

CALCIFICAÇÕES ESTRIO-PALIDO-DENTADAS

M. VIANA BAPTISTA, JOSÉ VALE, ORLANDO LEITÃO
Serviço de Neurologia. Hospital Egas Moniz. Lisboa

RESUMO

As calcificações Estrio-pálido-dentadas (CSPD) constituem uma entidade bem definida, caracterizada pela presença de depósitos de cálcio nos gânglios da base, centro semi-oval e núcleos dentados. Esta situação associa-se com frequência a alterações metabólicas várias, das quais se destacam as disfunções paratiroideias. A tradicional designação de síndrome de Fahr deve limitar-se às formas idiopáticas.

Apresenta-se o estudo efectuado em sete doentes com este tipo de calcificações. Salienta-se a presença de hipocalcemia em três casos, dois com pseudohipoparatiroidismo e um com hipoparatiroidismo. Em quatro doentes foi colocado o diagnóstico de síndrome de Fahr. Discutem-se os achados clínicos e laboratoriais, destacando-se as manifestações neurológicas encontradas: epilepsia, demência e síndrome parkinsoniana.

Procura-se distinguir esta situação das pequenas calcificações pallidais rotineiramente encontradas e discutem-se os mecanismos fisiopatológicos, apontados na literatura, para explicar a calcificação dos gânglios da base do cérebro.

SUMMARY

Strio-palido-dentate calcifications: Clinical study of seven patients

Strio-palido-dentate calcifications (SPDC) is a well defined entity, characterized by calcium deposits in the basal ganglia, dentate nuclei and the centrum semiovale. Several metabolic derangements have been associated with this entity, particularly parathyroid disorders. The traditional designation of Fahr's syndrome should be restricted to the idiopathic cases.

The authors report a study of seven patients with SPDC. Hypocalcemia was found in three cases, two with pseudohypoparathyroidism and one with hypoparathyroidism. Fahr's syndrome was diagnosed in four patients. Clinical and laboratory features are presented. Neurological manifestations included epilepsy, dementia and parkinsonism.

Discussion focuses on the distinction of this entity from the small pallidal calcifications and on the pathophysiology of basal ganglia mineralisation, in view of recent reports.

INTRODUÇÃO

As calcificações simétricas dos núcleos da base do cérebro são encontradas em 0,3 a 2% das TAC crânio-encefálicas efectuados no adulto¹⁻³. Dados de autópsia revelam calcificações microscópicas nestas estruturas, em cerca de 80% dos indivíduos com mais de 70 anos⁴. Na grande maioria dos casos trata-se de depósitos de cálcio preferencialmente localizados ao *pallidum*, aos quais não é atribuído significado patológico.

Recebido para publicação: 17 de Junho de 1996

As calcificações estrio-pálido-dentadas (CSPD) são consideradas, após a descrição de Fahr, como uma entidade distinta⁵. Na sua expressão completa caracteriza-se por um padrão de calcificação vascular, envolvendo os gânglios da base, núcleos dentados, centro semi-oval e córtex cerebral. Clínicamente, uma pequena percentagem de casos, apresenta um síndrome neurológico que pode incluir, deterioração mental, sinais extrapiramidais, epilepsia, alterações psiquiátricas e ataxia^{5,6}.

Em termos etiológicos as CSPD podem associar-se a

múltiplas causas, das quais se destacam as alterações do metabolismo fosfo-cálcico⁴⁻⁶. A designação de Síndrome de Fahr deve limitar-se apenas às formas idiopáticas, estando descritos raros casos de transmissão familiar 4-8 (Quadro I).

*Quadro I - Condições mais frequentemente associadas a calcificação dos núcleos da base**

- Hipoparatiroidismo - Primário e pós cirúrgico
- Pseudohipoparatiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Pós anóxia cerebral (inclui intoxicação por monóxido de carbono)
- Infecções do SNC
- Síndrome de Down
- Lúpus eritematoso sistémico
- Citopatia mitocondrial
- Intoxicação pelo chumbo
- Pós-radioterapia
- D. de Fahr - Calcificações cerebrais idiopáticas (inclui formas familiares)

* Modificado de Harrington M. et al (6).

