



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMAS DE ESTUDIO DE POSTGRADO UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SINDROME DE FAHR Y SUS MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS: A
PROPÓSITO DE UN CASO.

Trabajo de Investigación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el título de Médico
Especialista en Psiquiatría.

Candidato: Dr. Andrey Rolando Duarte Sequeira

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS
POSGRADO EN PSIQUIATRÍA

TRABAJO DE GRADUACIÓN

El posgrado de Psiquiatría y este Tribunal que lo representa hace constar que el Dr. Andrey Rolando Duarte Sequeira, cédula 1-1164-0512 estudiante de este posgrado ha cumplido con la realización y presentación del Trabajo Final de Graduación: “Síndrome de Fahr y sus manifestaciones neuropsiquiátricas: a propósito de un caso” el cual se da por aprobado.

Se extiende la presente a los siete días del mes de diciembre del año 2018 en la ciudad de San José, Costa Rica.

Dr. Eric Hirsh Rodríguez
Tutor de Tesis

Dra. Carolina Montoya Brenes
Directora de Postgrado en Psiquiatría

Dr. Rolando Ramírez Gutiérrez
Asesor de Tesis

Dra. Melina Castro Leitón
Asesora de Tesis.

Dr. Andrey Rolando Duarte Sequeira
Candidato

Dedicatoria

A mi familia, primordial soporte y apoyo durante este proceso de formación profesional en especial a mi abuela, ejemplo de constancia y amor por el trabajo.

Agradecimientos

Un agradecimiento especial al Dr. Eric Hirsh por el apoyo en la elaboración de mi trabajo final de graduación, además a todos los tutores que han sido guía y líderes en el positivismo del ejercicio en la psiquiatría y en la promulgación de los derechos humanos.

Índice

Dedicatoria	1
Comisión de Posgrado	2
Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Resumen	6
Objetivo	7
Lista de Abreviaturas	8
Introducción	10
Justificación	12
Planteamiento del Problema	14
Objetivo General y Específicos	15
Metodología	16
Antecedentes	17
Antecedentes Nacionales y Locales	18
Resultados	19
1.1 Ficha de identificación	19
1.2 Antecedentes personales Patológicos	19
1.3 Antecedentes Personales No patológicos	19
1.4 Antecedentes Quirúrgicos	19
1.5 Antecedentes Familiares Patológicos	20
1.6 Antecedentes Perinatales y del Desarrollo	20
1.7 Historia Personal	20
1.8 Motivo de Consulta	23
1.9 Evolución en el Internamiento	23
1.10 Seguimiento Post egreso	28
2. Revisión Bibliográfica	30
2.1 Diagnóstico y Definición	30
2.2 Hipocalcemia	37
2.3 Hipoparatiroidismo	42
2.4 Calcificaciones Cerebrales	44
2.5 Estudios de Neuroimagen	48
2.6 Pruebas Neuropsicológicas	56
2.7 Tratamiento y Pronóstico	67
3. Conclusiones	68
4. Bibliografía	70

Resumen

Antecedentes

Ya cerca del año 1850 se describieron calcificaciones vasculares cerca de los ganglios de la base en un paciente que rondaba los cincuenta años de edad que además presentaba un cuadro clínico caracterizado por rigidez, debilidad en extremidades inferiores y temblor; con anterioridad otro autor había descrito un caso similar, pero en un paciente con retardo mental y epilepsia.

Ya para finales de 1930 el neurólogo alemán, Karl Theodor Fahr hace una descripción de un paciente con un cuadro clínico que se caracterizaba con demencia de larga evolución y calcificaciones en áreas del cerebro como en ganglios basales, tálamo, hipocampo, corteza cerebral, núcleo dentado y sustancia blanca, cuyas manifestaciones clínicas son en su mayoría alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas

Desde entonces se han hecho descripciones bibliográficas acerca de calcificaciones cerebrales en lugares estratégicos con presentación de alteraciones neurológicas, sin embargo, la descripción de un reporte de caso en nuestro país es la primera vez.

Objetivo

Identificar el cuadro clínico del paciente que llevó al diagnóstico final como portador de Síndrome de Fahr en el año 2017 en el Hospital México.

Metodología:

Se establece un estudio descriptivo no intervencionista. Se realiza reporte de un caso mediante la revisión del expediente clínico del paciente. Posterior a dicha revisión se hace una búsqueda en base de datos como Psiqui, Pubmed, Medline de artículos bibliográficos, con respecto a la enfermedad de Fahr, calcificaciones cerebrales y su presentación neuropsiquiátrica.

Resultados:

El cuadro clínico descrito en este caso hace una ilustración acerca de una enfermedad médica como tal, asociado a sintomatología neuropsiquiátrica compatible según la descripción clínica a un Síndrome de Fahr ya que hay una causa secundaria evidenciada donde hay una alteración electrolítica calcio-fosfato secundaria a un hipoparatiroidismo.

Conclusiones:

Se presenta un caso de un paciente masculino de 54 años de edad con convulsiones de primera vez además de sintomatología neuropsiquiátrica con neuroimágenes que demuestran calcificaciones bilaterales en ganglios de la base, con alteración en los niveles de fosfatos y calcio secundario a un hipoparatiroidismo documentado en bioquímica sanguínea.

Lista de Abreviaturas

- Servicio de Emergencias Médicas (SEM)
- Resonancia Magnética (RM)
- Tomografía Axial Computarizada (TAC)
- Síndrome de Fahr (SF)
- Enfermedad de Fahr (EF)
- Punción Lumbar (PL)
- Minimental del estado mental (MMSE)
- Dementia Rating Scale (DRS)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Hormona Paratiroidea (PTH)
- Infusión Intravenosa (IV)
- Frontal Assessment Battery (FAB)
- Mini-mental State Examination (MMSE)
- Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (SPECT)
- Hormona Folículo estimulante (FSH)
- Hormona Luteinizante (LH)
- Hormona del crecimiento (GH)
- Manual Diagnóstico de Enfermedades Mentales, 5ta Edición (DSM V)
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
- Transportador de fosfato inorgánico tipo 2 (PiT2)
- Proteína Ligada a la proteína Guanina tipo 1 (GNAS1)
- Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

- Short Blessed Test (SBT)
- Test del Reloj (TdR)
- Prueba Cognitiva Leganés (PCL)
- Test de Fluidez verbal semántica (TVF)
- Deterioro Cognitivo Leve(DCL)
- Functional Activity Questionnaire, (FAQ)
- Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia(IDDD)
- Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Introducción

La enfermedad de Fahr ya tiene una descripción en la literatura médica desde 1930(Saleem et al., 2013) donde se describía un paciente como reporte de caso donde al parecer había depósito de cristales de calcio en áreas importantes del cerebro con alteraciones en el movimiento también incluían zonas tales como tálamo, ganglios de la base, corteza cerebral, cerebelo y en el hipocampo.

Los reportes de esta enfermedad son escasos llevando a la controversia a lo largo de todo este tiempo sobre cual debería ser su nomenclatura correcta, entre los nombres que ha tenido dicha entidad clínica han sido: “Enfermedad de Fahr, Síndrome de Fahr”, además de que dependiendo del lugar donde se ubiquen las calcificaciones cerebrales se ha denominado como “calcificación o calcinosis estriatopalidodentado” hasta “calcificación idiopática de ganglios basales” entre otros(Batla et al., 2017). Lo interesante de este cuadro clínico es que se ha tenido que definir básicamente su nombre de acuerdo a su etiología.

El término donde se habla de Enfermedad de Fahr lo define etiológicamente como causa de origen genético poco frecuente y que tiene que ver con una mutación del locus 14q(IBGC1), autosómica dominante y en un segundo locus ya identificado en el cromosoma 8 y cromosoma 2 (Saleem et al., 2013).

Mientras que cuando se habla de Síndrome de Fahr(SF) engloba un cuadro clínico llamativo con clínica radiológica además se podría también describir en su nomenclatura como una calcinosis secundaria a causas orgánicas ya identificadas como por ejemplo enfermedades endocrinas, autoinmunes, metabólicas entre otras.

Esta enfermedad es poco frecuente en una atención médica regular. Su cuadro clínico se relaciona a una calcinosis cerebral que no es tan usual y tiene una prevalencia de $\leq 1/1.000.000$ (Saleem et al., 2013)

La psiquiatría de enlace en nuestra actualidad nos muestra las correlaciones clínicas médicas de las enfermedades de los pacientes y su asociación con sintomatología psiquiátrica.

Como se describirá en dicho reporte de caso, se entiende que dicha patología o síndrome tiene características clínicas llamativas desde su alteración neurológica así como psiquiátrica, ya que se tiene claro que dependiendo de la afectación de cierta topografía cerebral, así se manifestará su cuadro clínico.

Mediante las pruebas de neuroimagen se puede mencionar que los síntomas neuropsiquiátricos atípicos y las alteraciones cognitivas y/o motoras ayudan establecer diagnósticos diferenciales entre entidades médicas y no médicas, esto con el fin de esclarecer más minuciosamente la etiología clínica de dichos síntomas(Garcia-bellmunt, Sibila, Solanes, Sanchez-reus, & Plaza, 2012).

Al realizar una revisión amplia de dicho tema se expone que el síndrome de Fahr tiene muchas manifestaciones psiquiátricas importantes y que éstas van a depender del área cerebral afectada. Desde el punto de vista cognitivo y afectivo se encuentran alteraciones del humor, hasta psicosis pura sin embargo hay poca literatura al respecto.

En la medicina actual hay muchos recursos para hacer diagnósticos y establecer tratamientos que mejoren la calidad del paciente, de los cuales haremos una mención en este reporte.

Por último, cabe de mencionar que esta entidad clínica se basa con mucha más frecuencia en la alteración metabólica del calcio secundario en muchas ocasiones al hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo y en la deficiencia de vitamina D.

En la mayoría de artículos que se basa esta revisión de caso se observan que dichas causas no tienen una anormalidad de la bioquímica sanguínea de los pacientes por lo que la neuroimagen en su gran mayoría definitiva con la clínica y evolución del paciente(Calili et al., 2016)

Justificación

La psiquiatría juega en la actualidad un papel importante como especialidad médica y con mucha más razón en nuestro país donde las políticas de salud mental se están fortaleciendo y trabajando en la educación y prevención.

Con los avances en los estudios de neuroimagen y mapeo genético una vez más se demuestra que muchas de las enfermedades mentales tienen una correlación clínica desde el punto de vista genético, por lo que ya se han identificado locus de genes donde se expresan dichas enfermedades mentales.

En este caso clínico se hablará más de la enfermedad médica correlacionada con síntomas psiquiátricos, explicando como la genética juega un papel importante específicamente relacionado con calcinosis cerebral y las alteraciones bioquímicas como las fluctuaciones del metabolismo del calcio y su repercusión en diversos sistemas como el cerebral.

La genética molecular es clara y primordial en el avance del estudio de las enfermedades mentales, por supuesto en la actualidad no nos quedamos ahora sólo con apreciaciones o impresiones subjetivas, sino que podemos contar más adelante quizá con marcadores claros para hacer diagnósticos, sin olvidar que la clínica muchas veces es la que impera.

Es importante mencionar la evolución en el tiempo de las manifestaciones psiquiátricas ya que con el seguimiento en el futuro nos aclaran en muchas de las veces los diagnósticos diferenciales que planteamos para luego hacer un diagnóstico médico final.

En este caso la alteración metabólica del calcio y todo lo que conlleva a tener un calcio y un fosfato alterado junto con el apoyo de herramientas diagnósticas como las neuroimágenes, se analiza que la medicina general y sus especialidades deben de trabajar en conjunto y establecer canales de comunicación en la comunidad científica más abiertos y no tan rígidos.

Acá se expone las manifestaciones clínicas médicas del paciente que se describen para hacer un diagnóstico diferencial vasto sin embargo por la localización de la calcinosis del mismo, se empieza a dilucidar manifestaciones neuropsiquiátricas importantes y es donde el psiquiatra pone de manifiesto su labor para hacer un diagnóstico diferencial.

Es necesario exponer que la psiquiatría clásica a evolucionado y como una especialidad más a recobrado un auge importante. Con el advenimiento de la utilización de metales pesados, también de enfermedades genéticas, el aumento de consumo de drogas entre otras, el cerebro puede llegar a tener noxas importantes que hagan que las manifestaciones médicas se expongan pero que la sintomatología neuropsiquiátrica tenga una marcada exposición.

Con dicha revisión se estudia un tema muy interesante donde se aborda desde una vertiente médica, pero la expresión de sintomatología psiquiátrica como es la desorganización conductual y la sintomatología afectiva hace que dicha hipocalcemia tenga un enfoque clínico diferente por dichas manifestaciones. Aún no hay publicaciones científicas médicas en Costa Rica que hagan referencia a este síndrome y si bien es cierto la bibliografía es poca a nivel mundial con respecto a Enfermedad de Fahr, se debe considerar dicho diagnóstico diferencial por el tipo de manifestación neuropsiquiátrica que se presenta en una persona con desorganización mental de inicio abrupto o insidioso.

La modalidad de esta investigación es la presentación de un caso junto con una revisión de la literatura científica médica en este tema haciendo hincapié en la frecuencia, incidencia y prevalencia con respecto a la enfermedad o síndrome de Fahr y la implicación de la misma en conjunto con la sintomatología psiquiátrica. Bajo el tipo de estudio se realizó un consentimiento informado con el paciente protegiendo su identidad.

Planteamiento del Problema

El interés principal de elegir este tema como trabajo final de graduación es poder explicar como una enfermedad médica como la alteración de calcio puede llegar a producir crisis epilépticas de novo en asociación con calcinosis en ciertas estructuras cerebrales, además de la presencia de cambios conductuales y cognitivos importantes inmediatos y posteriores en un paciente evolucionando después a una desorganización mental importante con un deterioro cognitivo menor.

La pregunta que expongo es: ¿Cuáles son las características clínicas que presentó el paciente en el 2017, en el Hospital México que orientó a dar el diagnóstico de Síndrome de Fahr?

De acuerdo a esta revisión, podemos establecer la pregunta PICO:

Población: Aquí se presenta es un reporte de caso de un paciente quien fue diagnosticado con Síndrome de Fahr.

Intervención: Este es un estudio descriptivo, por lo que no hay intervención meramente directa con el paciente después se realiza una revisión bibliográfica en referencia al diagnóstico final del paciente.

Control: como es un estudio de tipo descriptivo no hay comparaciones con otros estudios.

Resultados obtenidos: se presenta en el apartado correspondiente

Objetivos

Objetivo General:

- Identificar las características clínicas médicas del paciente, con las cuales llevaron al diagnóstico de Síndrome de Fahr en el 2017 al paciente del Hospital México.

Objetivos Específicos:

- Conocer las características clínicas del síndrome de Fahr y la descripción de la misma en la literatura internacional médica y que se ilustra también con la descripción clínica del paciente atendido en el 2017 en el Hospital México (HM).
- Comparar la sintomatología clínica médica con la sintomatología neuropsiquiátrica del paciente.
- Revisar la literatura médica con respecto a la calcinosis cerebral y la genética.

