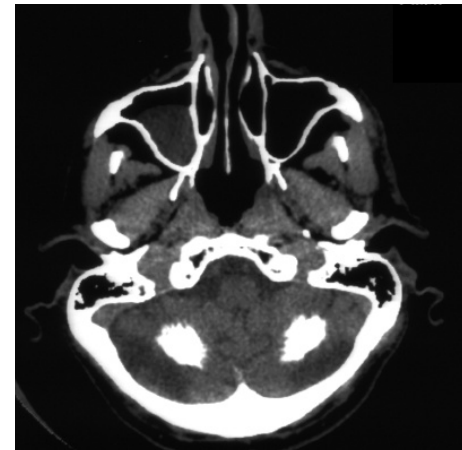


# Calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux (IBGC) « Maladie de Fahr »



Service de Neurologie

Gaël NICOLAS



# Calcifications des NGC

- « physiologie » vieillissement cérébral ?
  - 6-7,49‰ : grandes cohortes TDM cérébrale tout âge (Manyam, 2005)
  - La plupart du temps : pas de symptômes
  - Sujets 70 ans (Simoni *et al.*, 2008) :
    - calcifications bipallidales 22%,
    - Uni ou bilatérales 38%
  
- Un syndrome radioclinique
  - nombreuses causes → bilan étiologique
  - IBGC AD [*idiopathic basal ganglia calcifications*]

---

# IBGC – maladie de Fahr

- Typiquement :
    - Calcifications striato-pallido-dentelées ± thalamus ± SB ± cortex
    - idiopathiques
  
  - Nombreuses dénominations  
(revue : Manyam, 2005)
    - « Fahr » = historique (1930)
      - Pas le premier à décrire (Delacour 1850)
      - Et pas sûr que « idiopathique »
    - Nombreux termes utilisés :  
Bilateral Striopallidodentate *calcinosis* (BSPDC), IBGC, FIB(rain)C...
    - Un syndrome
      - Calcifications des NGC = nombreuses causes (ex-syndromes de Fahr)
      - IBGC semble plus consensuel pour les cas idiopathiques (ex-maladie de Fahr)
-

# Neuropathologie

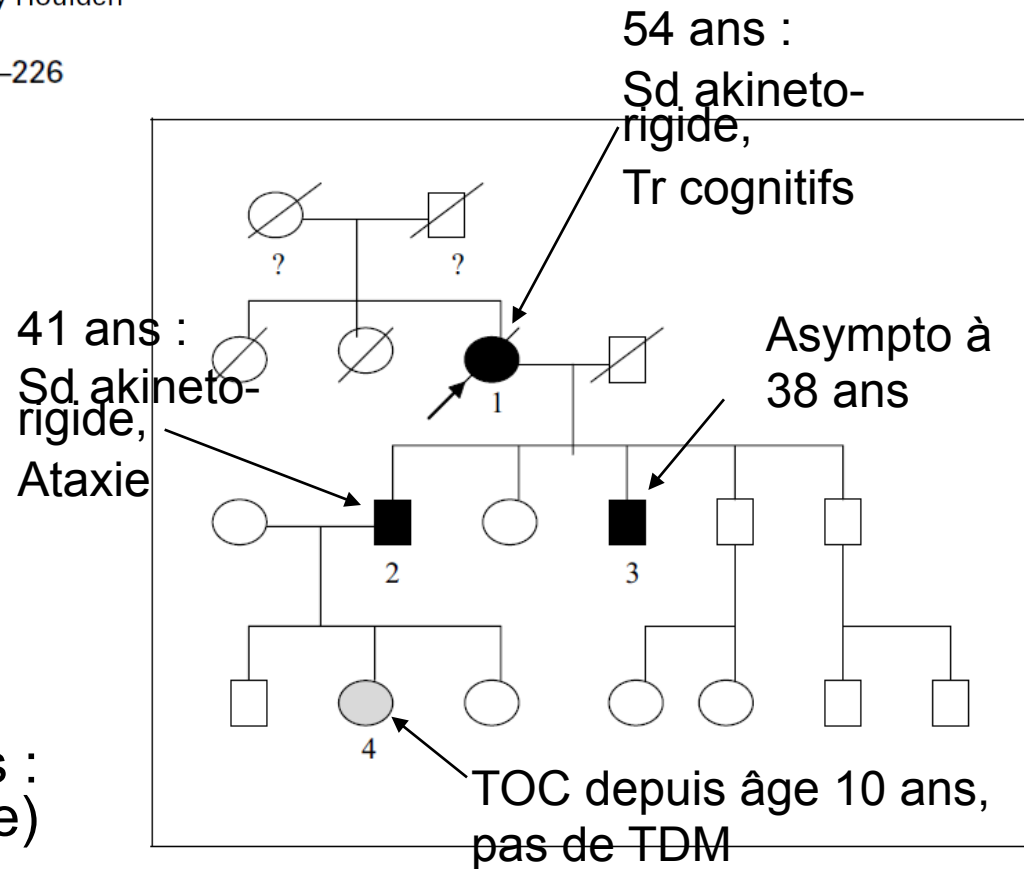
- **Aspécifique**
  - En comparaison à autres causes calcifications (ex. métab. phosphocalcique)
- **Dépôts principalement calciques**
- **Mais aussi**
  - Mucopolysaccharides, Al, As, Co, Cu, molybdenum, Fe, Zn, Mn, Mg, Phospore, Ag, Pb
    - « calcinosis », « mineralization »
- **Parois des vssx, espaces périvasculaires**
- **Neudégénérescence et gliose autour**