Os autores descrevem sete doentes com calcificações estriopálido-dentadas e discutem os aspectos clínicos e laboratoriais mais relevantes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados sete doentes (5 do sexo masculino e 2 do sexo feminino) com idades compreendidas entre os 17 e os 79 anos (idade média-52 anos), que apresentavam CSPD detectadas por TAC crânio-encefálico. Em 3 doentes, para além das calcificações dos núcleos da base e dos dentados, eram evidentes calcificações bilaterais dos tálamos e da substância branca subcortical (Figuras 1 e 2). Nenhum dos casos apresentava outras



Figura 1 - TAC crânio-encefálico sem contraste, mostrando calcificações extensas nos gânglios da base, tálamos e centros semi-ovais



Figura 2 - TAC crânio-encefálico sem contraste, mostrando calcificações extensas nos núcleos dentados

alterações imagiológicas significativas. Os motivos para a realização da TAC foram variados, o mais frequente dos quais, a existência de crises convulsivas (n=3).

Todos os doentes foram observados por um dos autores. Na anamnese foi sistematicamente investigada a existência de patologia associada, dando particular ênfase às situações potencialmente implicadas nas calcificações dos gânglios da base.

A investigação laboratorial incluiu sempre, o doseamento sérico de cálcio, fósforo, paratormona e provas de função tiroideia. Foi efectuado electroencefalograma em todos os doentes.

RESULTADOS

Os achados clínicos e laboratoriais mais significativos encontram-se resumidos no Quadro II. Dos sete doentes estudados, apenas dois (casos 3 e 5) tinham idade inferior a 50 anos, tendo sido detectada em ambos uma disfunção paratiroideia. O metabolismo do cálcio e fósforo estava alterado em três doentes. O diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo foi estabelecido em dois (casos 3 e 5) e o terceiro apresentava um quadro de hipoparatiroidismo secundário a tireoidectomia (caso 4). Nos casos quatro e cinco a hipocalcémia era sintomática. No caso três eram evidentes alterações esqueléticas características da osteodistrofia de Albright (face redonda, baixa estatura, pescoço curto, braquidactilia e anomalias dentárias)⁹ (Figura 3).

A presença de disfunção neurológica eventualmente relacionável com as calcificações cerebrais foi verificada em quatro doentes. Em três sob a forma de epilepsia (casos 3, 4 e 5), num dos casos associado a deterioração mental e num outro (caso 2) com parkinsonismo e demência.

O electroencefalograma mostrou alterações em dois dos doentes com crises epiléticas (casos 4 e 5). No caso 4, em que coexiste hipotiroidismo, o traçado mostrava uma lentificação global da electrogénese cerebral. No caso 5 eram evidentes alterações paroxísticas focais. Nos restantes doentes não foram encontradas alterações electroencefalográficas significativas.

Quadro II - Caracterização clínica e laboratorial dos doentes estudados

Caso	Idade	Sexo	Motivo TAC	Clínica Neurológica	Clínica Associada	Metabolismo Ca/P			Diagnóstico
						Ca	P	PTH	
1	63	M	Cefaleias	—	Surdez	N	N	N	Síndrome de Fahr
2	54	M	Alterações do comportamento	Demência S. parkinsoniano	—	N	N	N	Síndrome de Fahr
3	32	M	Crise convulsiva	Demência Epilepsia	Osteodistrofia	↓	↑	↑	Pseudohipoparatiroidismo
4	61	F	Crise convulsiva	Epilepsia	Tetania, Cataratas Hipotiroidismo	↓	↑	↓	Hipoparatiroidismo
5	17	M	Crise tónica	Epilepsia	Tetania	↓	↑	↑	Pseudohipoparatiroidismo
6	57	F	Perda de conhecimento	—	Hipertensão arterial	N	N	N	Síndrome de Fahr HTA
7	79	M	Vertigem	—	Arritmia	N	N	N	Síndrome de Fahr BAV completo

