

Calcificación idiopática de ganglios basales (síndrome de Fahr) y discinesias tardías tratadas con Diltiazem

RESUMEN: Se describe un caso de discinesias bucolinguo-masticatorias en un Síndrome de Fahr (Calcificación Idiopática de los ganglios basales, Trastornos del Movimiento, Anormalidades neuropsiquiátricas y Metabolismo del fósforo y calcio normal), revisándose la literatura y discutiéndose la buena respuesta de ambos, Síndrome de Fahr y discinesia tardía, al tratamiento con diltiazem a dosis de 90 mg/día.

PALABRAS CLAVE: Trastornos de los ganglios basales. Trastorno mental orgánico. Calcinosis. Síndrome de Fahr. Discinesia tardía. Diltiazem.

SUMMARY: A case report of Fahr's syndrome (Idiopathic basal ganglia calcification, movement disorders, neuropsychiatric abnormalities and normal calcium and phosphorus metabolism), with orofacial dyskinesias is showed. A review of the literature and a discussion about the positive effects on both Fahr's syndrome and tardive dyskinesia, by a treatment with diltiazem at doses of 90 mg/day is presented.

KEY WORDS: Basal ganglia diseases. Organic mental disorders. Calcinosis. Fahr's syndrome. Tardive dyskinesia. Diltiazem

La mineralización de ganglios basales fue descrita inicialmente por Delacour (1850) y Virchow (1854), distinguiéndose las formas *secundarias* a diferentes patologías, más frecuentes en los jóvenes, y las *primarias o idiopáticas*, las más descritas entre los de mayor edad (1). En 1930 Fahr, describe la calcificación de los ganglios basales asociada a manifestaciones neuropsiquiátricas (Tabla 1) (2). Los análisis postmortem revelan depósitos ferrocálcicos perivasculares (1) (3), principalmente en el globus pallidus (casi el 100%), el putamen, y en el núcleo dentado del cerebelo

(1) (3). La prevalencia del fenómeno se sitúa entre el 1% y el 1,5% (1) (4).

Hasta hace poco la demencia y las psicosis tipo esquizofrénico han sido la clínica más frecuentemente asociada, y autores como Cummings han estudiado la posible relación con la esquizofrenia (3). Sin embargo, en los últimos años se han descrito otras asociaciones, como dependencia al alcohol, por Sammet y Bucy (5) (6); manía por Munir (3) (7) y diversas formas de depresión por Francis, Freeman, Moskowitz, y el propio Cummings (3), cuestionándose el planteamiento inicial de éste al no

Tabla I
Síndrome de FARH. (2)

- * Calcificación idiopática, bilateral, simétrica y difusa de los Ganglios de la Base.
- * Alteraciones del Movimiento.
- * Trastornos Neuropsiquiátricos.
- * Metabolismo del Fósforo y Calcio normal.
- * Asociación Familiar.

encontrarse evidencia de un aumento de las psicosis tipo esquizofreniforme en estos pacientes pero sí de trastornos afectivos; así, König encuentra una prevalencia del 52% de timopatías en una muestra de pacientes con calcificaciones de diversas etiologías (8); Förstl y Krumm, describen un leve incremento, pero significativo, de los síndromes afectivos y paranoides en sujetos con mineralización de los ganglios basales al compararles con una muestra control (1).

Todos los autores coinciden en que no se puede atribuir una clínica específica en función del lugar o la intensidad de las calcificaciones, pero sugieren la evidente implicación de los ganglios basales sobre la cognición y las emociones, basándose en la estrecha asociación entre determinados trastornos neurológicos y su clínica psiquiátrica, como la enfermedad de Parkinson y la depresión; la enfermedad de Huntington y síntomas de abulia y alteración del ánimo; el síndrome de Gilles de la Tourette y el trastorno obsesivo compulsivo; enfermedad de Wilson y demencia (5) (6) (7) (9); lo cual es debido a que los ganglios basales son por sí mismos importantes metas de proyecciones del sistema límbico y pueden estar integralmente involucrados en la actividad emocional límbica. Las extensas conexiones entre los ganglios basales y los lóbulos frontales pueden explicar las similitudes cognitivas y conductuales entre la calcificación de los ganglios de la base y la disfunción del lóbulo frontal. (3). En la Tabla 2 se exponen los principales trastornos neuropsiquiátricos y los neurotransmisores implicados fisiopatogenicamente (5) (6) (7) (8). La mayoría de estos trastornos, como el Sd. de Fahr, evolucionan hacia un aspecto perplejo, postura flexionada, ataxia, inestabilidad, discinesias y distonías, apatía, abulia, falta de iniciación y planificación, habla len-

ta e hipofónica, etc., constituyendo un cuadro de demencia subcortical, que es la clínica más frecuentemente descrita (2) (3) (5).

