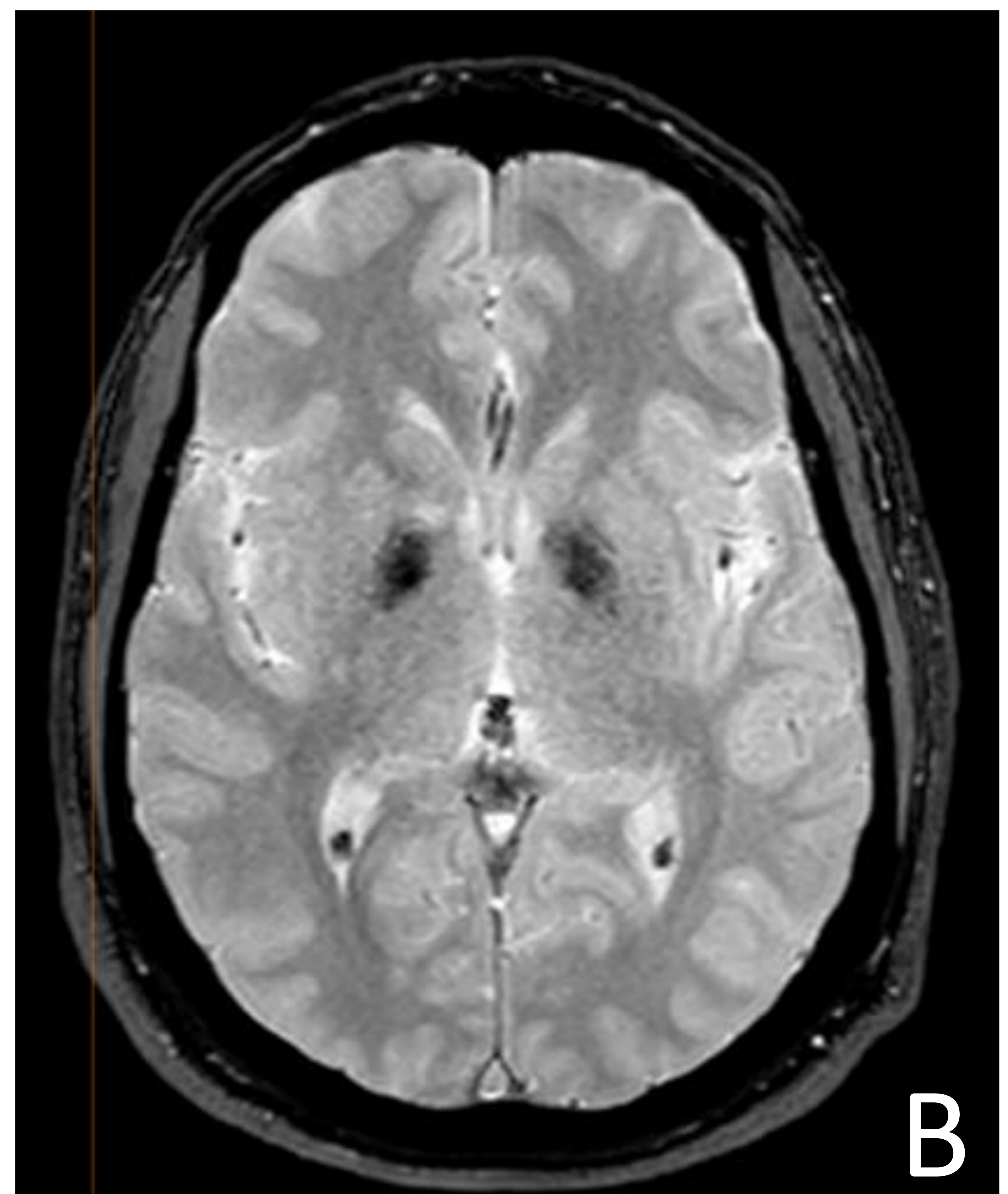


Figura 4. Paciente con síndrome de Fahr secundario a disfunción paratiroidea. A. TC craneoencefálica sin contraste en plano axial que muestra calcificación bilateral y simétrica de los ganglios de la base. B. RM craneoencefálica en plano axial secuencia de gradiente donde se identifica una zona de vacío de señal en región de los ganglios de la base, en relación con depósitos de oligoelementos a dicho nivel.

Conclusiones:

La enfermedad o síndrome de Fahr es un trastorno neurológico poco frecuente que en múltiples ocasiones requiere de las pruebas de imagen para su diagnóstico, dado que la clínica es muy variable. Los radiólogos deben conocer los principales hallazgos de TC y los diagnósticos diferenciales de esta patología.

Bibliografía:

1. Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala S. Fahr's syndrome and clinical correlation: a case series and literature review. *Folia Neuropathologica*. 2016;3:282-294.
2. Alam S, Aswani Y, Anandpara K, Hira P. CT findings in Fahr's disease. *BMJ Case Reports*. 2015 Mar 20.
3. Govindarajan A. Imaging in Fahr's disease: how CT and MRI differ?. *BMJ Case Reports*. 2013 Nov 27.
4. Saleem S, Aslam H, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:156.
5. Osborn A, Salzman K, Barkovich A, Katzman. *Cerebro*. 2nd ed. Madrid: Marbán; 2011. I(10):20-23.
6. Sentimentale A, Matteoli M, Giovannelli M, De Dominicis C, Corsino M, Ferri E et al. Fahr's disease detected on a head CT scan in patient with "epileptic syncope" in the Emergency Department. *Internal and Emergency Medicine*. 2010;5:263-5.