

## Maladie de Fahr : un cas familial révélé par une épilepsie

### Fahr's Disease: A Familial Case revealed by Epilepsy

C. Di Roio

Reçu le 12 mai 2017 ; accepté le 8 août 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** La maladie de Fahr ou calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux associe des calcifications cérébrales sans cause identifiée et des signes cliniques variés à type de mouvements anormaux, syndrome psychiatrique, troubles cognitifs, syndrome cérébelleux ou épilepsie. Il existe des formes asymptomatiques. Il peut s'agir de formes sporadiques ou familiales. La transmission est autosomique dominante. Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 32 ans, porteuse d'une maladie de Fahr à forme familiale révélée par une épilepsie.

**Mots clés** Maladie de Fahr · Calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux · Épilepsie

**Abstract** Fahr's disease or idiopathic basal ganglia calcification is characterized by the presence of cerebral calcifications with no etiological cause. Clinical signs can be movement disorders, psychiatric signs, cognitive impairment, cerebellar syndrome or epilepsy. It can be asymptomatic. Sporadic and familial cases are reported. Transmission is autosomal dominant. We report a case of familial Fahr's disease in a young woman revealed by epilepsy.

**Keywords** Fahr's disease · Idiopathic basal ganglia calcification · Epilepsy

### Introduction

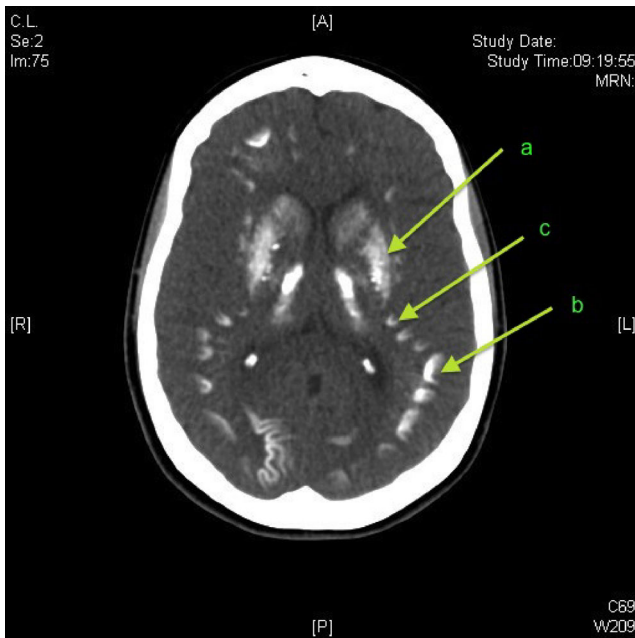
Les calcifications idiopathiques des noyaux centraux ont été décrites la première fois en 1850 [1,2]. Le syndrome de Fahr ou calcifications secondaires est défini radiologiquement par la présence de calcifications striato-pallido-dentelées, non artériosclérotiques, bilatérales et symétriques [3]. C'est une pathologie rare révélée par des manifestations neuropsychia-

triques ou des mouvements anormaux [4]. La forme idiopathique, ou maladie de Fahr, correspond à des formes sporadiques ou familiales à transmission autosomique dominante. Des mutations génétiques ont récemment été mises en évidence [5]. La maladie de Fahr a donc été nommée *primary familial brain calcification* [3]. Sa prévalence est inconnue. Nous rapportons l'observation d'une femme âgée de 32 ans hospitalisée pour crises d'épilepsie et suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne chez qui les bilans morphologique et biologique mettent en évidence une maladie de Fahr familiale.