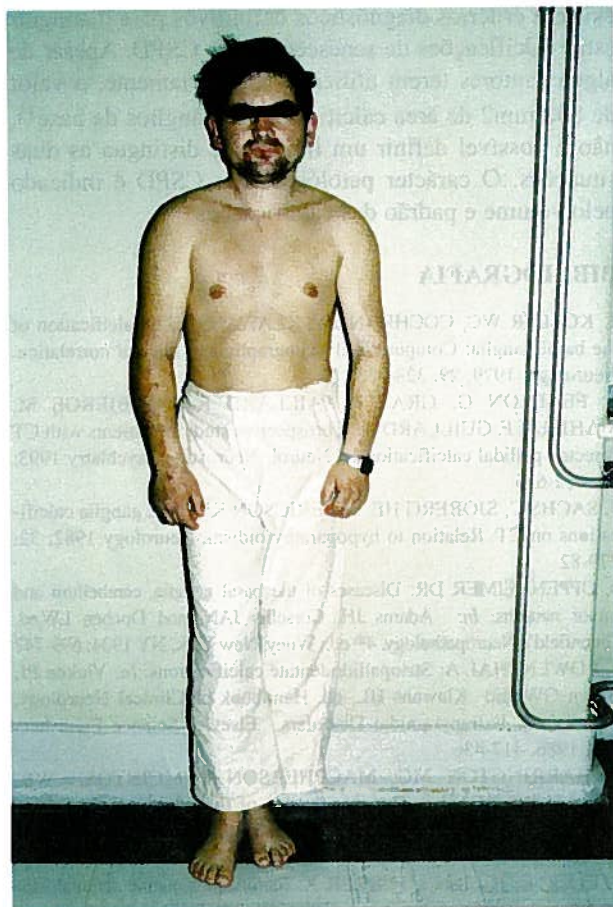


Figura 3 - Osteodistrofia de Albright: face redonda, baixa estatura, pescoço curto e braquidactília

Em nenhum dos doentes a história familiar foi considerada relevante.

DISCUSSÃO

As CSPD são uma entidade rara. Contudo, o facto da sua detecção ser habitualmente acidental, levanta a suspeita de que a sua prevalência possa estar subestimada.

Das múltiplas patologias associadas às calcificações estrio-palido-dentadas, as disfunções paratiroideias são as mais frequentemente encontradas, particularmente o hipoparatiroidismo^{2,3,5}. Dos sete doentes estudados, três apresentavam valores baixos de cálcio sérico; dois por pseudohipoparatiroidismo e o terceiro por hipoparatiroidismo secundário. Estes resultados confirmam a obrigatoriedade do estudo do metabolismo fosfo-cálcico nos doentes com este tipo de calcificações.

As restantes causas assinaladas de calcificação simétrica dos núcleos da base, na maior parte dos casos baseadas em estudos neurorradiológicos, limitam-se habitualmente ao *pallidum* e raras vezes aparecem com padrão mais complexo. Merece uma referência, a infecção pelo vírus VIH, causa mais frequente de calcificação estrio-palido-dentadas na população pediátrica, na qual o depósito de cálcio parece ser também secundário a um distúrbio do balanço fosfo-cálcico^{2,10}.

Foram encontradas manifestações neurológicas imputáveis às calcificações em quatro dos sete doentes. Em relação às crises epiléticas, encontradas em três doentes, regista-se a ocorrência das mesmas apenas nos

casos em que existia hipocalcemia. Esta situação, levanta duas questões: Em primeiro lugar a da possível confusão entre crises epilépticas e manifestações de tetania, que muitas vezes coexistem, como acontecia no caso 5. Em segundo, a da contribuição das alterações metabólicas no desencadear dos fenómenos comiciais. Nos nossos doentes, a par da correcção metabólica foi prescrita medicação antiepiléptica, não permitindo clarificar melhor esta situação. Em termos fisiopatológicos as alterações ao nível da barreira hemato-encefálica e a disfunção do metabolismo celular, induzidas pela hipocalcemia, parecem ser os factores precipitantes das crises em doentes previamente predispostos⁵.

