



Sindrom Fahr: Kalsifikasi Intracerebral Patologis

Dewa Gede Putra Angga Pradnyana,¹ Sarita Sharchis²

¹RSUD Palangka Raya, Palangka Raya, ²KSM Neurologi, RSUD Doris Sylvanus, Palangka Raya, Kalimantan Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Fahr adalah kumpulan gejala yang disertai dengan kalsifikasi abnormal simetris dan bilateral pada ganglia basalis, talamus, nukleus dentatus, korteks serebri, serebelum, dan hipokampus. Sindrom Fahr dapat terjadi pada orang dewasa muda hingga paruh baya. Beberapa etiologi adalah kelainan endokrin, infeksi, dan penyakit autoimun. Gejala klinis sangat beragam. Diagnosis berdasarkan kriteria sindrom Fahr. Pemeriksaan pencitraan yang berguna salah satunya adalah *CT scan* kepala. Sampai saat ini belum ada terapi khusus, terapi berfokus pada gejala dan penyakit yang mendasarinya.

Kata Kunci: Ganglia basalis, kalsifikasi intracerebral, sindrom Fahr

ABSTRACT

Fahr's syndrome is a collection of symptoms accompanied by symmetrical and bilateral abnormal calcification in the basal ganglia, thalamus, dentate nucleus, cerebral cortex, cerebellum, and hippocampus. Fahr syndrome can occur in young to middle-aged adults. Some of the most important etiologies are endocrine disorders, infections, and autoimmune diseases. The clinical symptoms are very diverse. Diagnostic criteria are established. One of the routine imaging examinations is a head CT scan. There is no specific therapy for Fahr syndrome, the treatment focuses on the symptoms and the underlying disease. **Dewa Gede Putra Angga Pradnyana, Sarita Sharchis. Fahr Syndrome : Pathologic Intracerebral Calcification.**

Keywords: Basal ganglia, intracerebral calcification, Fahr's syndrome.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit Fahr atau sindrom Fahr merupakan penyakit kalsifikasi idiopatik pada basal ganglia. Penyakit ini langka dengan prevalensi kurang dari 1/1.000.000 orang.¹ Sindrom ini sering ditemukan secara tidak sengaja pada pencitraan neurologi pasien yang tidak bergejala.² Sindrom Fahr pertama kali ditemukan oleh seorang Jerman yang bernama Karl Theodor Fahr pada tahun 1930.

Sindrom Fahr terjadi akibat penumpukan kalsium pada beberapa area di otak yang memiliki peran dalam gerakan, yaitu basal ganglia, talamus, nukleus dentatus, korteks serebri, serebelum, dan hipokampus.³ Kriteria diagnosis sindrom Fahr adalah kalsifikasi simetris bilateral pada area basal ganglia. Sindrom ini dapat memiliki gejala gangguan neurologis seperti gerakan involunter, gangguan neuropsikiatri tanpa riwayat trauma, infeksi, ataupun gangguan metabolik, dan tidak ada riwayat genetik.

ETIOLOGI

Sindrom Fahr dapat disebabkan oleh beberapa penyakit atau gangguan, seperti gangguan endokrin, infeksi, penyakit autoimun, kondisi neurodegeneratif, dan faktor keturunan atau genetik.

Gangguan endokrin yang paling sering adalah gangguan homeostasis kalsium. Gangguan hormon paratiroid merupakan etiologi yang paling umum terjadinya kalsifikasi basal ganglia. Hormon paratiroid berfungsi menjaga kadar kalsium plasma, menyerap kalsium dari tulang, reabsorpsi kalsium dari glomerulus, meningkatkan penyerapan kalsium di usus melalui produksi bentuk aktif vitamin D (*calcitriol*).²

Penyebab gangguan homeostasis kalsium di antaranya hipoparatiroid idiopatik (23,3% kasus), hipoparatiroid sekunder seperti komplikasi pasca-operasi pengangkatan kelenjar tiroid (15,3% kasus), pseudohipoparatiroid, dan hiperparatiroid.^{2,3}

Hipoparatiroid idiopatik adalah kondisi hilangnya atau atrofi kelenjar paratiroid. Pada pasien hipoparatiroid idiopatik, 73,8% menunjukkan kalsifikasi basal ganglia pada *CT scan* yang berhubungan dengan rendahnya rasio kalsium/fosfor dalam tubuh.²