Une patiente âgée de 32 ans était hospitalisée en réanimation pour suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne dans un contexte de céphalées et de crise convulsive. Ses antécédents personnels étaient une appendicectomie et une infertilité. Elle était issue d'une fratrie de trois enfants nés d'un mariage consanguin. Ses deux parents étaient cousins germains. Son frère aîné présentait un retard psychomoteur associé à une craniosténose. Dans les trois semaines précédant son hospitalisation, la patiente décrivait trois pertes de connaissance brutales, avec chute et coma postcritique. S'étaient associés ensuite des épisodes d'hallucinations visuelles stéréotypées. Le dernier épisode de céphalées avec perte de connaissance évoquant une hémorragie sous-arachnoïdienne avait entraîné une hospitalisation en réanimation. L'examen clinique à l'admission était normal hormis les céphalées. Il n'y avait pas de défaillance d'organe associée. Le scanner cérébral mettait en évidence des dépôts calciques des espaces sous-arachnoïdiens, des noyaux gris centraux, des noyaux dentelés, du ruban cortical des hémisphères cérébraux et le long des espaces de Virchow Robin (Fig. 1). L'IRM cérébrale retrouvait des calcifications extensives bilatérales et symétriques des noyaux gris centraux et du ruban cortical des hémisphères cérébraux. En spectroscopie, il existait un pic de lactate et de choline au niveau du faisceau pyramidal droit. Le bilan initial recherchait les étiologies les plus fréquentes de calcifications cérébrales. Les bilans phosphocalcique, auto-immun, métabolique et la biologie moléculaire (recherche de MERRF et de MELAS) étaient normaux. Le LCR était non inflammatoire (glycorachie 2,6 mmol/L, protéinorachie 0,6 g/L). Le bilan immunologique était négatif (anticorps antinucléaires,

C. Di Roio (✉)

Réanimation neurologique, groupement hospitalier Est,  
59 boulevard Pinel, F-69677 Bron, France  
e-mail : claudio.di-roio@chu-lyon.fr



**Fig. 1** Scanner cérébral mettant en évidence des dépôts calciques des espaces sous-arachnoïdiens, des noyaux gris centraux (a), du ruban cortical des hémisphères cérébraux (b) et le long des espaces de Virchow Robin (c)

anti-ADN, anti-antigènes nucléaires solubles, anticytosplasma). Les sérologies de Lyme et syphilis étaient négatives. La sérologie cysticercose était négative. L'électromyogramme et le fond d'œil étaient normaux. Les radiographies des membres ne retrouvaient pas de calcifications des parties molles. La biopsie musculaire ne montrait pas de lésion spécifique. La recherche d'une mutation génique n'a pas été réalisée. Un traitement par Keppra® était débuté. L'évolution était marquée par la persistance d'hallucinations visuelles, de crises partielles simples et complexes associées à un syndrome dépressif. Après enquête généalogique familiale, la maladie était considérée familiale à transmission autosomale récessive.

## Discussion

Il faut dissocier le syndrome de Fahr, le plus souvent associé à des perturbations du métabolisme phosphocalcique, de la maladie de Fahr, dite idiopathique ou primaire, de cause génétique ou bien sporadique [5]. La prévalence du syndrome de Fahr serait de 0,5 %. Celle de la maladie de Fahr est inconnue. Le diagnostic de maladie de Fahr est porté après élimination des causes connues de calcifications des noyaux gris centraux [4]. Sur le plan histologique, le phosphate de calcium est le principal constituant des dépôts minéraux des noyaux gris centraux. On peut y retrouver aussi des traces d'aluminium, d'arsenic, de zinc, de phos-

phore, de magnésium, de cobalt ou de fer. Ils s'accumulent dans les parois vasculaires des capillaires, artérioles et veinules et dans les espaces périvasculaires [3,6,7]. L'expression clinique de la maladie de Fahr est très hétérogène. Il existe une variabilité inter- et intrafamiliale [5]. L'âge de début est de 40+/-20 ans. Dans 30 % des cas, elle est asymptomatique. Dans 70 % des cas, la symptomatologie comporte des troubles cognitifs, des troubles psychiatriques, des épisodes délirants, des crises d'épilepsie, une dysarthrie, des mouvements anormaux (syndrome akinéto-rigide, dystonie ou mouvements hyperkinétiques [chorée, dyskinesies]) [8,9]. L'atteinte des nerfs crâniens et l'hypertension intracrânienne bénigne sont rares. Des céphalées isolées ont été rapportées. L'âge de début des signes entre 20 et 40 ans a été associé aux manifestations schyzoéphréniformes et catatoniques. Entre 40 et 60 ans, on retrouve plus souvent des syndromes parkinsoniens ou choréoathétosiques [10]. Le scanner cérébral est l'examen radiologique de référence [11]. Il met en évidence des calcifications symétriques des putamen, des pallidums, des noyaux caudés, des noyaux dentelés du cervelet ou des thalamus. La substance blanche de la capsule interne, du cervelet et le bandeau cortical sont plus rarement atteints. Les calcifications s'intensifient avec l'âge. La corrélation entre l'importance des calcifications et la sévérité clinique est supposée mais non prouvée [12]. L'IRM met en évidence des artefacts de susceptibilité magnétique en pondération T2 écho de gradient [13]. La maladie de Fahr se présente sous forme de cas sporadiques ou bien sous forme familiale avec transmission autosomique dominante à pénétrance clinique faible [5]. Récemment, quatre gènes ont été mis en évidence. Le gène SLC20A2 (chromosome 8) code pour PiT2, un co-transporteur de phosphate inorganique et de sodium [14]. La mutation entraîne la perte de la fonction de PiT2 avec accumulation de phosphate inorganique puis de phosphate de calcium dans le milieu extracellulaire cérébral, ou dans les cellules musculaires lisses et les péricytes de la paroi des vaisseaux. La mutation d'un second gène, PDGFRB (chromosome 5) a été mise en évidence [15]. Il code pour le PDGFR  $\beta$  (*platelet derived growth factor receptor  $\beta$* ). Le récepteur à ce facteur de croissance est présent au niveau des cellules vasculaires musculaires lisses et des péricytes. La mutation entraîne une altération de la barrière hémato-encéphalique et la calcification des microvaisseaux encéphaliques. A été découverte ensuite la mutation du gène PDGFB (chromosome 22), codant pour le facteur de croissance PDGFB (*platelet derived growth factor B*) entraîne les mêmes conséquences [16]. Enfin on retrouve une mutation sur un quatrième gène XPR1 (chromosome 1) [17]. Il agit comme exportateur de phosphate inorganique. En résumé, les calcifications cérébrales primaires pourraient donc être le résultat de deux voies physiopathologiques. La première étant une altération du métabolisme phosphocalcique et la seconde une altération de la barrière

