

---

Marija Miletic<sup>1</sup>, Miloš Stojanović, Biljana Nedeljković-Beleslin,  
Mirjana Stojković, Jasmina Ćirić, Miloš Žarković

## **FAHROV SINDROM: NEUROLOŠKA MANIFESTACIJA ENDOKRINOLOŠKOG OBOLJENJA**

**Sažetak:** Fahrov sindrom opisan je kao kalcifikacija bazalnih ganglija i predstavlja retko nasleđeno ili sporadično neurološko oboljenje sa prevalencijom 1:1000000 (1). Prvi put opisano 1930. godine u radovima dr Karl Theodor Fahr-a karakteriše se depozicijom kalcijuma u oblastima mozga za kontrolu pokreta: bazalnim ganglijama, talamusu, cerebralnom korteksu, cerebelumu, nucleusu dentatusu, subkortikalnoj beloj moždanoj masi i hipokampusu (2). Dijagnostički kriterijumi su revidirani i modifikovani od strane Moskowitz 1971, Ellie et al. 1989 i Manyam 2005. godine (2, 3, 4) i podrazumevaju: bilateralne kalcifikacije bazalnih ganglija potvrđene neuroradiološkom vizuelizacijom, progresivnu neurološku disfunkciju i neuropsihijatrijske manifestacije, odsustvo biohemijskih i somatskih entiteta mitohondrijalnih bolesti, odsustvo infektivne, traumatske ili toksične etiologije i autozomno dominantno nasleđivanje (2, 3, 4). Etiološki, endokrine bolesti, a posebno disfunkcije paratiroidnih žlezda, tesno su vezane sa Fahrovim sindromom, uključuju idiopatski hipoparatiroidizam, sekundarni hipoparatiroidizam, pseudohipoparatiroidizam, pseudo-pseudohipoparatiroidizam i hiperparatiroidizam. Pseudo i pseudo-pseudohipoparatiroidizam su definisani fenotipskim spektrom izazvanim mutacijom u RNA. Ispoljavaju se u proseku u uzrastu od 8. do 10. godine, kliničkim manifestacijama veoma sličnim hipoparatiroidizmu osim nešto izraženije intelektualne deklinacije. Termin pseudohipoparatiroidizam (PHP) za podtipove PHP tip IA i PHP tip IC obuhvata oboljenja koja dele biohemijske karakteristike hipoparatiroidizma (hipokalcemija i hiperfosfatemija), a koje su posledice rezistencije ciljnih tkiva na dejstvo paratiroidnog hormona. U nekim slučajevima detektuje se rezistencija na TSH, gonadotropine, GHRH i kalcitonin koji poseduju receptore vezane za subjedinicu Gs alfa. Pacijenti sa PHP tipa IA i tipa IC pokazuju raznoliku fenotipsku ekspresiju objedinjenu terminom Albright-ova hereditarna osteodistrofija (AHO), koja uključuje prevremeno zatvaranje zona rasta kostiju i kratke

---

<sup>1</sup> Marija Miletic, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, [drmariamiletic@gmail.com](mailto:drmariamiletic@gmail.com)

kosti, nizak rast, ektopične kalcifikacije. Detaljnije, na osnovu diseminacije ektopičnih kalcifikacija pacijenti su klasifikovani u tri kategorije: pseudohipoparatiroidizam, progresivna koštana heteroplazija i osteoma cutis. Predstavljen je pacijent kod koga je u ranom uzrastu dijagnostikovano pseudohipoparatiroidizam na osnovu fenopskih karakteristika AHO i biohemijskog nalaza hipokalcemije. Uvedena je supstituciona terapija vitaminom D i kalcijumom, da bi nakon izraženih promena u ponašanju, osećaja da ga neko prati i ekstremne uznemirenosti bio hospitalizovan u Klinici za neurologiju, a zatim i u Klinici za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije. Neurofunkcionalna ispitivanja su pokazala progresivno propadanje intelektualnih funkcija, neuroradiološki su detektovane zone kalcifikacije bazalnih ganglija i frontalno subkortikalne bele mase, kao i hipotireoza kao posledica rezistencije na TSH. Detektovane su visoke koncentracije kalcitonina, takođe kao posledica rezistencije ciljnih tkiva na kalcitonin.

