

ESTUDIO MORFOLOGICO Y BIOFISICO DE LA ENFERMEDAD DE FAHR

J. R. Iglesias Rozas y F. Pfannkuch (*)

INTRODUCCION

En el año 1930 describe Fahr un caso de "calcificación idiopática de los vasos cerebrales" (8). Sin embargo, no es la primera publicación que aparece en la bibliografía sobre calcificación simétrica cerebral no arterioesclerótica. Cien años antes, Ellischer, y más tarde Flechsig (citados por Sanritter, (19)), habían descrito los llamados cuerpos coreicos. En varias ocasiones fueron también descritos en el cerebro "cuerpos hialinos" o "cuerpos coloideos" tratándose de fenómenos semejantes. Spatz (21) introdujo, ocho años antes de la descripción de Fahr, el término de "pseudocalcio" como sustrato de acúmulos o concrementos intracerebrales que, a veces, se impregnaban con sales cálcicas. La descripción realizada por este autor de los hallazgos macro y microscópicos sobre el acúmulo de estas sustancias en la media y adventicia de los vasos cerebrales y en determinadas áreas tiene hoy día un valor fundamental.

Los sinónimos utilizados para describir la enfermedad de Fahr, tales como calcinosis capilar o calcinosis de la media, son intentos de definición descriptiva. Desde el punto de vista patogenético se han introducido los nombres de "depósito difuso y simétrico de pseudocalcio y de calcio" (7) o "depósito

pseudocálcico simétrico" (4). Desde el punto de vista químico y radiológico se utilizan los nombres de "calcinosis clásica idiopática de los núcleos basales" (6).

Llama la atención en todas las descripciones que aun en los casos con grandes depósitos cerebrales de "pseudocalcio" no exista una correlación típica con los síntomas clínicos, por lo que la enfermedad de Fahr debe ser considerada como un síndrome anatomopatológico.

Es importante señalar que una gran proporción (un tercio hasta dos tercios) (3, 7) de los casos aparecen en enfermos con hipoparatiroidismo, con o sin hipotiroidismo, y se piensa que tal vez la llamada enfermedad de Fahr sea un síntoma de hipoparatiroidismo o de hipotiroidismo.

Depósitos de concrementos cálcicos se encuentran en cerebros de fetos y en casi todos los cerebros de adultos (19). Depósitos patológicos de Ca y "pseudocalcio" no son raros. Se distinguen formas sintomáticas, calcificaciones en casos de trastornos endocrinos y depósitos de Ca de causa endógena (tabla I).

En el presente trabajo se analizan dos casos de enfermedad de Fahr con la intención de observar en qué estructuras comienza el proceso de calcificación, si se trata de una forma ultraestructural única y qué cambios morfológicos ultraestructurales presenta el espacio perivascular intracerebral. Especialmente nos ha interesado conocer si junto a

Recibido para su publicación, abril de 1976.

(*) Instituto de Neuropatología. Klinikum Steglitz de la Universidad Libre de Berlín. Director, profesor doctor J. Cervós-Navarro.

TABLA I

*Calcificaciones simétricas intracerebrales*A) *Formas sintomáticas:*

- Necrosis.
- Lesiones hipóxicas.
- Procesos inflamatorios crónicos.
- Angiomatosis.
- Amiloidosis.
- Enfermedad de Hallervorden-Spatz.
- Parálisis agitante.
- Parkinson postencefalítico.
- Encefalitis epidémica.
- Enfermedad de Wilson.
- Encefalopatía crónica por plomo.
- Toxoplasmosis.

B) *¿Formas secundarias a trastornos endocrinos?*

- Insuficiencia hipofisaria.
- Hipoparatiroidismo.

C) *Formas endógenas.*

- Encefalitis.
- Encefalitis *disseminata*.
- Mielititis transversa.
- Idiocia amaurotica.
- Lúes *cerebri*.
- Tumores intracraneales.
- Degeneraciones.
- Microcefalia.
- Enfermedad de Sturge-Weber.
- Neuromielitis óptica.
- Idiocias.

los depósitos de Ca existe alguna otra forma de patología vascular o neuropilica. Finalmente hemos conseguido nuevos datos con el estudio mediante el "scanning" (Rem), juntamente con estudios espectrográficos para el análisis de sustancias y elementos (Edax).