hémato-encéphalique. La sévérité de l'expression clinique serait liée à la nature du gène responsable, un âge de début avancé et le sexe masculin [18]. La cause des cas sporadiques reste à découvrir, de même que les facteurs favorisant les signes neurologiques et psychiatriques. Le diagnostic de maladie de Fahr est donc porté après élimination des causes les plus fréquentes de calcifications cérébrales, la recherche d'une mutation de l'ADN mitochondrial leucocytaire et enfin la réalisation d'une biopsie musculaire avec recherche d'une mutation de TREX 1. TREX 1 code pour une polymérase de l'ADN et est impliqué dans le neurolupus. Le diagnostic différentiel de la maladie de Fahr est basé sur la recherche d'un trouble du métabolisme phosphocalcique (hyper- ou hypoparathyroïdie, pseudohypoparathyroïdie), d'une maladie mitochondriale (MELAS, MERRF), d'une maladie de système (lupus érythémateux systémique, sclérodémie systémique), d'une maladie métabolique (leucodystrophie métaganglionnaire, déficits en hexosaminidase A et B, maladie de Krabbe), d'une encéphalite infectieuse ou d'une tumeur calcifiée. La prise en charge thérapeutique de la maladie de Fahr est symptomatique. Un traitement antiépileptique est mis en place si besoin. Les antiparkinsoniens et les psychotropes sont utilisés en cas de syndrome parkinsonien, dépressif ou psychiatrique.

En conclusion, les calcifications intracérébrales bilatérales des noyaux gris centraux au sein d'un syndrome de Fahr ou d'une maladie de Fahr sont une entité rare. Les données clinico-biologiques et radiologiques permettent d'établir le diagnostic étiologique. La forme génétique ou maladie de Fahr sera confirmée par l'enquête génétique. Les signes cliniques polymorphes et aspécifiques pouvant comporter des céphalées ou une épilepsie peuvent conduire à une prise en charge initiale en unité de médecine intensive ou de réanimation.