Caso clínico

Se trata de una mujer de 63 años de edad que es remitida al Hospital por agravamiento de su sintomatología depresivo-alucinatoria y aparición de un cuadro febril (38°) e hipertensivo (180-120), al tercer día de tomar Clozapina (75 mgr.), pautada por presentar discinesias buco-liguo-masticatorias con el tratamiento neuroléptico previo (Haloperidol). Su *cuadro clínico*, de semanas de evolución y sin un claro desencadenante, consistía en tristeza, angustia y miedo a que alguien hiciera daño a su familia; con conductas extrañas, como sacar objetos del pasado y guardarlos en sitios que luego no recordaba; con escasa habla espontánea salvo para expresar que escuchaba unas voces que en general tenían contenidos negativos («me llaman puta», «que me tire por la ventana», «yo tenía una tía que no me quería y no se por qué no me quería», «van a hacer daño a mis hijos», «un negro me clavó los ojos y me dijo que si decía algo me iba a matar», «mi hijo está ciego y le han cortado la pierna»), con ideación delirante secundaria que propició llamadas telefónicas a un hijo suyo, para comprobar si estaba vivo o no, tranquilizándose momentáneamente hasta que vivenciaba una nueva alucinación. Estas tenían características de corporeidad y eran vividas egodistónicamente, incrementando sus discinesias, su afecto depresivo, su angustia, pesimismo y desesperanza. Además, refería sentimientos de inutilidad («no sé hacer nada, no sé ni andar») y gran susceptibilidad a pequeños cambios ambientales que ella pudiera vi-

Tabla II
Neurotransmisores y Trastornos de los Ganglios Basales. (5)-(8)

Neurotransmisor	Estado	Trastornos Neuropsiquiátricos
Dopamina	↓↓	Enf. de Parkinson, Parkinson Postencefalítico, Parálisis Supranuclear Progresiva.
	↑↑	Sd. de Meige, Sd. de Gilles de la Tourette, Esquizofrenia.
Noradrenalina	↓↓	Depresión.
	↑↑	Ansiedad
GABA	↓↓	Enfermedad de Huntington.
	↑↑	Ansiedad.
Serotonina	↓↓	Depresión, Trastorno Obsesivo Compulsivo.

Tabla III
Diagnóstico Diferencial del Sd. de Fahr. (2)-(10)

Trastorno	Clínica		Exploraciones		
HiperPT	<ul style="list-style-type: none"> Asintomática en más del 50%. Lo más frecuente: nefrocalcinosis, nefrolitiasis, osteítis fibrosa quística. Ocasionalmente: fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, vómitos, estreñimiento. 		↑↑ PTH, ↑↑ Ca, ↑ Cl, ↓ K, QT corto en ECG.		
HipoPT	<ul style="list-style-type: none"> Hipocalcemia Aguda: Espasmos musculares, convulsiones, estado confusional, depresión, antecedentes de tiroidectomía, síntomas de insuficiencia pluriglandular. Hipocalcemia Crónica: ↑ presión intracraneal, papiledema, depresión, psicosis, cólicos intestinales. 		↓↓ PTH, ↓↓ Ca, QT largo en ECG.		
Sd. Congénitos, Infecciones, Isquemia, Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> Clínica y fenotipos específicos. Calcificaciones no simétricas, ni limitadas a los GG.BB. Sintomatología neurológica focal. Otros hallazgos en la TAC. 		Déficit enzimáticos y alteraciones metabólicas específicas.		
Sujetos normales	<ul style="list-style-type: none"> Pueden existir calcificaciones limitadas al Globus Pallidus sin trascendencia clínica. 		***** *****		
PHP	Hipocalcemia, Hiperfosfatemia	Respuesta de AMPc urinario a la PTH	PTH sérica	Osteodistrofia Hereditaria de Albright	Resistencia a otras hormonas
PHP-Ia	Sí	↓↓	↑↑	Sí	Sí
PHP-Ib	Sí	↓↓	↑↑	No	No
PHP-II	Sí	Normal	↑↑	No	No
PPHP	No	Normal	Normal	Sí	+ ±