CASOS PRESENTADOS

1. E. V. (GZ 291/70). Enferma de cincuenta y cinco años de edad que desde su

juventud mostró "enlentecimiento psíquico y motor". A los treinta y cinco años presentó por primera vez "ataques de movimientos musculares" que hacen pensar en una tetania. Se le diagnostica tumor intracerebral calcificado. Se le aconsejó una operación quirúrgica que la enferma rechazó. A partir de los cuarenta y cinco años de edad nota la enferma un empeoramiento de su enfermedad. La marcha se hace más difícil, con movimientos propulsivos, rigidez, pereza de movimientos, hipomímica e hiperreflexia. Más tarde, aparece una psicosis paranoide alucinatoria con ataques epilépticos. Se le diagnostica un hipoparatiroidismo primario. A partir de los cincuenta años de edad presenta pérdida progresiva de las funciones intelect-

E.W. ♀ 55 J.

E.St. ♀ 65 J.

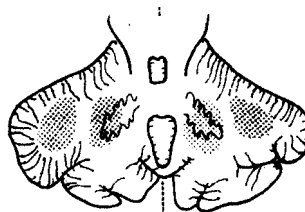
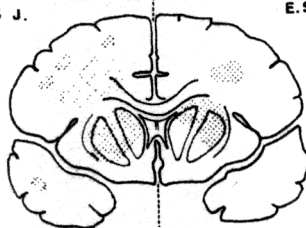


Fig. 1.—Esquema de la distribución de las áreas cerebrales y cerebelosas donde aparece con mayor intensidad el depósito perivascular de fosfato cálcico amorfo en los dos casos estudiados.

tuales y trastornos afectivos. Los valores de Ca en suero, en septiembre de 1970, eran de 4,1 mEq/litro. En octubre de 1970 muere por insuficiencia cardiocirculatoria.

El estudio anatomopatológico macroscópico no demostró ningún cambio de las paratiroides ni del tiroides. El cerebro estaba atrófico (1.085 gr) y presentaba enorme dilatación simétrica del sistema ventricular cerebral. Al cortar el diencéfalo, la sustancia blanca cerebral y los ganglios basales, se nota como un crujido, dando la sensación como de una "barba sin afeitar". Un aspecto semejante muestra la cápsula interna, el hipocampo, la sustancia blanca cerebelosa y el tronco cerebral (parte izquierda de la figura 1).

2. E. St. (GZ 525/75). Enferma de sesenta y cinco años de edad. A los veintiséis años le fue diagnosticado un hipertiroidismo. A los cuarenta años de edad y tras una resección tiroidea, nota que la cambia la voz. A los cincuenta años muestra cataratas en ambos ojos. Durante el tratamiento de un herpes zoster oftálmico con generalización y meningitis, presenta, en agosto de 1975, un proceso circulatorio agudo con colapso, vómitos, pérdida del conocimiento y trastornos neurológicos, que se traducen por una parexia facial del lado derecho, trastornos sensitivos de la cara, clonus del pie derecho, parexia ocular hacia arriba y reflejos musculares exaltados. Estos cambios hacen pensar en un proceso vascular difuso inflamatorio. El 12 de mayo de 1970, los valores de Ca en plasma eran de 5,4 mg/100 c.c. y en agosto de 1975 de 6,6 mg/100 c.c. En octubre de 1975 muere la enferma con un cuadro de bronconeumonía.

El estudio macroscópico muestra edema cerebral de grado medio (peso cerebral, 1.430 gr). Al corte, en la región del *pallidum*, de la cápsula interna, núcleo caudado, putamen hipocampo, núcleo amigdalóideo, núcleo dentado, corteza y sustancia blanca cerebelosa, se aprecian pequeñas concreciones cálcicas arenosas. En el *pallidum* izquierdo y zona vecina de la cápsula interna aparece una destrucción tisular de 1 x 1 cm

de diámetro (distribución de las calcificaciones en la parte derecha de la figura 1).