**Ključne reči:** pseudohipoparatiroidizam, ektopične kalcifikacije, hipokalcemija

### **Syndrome Fahr: neurologic manifestation of endocrine disease**

**Summary:** Syndrome Fahr is described as calcification of the basal ganglia and is a rare inherited or sporadic neurological disease with a prevalence of 1:1000000 (1). For the first time described in 1930 in the works of Dr. Karl Theodor Fahr, it is characterized by calcium deposition in areas of the brain to control movement: basal ganglia, thalamus, cerebral cortex, cerebellum, dentate nucleus, subcortical white matter and hippocampus (2). The diagnostic criteria were revised and modified by Moskowitz et al. in 1971., Ellie et al. in 1989. and Manyam in 2005. and include: bilateral calcifications of the basal ganglia confirmed by neuroradiological visualization, progressive neurological dysfunction and neuropsychiatric manifestations, absence of biochemical and somatic entities of mitochondrial disease, absence of infectious, traumatic, or toxic etiology, and autosomal dominant inheritance (2,3,4). Etiologically, endocrine diseases, and especially parathyroid gland dysfunction, are closely related to Fahr's syndrome, including idiopathic hypoparathyroidism, secondary hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism, pseudo-pseudohypoparathyroidism, and hyperparathyroidism. Pseudo and pseudo-pseudohypoparathyroidism are defined by a phenotypic spectrum induced by a mutation in RNA. They manifest on average at the age of 8 to 10, with clinical manifestations very similar to hypoparathyroidism, except for a slightly more pronounced intellectual declension. The term pseudohypoparathyroidism (PHP) for subtypes PHP type IA and PHP type IC includes diseases that share the biochemical characteristics of hypoparathyroidism (hypocalcemia

and hyperphosphatemia), and which are the consequences of resistance of target tissues to the action of parathyroid hormone. In some cases, resistance to TSH, gonadotropins, GHRH and calcitonin, which have receptors bound to the Gs alpha subunit, is detected. Patients with type 1A and type 1C PHP show diverse phenotypic expression combined by the term Albright hereditary osteodystrophy (AHO), which includes premature closure of bone and short bone growth zones, low growth, ectopic calcifications. More specifically, based on the dissemination of ectopic calcifications, patients were classified into three categories: pseudohypoparathyroidism, progressive bone heteroplasia, and osteoma cutis. Our patient was diagnosed as pseudohypoparathyroidism at an early age based on the phenotype characteristics of AHO and the biochemical findings of hypocalcemia. Substitution therapy with vitamin D and calcium was introduced, and after pronounced changes in behavior, feelings of being followed and extreme anxiety, he was hospitalized in the Clinic for Neurology and in the Clinic for Endocrinology, Clinical Center of Serbia. Neurofunctional studies have shown progressive decline in intellectual function, neuroradiologically were detected zones of calcification of the basal ganglia and frontal subcortical white matter, as well as hypothyroidism as a consequence of TSH resistance. High concentrations of calcitonin were detected, also as a consequence of resistance of target tissues to calcitonin.

### *Prikaz pacijenta*

Pacijent, uzrasta 32 godine, žali se na pojačano zamaranje, osećaj malaksalosti, povremene grčeve u mišićima, zamagljenost vida, neredovne stolice, uznemirenost i nervozu. Anamnezno i iz priložene dokumentacije: dijagnoza pseudohiperparatidizma (PHP1a) postavljena je uzanom infantilnom uzrastu na osnovu fenotipskih manifestacija Albright-ove hereditarne osteodistrofije, ponavljanih konvulzija i nalaza hipokalcemije u serumu. Od tada je redovno bio na terapiji preparatima vitamina D i supstituciji oralnim preparatima kalcijuma, uz održavanje zadovoljavajuće kalcijumsko-fosfatne homeostaze. Tokom poslednjih nekoliko godina neredovno je koristio terapiju i neredovno obavljao kontrolne preglede. Hospitalizovan u Klinici za neurologiju KCS inicijalno zbog zapaženih promena u ponašanju: svojevoljan, napet, nervozan, čini mu se da ga neko prati. Izveštaj psihologa: Progresivno opadanje intelektualnih funkcija koje su primarno niske. CT vizuelizacija endokranijuma: Obostrano u predelu bazalnih ganglija i frontalno kranijalno masivne kalcifikacije, ventrikularan sistem, subarahnoidalno b.o. EEG urednog nalaza. **U ličnoj anamnezi tonzilektomija, apendektomija, negira alergiju na lekove. Porodična anamneza:** Hipertenzija i diabetes mellitus tipa 2 sa očeve strane, majka umrla naprasno u 37.

godini života. **Socijalno-epidemiološki podaci:** Ne konzumira alkohol i cigarete, živi u komfornim uslovima.