Metodología

El siguiente reporte se trata de un estudio descriptivo retrospectivo no intervencionista, cuya estructura cuenta de dos partes:

1. Reporte de caso, previo a consentimiento informado del paciente con una amplia explicación a familiares de que trata el estudio, se hace revisión de expediente clínico, además de consultar fuentes de Equipo tratante del mismo.
2. Búsqueda bibliográfica sistémica acerca de Enfermedad de Fahr/Síndrome de Fahr

Criterios de Búsqueda

Se realizó una búsqueda de artículos relacionados publicados en bases de datos de Medline, Pubmed, Psiqui, con la entrada en búsqueda: Fahr's Syndrome" "Brain Calcification" "Idiopathic Basal Ganglia Calcification", "Síndrome de Fahr", donde se recopilan aproximadamente 34 artículos debido a que la literatura descrita en este síndrome es peculiarmente escasa.

La última búsqueda realizada se elaboró en Setiembre del 2018.

Antecedentes

1. Antecedentes Internacionales

Ya para el año 1930 el patólogo alemán Karl Theodor Fahr describió un caso de calcificaciones cerebrales en los ganglios basales y en la corteza cerebral (Jaworski, Styczynska, Mandecka, Walecki, & Kosior, 2017) sin embargo hubo mucha controversia, con respecto a la nomenclatura de la enfermedad como tal describiéndose una serie de nombres específicos hasta que se llegó a un consenso entre lo que es la enfermedad de Fahr y el síndrome de Fahr.

Dichas revisiones consultadas en su gran mayoría son reportes de caso de diversos pacientes con una clínica similar a la que éste paciente presentó sin embargo, se empezó a investigar el origen de dichas calcinosis cerebrales donde al final se ven implicados ciertos genes expresándose la enfermedad de Fahr como una entidad de origen genético, de transmisión autosómica dominante debido a una alteración del locus IBGC1 del cromosoma 14q48, es una enfermedad rara que presenta síntomas neurodegenerativos y desórdenes psiquiátricos. (Singh & Kanani, 2017) sin embargo en los recientes años se han descubierto una serie de genes implicados en relación a las calcificaciones cerebrales llamados: SCL202A2, PDGFB, PDGFRB y XPR1 (Batla et al., 2017).

Más allá de la enfermedad de Fahr, hay estudios de los cuales se consultó en esta revisión acerca de la genética y la biología molecular de las calcificaciones cerebrales (Schleif, 1993) y como dichos genes ya documentados según estudios tienen una tendencia más a expresar sintomatología depresiva, deterioro cognitivo, desórdenes o alteraciones en el movimiento, ataxia, parkinsonismo entre otras sintomatologías neuropsiquiátricas.

Durante la revisión que engloba el material sobre investigación en relación a la enfermedad o síndrome de Fahr, se hace un hincapié acerca de las calcinosis cerebrales y el amplio estudio genético que se ha realizado. Es importante denotar que el material bibliográfico es escaso en una amplia revisión de este tema por lo que se reporta en muchas de las ocasiones son casos clínicos

Otra de las intervenciones en relación a este tema en específico que se realiza en dicha revisión es un poco acerca de las pruebas neuropsicológicas que se pueden emplear para dar una medición acerca del estado cognitivo del paciente como son por ejemplo el Minimal del estado mental(MMSE), Dementia Rating Scale(DRS), el Test de vocabulario de Boston, el Montreal Cognitive Assessment(MoCA) entre otros(Verbel et al., n.d.) La última revisión en este tema fué en modalidad de estudio descriptivo específicamente una presentación de caso de psicosis por calcificación de los ganglios basales

2. Antecedentes Nacionales y Locales.

En este momento no existen publicaciones ni estudios sobre un caso de Enfermedad de Fahr costarricense en la literatura médica, pero si se ha diagnosticado en el sistema de salud pública.

Resultados.

1. Reporte de Caso.

1.1 Ficha de Identificación:

Masculino de 55 años de edad, costarricense, vive en Tibás separado hace 20 años, tiene 2 hijos (21 y 28 años), católico no practicante especialista en Geografía física y administración de cooperativas, convive con su madre de 82 años, una hermana de 53 años, un sobrino y otro hermano de 43 años. Actualmente desocupado, y en trámites para una pensión por el régimen de Invalidez.

1.2 Antecedentes patológicos personales

Comenta que desde hace 12 años le diagnosticaron Fibromialgia además desde hace 1 año, le diagnosticaron dermatitis seborreica el cual lleva control en Dermatología del Hospital México. Portador de catarata bilateral, hace 4 años.

1.3 Antecedentes Personales no patológicos

Consumo de Cannabis, en una ocasión la “probó” una única vez, en la adolescencia niega otras drogas. Niega alergias a medicamentos.

1.4 Antecedentes Quirúrgicos

En apariencia lo han intervenido quirúrgicamente en la rodilla derecha en 10 ocasiones y en el tobillo cuando tenía cerca de 4 años de edad por accidente de tránsito con secuelas en la marcha.

1.5 Antecedentes Familiares Patológicos

Niega enfermedad mental diagnosticada en la familia. Suicidio en un sobrino materno, hace 5 años por ahorcamiento. Madre y hermana son diabéticas en control médico, padre fallecido con antecedente de Hipertensión arterial.

Niega antecedentes sociales, en la familia.

1.6 Antecedentes perinatales y del desarrollo.

En apariencia nació en el Hospital Clínica Bíblica el paciente es muy concreto al dar su historia perinatal dice que “era muy grande cuando nació” fue por parto vaginal sin complicaciones, es el mayor de los 3 hermanos dice que era un bebe muy “inquieto, llorón, muy “malo”, recibió lactancia materna(no precisa el tiempo) con aparente neurodesarrollo normal sin complicaciones y comenta que no recibió adecuación curricular en el sistema educativo formal.

1.7 Historia Personal

Paciente muy concreto en el relato de su historia dice que es el mayor de 3 hermanos y que el embarazo fue “esperado”, nació vía parto normal sin complicaciones en una Clínica privada de este país. Al parecer “era mas grande de lo usual” el recibe lactancia materna(no precisa, durante cuanto tiempo) dice que lo caracterizaban como un bebe muy “llorón”, “necio”, “quejumbroso”, pero muy “inquieto”, si le gustaba relacionarse con los demás.

En apariencia su neurodesarrollo, fue normal y no hubo alguna complicación importante dice que con ambos padres se llevaba muy bien.

Al nacer, de sus hermanos el era muy “*avispadillo*”, era muy inquieto andaba de “arriba a abajo” en la escuela sobresalía por eso además de que era un “buen estudiante” expresa en su relato, por lo que no requirió algún apoyo adicional en su educación pero decía que en esta época escolar era muy “*pispireto*” “*se caía*” a cada rato y tenían que estarle llamando la

atención porque era muy *“necio y muy alerta”*, no repitió ningún año esto con respecto a la etapa escolar.

Cuando él inicia la adolescencia dice que también le iba muy bien en los estudios sin embargo comenta que era al igual que en la etapa escolar, *“muy necio, inquieto”* dice que se mantuvo tranquilo en la vida *“amorosa”* no repitió ningún año y comenta que le fue muy bien académicamente, era un joven saludable quien al finalizar empezó a estudiar en una universidad estatal en el país y fue entonces cuando conoció a su primera pareja se casó con ella y luego tuvieron 2 hijos.

Comenta que durante su vida matrimonial fue un *“infierno ya que dice fue víctima de abuso físico y verbal por parte de su pareja”* dice que lo *“trataba muy mal”* a pesar de que él tenía un carácter dócil y era un padre proveedor decía que su esposa le gritaba muy a menudo y los hijos fueron testigos de dichas agresiones verbales y hasta físicas por lo que él prefirió irse de la casa y seguir dando apoyo económico a sus hijos.

Dice que como *“había estudiado mucho”* y tenía experiencia en administración le ofrecieron un contrato en Panamá y se fue a vivir un tiempo por ese país, relata que se estaba involucrando en muchas actividades y que hace aproximadamente unos 12 años estando en dicho país empezó con mialgias importantes e ingería analgésicos para aliviar el dolor sin embargo relataba que el dolor no cedía con la medicación que se tomaba y consultó donde un *“neurólogo”* y le diagnosticaron *“fibromialgia”*.

Poco tiempo después empezó a sentirse muy cansado, preocupado y *“triste”* con dificultad para tomar decisiones, ahí mantuvo una relación sentimental con una mujer sin embargo comenta el paciente *“que él no tiene muy buena suerte con las mujeres”* y su pareja parece que terminó siendo *“violenta como su primer esposa”*, por lo que empezó a tener problemas con dicha pareja además empezó a describir en su relato que durante ese tiempo tenía fallas

en su memoria. Lo valoró un “psiquiatra” quien le ofreció “un antidepresivo que lo tomó por 8 meses” sin embargo su mejoría fue paulatina siempre se sentía como “lento, cabizbajo, con desesperanza, con pérdida de apetito además de insomnio global de forma importante y mantenía una poca comunicación con familiares en Costa Rica.

Para el 2015 el problema se empezó a agravar ya que su estado de ánimo empezó a decaer aun más se sentía muy débil y hasta tenía problemas para la marcha, no pudo trabajar en consecuencia perdió su casa y el carro en Panamá por lo que sus familiares se empezaron a preocupar más y le realizan una Tomografía Axial Computarizada(TAC), sin embargo para la revisión no se contó con dicho resultado.

En marzo del 2016 llega a Costa Rica, con el diagnóstico de “Parkinson” luego consultaron con un neurólogo para continuar con medicación pero al parecer dicho médico descartó por clínica que el paciente no tenía enfermedad de Parkinson, dicen familiares que “le recetó algo para mejorar la serotonina” sin embargo a pesar de la medicación brindada tenía problemas para recordar las cosas y tenía una marcha “muy extraña” y mantenía aún las mialgias hubo un momento en el que permaneció mutista selectivo y con pérdida de control en esfínteres.

Sus familiares le dieron mucha atención con respecto su sintomatología y lo asistieron, ya para el 2017 empieza con un deterioro cognitivo importante le realizaron una resonancia magnética(RM), donde se describía una *“leucopatía asociando hiperintensidad de ganglios basales y pulvinares que podrían estar en relación con patología metabólica, a considerar del espectro diagnóstico la posibilidad de intoxicación por monóxido de carbono o metales pesados, lo cual se sugería hacer relación con el contexto clínico además presentó imagen compatible con adenoma hipofisario”*

El paciente después de la realización de la RM empezó con dolor articular importante y con dificultad para la marcha con lo que su familia fue a consultar al servicio de emergencias de

un centro privado, “pensaron que como tenia dolor torácico, estuviese con un cuadro anginoso, se recuperó a las 2 horas y se egresó.

Al día siguiente paciente presenta crisis convulsivas tónico clónicas de novo, por lo que rápidamente consultan en el servicio de emergencias del Hospital México para su atención y se documenta que presentó una hipocalcemia importante

1.8 Motivo de Consulta

Paciente acude al servicio de emergencias del Hospital México por crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas de novo. Se le realizan estudios complementarios donde se evidenció una marcada hipocalcemia, se le realiza reposición aguda con gluconato de calcio y se decide internar para documentar la etiología y dar evolución del cuadro del paciente.

1.9 Evolución durante su internamiento

El usuario al parecer ingresa al Servicio de Emergencias Médicas (SEM) del Hospital México(HM), con historia de crisis convulsivas se aborda cuadro clínico de su status, y se realizan laboratorios de inicio los cuáles reportan función renal normal, glicemia en 131mg/dL, y calcio en 3.4mg/dL (8.6-10.3mg/dL) que representan niveles bajos y un potasio en 3.13mg/dl gases arteriales con acidemia respiratoria y un electrocardiograma(EKG) en ritmo sinusal, dicho paciente se le instala gluconato de calcio 10 ampollas mas solución glucosada al 5% a 50cc/hora y de inmediato se ingresa al servicio de Medicina Interna, paciente tranquilo alerta con una frecuencia cardiaca en 83 lat/min y una presión arterial en 108/70mmHg, clínica de Chvostek positivo, Trousseau negativo, al examen neurológico

llama la atención según la descripción clínica con bradilalia, bradipsiquia, tremor en reposo y disminución de los reflejos osteotendinosos con fuerza muscular normal.

La TAC: *leve atrofia cortico-subcortical periventricular y en ganglios de la base, hay calcificaciones.*

Al paciente se le sigue valorando en ese mes de junio del 2017 en el internamiento sobre la hipocalcemia y se le repone calcio 600 mg cada 6 horas y vitamina D 4 gotas al día, se envía un nuevo control de laboratorios y es por clínica e historia que proponen que el paciente tiene crisis convulsivas de novo con hipocalcemia y calcificaciones en ganglios basales y establecen el diagnóstico de Síndrome de Fahr(SF) se coordina además un ultrasonido de cuello.

Con los nuevos datos de la bioquímica el calcio después de su corrección se encuentra en 5mg/dL y un fosfato en 10.4mg/dL(2.5-5.0 mg/dL) el cual se encuentra muy alto además con serologías por hepatitis y HIV negativos, pruebas de función hepática normales y una hormona paratiroidea(PTH) en menos de 3 y un VDRL no reactivo por lo que se sigue estableciendo y caracterizando a un paciente con hipoparatiroidismo en reposición de niveles de calcio con hiperfosfatemia, paciente en este momento lo reportan clínicamente bradpsíquico, pero estable en sus constantes vitales sigue órdenes y se encuentra tranquilo, el ultrasonido de cuello que se le realizó lo reportan como: *“glándula tiroides sin alteraciones, pero no se observan glándulas paratiroides”* se continúa la reposición de calcio de forma oral.

Ya para el 25 de junio paciente aún bradipsíquico, hidratado, tranquilo se empieza a reducir la infusión de calcio intravenosa (IV) y se aumenta la dosis de la vía oral a 900mg cada 8 horas y se dejan laboratorios control el calcio corregido se encuentra en 8mg/dL.

Paciente con 10 días de estancia hospitalaria sin convulsiones y un TAC sin datos de hemorragia, ya que se le realizó un control debido a que durante el baño el paciente sufre una precipitación sobre su altura y presenta una lesión punzante en cuero cabelludo la cual requirió ser suturada. Sin embargo a los días se pensó en un manejo ambulatorio lo que sucede es que el paciente aquejaba debilidad muscular y su calcio corregido empieza a bajar y se reporta en 7.6mg/dL, se aumenta la dosis de calcio a 1200mg cada 8 horas además de un quelante de fósforo(Pepsamar) 1 onza cada 6 horas clínicamente con una mejoría en la bradipsiquia además con un habla más fluida fue valorado por neurología donde lo reportan clínicamente según el expediente clínico con un examen neurológico normal y una buena marcha con fuerza muscular 5/5.