Los hallazgos histológicos en ambos casos son muy semejantes y se describen conjuntamente. Con el microscopio de luz se demuestran depósitos de Ca en las arterias pequeñas, medianas y en los capilares. En la pared capilar y en el neuropilo aparecen pequeñas esferas como puntos de color oscuro. En muchos lugares estas pequeñas bolitas confluyen formando agrupaciones y formaciones mayores que se depositan alrededor de los capilares y pequeños vasos. En las zonas de mayor acúmulo de concrementos hay una pérdida neuronal de grado medio (fig. 2). En otras zonas el depósito de concrementos es muy grande y aparecen en forma de grandes masas homogéneas o ligeramente estratificadas. En las arteriolas y arterias de diámetro medio se demuestra una

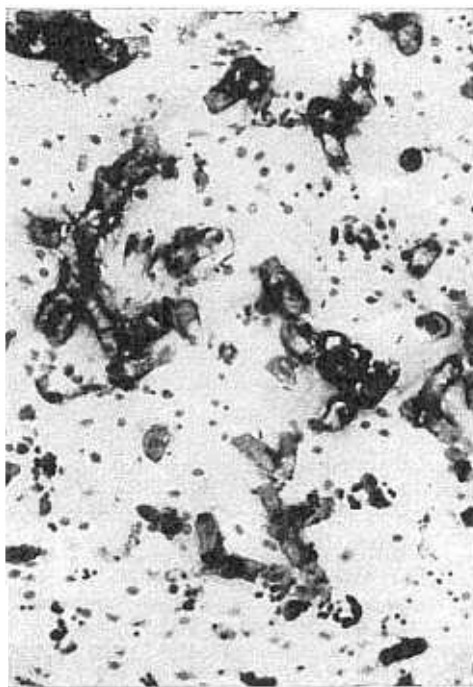


Fig. 2.—Región del Pallidum correspondiente al caso número 2. Conglomerados y plaquetas parivasculares de fosfato cálcico amorfo. Pérdida difusa de neuronas en el tejido. No hay reacción de cuerpo extraño (H. E. X 90).

calcificación de la media en forma concéntrica. Se conserva la luz de las arterias, pero en alguna aparece una proliferación de la íntima con disminución del diámetro de la luz. En las arteriolas de pequeño diámetro y en los capilares se conserva la luz, pero en algunos casos es difícil de asegurar. Dentro de las zonas con cambios vasculares, y en su vecindad se encuentran áreas de tejido con vasos completamente libres de depósitos.

En ambos casos se demuestra una gliosis con aumento de las fibras gliales en la sustancia blanca del cerebro y del cerebelo, en el primer caso difuso, en el segundo de aspecto más bien focal. Es de señalar la casi nula reacción microglial. No hay reacción de cuerpo extraño.

Con el microscopio electrónico se ve



Fig. 3.—Espacio pericapilar correspondiente a la región del Pallidum. L: luz del capilar con fragmentos de células endoteliales. E: endotelio capilar. Mc: membrana basal del capilar. Mn: Membrana basal neuropílica. Entre ambas membranas basales se aprecia el espacio pericapilar dilatado con dos pequeños concrentos cálcicos (flechas) muy densos, que no están directamente rodeados de membranas basales. N: neuropilo con espacios intercelulares muy amplios, fragmentos de astrocitos y vainas de mielina. Material tomado tres horas después de la muerte ($\times 20.000$).

cómo los pequeños concrentos densos a los electrones, muestran una estructura homogénea y pequeñas agujas que se localizan en el espacio pericapilar entre la membrana basal del endotelio y la membrana basal del neuropilo (fig. 3). Los concrentos de mayor tamaño, con localización semejante, se rodean de una membrana basal generalmente en conexión con la membrana basal del neuropilo (fig. 4). En los concrentos de gran tamaño falta la membrana

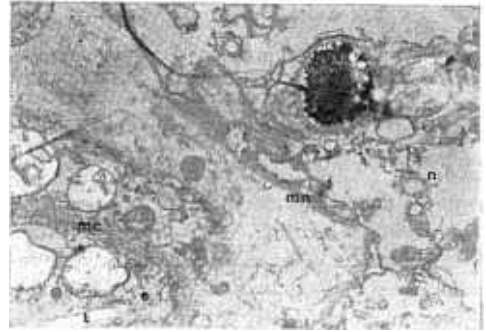


Fig. 4.—Espacio pericapilar. L: luz del vaso. E: célula endotelial. Mc: membrana basal del capilar. Calcificación densa (flecha) rodeada completamente por la membrana basal (mn) neuropílica ($\times 14.000$).