Objektivno svestan, orijentisan u vremenu, prostoru i prema licima, niskog rasta, TT 64kg, TV 158 cm, BMI 34.5 kg/m<sup>2</sup>, afebrilan, u miru eupnoičan, acijanotičan, anikteričan, uredno prebojene kože i vidljivih sluznica, uredno hidriran, bez periferne limfadenopatije, eflorescenci i znakova hemoragijskog sindroma. Koža bleđa i suvlja, redukovana karakteristična kosmatost muškog tipa. Glava uobičajene konfiguracije, redukovana tip kosmatosti, palpatorno i perkutorno neosetljiva. Valeove tačke, mastoideusi i tragusi palpatorno bolno neosetljivi. Rime okuli simetrične, bulbusi konjugovano i simetrično pokretni. Zenice kružne, adekvatne reakcije na svetlost i akomodaciju. **Vrat kraći**, cilindričan, aktivno i pasivno pokretan. Vene vrata neupadljive, nad karotidama nema šuma. Štitasta zlezda urednog položaja i veličine, palpatorno bolno neosetljiva, pokretna pri gutanju, bez palpabilnih nodusa. Regionalne lgl se ne palpiraju. **Grudni koš:** normosteničan, hemitoraksi simetrično respiratorno pokretni. Perkutorno nad plućima prisutna sonornost, auskultatorno normalan disajni šum, bez propratnog nalaza. Srčana radnja ritmična, fr 76 /min, tonovi jasni, šumova nema. Prednji trbušni iznad ravni grudnog koša. Auskultatorno nema vaskularnih šumova, peristaltika čujna. Bubrežne lože bolno neosetljive na grubu sukusiju. **Ekstremiteti:** Brahidaktalija četvrtog prsta obe šake, donji ekstremiteti su normalne veličine, simetrični, pokretni, bez deformiteta, otoka i venskih varikoziteta. Koža suvlja, hipotrofična. Periferne arterijske pulsacije prisutne obostrano, simetrično. Muskulatura normalne trofike i tonusa, neosetljiva pri palpaciji, aktivnim i pasivnim pokretima. Bez prezentacije Trousseau-ovog ili Chwosteck-ovog znaka pri pregledu.

U biohemijskim analizama uredna krvna slika, uredan lipidogram, hepatogram, bez poremećaja glikoregulacije i retencije azotnih materija. Ca 2,31... 2,23... 2,29 mmol/l, Ca ++ 1,09... 1,12 mmol/l, PO<sub>4</sub> 1,23... 1,37... 1,57 mmol/l, Mg 0,76... 0,93 mmol/l, Ca u urinu 1,56 mmol/ 24h, PO<sub>4</sub> u urinu 6,69 mmol/24h. Hormonske analize: TSH 9,26..4,07 mIU/l, fT<sub>4</sub> 13,7 pmol/l, kortizol u 8h 371 nmol/l, ACTH 4,7 mIU/L, LH 6,42 mIU/L, FSH 7,1 mIU/L, testosteron 22 nmol/l, estradiol 149 nmol/l, prolaktin 59 m IU/l, DHEA-S 2,9 umol/l, SHBG 47,3 nmol/l, kalcitonin 111.2... 107,8 pg /ml, PTH 492... 311... 200 mIU/L. Osteodenzitometrija: Z score kuka – 0,8, Z score kičme – 0,1. **RADIOGRAFIJA SRCA I PLUĆA, PA POLOŽAJ:** U plućnom parenhimu nema znakova sveže upale. Obe hemidijafragme i oba lateralna Fc sinusa i hilusi uredni. Srčana silueta normalne veličine. **KRANIOGRAM – PROFILNI SNIMAK:** Na kostima krova lobanje vidi se zadebljana tabula interna. Uz frontoparijetalnu suturu vidi se okrugla intenzivna sena, slična promena se vidi i u projekciji tabule interne. Sella turcica je manjih dimenzija, dvostruko konturisanog dna. Intraselarno se ne izdvaja patomorfološki supstrat. Klinoidni nastavci nepotpuno premošteni. **RTG OBE ŠAKE:** Na prikazanim koštanim strukturama obe šake, vide se kraće IV i V metakarpalne kosti. Početne degenerativne promene, suženi interfa-

langealni zglobni prostori. Diskretne kalcifikacije mekih tkiva šake u projekciji III I IV prsta. Oftamološki pregled: VOD cc +3,25 dsph=0,5-0,6. VOS 0,3 ko 0,7. TOD 13 mmHg. TOS 18 mmHg. SpOU ukazuje na početno kortikalno zamućenje sočiva. FPU: PNO kružna rumena, u nivou okolne retine, fiziološke eksakavacije, ML pomeranje pigmenta.

## *Diskusija*

Fahrov sindrom opisan je kao kalcifikacija bazalnih ganglija i predstavlja retko nasleđeno ili sporadično neurološko oboljenje sa prevalencijom 1:1000000 (1). Prvi put opisano 1930. godine u radovima dr Karl Theodor Fahr-a karakteriše se depozicijom kalcijuma u oblastima mozga odgovornim za kontrolu pokreta: bazalnim ganglijama, talamusu, cerebralnom korteksu, cerebelumu, nucleusu dentatusu, subkortikalnoj belo moždanoj masi i hipokampusu (2). Dijagnostički kriterijumi su revidirani i modifikovani od strane Moskowitz 1971., Ellie et al. 1989 i Manyam 2005. godine (2, 3, 4) i podrazumevaju: bilateralne kalcifikacije bazalnih ganglija potvrđene neuroradiološkom vizuelizacijom, progresivnu neurološku disfunkciju i neuropsihijatrijske manifestacije, odsustvo biohemijskih i somatskih entiteta mitohondrijalnih bolesti, odsustvo infektivne, traumatske ili toksične etiologije i autozomno dominantno nasleđivanje. Etiološki, endokrine bolesti, a posebno disfunkcije paratiroidnih žlezda, tesno su vezane sa Fahrovim sindromom, uključuju idiopatski hipoparatiroidizam, sekundarni hipoparatiroidizam, pseudohipoparatiroidizam, pseudo-pseudohipoparatiroidizam i hiperparatiroidizam.