Ya para su estancia de 19 días, se le readecua la dosis de calcio a 1800mg en la mañana, 1800mg al medio día y 1200mg en la noche, al día siguiente con un calcio en 8.9mg/dL resto de electrolitos normales sin embargo a los médicos tratantes le llama la atención el comportamiento que tiene en su unidad con el resto de los pacientes y lo denotan muy expansivo, hostil y seductor con el personal por lo que solicitan una valoración por Psiquiatría antes de su egreso.

En su primera valoración por psiquiatría lo encuentran orientado, despierto manteniendo la atención discretamente verborreico, con aumento de la actividad psicomotriz, con lenguaje comprensible en su memoria registra 3/3 palabras, reportan una memoria de trabajo alterada, su afecto es expansivo placentero además su pensamiento es coherente sin ideación suicida, no ideación homicida y sin alteraciones sensorio-perceptivas; no se prescribió medicación sino que se observará y más adelante se ampliaría historia con familiares.

En una intervención con psiquiatra tratante lo describen muy verborreico, paraprosexico, con aumento de la actividad psicomotriz y muy grandioso donde dice que *“tiene una línea de*

crédito de 90 mil dólares que ya tiene un apartamento alquilado y que va hacer el vicealcalde de David, en Panamá”, lo describen con juicio debilitado por lo que se inicia regulador del estado de ánimo con valproato 250 mg en la mañana y 500 mg en la noche además de fenitoína 100mg en la noche días posteriores se valora nuevamente su calcio el cual va en aumento y se encuentra en 7.8mg/dL y un Fósforo 5mg/dl(en rangos normales)

Hay una tercera intervención por Psiquiatría acá el paciente quejumbroso por dolor; se le aplica un FAB(Frontal Assessment Battery) con un resultado de 10 puntos(indica disfunción prefrontal) y un Examen Breve de Folstein del Estado Mental(MMSE) 23/20 puntos.

En la descripción en dicha intervención según el expediente clínico se valora el lenguaje espontáneo y la función frontal sin embargo el paciente presenta mialgias importantes por lo que el paciente no se encuentra para colaborar.

Si se detecta alteración en la fluencias fonológicas y en la abstracción. Paciente ha estado tomando la medicación sin ningún problema en su estadía hospitalaria además el examen mental descrito en dicha intervención lo reportan con un buen autocuidado, en su cama con tono de voz alto, con un habla normal orientado en persona, tiempo y espacio, lenguaje fluente comprende nomina y repite su afecto es expansivo con un pensamiento congruente, y disgregado, sin ideación suicida, no ideación homicida, se mantiene con la misma medicación.

Al día siguiente se pide una interconsulta con la especialidad de Endocrinología debido a que el paciente en su resonancia magnética presenta un adenoma de hipófisis la opinión de estos especialistas es que están ante un caso de hipoparatiroidismo de probable etiología autoinmune lo que solicitan es un ajuste de la medicación con calcio y suplementación con vitamina D, con respecto al macroadenoma de hipófisis impresiona ser no funcionante, sin embargo sugieren realizar estudios complementarios se inicia con alfacalcidol(Etalpha), se

solicitan laboratorios control para determinar la funcionabilidad del macroadenoma, sin embargo al valorar sus resultados el cortisol se encuentran en rangos normales la FSH(Hormona Folículo estimulante) discretamente elevada mientras que la LH(Hormona Luteinizante), prolactina y testosterona están en rangos normales sin embargo el paciente ha cursado intranquilo por la muerte de un usuario que se encontraba internado en el cubículo donde esta su unidad; se ajusta la dosis del hidróxido de aluminio(Pepsamar) y psiquiatría lo valora y reporta que ha estado triste e intranquilo por estar observando la “agonía” de un paciente, acá lo describen verborreico, expansivo, con pensamiento incoherente, disgregado, con delirios de grandeza diciendo que se “ira a Europa por empleo” y lo describen con juicio psicótico.

A sus 28 días de internamiento se coordina una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) solicitado por psiquiatría, mientras los niveles de calcio se encuentran en 7,2mg/dL, fósforo 7.1 mg/dL sin embargo el paciente continua en su unidad hospitalaria inquieto con tendencia a la expansividad por lo que se valora por psiquiatría. En dicho momento al corte está irritable con delirios de daño en su contra, mencionando que *“el gobierno panameño lo persigue porque el tiene una información vital de operación”* con actitud seductora aun psicótico se suspende el uso de diazepam que se había prescrito y se inicia con risperidona 1mg en la mañana y 2mg en la noche y se readecúa el valproato de 500mg en la mañana y 750mg en la noche, vigilando como recomendación acerca de secundarismos medicamentosos como el extrapiramidalismo.

Después de 36 días de estancia hospitalaria y de haberse realizado el SPECT y de ajustarse en múltiples ocasiones la medicación por una hipocalcemia de difícil manejo y mas tranquilo, se decide por el equipo tratante dar el egreso y mantener sus citas control de forma ambulatoria de igual manera se dejó seguimiento control con Psiquiatría, con respecto al

macroadenoma se observó que era no funcionante y fue como hallazgo incidental egresa con sus dosis de calcio, vitamina D en gotas, y con ácido valproico 500mg en la mañana y 750mg en la noche y con risperidona 1 mg en la noche, su último calcio antes de egresar fue de 7,8mg/dL(8.6-10.3mg/dL)

El resultado del SPECT realizado lo que indica es que hay *“hallazgos gamagráficos de deterioro cognitivo leve-moderado de predominio temporal bilateral y cambios por trastorno afectivo a correlacionar con la clínica, los hallazgos sugieren alteraciones en zonas del humor con probables afecciones en zonas del olfato y orientación, así como compromisos en zonas de la memoria y comprensión simbólica”*

Una semana después tuvo cita con psiquiatría en la Consulta Externa.

1.10 Seguimiento Post Egreso

Durante su internamiento no volvió a presentar crisis convulsivas, se egresa con diagnóstico de Síndrome de Fahr incluyendo a este diagnóstico como Trastorno Afectivo Bipolar secundario y síndrome prefrontal, además de hipocalcemia importante con crisis convulsivas secundarias a dicho cuadro, paciente viene acompañado por un amigo y al parecer ha estado más tranquilo con buen control del sueño y buen estado anímico, el examen mental al corte se describe con tono de voz y habla normal aun verborreico sin delirios, se mantuvo el mismo tratamiento de egreso, con cita un mes después.

Un mes después comentó que había tenido dificultades para conciliar el sueño, pero cursó con un buen estado de ánimo. No ha vuelto a convulsionar desde su ingreso y el calcio se encontraba dentro de rangos óptimos, lo que llamaba la atención en su examen mental era su hipoprosexia con una memoria de trabajo alterada y con discalculia, en su memoria registraba

5/5 palabras y evocaba 2/5 espontáneamente, su afecto era expansivo con un pensamiento incoherente, disgregado, se realizó ajuste de medicación y se aumentó dosis de valproato, además con cita en un mes.

En dicha cita se hace un aumento de dosis de risperidona a 3mg en la noche y a lo largo de los 2 próximos meses que el paciente va a sus citas control aqueja cansancio importante además de rigidez y tremor en sus manos por lo que se hace una disminución paulatina de antipsicótico y se prescribe tratamiento que el adquirirá con mirtazapina $\frac{1}{4}$ tableta en la noche, sus electrolitos control han estado en rangos normales.

Dos meses después el paciente comenta que no ha sentido mejoría con mirtazapina, por lo cual se suspende y mejora el insomnio manifiesta además discreta mejoría en su estado de ánimo y refirió “menos cansancio por lo que se realizó suspensión escalonada de valproato y se mantenía con risperidona 2mg en la noche. Al mes consulta y refiere tremor distal importante y alteraciones en la marcha por lo que ahora se readecúa tratamiento con risperidona 1mg en la noche. Desde el punto de vista médico el paciente ha cursado con un buen control de sus electrolitos a lo largo de sus citas en consulta externa con una radiografía de tórax con cardiomegalia Grado II, EKG en ritmo sinusal sin trastornos en la conducción cardiaca, paciente refiere disnea importante, además de insomnio y trastornos de la memoria

2. Revisión Bibliográfica

2.1 Diagnóstico y Definición

Lo interesante de este caso clínico que se expone es la relación de la sintomatología médica y su evolución, con manifestaciones neuropsiquiátricas. Se puede decir que una de las causas que hicieron consultar al paciente en un inicio fue su sintomatología general reportada como cansancio, dificultad para concentrarse además de alteraciones en la marcha en consecuencia también sus crisis convulsivas de novo, lo que ameritó estudios y se halló una hipocalcemia importante. Se podría hablar solo de la enfermedad o síndrome de Fahr pero se hará un hincapié importante sobre las calcificaciones cerebrales y la genética que viene muy de la mano.

Con respecto a la nomenclatura en relación al fenómeno de calcificaciones cerebrales las convulsiones y alteraciones en el movimiento se ha discutido mucho en la literatura médica. Si bien es cierto en la actualidad las descripciones de enfermedad o síndrome de Fahr son escasas se analiza que hay algo mas allá que un complejo sindrómico con lo que se podría establecer una relación entre las calcificaciones cerebrales estratégicas y la genética molecular.

Ya mas o menos para el año 1930 el patólogo alemán Karl Theodor Fahr había descrito un caso de calcificaciones en ganglios basales en un sujeto que presentó alteraciones neurológicas y sintomatología psiquiátrica(Jaworski et al., 2017). Sin embargo hay que hacer la diferencia en los dos tipos de presentaciones clínicas.

La Enfermedad de Fahr presenta su etiología como de origen genético, es poco frecuente y tiene que ver con una mutación del Locus 14q(IBGC1) autosómica dominante y en un segundo locus ya identificado en el cromosoma 8 y cromosoma 2 (Saleem et al., 2013) mientras que el Síndrome de Fahr engloba un cuadro clínico llamativo con clínica

radiológica, se podría también describir en su nomenclatura como una calcinosis secundaria a causas orgánicas ya identificadas como por ejemplo enfermedades endocrinas, autoinmunes, metabólicas entre otras.

En este caso según la caracterización clínica se está ante la presencia de un Síndrome de Fahr ya que se tiene clínica neurológica de crisis convulsivas de novo, calcificaciones bilaterales en ganglios basales además de una hipocalcemia marcada con alteraciones en los niveles de fosfato y de PTH(Hormona de Paratiroidea).

Es un síndrome raro y poco frecuente que es de inicio insidioso, lento y de un curso progresivo que se presenta en la edad adulta entre la tercera y cuarta década de la vida sin embargo también se puede presentar en etapa infantil.

Afecta a ambos sexos, su prevalencia esta poco clara sin embargo la literatura sugiere que el hallazgo es incidental detectando las calcificaciones por TAC en un 1.2% (Singh & Kanani, 2017)

Ya teniendo claro entre lo que es una enfermedad de Fahr y un síndrome de Fahr se puede decir que las calcificaciones cerebrales deben de tener una distribución en zonas específicas como por ejemplo el globo pálido, núcleo dentado del cerebro, putamen, núcleo caudado, tálamo y sustancia blanca subcortical hemisférica(Cassiani-Miranda, Herazo-Bustos, Cabrera-González, Cadena-Ramos, & Barrios-Ayola, 2015), en este caso las calcificaciones en su mayoría se encontraban ubicadas en ganglios de la base en consecuencia hay una amplia gama de sintomatología neurológica asociada como alteraciones en el movimiento, básicamente casi el 50% de los pacientes en ocasiones presentan un parkinsonismo(Calabrò, Spadaro, Marra, & Bramanti, 2014), como en un inicio fue reportado por el paciente y que en apariencia se le diagnosticó.

Consecuentemente hay reportes además de distonía(8%), atetosis(5%), y discinesia orofacial (3%), y además estos pacientes cerca del 40% presentan en sus inicios sintomatología mental caracterizada por trastornos psiquiátricos como alteraciones del espectro del estado del ánimo(Cassiani-Miranda et al., 2015) sin olvidar el deterioro cognitivo que es progresivo. Se podría decir que los síntomas neuropsiquiátricos suelen ser la manifestación más frecuente(Verbel et al., n.d.). Los síntomas típicos que se pueden encontrar son; psicosis similar a la esquizofrenia (schizophrenia-like psicosis), alucinaciones, manía, ansiedad, depresión, además de cambios importantes en la personalidad sin embargo hay literatura que clasifica 3 formas de presentación clínica de acuerdo a la edad del paciente:

1. Inicio de la primera infancia: cuyo cuadro es caracterizado por la inhibición del desarrollo mental sin embargo, es de muy alta mortalidad.
2. Inicio temprano (aproximadamente a la edad de 30 años) su cuadro se caracteriza por síntomas psiquiátricos por ejemplo con un cuadro psicótico polimorfo.
3. Inicio tardío (aproximadamente a la edad de 50 años) cuadro caracterizado por síndrome demencial progresivo asociado trastornos del movimiento como la distonía, ataxia, corea o síndromes extrapiramidales(Jaworski et al., 2017)

Sobre la presentación clínica en las manifestaciones psiquiátricas en el síndrome de Fahr (SF) lo que se describe son trastornos del humor como son la depresión o cuadros inespecíficos de manía por lo que se recomienda tomar una buena historia clínica para observar en el tiempo el comportamiento de la enfermedad. La psicosis en el SF se ha reportado que es más común en edades entre los 20 y 40 años sin embargo hilando muy fino se podría mencionar que hay dos patrones de presentación de psicosis en este síndrome, una de inicio más temprano con alteración del pensamiento cerca de los 30 años y otra con importante cuadro

psicótico con alteraciones cognitivas en lo que se refiere a memoria cerca de los 50 y 60 años(Ghormode, Maheshwari, Kate, & Grover, 2011).

Cuando se habla de la etiología del síndrome de Fahr se tiene que tener en claro que hay una presentación clínica mediante imágenes radiológicas que demuestren calcinosis en estructuras cerebrales y un origen que expliquen las mismas. Los trastornos endocrinológicos como por ejemplo alteraciones en las glándulas paratiroides son las que generalmente son analizadas en la literatura médica en relación a este síndrome como son el hipoparatiroidismo en sus diferentes presentaciones: hipoparatiroidismo idiopático(condición poco común), hipoparatiroidismo secundario(post tiroidectomía) pseudoparatiroidismo(resistencia a la hormona paratiroides), pseudo-pseudohipoparatiroidismo y el hiperparatiroidismo.

En un estudio donde se revisó literatura con respecto al SF se encontró que el síndrome de Fahr ocurrió en 20 (21.5%) de 93 pacientes con hipoparatiroidismo idiopático y 26 (42.6%) de 61 pacientes con pseudohipoparatiroidismo.(Saleem et al., 2013).