Fig. 5.—Enorme concrento situado en el espacio perivascular. El centro del concrento cálcico de aspecto granular es menos denso que la porción periférica. No existe membrana basal a su alrededor ($\times 29.570$).



Fig. 6.—Fotografía realizada con el microscopio electrónico "scanning". Pallidum. En el centro de la figura se aprecia el depósito cálcico perivascular en forma de anillos concéntricos confluentes. En la parte izquierda, pequeñas bolas formando conglomerados. ($\times 1.750$.)

basal y en ellos se puede demostrar zonas con distinta densidad electrónica (fig. 5).

En las fotografías tridimensionales con el *scanning* aparecen los depósitos de Ca como

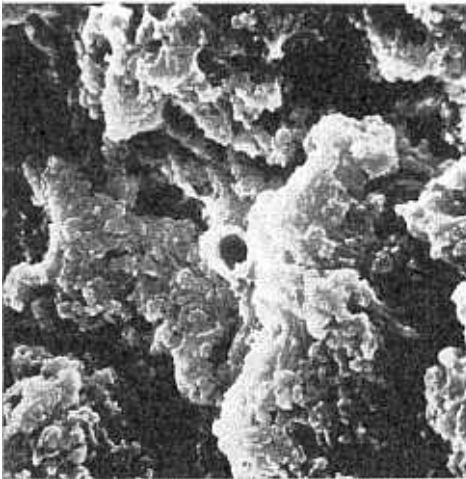


Fig. 7.—Fotografía realizada con el microscopio electrónico "scanning". Pallidum. Enormes conglomerados en el parénquima tisular rodeando a un vaso calcificado, con luz (centro de la figura). ($\times 4.360$.)

gruesas masas esféricas o redondeadas en "cuello de ganso" a lo largo de los vasos (figuras 6 y 7). Las espículas son poco notables, ya que muchas de esas pequeñas concreciones están rodeadas de membrana basal y, por tanto, no se demuestran en superficie. Grandes masas aparecen cortadas transversalmente con una superficie uniformemente homogénea (fig. 8).

Paralelo al estudio con el *scanning* se realizó un estudio EDAX (*Element detection by absorbed X-Rays*). El resultado muestra que los depósitos contienen calcio ($\text{Ca } \alpha$: 3,7 KeV, $\text{Ca } \beta$: 4,1 KeV), fósforo ($\text{P } \alpha$: 2,0

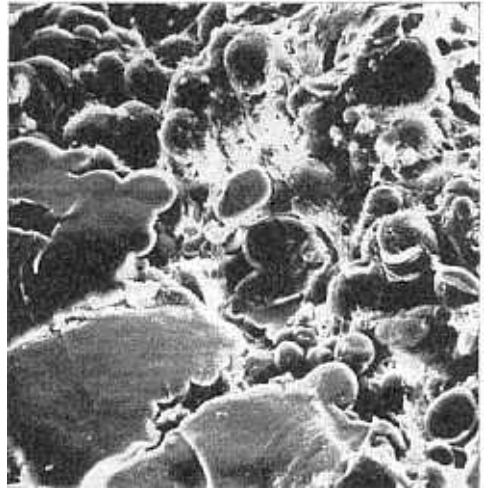


Fig. 8.—Fotografía realizada con el microscopio electrónico "scanning". Pallidum. Enormes placas de fosfato cálcico, muchas de ellas, divididas, muestran una superficie homogénea. ($\times 870$.)

KeV, $\text{P } \beta$: 2,1 KeV), cobre (Cu : 8,0 KeV), así como gran cantidad de hierro ($\text{Fe } \alpha$: 6,2 KeV, $\text{Fe } \beta$: 6,5 KeV), que explican la reacción positiva del azul Berlín en los concrementos (figura 9).