Hipoparatiroid sekunder merupakan risiko komplikasi operasi pengangkatan kelenjar tiroid (tiroidektomi). Pada suatu studi, 25,3% pasien yang menjalani prosedur total tiroidektomi mengalami hipoparatiroid.² Sebuah studi epidemiologi di Amerika Serikat memperkirakan insiden hipoparatiroid yang berhubungan dengan tindakan operasi adalah 38% karena tiroidektomi total, 21% karena paratiroidektomi, 9% karena tiroidektomi parsial, dan 5% karena prosedur operasi lain pada leher.⁴

Gejala terkait hipokalsemia seperti parestesia, kram, spasme otot-otot telapak tangan dan kaki, kejang, dan gangguan EKG seperti interval QT memanjang.^{2,5,6}

Alamat Korespondensi email: dewagedeangga2293@gmail.com



Infeksi otak, *brucellosis*, *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS), toksoplasmosis, serta infeksi intra-uterin dan infeksi perinatal (toksoplasmosis, rubella, *cytomegalovirus*, atau virus herpes simpleks/TORCH) dapat juga menyebabkan kalsifikasi pada otak. *Brucellosis* merupakan penyakit zoonosis yang menginfeksi hewan dan menular ke manusia sebagai inang sekundernya, dapat berkembang menjadi *neurobrucellosis* yang menyerang sistem saraf pusat. Salah satu gejalanya adalah kalsifikasi ganglia basalis, nukleus dentatus, dan *white matter* yang dapat terlihat pada pencitraan.^{2,3,7}

Kalsifikasi pembuluh darah di beberapa organ tubuh merupakan salah satu tanda patologis, termasuk di otak. Pada anak-anak yang terinfeksi HIV di atas usia 10 bulan, ditemukan gambaran kalsifikasi simetris pada area ganglia basalis yang melibatkan putamen dan globus palidus pada 33% kasus.²

Pada 40%-50% pasien *systemic lupus erythematosus* (SLE), dapat ditemukan keterlibatan sistem saraf pusat disebut *neuropsychiatric SLE* (NSLE) yang memiliki gejala sangat beragam. Kalsifikasi otak pada pasien NSLE memiliki predileksi di basal ganglia dan jarang melibatkan *white matter* dan serebelum. Gambaran *CT scan* selalu simetris pada globus palidus, putamen, dan sentrum semi-ovale.^{2,8}

KLINIS

Gejala klinis sindrom Fahr sangat beragam serta berjalan lambat dan progresif; biasanya muncul pada usia dewasa, namun dapat muncul pada usia anak-anak.

Menurut usia, sindrom Fahr dapat dibagi menjadi 3 jenis, yaitu:

1. *Onset* anak usia dini: gejalanya adalah hambatan perkembangan mental anak dan kematian pada usia muda;
2. *Onset* dini: mulai pada usia 30 tahun ke atas. Gejala yang sering adalah gejala psikiatrik.
3. *Onset* lambat: pada usia 50 tahun ke atas. Gejala yang sering adalah demensia progresif dan gangguan gerak.¹

Pada beberapa kasus dewasa, ditemukan penurunan kesadaran yang berhubungan dengan hipotiroid dan hipokalsemia. Terkadang pasien juga menunjukkan gejala

tetani, namun sulit dibedakan dari kejang mioklonik ataupun epilepsi. Pada beberapa studi, didapatkan gejala ekstrapiramidal pada 20%-56% kasus.³ Gejala lain adalah gangguan kognitif, gejala psikotik, perubahan perilaku, gangguan *mood* seperti manik dan depresi, gangguan cemas, serangan panik. Sedangkan gejala neurologis lain adalah nyeri kepala, disartria, tremor, vertigo, dan kelumpuhan.^{1,9}

Pemeriksaan Laboratorium

Pada sindrom Fahr disebabkan hipoparatiroid, pemeriksaan darah dapat menunjang diagnosis. Hasil pemeriksaan darah adalah kadar kalsium serum rendah dan peningkatan fosforus, disertai kadar hormon paratiroid rendah.^{5,6}

Pencitraan

Sampai saat ini *CT scan* merupakan metode pencitraan terbaik untuk diagnosis sindrom Fahr. Gambaran kalsifikasi pada *CT scan* terlihat sebagai gambaran lesi hiperdens.