Otra enfermedad relacionada a alteraciones endocrinas es el síndrome Kenny Caffey tipo 1 ésta enfermedad es hereditaria y es extremadamente rara, tiene 2 presentaciones cuya etiología es genética. La presentación tipo 1 y tipo 2 tiene que ver en relación con que si es autosómica dominante y/o autosómica recesiva. Esta enfermedad se caracteriza por un retraso en el crecimiento, engrosamiento cortical de los huesos largos, anomalías oculares e hipocalcemia y se han asociado a alteraciones del cromosoma 1q42-q43(Elayne & Santana, 2017), alteraciones de la vitamina D y miopatía mitocondrial.

Otras etiologías relacionadas con el síndrome de Fahr son las condiciones neurodegenerativas como las enfermedades infecciosas(intrauterinas o infecciones perinatales), o síndromes hereditarios.

En este caso se cuenta con elementos en la bioquímica sanguínea en relación con los electrolitos donde el paciente incidentalmente se le evidencia una hipocalcemia con una hiperfosfatemia, más adelante se hará referencia a la hipocalcemia como entidad clínica.

Con respecto a la presentación clínica del Síndrome de Fahr se ha descrito que es de inicio insidioso y su curso es progresivo y si hay historia de alteración del metabolismo fosfocálcico(hipoparatiroidismo), con calcificaciones cerebrales orientan al diagnóstico.

Realizando un análisis exhaustivo en el caso clínico se documentó una hipocalcemia marcada con hiperfosfatemia que requirió en su tratamiento quelantes del mismo para hacer una reducción de fosfatos.

Asociado a convulsiones y a las alteraciones cognitivas pudo haber incidido la hipocalcemia que se documentó en el internamiento del mismo, sin embargo las alteraciones endocrinas juegan un papel importante.

Por ejemplo, se ha descrito un informe de paciente que tenía un síndrome de Fahr que sufría convulsiones además de alteraciones en su estado de ánimo y en su autopsia reveló una paratiroiditis autoinmunitaria como causa del hipoparatiroidismo de larga evolución(Cassiani-Miranda et al., 2015).

Con respecto a la presentación clínica muchos autores mencionan que en la mayoría de los casos hay alteraciones motoras que son las más frecuentes y que en la gran mayoría o en mas de la mitad de los casos presentados se encuentran. En segundo lugar se observan las alteraciones cognitivas seguidas después de alteraciones en el lenguaje y alteraciones en el estado de ánimo, que en este caso se hace referencia a un cuadro similar a los criterios diagnósticos por el DSM V(Manual diagnóstico de Enfermedades Mentales, 5ta Edición) de un episodio depresivo, sin embargo estamos ante una enfermedad médica que puede ser la causa de este cuadro afectivo.

Sin embargo, la sintomatología se explica por el grado de afectación en zonas cerebrales. donde hay una calcificación cerebral (ganglios basales, globo pálido, etc), y es aquí donde hay que hacer un diagnóstico diferencial, entre los síntomas psiquiátricos atípicos y las alteraciones cognitivas mediante la guía de las neuroimágenes. Si hay alteraciones anatómicas, y/o vasculares cerebrales el diagnóstico diferencial podría incluir enfermedades tales como Alzheimer, Enfermedad de Parkinson o alguna alteración vascular cerebral. Mientras si la detección de las calcificaciones cerebrales son en los ganglios basales como en este caso, se mide los niveles de calcio, fósforo y hormona paratiroidea, ahora bien si las calcificaciones cerebrales se encuentran en la región del núcleo dentado el diagnóstico diferencial podría incluir Lupus Eritematoso Sistémico(LES), neurofibromatosis, intoxicación por plomo, entre otras.

En el proceso de la revisión de este caso, hay un tema muy interesante que es la identificación de las calcificaciones intracerebrales y como la genética juega un papel importante en el desarrollo de las mismas.

Se ha estudiado que la región del cerebro donde hay acúmulo de depósitos de sustancias(calcificaciones) son en los ganglios basales(Elayne & Santana, 2017), estos acúmulos de sustancias como son el calcio, fósforo, magnesio, entre otros hacen que haya una dificultad en la perfusión cerebral de dicha zona en consecuencia hay una respuesta inflamatoria local donde hay una alteración en los astrocitos cerebrales con más respuesta inflamatoria(acúmulo mayor de mucopolisacáridos, contribuyendo a una calcificación y aumentado más el deterioro. Más adelante se hará un breve desarrollo en el tema de las calcificaciones cerebrales y como influyen en los síntomas neurológicos y psiquiátricos.

Por lo tanto hay diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad de Fahr quizá de forma asintomática como un hallazgo casual hasta alteraciones en el metabolismo

fosfocálcico asociado a deterioro cognitivo; demencia, delirium, confusión, síntomas psicóticos, catatonía, alteraciones del ánimo como la depresión y la manía o hipomanía, ansiedad, ataques de pánico, irritabilidad, agresividad, alteraciones de la personalidad, y sintomatología neurológica como cefaleas importantes, crisis convulsivas, ataxia, alteraciones en la marcha, tremor, disartria, entre otras

Los trastornos endocrinos especialmente los que tiene que ver con la glándula paratiroides, son frecuentemente asociados al Síndrome de Fahr. El hipoparatiroidismo es un desorden poco común caracterizado por presentar los pacientes niveles bajos de calcio y niveles altos de fosfato con deficiencia de la producción de la Parathormona(PTH)(Clarke et al., 2016) en este caso particular el paciente después de varios días y semanas de presentar sintomatología de tipo neurológico como alteraciones de la marcha y alteraciones en el habla ingresa al servicio de emergencias con status convulsivo el cual se tuvo que manejar en sala de shock posterior a la estabilización del mismo se le realiza bioquímica sanguínea, encontrándose una alteración en los electrolitos donde los niveles de calcio se encontraban por debajo del rango usual.

De ahí la sospecha que su cuadro convulsivo podía tener etiología metabólica sin olvidar el otro examen de gabinete que es el TAC, donde incidentalmente se detecta calcificaciones intracerebrales importantes ubicadas topográficamente en ganglios basales en su mayoría. Cabe mencionar que durante este internamiento este paciente presentó importante alteración del calcio donde a pesar de su reposición el paciente duró varias semanas con hipocalcemia, sin embargo se estuvo realizando estudios para observar cual era la etiología de esta alteración metabólica.

2.2 Hipocalcemia.

Para entender un poco acerca de la importancia que tiene el calcio es necesario hablar de este mineral que juega un papel importante en esta revisión. El calcio plasmático en nuestro cuerpo representa cerca del 0.03% del calcio total de todo el organismo, además esta claro que cerca del 40 al 45% esta unido a proteínas plasmáticas como es la albumina, una parte del mismo está en una forma ionizada o libre cerca del 45% y que es regulado de forma homeostáticamente por la PTH además de la vitamina D, hay otra parte del calcio que se encuentra en su forma no ionizada que representa cerca del 10 al 15% unida también pero de una forma no difusible con sustancias como el lactato, fosfato y el sulfato.

Siempre debe de haber una homeostasis de calcio en el organismo las dos alteraciones más comunes son la hipercalcemia y la hipocalcemia.

Las hormonas que regulan dicho metabolito son la PTH(polipéptido de 84 aminoácidos liberado por las glándulas paratiroides)(Medica, Rica, & Lxxi, 2015) ésta estimula la parte del túbulo contorneado distal generando una reabsorción importante, la calcitonina típico antagonista de la PTH, ésta disminuye la liberación de calcio y fósforo e inhibe la reabsorción renal.

La vitamina D por último se adquiere en pequeñas cantidades en la dieta a nivel diario y puede sintetizarse en el hígado, piel y riñón sin embargo la absorción en el intestino y la eliminación renal(túbulo contorneado proximal y en el asa ascendente de Henle) intervienen en la homeostasis(Moya & Picado Sánchez, 2014)

La concentración normal de calcio total se encuentra en los rangos de entre 8.5- 10.5mg/dl, entre las funciones del calcio podemos dividir las dentro y fuera de la célula, dentro de la célula interviene en la señalización nerviosa estableciendo potenciales en las membranas

celulares y fuera de la célula básicamente en la unidad neuromuscular a nivel endocrino y en el sistema de la coagulación.

La fracción ionizada del calcio es de: 4.4 a 5.1mg/dl que equivale a 1,12- 1,23 mmol/L que a su vez equivale a 2,24 a 2.46 mEq/L(Calcio, 2013).

En este caso el paciente presentó una hipocalcemia marcada de 3.4mg/dl, acompañado de un estatus convulsivo lo que hace analizar es cual fue la causa de esta hipocalcemia, ya sea a consecuencia del incremento de la pérdida de calcio iónico desde la circulación con pérdidas urinarias significativas, que en este caso no hay evidencia de calciuria o en la disminución en la absorción de calcio iónico ya sea por una alteración intestinal o disminución en la resorción ósea, sin embargo lo que hace sospechar es en alguna alteración relacionada con la PTH dada por una insuficiencia paratiroidea ya sea por un origen congénito, tiroidectomía, cirugía de cuello, amiloidosis, cáncer o alteración inmunológica, que es lo que en principio se manejó como principal sospecha.

Hay otras causas como la hipocalcemia en relación al uso de quelantes sin embargo en este caso no hay antecedentes de insuficiencia renal, embolismo graso, o alteración en la actividad osteoblástica por metástasis de algún carcinoma, pero no había alteración metabólica como se da en la alcalosis metabólica ni tampoco se consideraba que la hipocalcemia provenía en relación a la administración de medicamentos aunque el paciente en la historia clínica por abundante dolor que presentaba de las mialgias generalizadas utilizó antiinflamatorios no esteroideos, cabe destacar que no hay datos de usos previos de heparina, diuréticos de asa, glucagón, colchicina entre otros, que puedan producir hipocalcemias.

Las manifestaciones clínicas en las hipocalcemias dependen del grado de instauración de las mismas si son de una presentación sostenida, a lo largo del tiempo o son agudas.

Una de las manifestaciones de la hipocalcemia tiene que ver en la placa neuromuscular ya que como hay una alteración en la conducción nerviosa se puede presentar tetania importante, hasta signos clínicos clásicos como el signo de Trousseau y de Chvostek.

El tocar el nervio facial en la región de la parótida puede haber espasmos locales y darse el signo de Chvostek, sin embargo en varias revisiones al parecer no es una prueba confiable ya que algunos pacientes a pesar de su hipocalcemia severa no lo presentan.

La hipoxia que se da inducida por el inflado de un manguito de presión arterial puede precipitar un espasmo carpopedal (signo de Trousseau) este signo es muy específico para la hipocalcemia: el 94% de los pacientes hipocalcémicos muestran un signo positivo en comparación con el 1% de las personas normocalcémicas (Cooper & Gittoes, 2008).

Otras de las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con la hipocalcemia es la debilidad muscular, la fatiga, parestesias y convulsiones; manifestaciones que el paciente tenía desde hace 3 años hasta el 2017 donde se presentó a consultar la última vez asociado a alteraciones cognitivas además de sintomatología neuropsiquiátrica como un episodio depresivo y ansiedad donde cabe destacar que el paciente de alguna manera presentaba alteraciones comportamentales importantes que no necesariamente pueden ser atribuidas a las calcificaciones cerebrales propiamente en zonas estratégicamente marcadas como los ganglios basales, cuerpo estriado y/o globo pálido, hasta síntomas inespecíficos gástricos, como dolor abdominal, entre otros.

Hay manifestaciones en el electrocardiograma evidentemente donde hay una prolongación del segmento QT, cambios además que son inespecíficos en la onda T.

El tratamiento en una hipocalcemia es establecer los niveles de calcio en sangre de forma paulatina en la fase aguda, como es el gluconato de calcio esta reposición lo que se recomienda es que el tratamiento sea controlado cada 4 a 6 horas.

Mientras que si la hipocalcemia es crónica y el paciente de alguna manera está estable es prescribir carbonato de calcio y vitamina D para aumentar su absorción de una forma paulatina para disminuir el riesgo de nefrolitiasis por hipercalcemia.

Otras alteraciones en el calcio es la hipercalcemia que es sobrepasar los límites séricos en una persona en 11,5mg/dl, y la hipercalcemia grave cuando los valores sobrepasan los 18mg/dl, donde se presentaran anomalías cardíacas que pueden incluir hasta paro cardíaco, coma y la muerte.

Dentro de las causas más frecuentes de que aumenten los niveles de calcio son las neoplasias y el hiperparatiroidismo, también la insuficiencia renal entre otras. Cuando se habla de neoplasias que es la causa en su gran mayoría, cerca de un 90% aproximadamente podría orientar a malignidad ya sea por un proceso de osteólisis mediada por reacciones inflamatorias por citoquinas el cual se activa el PTHrp (péptido relacionado con la PTH), esto provoca una hipercalcemia humoral y ayuda a que se produzca una reabsorción ósea generalizada sin embargo este mecanismo se da cuando los procesos tumorales son muy avanzados.

La sintomatología o la presentación clínica de los pacientes cuando esto se da, son síntomas de características generales como cansancio, constipación, anorexia, y malestar general hasta una presentación donde hay una alteración mental importante desde la confusión, el estupor que si continúa puede llevar al coma y la muerte. Ante la sospecha siempre es importante enviar exámenes control donde se incluye los valores séricos de electrolitos.

Esto parece ser sencillo en nuestro medio el enviar niveles de los mismos ya que la sensibilidad es muy importante debido a que varias de las presentaciones sintomáticas en estos casos pueden orientar acerca de alteración metabólica debido a una patología electrolítica. Sin entrar en detalles en este caso la presentación clínica se da por una

hipocalcemia marcada, el hallazgo de la hipercalcemia es importante de corregirla de inmediato por el riesgo de muerte que pueda presentar el paciente, un buen examen físico, con una anamnesis detallada hace la sospecha, junto con un perfil de laboratorio que incluya calcio, calcio total, fósforo, albúmina, urea, creatinina, calcio y fósforo en orina de 24 horas y vitamina D. El tratamiento en estos casos es reducir los niveles de calcemia en sangre y buscar su etiología de inmediato, reposición de líquidos además de estimular su eliminación por lo que este es el fin primordial de su tratamiento.

Algo que se encuentra sumamente relacionado al caso y que fue discusión en su manejo fueron los niveles que se encontraron en el calcio, por lo que hizo sospechar la enfermedad como tal, como una tríada donde se evidencia una hipocalcemia, crisis convulsivas de novo, y las calcificaciones cerebrales encontradas en lugares estratégicos.

Sin embargo, hace pensar en el análisis que si su sintomatología fué propiamente por el hallazgo de la hipocalcemia por un hipoparatiroidismo o si era que el paciente ya en sí tenía los síntomas por las calcificaciones en zonas como los ganglios basales o el tálamo, o que también el paciente ya presentaba lesiones isquémicas producto de las lesiones de calcinosis. La evolución de los síntomas a lo largo de más de 3 años hace pensar quizá que este paciente ya tenía sus niveles de calcio por debajo de su valor normal y que sus alteraciones cognitivas y conductuales a nivel crónico se iban dando como consecuencia del mismo, hasta que el paciente presenta crisis convulsivas de nueva aparición.