A demência é uma das alterações neurológicas que mais frequentemente se associa às CSPD^{3,5,11}. Neste estudo foram encontrados dois doentes com este quadro, um com o diagnóstico de doença de Fahr e o outro com pseudo-hipoparatiroidismo. Curiosamente, correspondem aos doentes em que as calcificações são mais exuberantes, com envolvimento marcado dos centros semi-ovais (figura 1) sugerindo uma relação entre o grau de calcificação e a deterioração mental. A correcção das eventuais alterações metabólicas associadas, não produz geralmente qualquer melhoria, o que viria a constatar-se no segundo destes casos⁵.

As manifestações extra-piramidais descritas nas CSPD incluem: parkinsonismo, coreia e distonia por vezes com carácter paroxístico^{5,12,13}. Nos nossos casos, apenas um doente apresentava um síndrome parkinsoniano acinético-rígido resistente à L-Dopa. Apesar da maioria dos casos de parkinsonismo em doentes com CSPD, serem associados a hipoparatiroidismo^{1,14}, neste doente não foram detectadas alterações do metabolismo fosfo-cálcico, o que suporta o conceito que o síndrome parkinsoniano está mais relacionado com os depósitos de cálcio estriatais do que com o processo metabólico subjacente. A resistência à L-Dopa é, muito provavelmente, determinada pela destruição dos receptores dopaminérgicos¹.

Exceptuando a demência e tal como noutras descrições^{11,15}, não foi aparente no presente estudo qualquer correlação entre o grau de calcificação e as manifestações neurológicas.

Os mecanismos fisiopatológicos que determinam as calcificações da parede vascular nos núcleos da base do cérebro são mal compreendidos. As alterações do metabolismo fosfo-cálcico, frequentemente evocadas, não explicam a totalidade dos casos. A conhecida sensibilidade do pallidum à anóxia e a descrição de vários casos de calcificação pós intoxicação por monóxido de carbono, levaram Norman e Ulrich¹⁶ a sugerir que o defeito primário seria uma insuficiência vascular. Beall e Jankovic¹⁷, com base no estudo de um doente com CSPD, pseudo-hipoparatiroidismo e porfíria, admitiram que a formação dos depósitos cálcicos possa estar rela-

cionada com uma alteração do transporte do ferro e consequente produção de radicais livres. Num excelente estudo experimental efectuado em macacos (*macaca fascicularis*) com calcificações cerebrais idênticas às humanas é demonstrado que alterações degenerativas microvasculares com espessamento da membrana basal e atrofia das células endoteliais precedem a deposição mineral¹⁸. Até à data nenhuma explicação parece ser satisfatória. Provavelmente vários factores se associam no processo de calcificação.

O motivo pelo qual se verifica uma distribuição particular das calcificações é desconhecido. Contudo, é admissível pensar que a grande actividade metabólica das estruturas envolvidas as torne mais susceptíveis a este tipo de lesão.

Contrariamente às CSPD, microcalcificações pallidais são um achado frequente de autópsia na população idosa. Em termos estruturais, trata-se também de depósitos cálcicos da parede vascular^{5,18}. Esta mineralização, não está contudo associada a doença metabólica e não provoca, por si só, sinais clínicos, sendo habitualmente interpretada como fazendo parte do processo de envelhecimento, tal como as calcificações da epífise ou dos plexos coroideus^{5,18}. Em termos de exames de imagem, não existem critérios diagnósticos definitivos para distinguir estas calcificações de senescência das CSPD. Apesar de alguns autores terem utilizado, arbitrariamente, o valor de 800 mm² de área calcificada nos gânglios da base¹¹, não é possível definir um limiar que distinga as duas situações. O carácter patológico nas CSPD é indicado pelo volume e padrão das calcificações.