Fahrov sindrom najčešće se nasleđuje autozomno-dominantnim putem, ali moguća je i autozomno recesivna penetrantnost, kao i sporadično javljanje bolesti (2, 5). Identifikovani su lokusi na 14q, na hromozomu 8 i hromozomu 2 (6–8). "Loss of function" mutacija u genu koji kodira tip III natrijum zavisnog fosfat transportera lociranog na hromozomu 2 takođe je uočena kao genetska osnova patofiziologije bolesti (9–11). Epidemiološki, veoma mali broj studija bavio se opisivanjem učestalosti kalcifikacija bazalnih ganglija. U studiji Koniga i kolega od 6348 CT snimaka endokranijuma, u 0.49% potvrđena je dijagnoza Fahrovog sindroma (12). Sa patogenetskog aspekta, na molekularnom nivou se kalcifikacija najpre razvija unutar zida krvnog suda i u perivaskularnom prostoru, zauzimajući zatim i neuron. Zbog poremećaja transporta gvožđa i produkcije slobodnih radikala nastaje oštećenje tkiva koje inicira kalcifikaciju. Progresivna mineralizacija uključuje bazalne ganglije, ali i talamus, nucleus dentatus, cerebralni korteks, hipokampus i subkortikalnu frontalnu belu masu (13, 14). Depoziti su hemijskog sastava kalcijum-fosfata i kalcijum-karbonata, ali sadrže i mukopolisaharide i metale poput gvožđa, magnezijuma, bakra, cinka, aluminijuma, srebra i kobalta (15, 16).

Etiološki, endokrine bolesti, a posebno disfunkcije paratiroidnih žlezda, tesno su vezane sa Fahrovim sindromom i uključuju idiopatski hipoparatiroidizam, sekun-

darni hipoparatiroidizam, pseudohipoparatiroidizam, pseudo-pseudohipoparatiroidizam i hiperparatiroidizam. Primarni hipoparatiroidizam ili renalna neosetljivost na PTH, tj pseudohipoparatiroidizam, uzrokuju hipokalcemiju i hiperfosfatemiju koje indukuju kalcifikacije. Hipoparatiroidizam, primarni ili sekundarni, prezentuje se tokom prvih šest decenija života i klinički se eksprimira postojanjem katarakte, tetanije, grčeva, dizartrije, papiloedema, kalcifikacijom mekih tkiva, pernicioznom anemijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, dentalnom displazijom i predispozicijom za infekcije Moniliasom (17–19). Pseudo i pseudo-pseudohipoparatiroidizam su definisani fenotipskim spektrom izazvanim mutacijom u RNA. Ispoljavaju se u proseku u uzrastu od 8. do 10. godine, kliničkim manifestacijama veoma sličnim hipoparatiroidizmu osim nešto izraženije intelektualne deklinacije. Termin pseudohipoparatiroidizam ( PHP) za PHP tip IA i PHP tip 1C obuhvata oboljenja koja dele biohemijske karakteristike hipoparatiroidizma (hipokalcemija i hiperfosfatemija), a koje su posledice rezistencije ciljnih tkiva na dejstvo paratiroidnog hormona. U nekim slučajevima detektuje se rezistencija na TSH, gonadotropine, GHRH i kalcitonin koji poseduju receptore vezane za subjedinicu Gs alfa. Pacijenti sa PHP tipa 1A i tipa 1C pokazuju raznoliku fenotipsku ekspresiju objedinjenu terminom Albright-ova hereditarna osteodistrofija (AHO), koja uključuje prevremeno zatvaranje zona rasta kostiju i kratke kosti, nizak rast, ektopične kalcifikacije. Detaljnije, na osnovu diseminacije ektopičnih kalcifikacija pacijenti su klasifikovani u jednu od tri kategorije: pseudohipoparatiroidizam, progresivna koštana heteroplazija i osteoma cutis.

Klinička slika Sy Fahr manifestuje se neurološkim, neuropsihijatrijskim znacima i simptomima, kao i poremećajem lokomotornog sistema. Čitav spektar neuroloških simptoma se prezentuje, a u odraslih gubitak svesti i konvulzije često su etiološki vezani za hipotiroidnu hipokalcemiju (20, 21). Tetanija, spasticitet, poremećaj govora, parkinsonizam, horea, tremor i distonija takođe mogu biti manifestacije Farhrovog sindroma. Poremećaji pokretljivosti manifestuju se zamaranjem, usporenošću, nevoljnim pokretima i grčevima u mišićima (22, 23). Neuropsihijatrijski simptomi prikazuju se u širokom spektru od poremećaja koncentracije i poremećaja ponašanja do psihoze i demencije.