Es importante mencionar aspectos básicos acerca de la hipoparatiroidismo y sus consecuencias en relación a un mal manejo.

2.3 Hipoparatiroidismo.

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endocrinológica poco común donde hay una alteración en el metabolismo del sistema fosfocálcico con repercusiones metabólicas importantes. Una de las causas de esta entidad son las enfermedades autoinmunes sin embargo las alteraciones genéticas también intervienen en la presentación de dicha patología. Además tampoco se puede olvidar la causa quirúrgica que en muchas de las ocasiones en nuestro medio se presenta después de una tiroidectomía radical o por radiación.

Cuando se investiga acerca de la genética se identifican estudios descritos desde 1965 en donde se documenta por DiGeorge tres casos de neonatos con severa inmunodeficiencia, aplasia de las glándulas paratiroides y anomalías cardíacas que posteriormente se le denomina “Síndrome DiGeorge” pero ya para 1992 se empezó a estudiar más a profundidad y se observó una microdelección del cromosoma 22q11.2 (Cristea et al., n.d.).

Sin embargo en esta revisión se detalla que cuando hay hipocalcemia neonatal no necesariamente se va a presentar en la edad adulta una hipocalcemia sostenida. Es muy común que vaya ligado la enfermedad autoinmune y el hipoparatiroidismo, alrededor del 10% de los pacientes pueden manifestarla por lo que un hallazgo aunque sea incidental merece la importancia de investigar si hay patología de la vertiente autoinmune y dar un seguimiento.

La presentación de anticuerpos anti TPO son poco frecuentes en comparación a anticuerpos contra NALP5, un auto antígeno paratiroideo que se detectan con más frecuencia.

La prevalencia en el hipoparatiroidismo se da con mayor frecuencia en mujeres y su relación es 4:1 con respecto a los varones, además se encuentra una relación significativa entre los niveles de PTH y los niveles de fosfato.

Cuando hay una alteración de los niveles de PTH y fosfatos se recomienda realizar una investigación en relación a las posibles etiologías de dicha enfermedad.

Por ejemplo cuando hay una desregulación donde los niveles de PTH están elevados en relación con una disminución de fósforo se puede sospechar de una deficiencia de vitamina D (malabsorción, enfermedad hepática, pancreatitis aguda o drogas como los bifosfonatos).

Si la PTH y los fosfatos están elevados se podría tener la presunción de enfermedad renal crónica como por ejemplo la rabdomiólisis o pseudohipoparatiroidismo, por último si los niveles de PTH están disminuidos y los de fosfatos están aumentados se podría pensar en agenesia de la glándula, cirugía, enfermedad autoinmune, entre otros. (Clarke et al., 2016).

Curiosamente si se profundiza más a la investigación genética del hipoparatiroidismo se puede encontrar una serie de desórdenes genéticos asociados a esta entidad como por ejemplo: el Síndrome DiGeorge tipo 1 y 2 como mencionamos anteriormente, CHARGE, Enfermedad de Barakat, Dubowitz, Bartter tipo 5, el hipoparatiroidismo asociado a síndrome poliglandular autoinmune que es autosómico recesivo entre otros. Sin embargo hay otra entidad que merece un gran capítulo en la investigación acerca de “la resistencia a la PTH” donde también se identifican síndromes genéticos con manifestaciones clínicas, que por el momento no son de interés en esta revisión.

La fisiopatología del hipoparatiroidismo es un tema amplio que no se abarcará en este momento lo que si está claro es que en este caso es significativo este hallazgo ya que una de las presentaciones incidentales es la alteración de este mineral y las consecuencias médicas tanto neurológicas y psiquiátricas de las cuales el paciente presentó. Cabe destacar que la consecuencia de una hipocalcemia sostenida o la hiperfosfatemia es un factor primordial de calcificaciones intracerebrales ectópicas. (Guzmán, Arévalo, Karina, Penagos, & Perez, 2014).

Otro tema que se tratará como punto importante en esta revisión bibliográfica es sobre las calcificaciones cerebrales ya que este paciente al presentar sintomatología neuropsiquiátrica

se le realiza una tomografía axial computarizada y una resonancia magnética donde sus reportes son concluyentes en relación a depósitos cálcicos importantes en zonas topográficamente específicas, de ahí que ayuda analizar la sintomatología que el paciente en estudio presentó.

2.4 Calcificaciones Cerebrales

Muchas veces el hallazgo de las calcificaciones es incidental por medio de una tomografía axial computarizada (TAC) o en algunas ocasiones mediante autopsia.

La prevalencia de las calcificaciones cerebrales en la población general varía desde pacientes jóvenes presentándose en 1% mientras que en pacientes adultos mayores en un 20%.(Deng, Zheng, & Jankovic, 2015). Curiosamente hay una investigación acerca de la etiología de estas calcificaciones que en su gran mayoría un porcentaje pequeño de los casos están relacionadas con la genética, además estos depósitos cálcicos están topográficamente ubicados en zona tales como los ganglios basales, tálamo, globo pálido, zona lenticular, núcleo caudado, hemisferio cerebelar o vérmix. Conforme a la investigación se han detectado una serie de genes implicados en las calcificaciones cerebrales y de acuerdo a su gen se ha estudiado su localización con mayor frecuencia(Nicolas et al., 2015).

Usualmente estas calcificaciones están ubicadas en zonas cerebrales en donde la manifestación clínica se expresa como alteraciones en el movimiento, en el procesamiento del habla, hasta sintomatología afectiva y/o alteraciones sensorio-perceptivas así como también alteraciones cognitivas que tengan relación con procesos demenciales.

Estas calcificaciones cerebrales usualmente están conformadas en su gran mayoría por hidroxiapatita de calcio ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) otros incluyen zinc, hierro y magnesio. Hay

enfermedades descritas cuya alteración se centra a nivel metabólico y que tiene relación etiológica con la producción de estos acúmulos de minerales en el cerebro, sin embargo las causas metabólicas como enfermedades del orden mitocondrial tiene una gran asociación.

Durante la toma de tomografías axiales computarizadas en cerebro hay un 20% de pacientes donde se identifica calcificaciones de forma rutinaria ósea de forma incidental y donde no hay una correlación clínica con síntomas de las cuales se puede deducir que están ahí simplemente localizadas de forma afuncional (Batla et al., 2017)

Hay genes implicados en la asociación o el desarrollo de las mismas y que se pueden ver relacionadas en lo que se llama calcificaciones cerebrales familiares primarias por ejemplo la enfermedad de Fahr puede desprenderse de estas.

Se han logrado identificar o hacer correlación de estas calcificaciones con mutaciones en los genes SCL20A2, PDGFB, PDGFRB y XPR1. Con el descubrimiento de estos genes implicados se pueden tener múltiples explicaciones acerca de cual es la alteración principal en la producción de las calcificaciones. Sin embargo, no se ha llegado a un consenso clínico de la comprensión de la fisiopatología de las misma.

Lo que si es claro es que hay una alteración en el metabolismo del calcio que hace que se produzca depósitos cálcicos a nivel cerebral y esto tiene que ver con la codificación de los genes encargados en el trasportarte de calcio intracelular. Hay una revisión sistemática publicada en el 2017 en la revista *Parkinsonism and Related Disorders*, donde se hace mención acerca de forma individual sobre las alteraciones de genes específicos en relación a las calcificaciones cerebrales y su posible sintomatología.

Dependiendo de la mutación del gen y la edad respectiva de la persona portadora de la mutación hay una alteración en la microvasculatura cerebral produciéndose una serie de

depósitos cálcicos cerebrales con alteración de los pericitos de los vasos sanguíneos cerebrales.

Esto sin olvidar a que en la mayoría de los casos hay una alteración cálcica principalmente por una disfunción de la PTH. Esto en relación al transportador de fosfato inorgánico tipo III alterado en consecuencia por las mutaciones de SLC20A2 y XPR1. La captación de parathormona(PTH) se facilita mediante la actividad de AMP cíclico acoplado a la proteína G que se puede perder en las mutaciones de la proteína GNAS1(Proteína Ligada a la proteína Guanina tipo 1), en sus siglas en inglés y al transportador PiT2(transportador de fosfato inorgánico tipo 2).(Batla et al., 2017)

Por lo que se concluye a que en la mayoría de las veces las calcificaciones cerebrales están relacionadas a desórdenes que incluyen a la PTH.

Ahora bien en dicho artículo se revisaron las relaciones de mutaciones de genes específicos y su expresividad con la manifestación clínica; por ejemplo se concluye que personas a las cuales se les detecta una mutación en el gen SLC20A2 se les expresa más las manifestaciones asociadas a trastornos del movimiento como son los desórdenes hiperquinéticos mientras a que la relación con la expresión con la mutación de los genes que ya mencioné anteriormente (SLC20A2, PDGFB, PDGF-RB y XPR1) la sintomatología psiquiátrica se manifiesta por igual en síntomas depresivos, psicosis, agitación, etc.

Por otra parte, no es para menos decir que otras expresiones clínicas neurológicas sintomáticas se pueden observar como por ejemplo deterioro cognitivo, parkinsonismo, corea, distonía, ataxia, cefalea, disartria entre otras. En esta misma revisión cabe mencionar que las áreas cerebrales identificadas donde más se encuentra calcificaciones intracerebrales son: en los ganglios basales, tálamo y cerebelo por ejemplo en pacientes con mutaciones del gen XPR al igual que en región subcortical.

Por lo que a modo de conclusión se llegó a correlacionar cada gen por aparte y su expresividad junto con las manifestaciones clínicas. Por ejemplo con mayor frecuencia mutaciones en el gen SLC20A2 se relaciona a calcificaciones en tálamo, además de que se presentan trastornos de movimiento como parkinsonismo descritos en adultos mayores, mientras que alteraciones en el gen PDGFRB hay una expresividad de alteraciones cognitivas, disartria y síntomas psicóticos y en relación a la mutación expresada en el gen XPR1 hay sintomatología afectiva como la depresión.

Ahora bien en relación a la enfermedad de Fahr se ha englobado a lo que se denomina calcificaciones familiares idiopáticas que están en función a la identificación a la alteración genética del gen SLC20A2 y se expresa de forma autosómica dominante sin embargo, muchas de estas conclusiones han tenido que ser de cierta manera hipótesis y en las que aun se esta investigando mas a fondo, por otro lado hay correlaciones importantes en esas mutaciones con otras enfermedades como por ejemplo en relación con la parvalbúmina que es una proteína de unión al calcio donde se vinculó previamente a la esquizofrenia y se expresa altamente en las regiones cerebrales afectadas en relación con la calcificación idiopática familiar de los ganglios basales(Da Silva, Pereira, & Oliveira, 2013).

2.5 Estudios de Neuroimagen

Con respecto a la identificación mediante estudios de neuroimagen lo que se recomienda es el TAC, sin embargo, se destaca también la utilización de la ecografía transcraneal sin ningún problema con ello se puede identificar hiperecogenicidad de las calcificaciones cerebrales. El TAC en el medio clínico es el estudio radiológico más común que se realiza cuando se sospecha de afección neurológica en un paciente. Particularmente en este caso el paciente ingresa por sintomatología neurológica y convulsiones donde se le realiza dicho TAC, sin embargo la relación clínica que hay de convulsiones en general y calcificaciones cerebrales es muy baja según la literatura consultada (Mihaljević, 2013) como para formular un diagnóstico diferencial que haga referencia que las convulsiones del paciente tengan una asociación con las calcificaciones.

Lo que si esta claro es sobre la importancia que tienen los estudios de neuroimagen cuando los pacientes presenten déficits neurológicos tanto de presentación aguda o en la crónica como en este caso donde el paciente llevaba años con importantes manifestaciones en la alteración en su marcha y en su estado de ánimo hasta dificultad para articular algunas palabras con alteraciones fonológicas considerables con bradilalia documentada en su examen neurológico en su internamiento.

La TAC es el estudio mas recomendado en este sentido sin embargo, la ecografía transcraneal orienta a un diagnóstico diferencial cuando hay trastornos del movimiento ya que se puede observar alguna hiperecogenicidad del núcleo lenticular.

Durante el abordaje inicial previo al internamiento del paciente se realizó una tomografía axial sin embargo no se tuvo acceso a la misma, luego en su internamiento se realiza un TAC

sin medio de contraste donde se describe que hay evidencia de “hiperdensidades simétricas bilaterales compatibles con calcificaciones de ganglios de la base, atrofia cortical leve, con sistema ventricular conservado”, en consecuencia y previo a este TAC el paciente de forma privada se realizó una resonancia magnética donde se describe que “hay una leucopatía asociando hiperintensidad de ganglios basales y pulvinares que podría estar en relación con patología metabólica” además se describe un hallazgo compatible a un adenoma hipofisiario”. Figura 1.

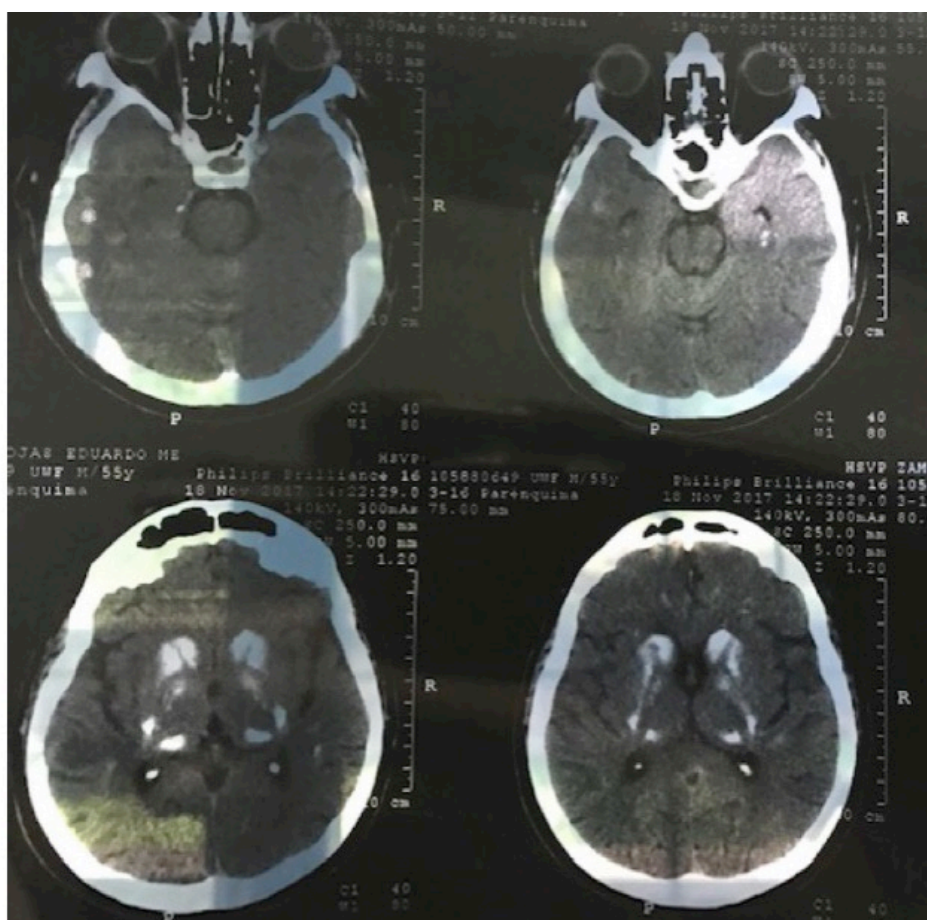


Figura 1. Calcificaciones intracerebrales.