HiperPt: Hiperparatiroidismo. *HipoPT*: Hipoparatiroidismo. *PTH*: Hormona Paratiroidea. *PHP*: Pseudohipoparatiroidismo. *PPHP*: Pseudopseudohipoparatiroidismo.

vir como pérdidas, y todo ello con ritmo circadiano.

El curso del pensamiento era bradipsíquico, con perseveraciones y apraxias ideomotoras. En la esfera motora existía bradicinesia, hipomimia, discreta hipertonia muscular, marcha festinante con ausencia de braceo, reflejo de Myerson (glabellar) positivo y discinesias bucolinguo-masticatorias. Se apreciaban alteraciones de la memoria de fijación y de evocación. Su vivencia del yo y su estado de conciencia fueron normales durante todo el ingreso, con buen nivel atencional, exceptuando las interrupciones motivadas por su mundo interno alucinatorio-delirante. En sus *antecedentes* figuraban tres ingresos en los últimos cuatro años, con diversos diagnósticos: Estado Disociativo, Psicosis Psicógena, Psicosis no orgánica, tipo depresivo. En todos coincidían un estado depresivo, clínica alucinatoria-delirante y una gran susceptibilidad ante las circunstancias ambientales. Durante este tiempo ha sido tratada con amitriptilina, clorimipramina, mianserina, tioridazina, clorpromacina, haloperidol, en diferentes combinaciones y a dosis terapéuticas, no consiguiendo una total recuperación de su tono afectivo y habilidades motóricas. Era conocida previamente como una persona sociable, no recelosa de la gente, sin alteraciones del ánimo y habilidosa. Las *exploraciones complementarias* mostraron elevación de los niveles de colesterol (260 mg/dl), triglicéridos (237 mg/dl) y LDH (602 UI/L). La fórmula hemática y función tiroidea fueron normales.

Respecto al *tratamiento y evolución*; 1) Inicialmente se retiraron los neurolépticos, por si el cuadro febril e hipertensivo tuviera que ver con la Clozapina, y no se reinstauraron pese a que la analítica y controles hemáticos fueron normales, evitando así una

escalada de dosis neurolépticas para el tratamiento de su discinesia. 2) Se instauró tratamiento antidepresivo con Nortriptilina, en dosis progresivas hasta 225 mgr./día, y ante la falta de resultados fue potenciada con Litio, (Litemias de 0,85 y 0,95 meq/l), no obteniéndose beneficio pese a mantener el tratamiento durante casi un mes. 3) Se administró Amineptino (100 mg/día), aumentando espectacularmente las discinesias, las alucinaciones y la inquietud, por lo que se retiró al segundo día. Debido a la no mejoría sintomatológica, se solicitó un TAC apreciándose una calcificación leve, difusa y simétrica de los ganglios basales, fundamentalmente en Núcleos Caudales, por lo que se realizó un estudio del metabolismo fósforo-cálcico y paratiroideo. No se encontraron alteraciones, considerándose idiopáticas y recibiendo el *Diagnóstico de Trastorno Afectivo Orgánico-Síndrome de Fahr*, que explica la susceptibilidad emocional y neuronal ante pequeñas noxas externas y las características psicopatológicas de la paciente. 4) Se pautó Diltiazem, a dosis de 90 mg/día, para la discinesia postneuroléptica, con la sorpresa de que no sólo mejoró en este ámbito sino que disminuyeron muy notablemente las alucinaciones, el estado depresivo y la motilidad, siendo posible el seguimiento ambulatorio pese a que la remisión no fuera total. Posteriormente, la paciente ha tenido pequeñas descompensaciones, con clínica similar pero de menor intensidad, que no han precisado el ingreso. Al cabo de un año se retiró el diltiazem por cesar las discinesias.