Terapijski modaliteti i efekti tesno su vezani za pravovremeno uspostavljenje dijagnoze. Chow i saradnici su čak pokazali da je pravovremeno lečenje hipoparatiroidizma dovelo do reverzije mentalne retardacije u trogodišnjeg deteta (24). Aspekti Farhrovog sindroma prouzrokovani hipoparatiroidizmom mogu se dobro kontrolisati korekcijom koncentracije kalcijuma i fosfata, prvenstveno terapijom alfa hidroksi vitaminom D. Potreban je poseban oprez pri uvođenju Karbamazepina ili Benzipena jer mogu pogoršati znake i simptome gihta. Pokazano je da se upotrebom anksiolitika i antidepresiva u ovoj grupi pacijenata može očekivati mnogo niži prag za neželjena dejstva lekova u odnosu na opštu populaciju.

Dijagnoza samog pseudohipoparatiroidizma često je odložena zbog nedostatka prepoznavanja sindroma njegovih udruženih aspekata. Prvi put je 2018. godine formiran međunarodni stručni konsenzus koji naglašava glavne dijagnostičke kriterijume pseudohipoparatiroidizma: rezistenciju na PTH, ektopične osifikacije, brahidaktiliju i gojaznost u ranom infantilnom dobu.

Molekularna osnova može biti identifikovana u 80–90% pacijenata sa pseudohipoparatiroidizmom (25) i obuhvata dve novo ili atozomno dominantno nasledene genetske mutacije, kao i sporadične ili epigenetskim mehanizmima indikovane mutacije unutar GNAS, PRKARIA1A, PDE4D i PDE3A gena (25–27). U odsustvu molekularnih analiza, preklapanje biohemijskih i kliničkih aspekata između PHP i srodnih oboljenja izazovno je za dijagnostičku klasifikaciju i razumevanje prirodnog toka različitih subtipova bolesti.

Pseudohipoparatiroidizam tipa 1A, dijagnostikovano kod prikazanog pacijenta, inicijalno je definisan kao rezistencija na multiple hormone, uključujući PTH i TSH, aspekte Albright-ove hereditarne osteodistrofije i smanjenu aktivnost Gs alfa subjediničnice dokazanu *in vitro* esejem (28). Gojaznost se može razviti veoma rano u detinjstvu i prethoditi svim ostalim endokrinološkim manifestacijama. Kognitivna oštećenja prisutna su u visokom varijabilitetu, a oko 30% pacijenata sa PHP tip 1A ima normalan kognitivni razvoj (29). Pseudohipoparatiroidizam tipa 1C definisan je kao prisustvo svih aspekata PHP tipa 1A uz normalnu *in vitro* aktivnost Gs alfa subjediničnice (30). Pseudohipoparatiroidizam tipa 1B definisan je kao izolovana rezistencija na PTH, odsustvo kliničkog ispoljavanja AHO i normalan nivo Gs alfa aktivnosti. Pseudohipoparatiroidizam tipa 2 (PHP2) okarakterisan je povećanom koncentracijom c AMP u odgovoru na egzogeni PTH, ali uz deficit fosfaturičnog odgovora (31).

U pacijenata sa PHP1A, poput opisanog, rezistencija na PTH je najčešće odsutna na rođenju, sa postepenim razvojem kliničkih manifestacija. Prve biohemijske abnormalnosti su povećane koncentracije PTH i fosfata, uz razvoj hipokalcemije. U prisustvu hipokalcemije, urinarna koncentracija kalcijuma je niska, dok je nivo kalcitriola nizak ili u referentnom opsegu (32). Interval između detektovanja rasta PTH i detektovanja hipokalcemije obično iznosi oko 4.5 godina (33). Veoma je važno naglasiti da ekstremni nedostatak vitamina D i hipomagnezemija mogu podražavati rezistenciju na PTH (34). Oboljenja prouzrokovana molekularnim alteracijama unutar GNAS gena ili lokusa mogu se manifestovati i ektopičnim osifikacijama. Ektopična osifikacija nije identična kalcifikaciji i nije zavisna od serumskih nivoa kalcijuma i fosfata. Ektopične osifikacije su manifestacije Gs alfa deficita u mezenhimalnim stem ćelijama, sa *de novo* formiranjem ekstraskeltnih osteoblasta u dermisu ili subkutanom masnom tkivu kao rezultat diferencijacije progenitorskih mezenhimalnih stem ćelija (35). Kod prikazanog pacijenta radiološkom vizuelizacijom uočene su ektopične osifikacije na nivou mekih tkiva prstiju šake. U PHP brahidaktilija je klasifikovana kao brahidaktilija tipa E, definisana različitim nivoom skraćenja metakarpalnih kosti,