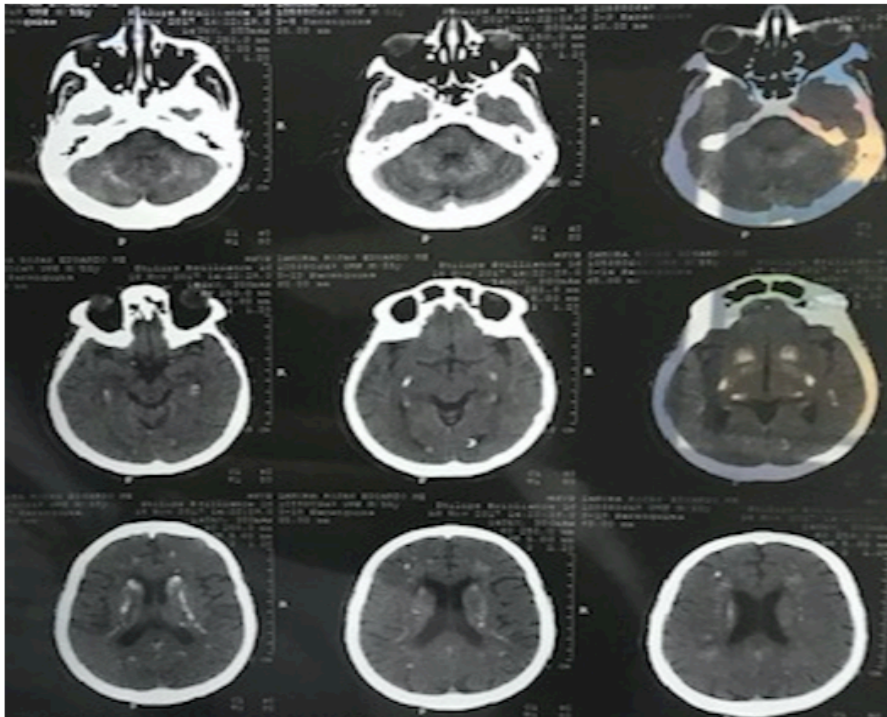


Figura 2. Calcificaciones cerebrales en Ganglios Basales, Hospital México, 2017.

Ya concretamente estos hallazgos bajo la revisión de literatura era esperable a que podría estar asociado a esta presentación clínica, la tríada que presentan los pacientes con enfermedad de Fahr que es el hipoparatiroidismo(hipocalcemia), convulsiones o síntomas neurológicos y el hallazgo de calcificaciones cerebrales identificadas por neuroimagen.

Así como la ecografía transcraneal es un método confiable para hacer diagnóstico diferencial en pacientes con algún tipo de sintomatología extrapiramidal(Mihaljević, 2013) se logró coordinar durante su internamiento un estudio funcional por medio del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital México y para julio del 2017 se le realiza una gamagrafía cerebral funcional(SPECT) donde una vez mas se evidencia: *“que hay hallazgos gamagráficos de deterioro cognitivo leve-moderado de predominio temporal bilateral, con posibles afecciones en zonas del olfato y orientación, así como en zonas de memoria y comprensión simbólica, en resumen hay alteraciones en las zonas del humor”*, bajo esta correlación clínica y desde el punto de vista neuropsiquiátrico, la sintomatología afectiva del paciente se asocia a la presentación patológica demostrada por los estudios tanto radiológicos como neurofuncionales y se está ante la presencia de una patología del humor con presentación orgánica ya evidenciada en este caso.

En relación con las calcificaciones cerebrales la literatura recomienda estos estudios donde lo que se evidencia es la integridad o no, haciendo referencia funcionalmente de los circuitos que están en relación con la dopamina valorando si hay hipoperfusión o hipeperfusión.

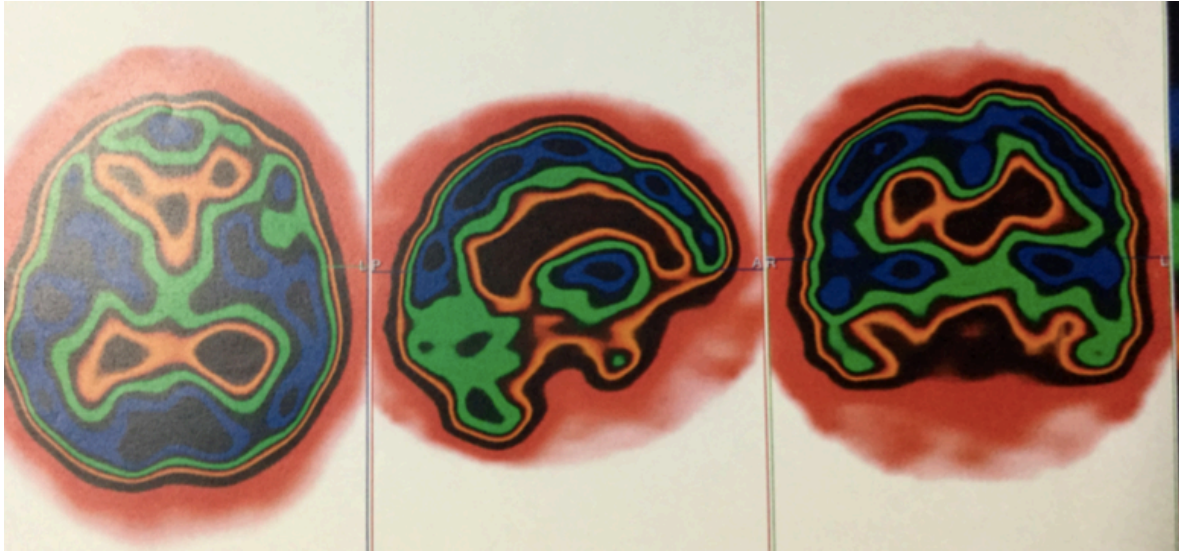


Figura 3. SPECT. Hipoperfusión orbitofrontal bilateral de predominio derecho, Hospital México, 2017.

En este paciente como se describe, hay evidencia importante de hipoperfusión orbitofrontal bilateral de predominio derecho con hipoperfusión leve a moderada a nivel frontal y temporal y en zona mesial con evidencia también en zona del núcleo basal derecho.

De hecho la atrofia cerebral cortical podría estar implicada en la aparición de síntomas psiquiátricos y cognitivos según publicaciones consultadas.(Lo Bueno, Corallo, Costa, Bramanti, & Marino, 2015)

Otro hallazgo de imagen radiológica importante es cuando se le realiza un único ultrasonido de cuello donde en apariencia según la descripción del mismo la glándula tiroides se encuentra simétrica sin ninguna alteración morfológica de la misma además no se identifican las glándulas paratiroides en la observación de dicho estudio por lo que se podría sospechar de agenesia u otra patología de la cual haya hipofuncionalidad o ausencia en dicha glándula.

Ya con estos estudios radiológicos y con un amplio estudio electrolítico donde se evidencia la hipocalcemia marcada el servicio de endocrinología correlaciona la sintomatología y el

cuadro general del paciente con un “hipoparatiroidismo primario de probable etiología autoinmune” además con respecto al adenoma de hipófisis parece no ser funcionante por lo que se recomienda en dicho momento observar.

Con base a la información del paciente y a sus manifestaciones clínicas se tiene en claro la diferencia entre la enfermedad y el síndrome, éste último como un complejo de manifestaciones clínicas evidenciado con estudios de imagen.

Es importante mencionar que además la severidad de la calcificación está determinada por la combinación del gen afectado la edad y el sexo (masculino) y está asociada con el estado sintomático de los pacientes.

Otros factores que influyen en el proceso de calcificación así como el estado sintomático son los tipos de características clínicas y su gravedad. Esto sigue siendo un desafío de investigación para el futuro desde la genética molecular. Finalmente se necesita más investigación para identificar los factores ambientales, genéticos y epigenéticos que influyen en la expresión clínica y el curso de la enfermedad de la calcificación cerebral, sin embargo ya hay un gran avance con la identificación de los genes implicados sobre este tema(Nicolas et al., 2015).

Sobre este hallazgo en este análisis y en comparación con la literatura consultada en esta presentación se tiene la sospecha de una posible ausencia o hipoplasia de estas glándulas paratiroides por resultados en el ultrasonido lo que permite la sospecha acerca de una clara relación de patología autoinmunitaria. Sería valioso investigar al paciente sobre otras enfermedades autoinmunes desarrolladas. Si hay un hipoparatiroidismo sintomático con hipocalcemia marcada se debe estudiar, hay enfermedades nuevamente de origen genético como por ejemplo el hipoparatiroidismo por una delección del gen 22q11.2 donde hay una hipocalcemia leve sin síntomas y esta puede durar muchos años en manifestarse, esto también

se refleja en los bajos niveles de PTH o que las reservas de la misma se mantienen, por lo que en muchas ocasiones lo que recomiendan es la medición de PTH y de calcio en un cierto intervalo en el tiempo.(Lima et al., 2011).

Se concluye por lo tanto cuando se habla de enfermedad de Fahr que es válido decir que viene en relación a etiología genética con un rasgo autosómico dominante; pero también puede transmitirse como un rasgo autosómico recesivo. Además, que en las investigaciones se ha identificado un locus en la posición 14q (IBGC1), también en el cromosoma 8 y en el cromosoma 2. Una mutación de pérdida de función en el gen que codifica el transportador de fosfato dependiente de sodio tipo III (SLC20A2) ubicado en el cromosoma 8 también se ha identificado como etiología común de la enfermedad curiosamente estos genes se involucran a la etiología genética de las calcificaciones intracerebrales específicas.

La mineralización progresiva de los ganglios basales tiende a comprimir la luz del vaso sanguíneo por lo tanto hay una alteración del flujo sanguíneo local cerebral provocando una lesión del tejido neural y un acúmulo de depósitos de minerales.

Mediante la microscopía se observan cerca de los ganglios basales acúmulos de basófilos como respuesta a la noxa local por lo que se podría concluir que el efecto final es una alteración en el lumen arterial con lesión endotelial de los vasos sanguíneos acumulándose minerales siendo un proceso crónico paulatino además de insidioso. La pérdida de la función de los genes PDGFB y PDGFRB puede alterar la permeabilidad y el reclutamiento de los pericitos que rodean los vasos sanguíneos así como la regulación de la barrera hematoencefálica y la angiogénesis produciendo más daño(F.G., G., M., V., & G., 2018),con este análisis quedaría claro el riesgo a que esto podría exponer al paciente con el daño tisular cerebral que de alguna manera esto sería una antesala en la presentación de accidentes cerebrovasculares y es que tiene una explicación fisiopatológica clara con la respuesta

infamatoria y las noxas que hay en los pericitos y en la microvasculatura cerebral por lo que hay cambios hemodinámicos progresivos secundarios a la extensa calcificación y a la pérdida de elasticidad cerebral en resumen hay una relación entre la enfermedad de Fahr y el accidente cerebrovascular sin embargo aún los estudios no son concluyentes y requiere más investigación.

Un punto importante es el manejo clínico cuando se enfrenta al Síndrome de Fahr. En este caso se presentó una tríada importante y fue a la que llevó de manera concluyente al diagnóstico del paciente. Básicamente el manejo es individualizado y eso dependerá de las manifestaciones clínicas del sujeto. Se obtuvo información de que el paciente se le evidenció una alteración en el metabolismo del calcio por lo que se recomienda el manejo de las reposiciones de calcio de una forma paulatina.

Las manifestaciones neurológicas como son el temblor y la alteración de la marcha es de mucho cuidado ya que hay medicación relacionada en el que puede exacerbar dicha sintomatología y el objetivo del tratamiento básicamente es que el paciente pueda tener al menos la remisión de los síntomas.

Como se han propuesto varias etiologías biológicas las manifestaciones clínicas deben tratarse desde ese punto. Una de las manifestaciones que presentó el paciente son las convulsiones, que si bien es cierto como se mencionó con anterioridad pudiesen ser efecto de la calcemia baja al hacer la corrección se observa una disminución o ausencia de las mismas, el manejo de la sintomatología neuropsiquiátrica como es la psicosis, la depresión y la ansiedad se utiliza tratamiento farmacológico específico como son los antipsicóticos atípicos esto con el fin de evitar secundarismos medicamentosos marcados y que puedan exacerbar síntomas de previo como el temblor distal, o el extrapiramidalismo.

Se recomienda utilizar benzodiazepinas pero dicha recomendación es individualizada y el medicamento que se sugiere es el clonazepam. Cuando se habla de reguladores del estado de ánimo se recomienda utilizar el litio con precaución debido que en los pacientes con enfermedad de Fahr pueden presentar riesgo de convulsiones, la utilización de carbamazepina o barbitúricos puede exacerbar alteraciones de la marcha.

2.6 Pruebas Neuropsicológicas.

Es importante estratificar y evaluar la disfunción cognitiva de los pacientes ante una enfermedad neurológica progresiva. Si bien es cierto la enfermedad o Síndrome de Fahr presenta alteraciones neurocognitivas es imprescindible poder describir y estratificar su alteración. En la mayoría de las ocasiones se encuentran calcificaciones cerebrales en los ganglios basales y en otras estructuras sin embargo no hay una relación acerca de que las alteraciones cognitivas sean propiamente por las calcificaciones sino más bien por una alteración en los niveles de calcio que en muchas ocasiones la etiología principal es el hipoparatiroidismo idiopático.

Se ha descrito que los pacientes con hipoparatiroidismo y con calcificaciones intracerebrales tienen relación con el deterioro cognitivo, por lo que las pruebas neuropsicológicas se recomiendan para documentar dicho deterioro (Aggarwal et al., 2013) sin embargo un examen neurológico es importante realizarlo previo a las pruebas psicológicas como parte de la historia clínica básica del paciente.

Una de las recomendaciones en estas evaluaciones es que las mismas sean realizadas por expertos psicólogos con entrenamiento en disfunciones cognitivas esto con el fin de poder dar un seguimiento y una evolución clínica en el tiempo sobre el cuadro clínico del paciente.