**Liens d'intérêts :** L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Delacour A, (1850) Ossification des capillaires du cerveau. *Ann Med Psychol* 2: 458-461
2. Fahr T, (1930) Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. *Zentralbl Allg. Pathol Anat* 50: 129-133
3. Manyam BV, (2005) What is and what is not "Fahr's disease". *Parkinsonism Relat Disord* 11: 73-80
4. Nicolas G, Hannequin D, (2013) Calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux (maladie de Fahr). *Prat Neurol FMC* 4: 143-150
5. Nicolas G, Battini JL, Giovannini D, Sitbon M, Hannequin D, (2015) De l'identification des bases moléculaires des calcifications cérébrales primaires aux mécanismes physiopathologiques : de nouvelles étapes. *Rev Neurol* 71: 685-687
6. Duckett S, Galle P, Escourolle R, Poirier J, Hauw JJ, (1977) Presence of zinc, aluminium, magnesium in striatopallidodentate (SPD) calcifications (Fahr's disease): electron probe study. *Acta Neuropathol* 38: 7-10
7. Miklossy J, Mackenzie IR, Dorovini-Zis K, Calne DB, Wszolek ZK, Klegeris A, Mc Geer PL, (2005) Severe vascular disturbance in a case of familial brain calcinosis. *Acta Neuropathol* 109: 643-653
8. Le Ber I, Marie RM, Chabot B, Lalevee C, Defer GL, (2007) Neuropsychological and 18FDG-PET studies in a family with idiopathic basal ganglia calcifications. *J Neurol Sci* 258: 115-122
9. Morgante L, Trimarchi F, Benvenega S, (2002) Fahr's disease. *Lancet* 359: 759
10. Ring HA, Serra-Mestres J, (2002) Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 12-21
11. López-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, Junqué C, Pujol J, Guardia E, Grau JM, (1996) Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification. *Arch Neurol* 53: 251-256
12. Manyam BV, Moore WD, Devleschoward AB, Anderson DR, Calne DB, (1992) Bilateral striopallidodentate calcinosis: cerebrospinal fluid. Imaging and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 31: 379-384
13. Avrahami E, Cohn DF, Feibel M, Tadmor R, (1994) MRI demonstration and CT correlation of the brain in patients with idiopathic intracerebral calcification. *J Neurol* 241: 381-384
14. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, De Oliveira JR, Sobrido MJ, Quintans B, Baquero M, Cui X, Zhang XY, Wang L, Xu H, Wang J, Yao J, Dai X, Liu J, Zhang L, Ma H, Gao Y, Ma X, Feng S, Liu M, Wang QK, Forster IC, Zhang X, Liu JY, (2012) Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 44: 254-256
15. Nicolas G, Pottier C, Maltete D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Legalic S, Rousseau S, Vaschalde Y, Guyant-Marechal L, Augustin J, Martinaud O, Defebvre L, Krystkowiak P, Pariente J, Clanet M, Labauge P, Aygnac X, Lefaucheur R, Le Ber I, Frébourg T, Hannequin D, Campion D, (2013) Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. *Neurology* 80: 181-187
16. Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, García-Murias M, Domingo A, Sears RL, Lemos RR, Ordoñez-Ugalde A, Nicolas G, da Cunha JE, Rushing EJ, Hugelshofer M, Wurmig MC, Kaech A, Reimann R, Lohmann K, Dobričić V, Carracedo A, Petrović I, Miyasaki JM, Abakumova I, Mäe MA, Raschperger E, Zatz M, Zschiedrich K, Klepper J, Spiteri E, Prieto JM, Navas I, Preuss M, Dering C, Janković M, Paucar M, Svenningsson P, Salimnejad K, Khorshid HR, Novaković I, Aguzzi A, Boss A, Le Ber I, Defer G, Hannequin D, Kostić VS, Campion D, Geschwind DH, Coppola G, Betsholtz C, Klein C, Oliveira JR, (2013) Mutations in the gene encoding PDGFRB cause brain calcifications in humans and mice. *Nat Genet* 45: 1077-1082
17. Legati A, Giovannini D, Nicolas G, Lopez-Sanchez U, Quintans B, Oliveira JR, sears RL, Ramos EM, Spiteri E, Sobrido MJ, Carracedo A, Castro-Fernandez C, Cubizolle S, Fogel BL, Goizet C, Jen JC, Kirdlar S, Lang AE, Miedzybrodzka Z, Mitarnun W, Paucar M, Paulson H, Pariente J, Richard AC, Salins NS, Simpson SA, Striano P, Svenningsson P, Tison F, Unni VK, Vannaker O, Wessels MW, Wetchaphanphesat S, Yang M, Boller F, Campion D, Hannequin D, Sitbon M, Geschwind DH, Battini JL, Coppola G, (2015) Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. *Nat Genet* 47: 579-581
18. Nicolas G, Pottier C, Charbonnier C, Guyant-Marechal L, Le Ber I, Pariente J, Labauge P, Aygnac X, Defebvre L, Maltête D, Martinaud O, Lefaucheur R, Guillin O, Wallon D, Chaumette B, Rondepierre P, Derache N, Fromager G, Schaeffer S, Krystkowiak P, Verny C, Jurici S, Sauvée M, Verin M, Leboviev T, Rouaud O, Thauvin-Robinet C, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Frébourg T, Campion D, Hannequin D, (2013) Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain*; 136: 3395-3407