sa uglavnom normalnom dužinom falangi, uz često skraćenje i metatarzalnih kostiju. Treća, četvrta i peta metakarpalna kost su najčešće zahvaćene, dok je u prikazanog pacijenta skraćena četvrta metakarpalna kost (36). Ipak, brahidaktilija nije specifična za PHP i može se uočiti i kod pacijenata sa triho-rino-falangealnim sindromom, brahidaktilija-mentalna retardacija sindromom i Turnerovim sindromom. U pacijenata sa PTH tip 1A gotovo uvek je prisutna rezistencija na TSH uz povišene koncentracije TSH (37). Visoke koncentracije kalcitonina često su prisutne u pacijenata sa PHP1A i PHP1B, u odsustvu medularnog karcinoma tiroidee. Hiperkalcitoninemija smatra se markerom hormonske rezistencije u pacijenata sa PHP (38). Klinička relevantnost hiperkalcitoninemije još uvek je nejasna i za sada ne postoje dokazi klinički signifikantne hiperplazije C ćelija ili medularnog karcinoma štitaste žlezde pacijenata sa PHP. Rezistencija na ACTH do sada nije dokumentovana u ovoj grupi pacijenata. Rezistencija na gonadne hormone manje je zastupljena i klinički slabije prezentovana u odnosu na rezistenciju na PTH i TSH. Studije koje su se bavile ovom detektovale su parcijalnu rezistenciju na gonadotropine kod pacijenata sa PHP1A (39).

Iako je rezistencija na PTH biohemijski marker referentni osnov termina oboljenja, veoma mali broj studija opisuje prirodni tok bolesti i terapijske modalitete. Dugotrajna terapija hipokalcemije kao posledice rezistencije na PTH slična je, ali dosta agresivnija u odnosu na primarni hipoparatiroidizam, uz primenu aktivnih oblika vitamina D – kalcitriola ili analoga-alfakalcidola (40). Preporuke prvog konsenzusa savetuju redukovanje nivoa PTH do gornjeg opsega referentnih vrednosti, uz izbegavanje supresije PTH koja može biti udružena sa hiperkalcurijom i renalnim kalcifikacijama. Koncentracije PTH na gornjoj granici referentnog opsega dovoljne su da povećaju reapsorpciju u distalnom renalnom tubulu, tako prevenirajući hiperkalcuriju (41). Pravovremena terapija je veoma važna jer dugotrajne visoke koncentracije PTH imaju izrazito negativan efekat na skeletnu mineralizaciju i zone rasta kosti (42, 43). Hronična hipokalcemija i hiperfosfatemija indukuju intrakranijalnu depoziciju kalcijuma, klinički aspekt poznat kao Fahr-ov sindrom. Poput opisanog pacijenta, kalcifikacije se deponuju dominantno bilateralno u bazalnim ganglijama, kao rezultat povećanja kalcijum-fosfat proizvoda. Ostale ektopične depozicije kalcijuma najčešće se prezentuju perifernim lentikularnih opacifikacijama, kao i u opisanog pacijenta. Kornealna opacifikacija, makularna degeneracija, anizokorija, papiloedem i tortuozni retinalni krvni sudovi takođe su opisani i ovi pacijenti iziskuju redovno oftalmološko praćenje (44, 45). Proces remodelovanja kostiju pod uticajem PTH, koji je nezavisan od dejstva vitamina D, očuvan je u ovih pacijenata, što sugerise povećan rizik za osteoporozu u uslovima hronično visokih koncentracija PTH. Međutim, u pacijenata sa PHP1A gustina kostiju nije ozbiljnije narušena. Dodatne komplikacije rezistencije na PTH manifestuju se dentalnim patološkim procesima, poput poremećaja nicanja zuba, poremećaja korena i zubne pulpe, hidodoncijom i gleđnom hipoplazijom.