El examen neurológico en general que se puede aplicar al pie de la cama del paciente incluye por ejemplo pruebas de fuerza muscular, pruebas en las que se evalúa posibles alteraciones de la marcha, movimientos involuntarios, hipotonía y disfunción cortical mediante prueba de discriminación de dos puntos y grafestesia.

Las funciones cerebelosas se pueden evaluar también mediante la prueba dedo-nariz, la marcha en tándem, la prueba caminando sobre los talones entre otras.

Sin embargo, en la atención primaria se pueden aplicar pruebas neuropsicológicas que estén a la mano de los psicólogos generales para que ya una vez egresado el paciente (si ha estado internado en algún centro médico) pueda llevar un buen control ambulatorio de sus destrezas cognitivas y conductuales. (Tejada, Jaramillo, Sánchez Pedraza, & Sharma, 2014)

Por otra parte se pueden aplicar muchas pruebas en el orden psicodiagnóstico que son sencillas como por ejemplo el mini examen del estado mental (MMSE, en sus siglas en inglés), el Dementia Rating Scale (DRS), el test de aprendizaje (TAVEC), en éste último se establecen tres listas concretamente donde se evalúa aprendizaje, interferencia y reconocimiento asimismo el Test de retención de Dígitos ésta puede medir la memoria auditiva a corto plazo, otro que podemos aplicar es el Test de vocabulario de Boston; este tiene la particularidad que diagnostica el tipo de cuadro afásico que presenta el paciente.

Dentro de este análisis se puede aplicar la Prueba de Stroop, ésta mide las funciones ejecutivas del paciente, inhibición de las respuestas, y flexibilidad cognitiva.

Un test ampliamente conocido es el Montreal Cognitive Assessment (MoCa), es un test de tamizaje para detectar deterioro cognitivo leve y demencia, las características psicométricas de dicha prueba hacen que tenga una sensibilidad de cerca el 87% y una especificidad cerca del 90% para el deterioro cognitivo leve (Cognitive, 2016) este test es sencillo pero hay que

tener la pericia en el sentido de que hay que pasarlo al paciente de forma correcta para que el paciente no lo invalide.

Es importante destacar que en el año 2013, la revista *European Journal of Endocrinology*, realizó un estudio acerca de pacientes con hipoparatiroidismo midiendo los niveles de calcio sanguíneo y fosfatos y la relación que había con disfunciones neurocognitivas.

Los resultados fueron muy llamativos debido a que en una muestra amplia que estudiaron y con conocimiento en que la frecuencia del hipoparatiroidismo es baja documentaron que los niveles de calcemia por debajo de lo normal son predictores de disfunción cognitiva leve, este estudio informó que cerca del tercio de los pacientes estudiados con hipoparatiroidismo idiopático tenían una disfunción cognitiva, por lo que es importante tener en cuenta que el mecanismo fisiopatológico de los síntomas extrapiramidales en el hipoparatiroidismo no está aún bien claro.

Los signos extrapiramidales estaban presentes en el 16% de los pacientes en este estudio, dos de los cuales tenían enfermedad de Parkinson que requerían terapia con levodopa. Como se mencionó anteriormente parte de la disfunción está relacionada a la noxa propiamente del tejido dañado por la calcificación y al proceso inflamatorio local de la zona cerebral afectada, además se llegó también a la conclusión que el tamaño de la calcificación no mantiene una correlación con el trastorno cognitivo.

La presencia de calcificación intracraneal en múltiples sitios junto con hipocalcemia crónica puede ocasionar una interrupción y / o disfunción de este flujo de señales que conduce a disfunción afectiva por lo que se puede evidenciar que el paciente haya tenido una hipocalcemia importante crónica y su disfunción cognitiva/afectiva se haya manifestado a lo largo de los años.

La evaluación cognitiva mediante el MoCa o un minimal, es crucial cuando se sospecha de deterioro cognitivo leve, el minimal State Examination(MMSE) que se le aplicó a el paciente tiene que ver en relación con la orientación en tiempo, lugar de los cuales el paciente logra una buena identificación, sobre la memoria aun conserva y es válido este ítem, sin embargo cuando se explora la atención y el cálculo falla 4 puntos y en lo que se refiere a memoria diferida falla 2 puntos, con respecto a praxias tiene un fallo notable con lo que da un puntaje de 23/30, en estas pruebas cabe destacar que puede estar influenciada por la edad y la escolaridad del paciente, en relación al resultado final se expresa como que está al límite del deterioro cognitivo leve. Un puntaje entre 9 y 6 se puede establecer un deterioro moderado a severo y un puntaje menos de 6 sería severo.

Otras pruebas destacadas que pueden ser aplicadas en estos casos para determinar deterioros cognitivos leves y que son altamente sensibles pero que pueden estar influenciados por la edad y la escolaridad del paciente son por ejemplo el Short Portable Mental Status Questionnaire(SPMSQ), el Short Blessed Test(SBT), el Short Test of Mental Status, que es similar al MMSE(Lozano, Hernández-Ferrándiz, & Turró-Garriga, 2009), hay otro test que vale la pena mencionar que es la Prueba Cognitiva Leganés(PCL) que esta indicada en personas con baja escolaridad(Prince, 2004).

Al paciente se le aplicó el Test del Reloj que si bien es cierto es rápido su especificidad es baja pero es electivo ya que es un buen instrumento para valoraciones en relación a alteraciones ejecutivas que es lo que también se explora en el ítem del Test de MoCa, cuando se le solicita al paciente que dibuje un reloj.

Es importante recordar que la aplicación de un Test de MoCa a un paciente del cual se sospeche que presenta un deterioro cognitivo es hacer la salvedad que es una prueba más que ayuda a corroborar la clínica que presenta el sujeto en estudio. En este caso el paciente ya

llevaba un cuadro prácticamente de alteraciones en la marcha y el habla y ya se describía un importante cuadro afectivo que se identificó en primer instancia como un “cuadro depresivo”. En dicha prueba se valora la memoria donde se presentan 5 palabras que el paciente después tiene que lograr recordar en un determinado tiempo, la capacidad visuoespacial con el dibujo también del reloj con un valor de tres puntos se evalúa además el contorno, los números y las agujas además de la copia del cubo donde se califica con un punto.

El reloj como función ejecutiva se toma de referencia sin embargo, la función propiamente ejecutiva en dicho test se le atribuye al ejercicio de la alternancia gráfica.

Se evalúa también la atención, la concentración y la memoria de trabajo mediante una tarea de atención sostenida. Otro apartado que se valora en dicha prueba es el lenguaje con ítems de denominación por confrontación visual en las que hay tres animales de bajo grado de familiaridad y se califica con 3 puntos además de repetición de dos frases complejas y también de la tarea de fluencia antes mencionada(Lozano et al., 2009) por otro lado la orientación, se evalúa en tiempo y espacio.

Algo de tomar en esta apreciación es que al paciente en el momento de que ingresa al centro hospitalario evidentemente no está estable para la aplicación de una prueba neuropsicológica, es cierto que el cerebro tiene una plasticidad neuronal que podríamos definirla como la capacidad que tiene el cerebro para adaptarse a los cambios internos y externos tiempo después de una noxa importante, pasar un test de estos en dicho momento no sería de mucha credibilidad ya que la alteración de la conciencia no lo permitiría.

Si está demostrado que a lo largo del internamiento el paciente tuvo que ser sometido a la recuperación de sus niveles electrolíticos óptimos por la hipocalcemia sostenida que tuvo sin embargo en el momento que el paciente estuvo estable medicamente y fuera de “peligro” se

tuvo que pedir una interconsulta al servicio de psiquiatría, ya que a los días de su estadía hospitalaria inicia con comportamientos “extraños”.

Se puede concluir por lo tanto que hay infinidad de pruebas neuropsicológicas que se pueden utilizar para medir eventualmente un deterioro cognitivo sin embargo el *Mini-Mental State Examination* es la prueba de cribado de más uso para detectar deterioro cognitivo leve.(Claver, 2008).

Antes el concepto inicial que englobaba el deterioro cognitivo leve(DCL) se centraba en lo que respecta al déficit claro de la memoria, sin embargo conforme los avances en los estudios clínicos se pudo encontrar la gran heterogeneidad de presentación clínica de los síntomas por lo que se llegó a la conclusión de que había un mayor espectro del deterioro de la memoria sino también de otros dominios cognitivos, por lo que se pueden subclasificar en DCL amnésico y DCL multidominio.

Las pruebas neuropsicológicas son un pilar importante en la ayuda de la clasificación del deterioro en la cual se enfrenta el personal de salud, sin embargo cabe mencionar que el diagnóstico se basa en puntos importantes que se incluyen los siguientes; como es por ejemplo, una historia clínica detallada del cuadro clínico del paciente, de como fue la forma del comienzo y la evolución hasta el día de hoy de síntomas, en segundo lugar entrevistar a familiares o personas cercanas al paciente que es de gran apoyo para evaluar si verdaderamente su deterioro es pronunciado y en que contexto las hay en este caso en la psiquiatría cuando se valoran pacientes la historia que proporcionan los amigos, familiares o gente cercana al paciente es de gran ayuda, acá se tomó en cuenta relatos de familiares y amigos, en tercer lugar y desde luego la evaluación del estado cognitivo por medio de pruebas psicométricas, con esto se facilita la diferenciación de los distintos escenarios clínicos si se está ante un envejecimiento normal, proceso demencial, depresión o deterioro cognitivo leve,

en cuarto lugar la evaluación del estado funcional del paciente que en muchas ocasiones estas escalas se utilizan en personas adultas mayores pero es de gran apoyo para aquellas personas jóvenes con sospecha de un deterioro funcional y que es la mejor manera de estandarizar y estratificar la alteración funcional y dar un apoyo en su pronóstico.

Hay diversos instrumentos como la escala Blessed, con mayor énfasis en pacientes con sospecha de demencia, el cuestionario de actividad funcional (Functional Activity Questionnaire, FAQ), la Escala de Lawton y Brody y la escala de Bayer.

En quinto lugar se menciona la evaluación de la sintomatología neuropsiquiátrica, que si bien es cierto se puede utilizar escalas estandarizadas, una vez más la clínica es la que tiene mayor apoyo, como la medicina basada en la evidencia. Y en sexto lugar la exploración neurológica general y complementarias que es la que establece el diagnóstico diferencial y como es en este caso es donde se llegó al diagnóstico neuropsiquiátrico de Síndrome de Fahr.

Lo que si esta claro en la literatura, ya para finalizar este apartado es que al final la prueba psicodiagnóstico mas fiable es aquella a la que se le pueda aplicar de forma estandarizada a la población independientemente su escolarización y que haya una gran diferenciación entre los sujetos que tienen o no una enfermedad médica, esto es lo ideal sin embargo el impacto sobre la escolarización de la persona a la cual se le aplique es vital y debe tomarse en cuenta.

En el caso analizado en este trabajo este paciente tiene un alto grado de escolarización que a lo largo de un promedio de 2 a 3 años empezó con importantes deterioros neurológicos y por último medico-psiquiátricos que hacen pensar en la organicidad del cuadro, es como lo que popularmente la población llama “un antes y un después” en este paciente.

Con respecto a la orientación en muchas ocasiones en los DCL no se ve afectada y se explora a través de preguntas de ubicación temporoespacial, con la atención sabemos que abarca un amplio conjunto de procesos cognitivos que incluyen la amplitud atencional, atención

sostenida, atención dividida y velocidad de procesamiento. La fluencia verbal en los deterioros cognitivos leves se ve afectada en forma práctica se puede valorar con pedirle al paciente un número de palabras de una categoría en un minuto por ejemplo, un número bajo de palabras podría orientar en un deterioro en la semántica del lenguaje, que es muy común en los DCL, y en las demencias incipientes(Claver, 2008).

Otras pruebas que se pueden aplicar en relación a praxias y gnosis, es la copia de figuras, figuras superpuestas. Insistiendo en las funciones ejecutivas, estas comprenden una serie de capacidades que se entienden como la atención selectiva, iniciación/inhibición, toma de decisiones además de la capacidad para el pensamiento abstracto, acá se puede entrever pruebas para valorar estas funciones como es el Test de Stroop, Test de Winesconsin, entre otros.

Desde el punto de vista neuropsiquiátrico, el síndrome de Fahr o calcinosis idiopática estriopálido-dentada, también llamada calcificación cerebral no aterosclerótica y calcificación idiopática de los ganglios basales, es caracterizada por la afectación de dichas estructuras con manifestaciones neurológicas que provocan trastornos del movimiento, síndrome demenciales y trastornos conductuales importantes(Mendoza-Suárez, 2014), el síndrome de Fahr en este paciente ya tiene un componente orgánico como tal, donde se identificó las calcificaciones cerebrales en ganglios de la base.

Durante la entrevista clínica no hay evidencia de sintomatología o casos similares en la familia del paciente. Puntualmente el análisis radica que aparte del comportamiento neurológico como tal que presentó dicha enfermedad el síntoma pivote del paciente y que fue el que abrió su sintomatología psiquiátrica, fue un componente afectivo. Ya durante su

internamiento curiosamente se empezó a manifestar una serie de alteraciones cognitivas y conductuales importantes.

Si bien es cierto en un principio el paciente presentó un episodio depresivo importante y que fue lo que siguió a que se empezara a deteriorar de forma gradual en un principio no refirió fallas mnésicas importantes. Hay que recordar que la memoria trabaja sobre la fijación, la conservación y la evocación sin embargo, la memoria de trabajo se describió como alterada, pero su afecto es descrito como expansivo y plácido después.

Las calcificaciones cerebrales del paciente se evidenciaban de forma simétrica en los ganglios de la base es por eso que mucha de las manifestaciones clínicas del paciente tiene una explicación. Es debido a que los ganglios basales por si mismos tiene importantes proyecciones del sistema límbico por lo cual están involucradas en la actividad emocional límbica, curiosamente hay casos reportados en su gran mayoría que debutan muchas veces su sintomatología con presentaciones ansiosas y de carga afectiva sin olvidar que hay extensas conexiones de estos ganglios con los lóbulos frontales, esto explicaría también porque en muchos de los casos hay cuadros como si se manifestara un síndrome frontal y aquí se denota que el paciente durante su internamiento comenzó con un afecto expansivo, placentero y con manifestaciones comportamentales inadecuadas que pueden ser descritas hasta como frontalizadas donde hay pérdida de la inhibición y esto se traduce a que se torna mas “confianzaudo” y seductor con el personal hospitalario.

Se ha descrito manifestaciones psiquiátricas como la apatía, la abulia, la falta de interés para la iniciación de actividades, y hasta la planificación.