Karakteristik *CT scan* pada pasien yang dicurigai sindrom Fahr adalah gambaran kalsifikasi intrakranial simetris pada area *white matter*, talamus, basal ganglia, nukleus kaudatus, dan serebelum.^{2,3,6} Seiring dengan tersebarnya alat *CT scan*, makin banyak ditemui sindrom Fahr; namun harus dibedakan dari proses kalsifikasi fisiologis jaringan otak karena faktor usia. Pada kalsifikasi fisiologis karena faktor usia, kalsifikasi biasanya simetris, areanya kecil, tipis, dan terlokalisir di globus palidus. Sindrom Fahr dicurigai jika luas area kalsifikasi lebih dari 800 mm².^{1,2,10}

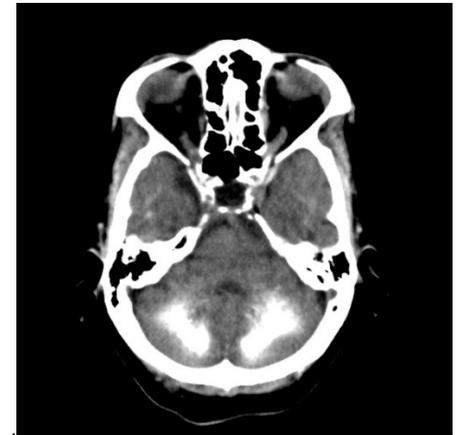
Kriteria Diagnosis

Menurut Jaworski, *et al*,¹ kriteria diagnostik sindrom Fahr sebagai berikut:

1. Pada pencitraan, didapatkan kalsifikasi bilateral pada basal ganglia atau area otak lain
2. Gangguan neurologis dan/atau gejala psikiatrik yang progresif
3. *Onset* pada usia 40-50 tahun
4. Tidak ada kelainan biokimia dan somatik yang menunjukkan penyakit metabolik atau mitokondria
5. Tidak ada penyebab kalsifikasi intrakranial, karena keracunan, infeksi, ataupun trauma
6. Riwayat keluarga dengan sindrom Fahr dan/atau terkonfirmasi secara genetik

Jika kriteria ke-6 dipenuhi, diagnosis dapat

ditegakkan tanpa perlu memenuhi kriteria ke-1 dan ke-2. Namun, bila kriteria ke-6 tidak dapat dikonfirmasi, maka kriteria ke-1 sampai ke-5 harus terpenuhi.¹



Gambar 1. Gambaran *CT scan* polos tanpa kontras menunjukkan kalsifikasi simetris nukleus dentatus serebelum.¹⁰



Gambar 2. Gambaran *CT scan* polos tanpa kontras menunjukkan kalsifikasi bilateral simetris basal ganglia dan *white matter*.¹⁰

Menurut Perugula, *et al*, kriteria diagnosis sindrom Fahr dan penyakit Fahr adalah seperti **Tabel**.

TERAPI

Sampai saat ini belum ada terapi spesifik sindrom Fahr. Terapi simptomatik diiringi terapi penyakit yang mendasarinya. Pada sindrom Fahr akibat kelainan metabolisme kalsium seperti hipoparatiroid, regulasi metabolisme kalsium dapat memberikan perbaikan signifikan;^{1,3} dapat diberikan *calcium gluconate* 10% intravena atau terapi *calcium* dan *calcitriol* oral.



Tabel . Kriteria diagnosis sindrom Fahr dan penyakit Fahr menurut Perugula, *et al.*¹¹

Sindrom Fahr	Penyakit Fahr
<ul style="list-style-type: none"> ■ Onset usia 30-40 tahun ■ Pada pencitraan ditemukan kalsifikasi bilateral intrakranial 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Onset usia 40-60 tahun ■ Bukti kalsifikasi basal ganglia simetris, bilateral, dan progresif ■ Adanya sifat genetik autosomal dominan atau resesif
<p>Dan ditemukan salah satu dari endokrinopati berikut :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hipoparatiroid idiopatik ■ Hipoparatiroid sekunder ■ Pseudohipoparatiroid ■ Pseudopseudohipoparatiroid ■ Hiperparatiroid 	
<p>Atau ditemukan salah satu penyakit penyerta berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Infeksi <i>brucellosis</i> intrauterin ataupun perinatal ■ Neuroferitinopati ■ <i>Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leucoencephalopathy</i> ■ Sindrom <i>Cockayne</i> ■ Sindrom Aicardi-Gouteres ■ Sklerosis tuberosus ■ Miopati mitokondrial ■ <i>Lipoid proteinosis</i> 	

Pada pasien yang tidak bisa menggunakan obat oral, *calcium gluconate* 10% 20 mL diencerkan dalam 100 mL *dextrose* 5%, diberikan bolus selama sepuluh menit lalu dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 50 mL *calcium gluconate* 10% diencerkan dalam 500 mL cairan *dextrose* 5% diberikan selama 12-24 jam sampai pasien bisa diberi obat oral.