El estudio de difracción con rayos X muestra un espectro de cristales de hidroxipatita muy desordenados sin formar círculos concéntricos que señalan la falta de formación de verdaderas estructuras cristalinas (estudio realizado por el Prof. Dr. H. Newesely, Dpto. para el estudio de materiales de

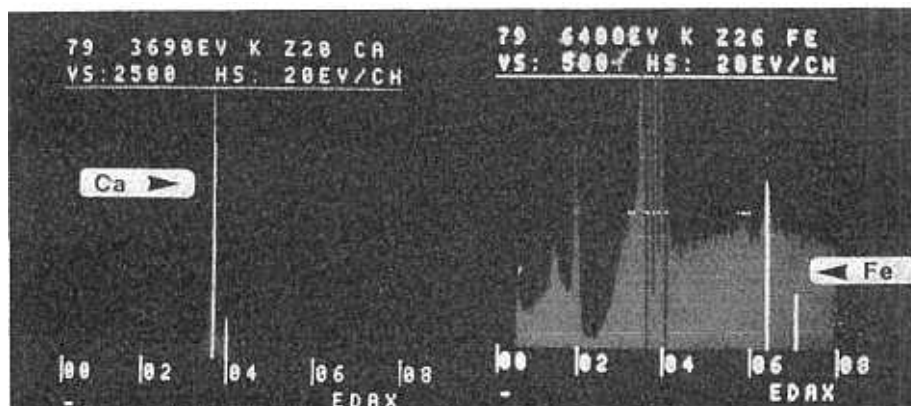


Fig. 9.—Espectrograma de análisis de elementos (EDAX: Element Detection by Absorbed X-Rays). En la parte izquierda de la figura, detección del Ca. α : 3,7 KeV y Ca. β : 4,1 KeV. En la parte derecha, Fe. α : 6,2 KeV y Fe. β : 6,5 KeV.

la clínica Zahn-Mund und Kieferheilkunde, de la Universidad libre de Berlín). Después de calentar los concrementos a 1.000° C, el espectro muestra los anillos concéntricos de hidroxiapatita formando verdaderas estructuras cristalinas.

DISCUSION

La distribución de las calcificaciones en el cerebro y la morfología con el microscopio de luz corresponde con los casos descritos en la literatura (2, 7, 8, 11, 12, 17, 21, 23). La etiología y patogénesis, basadas en estos hallazgos, de la llamada enfermedad de Fahr han sido también extensamente discutidas (1, 3, 4, 7, 9, 13, 14, 16, 17, 18, 21).

Basados en estudios de microscopía electrónica en un caso de enfermedad de Fahr, Cervos-Navarro y Matakas (5) discuten si el concepto de "pseudocalcio" es adecuado, pues no se puede demostrar ningún elemento preformado que sirva de núcleo a los concrementos calcificados, si bien se debe aceptar que al aumentar el número de los pequeños concrementos éstos confluyen formando masas mayores. En nuestro estudio, en ambos casos y después de la decalcificación completa, controlada con el microscopio

de fluorescencia, hemos apreciado que en el lugar de los concrementos queda visible una sustancia positiva a la reacción de P.A.S. En el microscopio electrónico no se ha podido demostrar ningún engrosamiento ni cambio ultraestructural de la membrana basal que rodea a los concrementos de pequeño y mediano tamaño, por lo que se piensa que esa sustancia P.A.S. positiva es distinta de la membrana basal. Es llamativo, sin embargo, el aumento del espacio perivascular cerebral, que en cerebros controles es mínimo o no existe.

Guseo y col. (9) encuentran también que los concrementos se colocan entre la membrana basal perivascular y la membrana basal del neuropilo. Discuten igualmente si complejos de mucopolisacáridos pueden formar el núcleo de mineralización, apoyando así la tesis de Spatz (21).

Nosotros hemos visto que pequeños concrementos se colocan entre las dos membranas basales sin que éstas los rodeen totalmente. Concrementos de tamaño medio se colocan en el espacio perivascular y se hallan envueltos por la membrana neuropílica. Grandes masas de concrementos romperían la membrana basal y no muestran membrana basal que las rodee. Parece ser más importante la localización de las calcificaciones

en el espacio perivascular formado, que su relación con las membranas basales.