## **Zaključak**

Fahrov sindrom opisan je kao kalcifikacija bazalnih ganglija i predstavlja retko nasleđeno ili sporadično neurološko oboljenje sa prevalencijom 1:1000000 (1). Endokrine disfunkcije, a posebno disfunkcije paratiroidnih žlezda, tesno su vezane sa Fahrovim sindromom, uključuju idiopatski hipoparatiroidizam, sekundarni hipoparatiroidizam, pseudohipoparatiroidizam, pseudo-pseudohipoparatiroidizam i hiperparatiroidizam. Pseudo i pseudo-pseudohipoparatiroidizam su definisani fenotipskim spektrom izazvanim mutacijom u RNA. Ispoljavaju se u proseku u uzrastu od 8. do 10. godine, kliničkim manifestacijama veoma sličnim hipoparatiroidizmu osim nešto izraženije intelektualne deklinacije. Termin pseudohipoparatiroidizam (PHP) za podtipove PHP tip IA i PHP tip IC obuhvata oboljenja koja dele biohemijske karakteristike hipoparatiroidizma (hipokalcemija i hiperfosfatemija), a koje su posledice rezistencije ciljnih tkiva na dejstvo paratiroidnog hormona. U nekim slučajevima, poput opisanog, detektuje se rezistencija na TSH i kalcitonin, ali i na gonadotropine i GHRH (growth hormone releasing hormone) koji poseduju receptore vezane za subjedinicu Gs alfa. Pacijenti sa PHP tipa IA i tipa IC pokazuju raznoliku fenotipsku ekspresiju objedinjenu terminom Albright-ova hereditarna osteodistrofija (AHO), koja uključuje prevremeno zatvaranje zona rasta kostiju i kratke kosti, nizak rast i ektopične kalcifikacije. Spektar kliničkog ispoljavanja Fahrovog sindroma je raznorodan i manifestuje se tetanijom, spasticitetom, poremećajem govora, nevoljnim pokretima, mioklonusom, epileptičnim epizodama, zamaranjem, malaksalošću, depresijom, poremećajem ponašanja i kognitivnim disfunkcijama. Rana dijagnoza i terapija su imperativ u cilju minimizovanja funkcionalnih deficita i prevencije posledica hipokalcemije. Prvi internacionalni konsenzus o dijagnozi i terapijskim modalitetima pseudohipoparatiroidizma uspostavljen je 2018. godine i savetuje određivanje serumskih koncentracija kalcijuma, fosfora, PTH i kalcifediola tokom same dijagnostike i pre uvođenja terapije. Monitoring serumskog nivoa kalcijuma treba sprovesti češće u simptomatskim epizodama, tokom akutne faze rasta, tokom akutnih oboljenja, trudnoće ili dojenja. U slučajevima izražene simptomatske hipokalcemije neophodna je trenutna korekcija koncentracije kalcijuma prema vodiču za akutne hipokalcemije (46). U pacijenta sa progresivnim rastom PTH i hiperfosfatemijom indikovana je terapija aktivnim metabolitima vitamina D ili analogima vitamina D, nezavisno od prisustva hipokalcemije. Neophodno je praćenje nivoa kalcijuma, fosfata i PTH na 6 meseci. EHO pregled abdomena sa posebnim osvrtom na bubrege, indikovano je u cilju evaluacije moguće nefrokalcinoze. Oftalmološki pregled je indikovano u cilju rane dijagnoze zamućenja sočiva oka, a CT endokranijuma savetuje se u slučaju prisustva neuroloških manifestacija. Pristup rezistenciji na TSH identičan je kao u slučajevima hipotireoze ili subkliničke hipotireoze. Hiperkalcitoninemija smatra se markerom hormonske rezistencije

u pacijenata sa PHP (38). Klinička relevantnost hiperkalcitoninemije još uvek je nejasna i za sada ne postoje dokazi klinički signifikantne hiperplazije C ćelija ili medularnog karcinoma štitaste žlezde pacijenata sa PHP.

### *Literatura*

1. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16(2): 258–264.
2. Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia: a metabolic and genetic study. *N Engl J Med* 1971. 285(2): 72–77.
3. Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. *Neurology* 1989, 39(3): 381–385.
4. Manyam BV. What is and what is not ‘Fahr’s disease’. *Parkinsonism Relat Disord* 2005. 11(2): 73–80.
5. Yamada N, Hayashi T. Asymptomatic familial basal ganglia calcification with autosomal dominant inheritance: a family report. *No to hattatsu Brain and development* 2000; 32(6): 515–519.
6. 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): 764–772.
7. Dai X, Gao Y, Xu Z, Cui X, Liu J, Li Y, Xu H, Liu M, Wang QK, Liu JY. 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; 153(7): 1305–1310.
8. Volpato CB, De Grandi A, Buffone E, Facheris M, Gebert U, Schifferle G, Schönhuber R, Hicks A, Pramstaller PP. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. *Journal of molecular neuroscience* 2009; 39(3): 346–353.
9. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, de Oliveira JR, Sobrido M-J, Quintáns B, Baquero M. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nature genetics* 2012; 44(3): 254–256.
10. da Silva RJ, Pereira IC, Oliveira JR. Analysis of Gene Expression Pattern and Neuroanatomical Correlates for SLC20A2 (PiT-2) Shows a Molecular Network with Potential Impact in Idiopathic Basal Ganglia Calcification (“Fahr’s Disease”). *J of Molec Neuro: MN* 2013, 50(2): 280–283.
11. Zhang Y, Guo X, Wu A. Association between a novel mutation in SLC20A2 and familial idiopathic basal ganglia calcification. *PloS one* 2013; 8(2): e 57060.
12. König P. Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis. *Biol Psychiatry* 1989, 25(4): 459–468.
13. Malik R, Pandya V, Naik D: Fahr disease-A rare neurodegenerative disorder. *Indian J of Radiology and Imaging* 2004, 14(4):383.