Diagnóstico

Debe realizarse principalmente con las calcificaciones secundarias a diferentes etiologías, como el pseudohipoparatiroidismo

CASOS CLÍNICOS

(PHP), hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo, algunos síndromes congénitos y calcificaciones secundarias a infecciones, traumatismos, isquemia, neoplasias, tóxicos, etc. Pueden encontrarse también en sujetos normales, pero en éstos son de mucha menor intensidad, muy limitadas a la región del globus pallidus y sin trascendencia clínica. Tabla 3, (2)-(10). En la mayoría de los casos, la distinción es fácil en función de la clínica añadida y de la forma o intensidad de las calcificaciones; el mayor problema surge con el pseudohipoparatiroidismo, de hecho autores como Flint y Goldstein, encuentran pocas evidencias para considerar el Sd. de Fahr como una entidad independiente, porque repasando la literatura observan que bastantes de los casos descritos podrían atribuirse a un PHP y comparten en cierta medida la consideración de Bruyn de un posible «subgrupo fenotípicamente latente de pseudohipoparatiroidismo». De esta forma explican las diferencias en la clínica, intensidad y localización de las calcificaciones de dos formas, bien por diferentes formas de expresión de un trastorno genético simple o por existencia de múltiples factores genéticos heterogéneos.

El diagnóstico diferencial con el PHP, se sustenta en dos fenómenos, en la respuesta tubular renal a la hormona paratiroidea: la excreción basal de AMPc y tras estimulación con PTH está disminuida en PHP, y en la ausencia de signos de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (estatura corta, obesidad, retraso mental, dentición anormal, calcificaciones ectópicas y braquidactilia), patognomónica del PHP tipo 1a. (2) (3) (4).

Tratamiento

La mayoría de los autores proponen un tratamiento sintomático dado el desconoci-

miento etiológico del Síndrome de Fahr, de ahí la pauta antidepressiva inicial. Lo sorprendente fue la ausencia de mejoría hasta que no se pautó Diltiazem, que no sólo mejoró sus discinesias, sino también el resto de la sintomatología. La discinesia tardía es una de las complicaciones del tratamiento neuroléptico crónico de la que no se conoce con exactitud su fisiopatogenia, pero como teoría más prevalente permanece la hipersensibilidad de los receptores dopamínicos tras un bloqueo crónico de los mismos en los ganglios de la base (11); de ahí el empeoramiento de la paciente con Amineptino, dada su potente actividad dopamínica.

El Diltiazem es un bloqueante de los canales lentos del calcio y ha sido utilizado con resultados contradictorios en el tratamiento de las discinesias postneurolépticas; así Ross y Leys, por separado, encuentran una reducción en la intensidad y frecuencia de las discinesias tardías, con dosis de 120 mg/día (12) (13), mientras que Loonen no refiere diferencias significativas en un ensayo doble ciego con placebo a dosis de 240 mg/día, pensando que la diferencia de resultados podría deberse a la mayor dosis empleada y/o la menor intensidad de las discinesias entre sus pacientes (14). Esto también ha sido descrito con otros principios activos que interfieren con las acciones neuronales del calcio, como el litio, al que se le han atribuido efectos profilácticos, y más controvertidamente terapéuticos, frente a las discinesias postneurolépticas, con concentraciones plasmáticas inferiores a las terapéuticas (0,4-0,6 mmol/l), postulándose que el litio actuaría, entre otros mecanismos, sobre las distintas adenilciclasas, ejerciendo un efecto inhibitor específico *dosis dependiente* (15). Por otro lado, el efecto antilucinatorio que sobre esta paciente tuvo el

diltiazem ya ha sido descrito anteriormente; así Soggür, describe una mejoría notable en el tratamiento de esquizofrénicos, fundamentalmente en sus alucinaciones y sintomatología negativa, usando concomitantemente haloperidol (45-60 mg/día) y diltiazem (240 mg/día). Esto no es de extrañar si tenemos presente la potente actividad antialucinatoria de algunos neurolépticos como el pimozide y sus propiedades antagonistas del calcio.