Pada pasien yang bisa mengonsumsi obat oral dapat diberikan terapi kombinasi *calcium* dan *calcitriol*: *calcium carbonate* 2-3 gram sehari dibagi dalam 2-3 dosis disertai *calcitriol* 0,25-1 mikrogram per hari.^{6,12,13}

Pasien dengan gejala kejang diberi obat anti-epilepsi. Untuk gejala parkinsonisme

dapat diberikan obat-obatan anti-parkinson, walaupun terkadang respons terapi minimal.¹² Untuk gejala psikiatrik dapat diberikan *mood stabilizer*, misalnya *valproate sodium*, *olanzapine*, *lithium*, atau anti-psikotik seperti *clozapine*, *chlopromazine*, *risperidone*, dan lainnya. Obat-obat antipsikotik harus diberikan dalam pengawasan ketat karena dapat memperparah gejala ekstrapiramidal.⁷

PROGNOSIS

Prognosis sindrom Fahr sangat bervariasi dan sulit diperkirakan. Pada beberapa studi, tidak ditemukan adanya korelasi antara usia *onset*, gejala saat *onset*, ataupun luasnya area kalsifikasi pada otak dengan tingkat keparahan. Pada pasien sindrom Fahr usia muda, kalsifikasi akan bertambah luas seiring dengan bertambahnya usia, seperti yang ditemukan pada pemeriksaan pencitraan lanjutan beberapa kasus konfirmasi.⁹

SIMPULAN

Sindrom Fahr adalah kalsifikasi simetris otak terutama pada area ganglia basalis. Sindrom ini dapat diakibatkan oleh beberapa penyakit lain seperti gangguan endokrin, infeksi, penyakit autoimun, genetik, dan neurodegeneratif. Penyebab paling sering adalah gangguan metabolik kalsium seperti hipoparatiroid primer ataupun sekunder. Gejala klinis sangat beragam, tergantung *onset* dan lokasi kalsifikasi. Sampai saat ini masih belum ada terapi definitif. Terapi simtomatik sesuai gejala. Beberapa studi menyarankan regulasi *calcium*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jaworski K, Styczynka M, Mandacka M, Walecki J, Kosior DA. Fahr syndrome – An important piece of a puzzle in the differential diagnosis of many diseases. *Polish J Radiol.* 2017;82:490-3. DOI: 10.12659/PJR.902024.
2. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): Related conditions and clinical features. *Fondazione Societa Italiana di Neurologia* 2019;40:2251-63. DOI: 10.1007/s10072-019-03998-x.
3. 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. DOI: 10.1186/1750-1172-8-156.
4. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Mineral Res.* 2013;28(12):2570-6. DOI: 10.1002/jbmr.2004.
5. Mendes EM, Meireles-Brandao L, Meira C, Morais N, Ribeiro C, Guerra D. Primary hypoparathyroidism presenting as basal ganglia calcification secondary to extreme hypocalcemia. *Clinics and Practice* 2018;8(1):1007. DOI: 10.4081/cp.2018.1007.
6. Tsai DR, Huang SH, Lin SH. Bilateral striopallidodentate calcinosis secondary to postsurgical hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep.* 2013;13:2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-200591.
7. Ramos EM, Oliveira J, Sobrido MJ, Coppola G. Primary familial brain calcification. *GeneReviewsTM* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023 [cited 2023 Dec 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/>.
8. Bentancur JF, Gomez-Puerta JA, Llano JF, Lopez-Ochoa GA, Ramirez B, Martinez OD. Bilateral striopallidal calcinosis secondary to systemic lupus erythematosus. *Radiology Case Rep.* 2022;17(6):2257-61. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.03.114.



9. Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala SZ. Fahr's syndrome and clinical correlation: A case series and literature review. *Folia Neuropathologica* 2016;54(3):282-94. DOI: 10.5114/fn.2016.62538.
10. Ho M, Sharma R, El-Feky M. Fahr syndrome. Reference article, Radiopaedia.org [Internet]. 2023 [cited Dec 8]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/7289>.
11. Perugula ML, Lippmann S. Differential diagnosis – Fahr's disease or fahr's syndrome? *Innovation in Clin Neurosci*. 2016;13(7-8):45-6.
12. Agarwal R, Lahiri D, Biswas A, Mukhopadhyay J, Maity P, Roy MK. A rare cause of seizures, parkinsonian, and cerebellar signs: Brain calcinosis secondary to thyroidectomy. *North Am J Med Sci*. 2014;6(10):540-2. DOI: 10.4103/1947-2714.143287.
13. Subbiah S, Natarajan V, Bhagadurshah RR. Fahr's disease and hypoparathyroidism – A missing link. *Neurol India*. 2022;70:1154-6. DOI: 10.4103/0028-3886.349669.