Como causa del depósito de Ca en casos en que los valores de calcio plasmático son bajos, como en los dos casos presentes, sospechan Guseo y cols. (9) que posiblemente haya un trastorno de la permeabilidad de la pared vascular, aumento del espacio perivascular, existencia de un medio ácido y un trastorno general del metabolismo fósforo-calcio, que origina las calcificaciones. El depósito de fosfato cálcico tiene lugar especialmente en las áreas ricas en hierro y estos iones parecen jugar un papel en la aceleración de la precipitación del fosfato cálcico (22). El análisis EDAX muestra en el precipitado la presencia de Ca, P, Fe y Cu. La reacción del PAS muestra, después de la decalcificación, sustancias mucopolisacáridas ácidas. El espectro con rayos X muestra estructuras cristalinas imperfectas o defectuosas de las moléculas de fosfato cálcico. Cuando estos concrecimientos se calientan a 1.000° C y se destruye la sustancia orgánica, las moléculas de fosfato cálcico cristalizan de forma correcta dando el espectro de hidroxiapatita bien cristalizado. Creemos que el término "pseudocalcio" es incorrecto e induce a confusión. Los concrecimientos no son sustancias que tengan unas cualidades físicas distintas a las del fosfato cálcico y aparezca en cortes histológicos como calcio. Se trata de un conglomerado de moléculas de fosfato cálcico, otros metales y mucopolisacáridos ácidos. Este es el complejo que desde el principio parece depositarse y no primero sustancias mucopolisacáridas ácidas que se calcifican y mineralizan. Cuando las moléculas de fosfato cálcico se encuentran mezcladas con mucopolisacáridos ácidos y aquéllas precipitan, desde el punto de vista físico no forman estructuras cristalinas, sino complejos amorfos como los que aparecen en la enfermedad de Fahr y en muchas otras calcificaciones orgánicas arterioescleróticas y no arterioescleróticas (24). Parece, por tanto, que la enfermedad de Fahr no es sólo un trastorno metabólico del calcio, sino que parece coexistir con un trastorno metabólico de los mucopolisacáridos. Ya en la biblio-

grafía se citan muchos casos de hipoparatiroidismo que coinciden con un hipotiroidismo postoperatorio.

En el futuro creemos que ante la sospecha de enfermedad de Fahr debe estudiarse bioquímicamente el metabolismo del Ca. Desde el punto de vista morfológico parece importante completar el estudio del espacio perivascular y el comportamiento de la membrana basal, buscar una correlación morfológica del posible trastorno de la permeabilidad vascular.

RESUMEN

Se describen los hallazgos macroscópicos y microscópicos de dos casos en enfermedad de Fahr, señalando las áreas de depósito perivascular de carbonato cálcico "amorfo".

Se presentan los hallazgos observados con el microscopio electrónico de transmisión y *scanning*. Finalmente se ha llevado a cabo un estudio físico-químico de los concrecimientos por medio del espectro de rayos X y según el método de Edax. Se discuten los hallazgos desde el punto de vista morfológico y físico-químico.

SUMMARY

On the basis of two cases of symmetrical calcifications and pseudocalcifications in the brain (so-called Morbus Fahr), the anatomic distribution and the light-microscopical morphology is being presented.

Apart from this we present electron-microscopical (TEM) and scanning-electron-microscopical (REM) findings pertaining to construction and dispersion of the calcium concrements. Finally we performed Edax analyses of elements and substances involved. The results are discussed in consideration of the latest findings.

BIBLIOGRAFIA

1. ADACHI, M.; WELLMANN, K. F., y VOLK, B. W.: Histochemical studies on the pathogenesis of idiopathic non-arteriosclerotic cerebral calcifi-