14. Kobari M, Nogawa S, Sugimoto Y, Fukuuchi Y. Familial idiopathic brain calcification with autosomal dominant inheritance. *Neurology* 1997; 48(3): 645–649.
15. Lowenthal A, Bruyn G. Calcification of the striopallidodentate system. *Handb Clin Neurol* 1968; 6: 703–725.
16. Bouras C, Giannakopoulos P, Good P, Hsu A, Hof P, Perl D: A laser microprobe mass analysis of trace elements in brain mineralizations and capillaries in Fahr's disease. *Acta Neuropathol* 1996, 92(4): 351–357.
17. Sobrid SH MJ, Geschwind DH: Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification: Gene-Reviews™ [Internet]. Seattle (WA). University of Washington, Seattle; 2004. Updated 2007 Sep 20.
18. Morishima T, Morita M, Kato T, Hoshino Y, Kimura H. Natural killer cell proliferation and circulating cytokines in patients with bilateral basal ganglia calcification. *European Journal of Neurology: the official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 2002, 9(5): 521–525.
19. Kazis A. Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1985. 71(3): 206–211.
20. Lauterbach EC. *Psychiatric Management in Neurological Disease*. American psychiatric press, 2005.
21. Arias MJ, González MT, Escorial MC, Marañón CA. Intracranial calcifications in the differential diagnosis of epileptic disease]. *Rev Clin Esp* 1991; 189(9): 425.
22. Arranz PM, Ergueta MP, González SE, Marañón CA. Fahr's disease and hypocalcemic syndromes. Presentation of a clinical case. In *Anales de medicina interna*. (Madrid, Spain; 1992; 1992–495).
23. Manyam BV, Bhatt MH, Moore WD, Devleschoward AB, Anderson DR, Calne DB. Bilateral striopallidodentate calcinosis: cerebrospinal fluid, imaging, and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1992; 31(4): 379–384.
24. Abubakar SA, Saidu S. Idiopathic bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): a case report and review of the literature. *Ann Afr Med* 2012; 11(4): 234–237.
24. Chow K, Lu D: Primary hypoparathyroidism with basal ganglia calcification: report of a case. *Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui za zhi* [Journal] *Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui* 1989; 30(2): 129.
25. Elli, F. M. et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia and pseudo- pseudohypoparathyroidism: the growing spectrum of GNAS inactivating mutations. *Hum. Mutat.* 2013; 34: 411–416.
26. Michot, C. et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90: 740–745.
27. Turan, S. & Bastepe, M. GNAS spectrum of disorders. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2015; 13, 146–158.
28. Long, D. N., McGuire, S., Levine, M. A., Weinstein, L. S. & Germain-Lee, E. L. Body mass index differences in pseudo hypoparathyroidism type Ia versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of Galpha(s) in the development of human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92, 1073–1079.

29. Boda, H. et al. A PDE3A mutation in familial hypertension and brachydactyly syndrome. *J. Hum. Genet.* 2016; 61, 701–703.
30. Elli, F. M. et al. Screening of PRKAR1A and PDE4D in a large Italian series of patients clinically diagnosed with Albright hereditary osteodystrophy and/or pseudohypoparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 1215–1224.
31. Drezner, M., Neelon, F. A. & Lebovitz, H. E. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289: 1056–1060.
32. Mantovani, G. Clinical review: pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 3020–3030.
33. Gelfand, I. M., Eugster, E. A. & DiMeglio, L. A. Presentation and clinical progression of pseudo hypoparathyroidism with multi- hormone resistance and Albright hereditary osteodystrophy: a case series. *J. Pediatr.* 2006; 149: 877–880.
34. Shoemaker, A. H. & Bremer, A. A. Two teenage males with hypocalcemia and elevated parathyroid hormone levels. *Pediatr. Ann.* 2012; 41: e1–e5.
35. Pignolo, R. J. et al. Heterozygous inactivation of Gnas in adipose- derived mesenchymal progenitor cells enhances osteoblast differentiation and promotes heterotopic ossification. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 2647–2655.
36. de Sanctis, L. et al. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroidism type Ia patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89, 1650–1655.
37. Germain- Lee, E. L., Groman, J., Crane, J. L., Jan de Beur, S. M. & Levine, M. A. Growth hormone deficiency in pseudo hypoparathyroidism type Ia: another manifestation of multihormone resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88: 4059–4069.
38. Wägar, G., Lehtivuori, J., Salvén, I., Backman, R. & Sivula, A. Pseudo hypoparathyroidism associated with hypercalcitoninaemia. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1980; 93: 43–48.
39. Namnoum, A. B., Merriam, G. R., Moses, A. M. & Levine, M. A. Reproductive dysfunction in women with Albright’s hereditary osteodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 824–829.
40. Bollerslev, J. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173: G1–G20.
41. Linglart, A., Maupetit- Méhouas, S. & Silve, C. GNAS – related loss- of-function disorders and the role of imprinting. *Horm. Res. Pædiatr.* 2013; 79: 119–129.
42. Sbrocchi, A. M. et al. Osteosclerosis in two brothers with autosomal dominant pseudo hypoparathyroidism type Ib: bone histomorphometric analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164, 295–301.
43. Murray, T. M. et al. Pseudo hypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J. Bone Miner. Res.* 1993; 8: 83–91.
44. Grajewski, R. S. et al. Cataract in pseudo hypoparathyroidism. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016; 42: 1094–1096.

45. Maheshwari, R., Rani, R. P., Prasad, R. N., Reddy, K. T. S. & Reddy, A. P. Visual disturbances as a presenting feature of pseudohypoparathyroidism. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17: S219–S220.
46. Bollerslev J, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173: G1–G20.