En las descripciones topográficas cerebrales donde hay mayor afectación de la calcificación cerebral se hace manifiesto que aparte de los ganglios de la base también hay afectaciones en el globo pálido, putamen, núcleo caudado, núcleos laterales del tálamo y la sustancia

blanca subcortical(Guzmán et al., 2014)en consecuencia las manifestaciones neurológicas, en su gran mayoría y cerca del 55% son trastornos del movimiento hipercinéticos como la corea, temblor, atetosis, y como segunda manifestación mas prevalente es el deterioro cognitivo que se evidenció en el paciente, este caso cobra mas interés debido a que su síntoma pivote en el servicio de emergencias fue el status convulsivo que por ende las crisis epilépticas son raras en estos casos, sin embargo cabe de destacar que la sintomatología neuropsiquiátricas presenta con muchísima más frecuencia en el adulto joven, mientras que en los adultos de edad avanzada predominan más los síntomas extrapiramidales y la demencia(Guedes & Macedo, 2013)el síndrome de Fahr produce una importante disfunción tálamo-estriatofronto-parietal por bloqueos de múltiples depósitos de minerales en estos núcleos de la base y que asemejan a una demencia subcortical por eso la manifestación a nivel cognitivo y en el tono afectivo (Mendoza-Suárez, 2014).

A lo largo de su internamiento el paciente presenta buena evolución clínica y con una recuperación lenta y paulatina de su hipocalcemia en relación a sus valores iniciales, se torna muy irritable se describe verborreico, con un aumento de la actividad psicomotriz, con un pensamiento grandioso, además empieza a tonarse con ideas delirantes de corte grandioso: *“yo seré el vicealcalde de David, Panamá”*, con un juicio debilitado descrito, hace pensar al corte que estamos ante un episodio hipomaniacal.

A los días después de prescribir tratamiento farmacológico con un regulador del estado de ánimo(Valproato) se aplica una escala FAB dando como resultado 10 puntos lo que significa una disfunción frontal considerable. Se debe recordar que esta prueba lo que evalúa es la conceptualización y el razonamiento abstracto, flexibilidad mental, programación motora y control ejecutivo de la acción, resistencia a la interferencia, control inhibitorio y autonomía del ambiente.

Al paso de los días se hace una nueva valoración en su unidad mientras estaba hospitalizado, ya que se describía muy angustiado, además con delirios de corte grandioso, verborreico y psicótico al corte, por lo que se realiza un ajuste de medicación y se inicia risperidona, tomando en cuenta posibles secundarismos medicamentosos como por ejemplo el extrapiramidalismo ya que en la literatura se menciona con respecto a la utilización de antipsicóticos en esta enfermedad en específico que los pacientes son ocasionalmente propensos al síndrome neuroléptico maligno (Latre, Sánchez, Jaime, & Barlés, 2016).

Después de 36 días de internamiento, y con una buena evolución clínica del paciente, en relación a su trastorno de hipocalcemia sintomática y su sintomatología neurológica se decide egresarle y que continúe su control post egreso de forma ambulatoria, en Medicina Interna y en Psiquiatría.

Hasta el día de hoy el paciente lleva sus controles en Medicina Interna y sus niveles de calcio sanguíneo han estado en rango óptimos y no ha presentado algún deterioro neurológico importante. Por otro lado, con respecto a sus controles en psiquiatría se revisaron y estos fueron más uniformes y con mucha más regularidad debido a que se quiso realizar un acompañamiento “terapéutico” post egreso igual a los días de su egreso el paciente se valoró y si se evidencia un déficit cognitivo menor, al examen mental con un afecto expansivo, pensamiento incoherente, disgregado, pero sin ideación suicida, ni homicida.

Después de varias valoraciones se tomaron niveles de valproato en sangre y se tuvo que readecuar dosis de las mismas hasta una reducción paulatina del antipsicótico ya que empezó con efectos secundarios entre los que destacan “*tremor en manos y rigidez*”.

Paciente aquejaba de insomnio además de importantes mareos, sin embargo al pasar los días mejoró su patrón de sueño y sus síntomas extrapiramidales. Su estado de ánimo también

mejoró y se pudo incorporar a las actividades de vida diaria con ayuda de sus familiares y amigos hasta el día de hoy.

Paciente en la actualidad lleva sus controles mas espaciados con psiquiatría, con una buena evolución clínica y se ha trabajado acerca de su sintomatología y la introspección con la enfermedad la psicoeducación es importante en estos casos, ya que se entiende que por la afectación propia de la EF hay cambios en la personalidad(se evidenció por pruebas psicodiagnósticas importante disfunción frontal), la importancia también de detectar las oscilaciones del patrón de sueño y la sintomatología psicótica, crisis de agitación, o alteraciones en el estado de ánimo, como es la depresión.

2.7 Tratamiento y Pronóstico

Con respecto al tratamiento es claro que no hay una cura para esta enfermedad que si bien es cierto es multifactorial las intervenciones médicas se dirigen hacia las complicaciones médicas como por ejemplo el tratamiento de las crisis convulsiones o lo que en su mayoría se presenta las consecuencias de un hipoparatiroidismo.

El tratamiento se dirige a la causa identificable junto un tratamiento sintomático por lo que se puede concluir que es un tratamiento individualizado también hay que tener en cuenta que ciertos antiepilépticos pueden presentar alteraciones metabólicas como por ejemplo el uso de carbamazepina, fenobarbital y levetiracetam(Cassiani-Miranda et al., 2015) en resumen el tratamiento meramente va dirigido a minimizar los síntomas y en mejorar la calidad de vida el paciente.

Desde el punto de vista neuropsiquiátrico la rehabilitación funcional y la rehabilitación cognitiva se recomiendan para retrasar el posible deterioro de las capacidades mentales de

forma progresiva. La rehabilitación física ayuda en las complicaciones motoras y es primordial en estos pacientes.

El pronóstico es poco alentador en estos pacientes que son portadores de este complejo sindrómico debido a que es una enfermedad que no tiene cura además es variable y difícil de predecir como será su evolución en el tiempo.

3. Conclusiones

3.1 La enfermedad de Fahr es una entidad de origen genético de transmisión autosómica dominante, debida a una alteración del locus IBGC1 del cromosoma 14q48, es una enfermedad rara que presenta síntomas neurodegenerativos y desórdenes psiquiátricos, mientras cuando se habla de Síndrome de Fahr(SF) engloba un cuadro clínico llamativo con clínica radiológica además se podría también describir en su nomenclatura como una calcinosis secundaria a causas orgánicas ya identificadas como por ejemplo enfermedades endocrinas, autoinmunes, metabólicas entre otras.

3.2 El diagnóstico de esta enfermedad como la presentada en esta revisión de caso permite orientar a la optimización de la pericia de los colegas médicos en relación al conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas manifestadas con parkinsonismos atípicos y sintomatología neuropsiquiátrica.

3.3 Las manifestaciones clínicas son muy variadas sin embargo se ha documentado que cerca del 50% de los pacientes que presentan dicha enfermedad presentan alteraciones del movimiento y sintomatología psiquiátrica

3.4 La correlación clínico-radiológica es fundamental en el diagnóstico de esta enfermedad.

- 3.5 La TAC es el examen radiológico que con mayor frecuencia se utiliza para verificar si hay la existencia de calcificaciones cerebrales
- 3.6 La prevalencia de las calcificaciones cerebrales en la población general, varía desde pacientes jóvenes presentándose en 1% mientras que en pacientes adultos mayores en un 20%.
- 3.7 El diagnóstico diferencial es importante en estos casos en los cuales la presentación clínica se asemeje a un proceso demencial debido a que hay una gran afectación de estructuras subcorticales como son los ganglios de la base, globo pálido, y tallo cerebral. El realizar un correcto diagnóstico diferencial es muy importante en estos pacientes debido a que podrían detectarse causas tratables de enfermedades y ofrecer un mejor pronóstico de la misma.
- 3.8 Los síntomas neuropsiquiátricos suelen ser la manifestación más frecuente debutando en la mayoría de las ocasiones con alteraciones en el afecto como episodios depresivos además de alteraciones en el contenido del pensamiento y en la sensopercepción
- 3.9 Las pruebas psicodiagnósticas más recomendadas para el diagnóstico de un deterioro cognitivo leve son el Test de MoCa, y el Minimental.
- 3.10 El tratamiento médico y neurofuncional meramente va dirigido a minimizar los síntomas, y en mejorar la calidad de vida del paciente.

4. Bibliografía

1. Aggarwal, S., Kailash, S., Sagar, R., Tripathi, M., Sreenivas, V., Sharma, R. Goswami, R. (2013). Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *European Journal of Endocrinology*, 168(6), 895–903.
2. Batla, A., Tai, X. Y., Schottlaender, L., Erro, R., Balint, B., & Bhatia, K. P. (2017). Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism and Related Disorders*, 37(2017), 1–10. 3.
3. Calabrò, R. S., Spadaro, L., Marra, A., & Bramanti, P. (2014). Fahr's disease presenting with dementia at onset: A case report and literature review. *Behavioural*.
4. Calcio, A. D. E. L. (2013). 2013, 2042–2048.
5. Calili, D. K., Mutlu, N. M., Titiz, A. P. M., Akcaboy, Z. N., Aydin, E. M., & Turan, I. Ö. (2016). Unexplained neuropsychiatric symptoms in intensive care: A Fahr syndrome case. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(8), 1029–1031.
6. Cassiani-Miranda, C. A., Herazo-Bustos, M., Cabrera-González, A., Cadena-Ramos, I., & Barrios-Ayola, F. (2015). Psicosis asociada con síndrome de Fahr: informe de un caso. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44(4), 256–261.
7. Clarke, B. L., Brown, E. M., Collins, M. T., Jüppner, H., Lakatos, P., Levine, M. A., Thakker, R. V. (2016). Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(6), 2284–2299.
8. Claver, M. (2008). Instrumentos de valoración en el deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría*, 0, 9–15.

9. Cognitive, M. (2016). Pedraza, Salazar, Sierra, Soler, Castro, Castillo, Hernández, Piñeros, 2016 VALIDACIÓN MoCA bogota, 221–228.
10. Cooper, M. S., & Gittoes, N. J. L. (2008). Diagnosis and management of hypocalcaemia. *Bmj*, 336(7656), 1298–1302.
11. Cristea, I. A., Gentili, C., Cotet, C. D., Palomba, D., Barbui, C., & Cuijpers, P. (n.d.). Efficacy of Psychotherapies for Borderline Personality Disorder A Systematic Review and Meta-analysis.
12. Da Silva, R. J. G., Pereira, I. C. L., & Oliveira, J. R. M. (2013). 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”). *Journal of Molecular Neuroscience*, 50(2), 280–283.
13. Deng, H., Zheng, W., & Jankovic, J. (2015). Genetics and molecular biology of brain calcification. *Ageing Research Reviews*.
14. Elayne, D., & Santana, E. (2017). y Dra. Elena Gertrudis Rodríguez Centro Provincial de Genética Médica, Holguín, Cuba. Hospital Pediátrico Universitario, Holguín, Cuba., 21(3), 324–329.
15. F.G., S., G., di N., M., de N., V., S., & G., C. (2018). Cerebrovascular disorders and Fahr’s disease: Report of two cases and literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 50, 163–164.

16. Garcia-bellmunt, L., Sibila, O., Solanes, I., Sanchez-reus, F., & Plaza, V. (2012).
Article in press, (xx).
17. Ghormode, D., Maheshwari, U., Kate, N., & Grover, S. (2011). Fahr's disease and
psychiatric syndromes: A case series. *Industrial Psychiatry Journal*, 20(2),
136Guedes, C., & Macedo, B. (2013). Síndrome de Fahr. *Acta Medica Portuguesa*,
26(2), 180.
18. Guzmán, G. E., Arévalo, G. O., Karina, E., Penagos, J., & Perez, O. (2014).
Síndrome de calcificación cerebral asociado a hipoparatiroidismo Cerebral
calcification syndrome associated with hypoparathyroidism. *Acta Neurologica
Colombiana*, 30(1), 114–117.
19. Jaworski, K., Styczynska, M., Mandecka, M., Walecki, J., & Kosior, D. A. (2017).
Fahr syndrome - An important piece of a puzzle in the differential diagnosis of
many diseases. *Polish Journal of Radiology*, 82, 490–493.
20. Latre, E. M. L., Sánchez, E., Jaime, P., & Barlés, R. (2016). Imagen, 7(2), 74–75.
21. Lima, K., Abrahamsen, T. G., Wolff, A. B., Husebye, E., Alimohammadi, M.,
Kämpe, O., & Følling, I. (2011). Hypoparathyroidism and autoimmunity in the
22q11.2 deletion syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 165(2), 345–352.
22. Lo Buono, V., Corallo, F., Costa, A., Bramanti, P., & Marino, S. (2015).
Quantitative MR markers and psychiatric symptoms in a patient with Fahr disease.
American Journal of Case Reports, 16, 382–385.

23. Lozano, M., Hernández-Ferrándiz, M., & Turró-Garriga, O. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares Unmet needs in familial carers of Alzheimer's disease living in the community View project, 4–11.
24. Medica, R., Rica, D. E. C., & Lxxi, C. (2015). Endocrinología Hipercalcemia : Fisiopatología , Diagnóstico, 3(617), 787–789.
25. Mendoza-Suárez, G. (2014). Crisis de ansiedad como primera manifestación de la enfermedad de Fahr TT - Anxiety crises as first manifestation of Fahr's disease. *Rev. Soc. Peru. Med. Interna*, 27(4), 190–192.
26. Mihaljević, I. (2013). Clinical manifestation and neuroimaging methods in diagnosing basal ganglia calcifications, 10(1), 154–157.
27. Moya, M., & Picado Sánchez, E. (2014). Generalidades sobre hipocalcemia. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*, 611(611), 601–604.
28. Nicolas, G., Charbonnier, C., de Lemos, R. R., Richard, A. C., Guillin, O., Wallon, D., Verny, C. (2015). Brain calcification process and phenotypes according to age and sex: Lessons from SLC20A2, PDGFB, and PDGFRB mutation carriers. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(7),
29. Prince, M. J. (2004). The Prueba Cognitiva de Leganés is a valid screening tool for diagnosing dementia in people with low educational level: Commentary. *Evidence-Based Mental Health*, 7(2), 39.

30. Saleem, S., Aslam, H., Anwar, M., Anwar, S., Saleem, M., Saleem, A., & Rehmani, M. A. (2013). Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 156.
31. Schleif, R. (1993). Genetics and Molecular Biology of. *The Johns Hopkins University Press*, 22(2015).
32. Singh, K., & Kanani, F. (2017). Progressive cerebellar syndrome due to Fahr's disease; a reminder. *European Geriatric Medicine*, 8(2), 173–175.
33. Tejada, P. A., Jaramillo, L. E., Sánchez Pedraza, R., & Sharma, V. (2014). Revisión crítica sobre los instrumentos para la evaluación psiquiátrica en atención primaria. *Revista de La Facultad de Medicina*, 62(1), 101–110.
34. Verbel, L. P., Zambrano, M. T., Barbosa, O. C., Navas, C., González, A., Montoya, M., & García, R. B. (n.d.). Fahr disease an infrequent cause of brain calcifications Caso clínico. *Acta Neurologica (Naples)*.