BIBLIOGRAFIA

1. KOLLER WC, COCHRAN JW, KLAWANS HL: Calcification of the basal ganglia: Computerized tomography and clinical correlation. *Neurology* 1979; 29: 328-333
2. FENELON G, GRAY P, PAILLARD F, THIEBIERGE M, MAHIEUX F, GUILLARD A: A prospective study of patients with CT detected pallidal calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 622-625
3. SACHS C, SJOBERG HE, and ERICSON K: Basal ganglia calcifications on CT: Relation to hypoparathyroidism. *Neurology* 1982; 32: 779-82
4. OPPENHEIMER DR: Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In: Adams JH, Corsellis JAN, and Duchen LW, ed. *Greenfield's Neuropathology*, 4th ed.; Wiley, New York, NY 1984: 699-747
5. LOWENTHAL A: Striopallidodentate calcifications. In: Vinken PJ, Bruyn GW and Klawans HL, ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 5 (49): Extrapiramidal Disorders. Elsevier Science Publishers B.V., 1986: 417-436
6. HARRINGTON MG, MACPHERSON P, MCINTOSH WB, ALLAM BF, BONE I: The significance of the incidental finding of basal ganglia calcification on computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 1168-1170
7. ELLIE E, JULIEN J, FERRER X: Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. *Neurology* 1989; 39: 381-385
8. CALLENDER JS: Non-progressive familial idiopathic intracranial calcification: a family report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;

59: 432-434

9. POTTS JT, Jr.: Diseases of the parathyroid gland and other hyper-and hypocalcemia disorders. In: Jean D Wilson e col. ed. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition. Vol. 2 (340) McGraw Hill, New York, NY 1991: 1902-1921

10. BELMAN AL, LANTOS G, HOROUPIAN D, NOVICK BE, ULTMANN MH, DICKSON DW, RUBINSTEIN A: AIDS: Calcification of the basal ganglia in infants and children. *Neurology* 1986; 36: 1192-1199

11. AVRAHAMI E, COHN DF, FEIBEL M, TADMOR R: MRI demonstration and CT correlation of the brain in patients with idiopathic intra cerebral calcification. *J. Neurology* 1994; 241:381-384

12. LARSEN TA, DUNN HG, JAN JE, CALNE DB: Dystonia and calcification of the basal ganglia. *Neurology* 1985; 35: 533-537

13. MICHELI F, BARDAL MMF, PARERA IC, GIANNAULA R: Sporadic paroxysmal dystonic choreoathetosis associated with basal ganglia calcifications. *Ann Neurol* 1986; 20: 750

14. TAMBYAH PA, ONG BK, LEE KO: Reversible parkinsonism and assymptomatic Hypocalcemia with basal ganglia calcification from Hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery. *Am J Med* 1993; Vol 94: 444-445

15. SCHULZ PE, WEINER SP, BELMONT JW, FISHMAN MA: Basal ganglia calcifications in a case of biotinidase deficiency. *Neurology* 1988; 38: 1326-1328

16. NORMAN RM and URICH H: The influence of a vascular factor on the distribution of symmetrical cerebral calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 142-147

17. BEAL SS, PATTEN BM, MALLETT L, JANKOVIC J: Abnormal Systemic Metabolism of Iron, Porphyrin, and Calcium in Fahr's Syndrome. *Ann Neurol* 1989; 26: 569-575

18. YANAI T, MASEGI T, UEDA K, MANABE J, TERANISHI M, TAKAOKA M, MATSUNUMA N, FUKUDA K, GOTO N, and FUJIWARA K: Vascular Mineralization in the Monkey Brain. *Vet Pathol* 1994; 31: 546-522