Conclusiones

1) Como en el caso descrito, la existencia de diversos diagnósticos previos nos sirve para establecer hipótesis del pasado del paciente, pero la comprensión global de su sintomatología, la falta de respuesta al tratamiento y el establecimiento de un plan terapéutico coherente con las posibilidades reales del paciente, pasan por un diagnóstico preciso y muchas veces por el conocimiento exhaustivo de su estado orgánico. 2) Existe una amplia relación entre estructuras subcorticales y determinados procesos neuropsiquiátricos que evidencian la relación de los ganglios basales con las funciones cognitivas y emocionales. 3) El uso racional y escalonado de los psicofármacos posibilitó, en este caso, observar sus efectos específicos y la elección del tratamiento más adecuado, controlando las interacciones farmacológicas y los efectos secundarios. 4) El Diltiazem se ha mostrado útil en el tratamiento de las discinesias tardías siendo necesario estudios posteriores de sus propiedades en función de la dosis empleada.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) FORSTL, H. y otros, «What is the significance of bilateral basal ganglia mineralization?», *Biol. Psychiatry.*, 1991, 29, pp. 827-833.
- (2) GARCÍA URRÁ, D.; BARQUERO, J., «Calcificación de los ganglios basales e hipoparatiroidismo: enfermedad de Fahr. Estudio de una familia», *Arch. Neurobiol.*, 1990, 53, 1, pp. 18-22.
- (3) TRAUTNER, R. J., «Idiopathic basal ganglia calcification and organic mood disorder», *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, pp. 350-353.
- (4) FLINT, J.; GOLDSTEIN, L. H., «Familial calcification of the basal ganglia: a case report and review of the literature», *Psychol. Med.*, 1991, 22, pp. 581-595.
- (5) SAMMET, J. F.; BUCY, P. C., «Symmetrical calcifications in the anterior limb of the internal capsules of the brain without demonstrable neurological or metabolic disturbance», *Am. J. Roentgenol.*, 1951, 66, pp. 880-883.
- (6) RAPAPOR, J. L., «Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction (editorial)», *Psychol. Med.*, 1990, 20, pp. 465-469.
- (7) MUNIR, K. M., «The treatment of psychotic symptoms in Fahr's disease with lithium carbonate», *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1986, 6, pp. 36-38.
- (8) KONING, P., «Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis», *Biol. Psychiatry*, 1989, 25, pp. 459-468.
- (9) SKUTER, D. Z.; DIGRE, K. B., «Neurologic Conditions Presenting as Psychiatric Disorders», *Psychiatr. Clin. North. Am.*, 1992, 15, 2, pp. 311-333.
- (10) FORSTL, H., «Neurological disorders in 166 patients with basal ganglia calcification: a statistical evaluation», *J. Neurol.*, 1992, 239, pp. 36-38.
- (11) RODNITZKY, R. L.; KEYSER, D. L., «Neurologic complications of drugs: Tardive Dyskinesias, Neuroleptic Malignant Syndrome, and Cocaine-Related Syndromes», *Psychiatric Clin. North. Am.*, 1992, 15, 2, pp. 491-510.

CASOS CLÍNICOS

(12) ROSS, J. L.; MACKENZIE, T. B., «Diltiazem for tardive dyskinesia», *Lancet*, 1987, pp. 268.

(13) LEYS, D.; VERMERSCH, P., «Diltiazem for tardive dyskinesia», *Lancet*, 1988, 1, pp. 250-251.

(14) LOONEN, A. J., «Is diltiazem effective in

treating the symptoms of (tardive) dyskinesia in chronic psychiatric inpatients?. A negative, double-blind, placebo-controlled trial», *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1992, 12, 1, pp. 39-42.

(15) GARCÍA, C., «Litio y discinesia tardía», *Monografías de Psiquiatría*, Vol. II, 2, pp. 50-52.

Agradecimientos: A D. Mariano Hernández Monsalve y a D. Luis Iruela Cuadrado, por su colaboración en el desarrollo de este trabajo.

* E. Moral del Olmo, MIR Psiquiatría, Hospital Universitario de Getafe, Área 10, Madrid.
Correspondencia: Servicio de Psiquiatría, U.H.B., Hospital de Getafe, Carretera Toledo, Km. 12,500, Getafe, 28909 Madrid.

** Fecha de recepción: 11-VII-1994.