- ation". *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 27, 483-499, 1968.
2. ARENDT, A.: "Idiopatische, nicht-arteriosklerotische intrazerebrale gefäßverkalkung nach fahr". *M Schr. Psychiat. Neurol.*, 132, 24-34, 1956.
 3. BENNET, J. C.; MAFLY, R. H., STEINBACH, H. L.: "The significance of bilateral basal ganglia calcification". *Radiology*, 72, 368-377, 1959.
 4. BOCHNIK, H. J.: "Nekrosekalk und kalzifizierende organisation im gehirn". *Dtsch. Z. Nervenheilk*, 169, 358-382, 1953.
 5. CERVOS-NAVARRO, J., y MATAKAS, F.: "Struktur und zusammensetzung von kalk- und pseudokalkablagerung im gehirn". *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, 58, 497, 1974.
 6. DINKEL, L.: "Die zerebrale kernkalzinose". *Med. Klinik*, 62, 867-901 y 933-938, 1967.
 7. ERBSLOH, F., y BOCHNIK, H. J.: "Symmetrische pseudokalk- und kalkablagerung im gehirn". In: *Handbuch d. spez. Path. Anat. und Histol.* X(II)/2 B, 1769-1804. Springer Verlag, Berlin, 1958.
 8. FAHR, Th.: "Idiopatischer verkalkung der hirngefäße". *Zbl. Allgem. Path. und Path. Anat.*, 50, 129-133, 1930.
 9. GUSEO, A.; BOLDIZSAR, F., y GELLERT, M.: "Elektronenoptische untersuchungen bei "striato-dentaler calcification" (fahr)". *Acta Neuropath.*, 31, 305-313, Berlin, 1975.
 10. HAAS, H. G.; OLAH, A. J., y DAMBACHER, M.: "Hypoparathyreoidismus". *Dtsch. Med. Wschr.*, 93, 1383-1389, 1968.
 11. JELLINGER, K., y SUMMER, K.: "Zusammentreffen von neuromyelitis optica mit schweren progressiven pseudokalk- und kalkablagerungen im gehirn". *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, 86, 82-100, 1960.
 12. KORNYEY, St., y MATTHYUS, A.: "Zur Kenntnis der vornehmlich striato-dental lokalisierten kalkablagerungen im gehirn". *M Schr. Psychiat. Neurol.*, 119, 1-24, 1950.
 13. KUSKO, L., y SEITELBERGER, F.: "Zur kenntnis der diffusen symmetrischen kalkablagerungen im gehirn". *Wr. Z. Nervenheilk*, 5, 228-251, 1952.
 14. LIEBALDT, G., y DESCALZO, C.: "Idiopatische (nicht-arteriosklerotische) verkalkungsvorgänge im zentralnervensystem". *Dtsch. Z. Nervenheilk*, 184, 388-426, 1963.
 15. MECKIES, M.: "Ein beitrag zur pathogenese der intrazerebralen symmetrischen stammganglienverkalkungen". Tesis doctoral. Universidad Libre de Berlin, 1973.
 16. NORMAN, R. M., y URICH, H.: "The influence of a vascular factor on the distribution of symmetrical cerebral calcifications". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 23, 142-147, 1960.
 17. OSTERTAG, B.: "Die an bestimmte lokalisation gebundenen konkremente des zentralnervensystems und ihre beziehung zur "verkalkung intracerebraler gefäße" bei gewissen endokrinen erkrankungen". *Virch. Arch. Path. Anat.*, 275, 828-859, 1929.
 18. PETERS, G.: "Neuropatologia clínica". Editorial Toray, Barcelona, 1974.
 19. SANDRITTER, W.: "Über das vorkommen von pseudokalk im gehirnen von feten, säuglingen, kleinkindern und jugendlichen". *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 166, 481-498, 1951.
 20. SEITELBERGER, F.: "Eisenstoffwechselstörungen des zentralnervensystems". *Wien. Z. Innere Med.*, 45, 420-429, 1964.
 21. SPATZ, H.: "Über eisennachweis im gehirn besonders in zentren des extrapyramidal-motorischen systems". *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, 77, 261-390, 1922.
 22. TERMINE, J. D., y EANES, E. B.: "Calcium phosphate deposition from balanced solutions". *Calc. Tiss. Res.*, 15, 81-94, 1974.
 23. WECHSLER, W.: "Progressive symmetrische pseudokalk und kalkablagerungen bei "maligner" hypertotonischer hirnerkrankung". *Arch. Psychiat. und Z. Ges. Neurol.*, 202, 634-648, 1962.
 24. NEWESELY, H.: Comunicación personal.

Dr. Med. JOSE R. IGLESIAS ROZAS

Institut für Neuropathologie
Klinikum Steglitz der Freien

Universität Berlin
Hindenburgdamm, 30
D-1000 Berlin, 45