# Familial Idiopathic Brain Calcification – A New and Familial $\alpha$ -Synucleinopathy?

Samden D. Lhatoo<sup>a</sup> Branca Perunovic<sup>b</sup> Seth Love<sup>b</sup> Henry Houlden<sup>c</sup>  
Malcolm J. Campbell<sup>a</sup>

Eur Neurol 2003;49:223–226

- un cas autopsié
- $\alpha$ -synucleine + dans inclusions intra cytoplasmiques gliales
- Et inclusions neuronales argyrophiles  $\alpha$ -synucleine +
- + qq DNF et plaques ds neocortex
- Critères cliniques AMS -
- Séquençage exons 3 et 4  $\alpha$ -synuclein : N
- Études autopsiques antérieures : <1988 (découverte  $\alpha$ -synucleine)
- Depuis : Miklossy *et al.*, 2005
  - Pas d'inclusion chez un autre cas



**Fig. 1.** Family tree showing definitely and possibly affected individuals. Dark squares/circles show affected members; a lightly shaded circle shows a possibly affected member.

---

# Clinique

- Variations intra- et inter-familiales :
    - Asymptomatique (1/3 ?)
    - Mouvements anormaux / sd park
    - Déclin cognitif
    - Psychose schizophréniforme, tr bipolaire, TOC
    - Dysarthrie
    - Sd cerebelleux
    - Déficience intellectuelle
    - Sd pyramidal, crises...
    - Age de début : <10 ans → 50
  
  - Mais “biomarqueur” = calcifications cérébrales
-

---

# Neuroradiologie

- Calcifications : TDM crâne
    - + sensible que IRM
  - IRM
    - Calcifications hypoT2\* (EG)
      - Mais moins spécifique
    - Et parfois leucopathie périventriculaire / juxtacorticale (hyperFLAIR)
-

# Neuropsychological and $^{18}\text{F}$ FDG-PET studies in a family with idiopathic basal ganglia calcifications

Isabelle Le Ber<sup>b</sup>, Rose-Marie Marié<sup>a,b</sup>, Benoît Chabot<sup>c</sup>,  
Catherine Lalevée<sup>b</sup>, Gilles-Louis Defer<sup>a,b,\*</sup>

Journal of the Neurological Sciences 258 (2007) 115–122

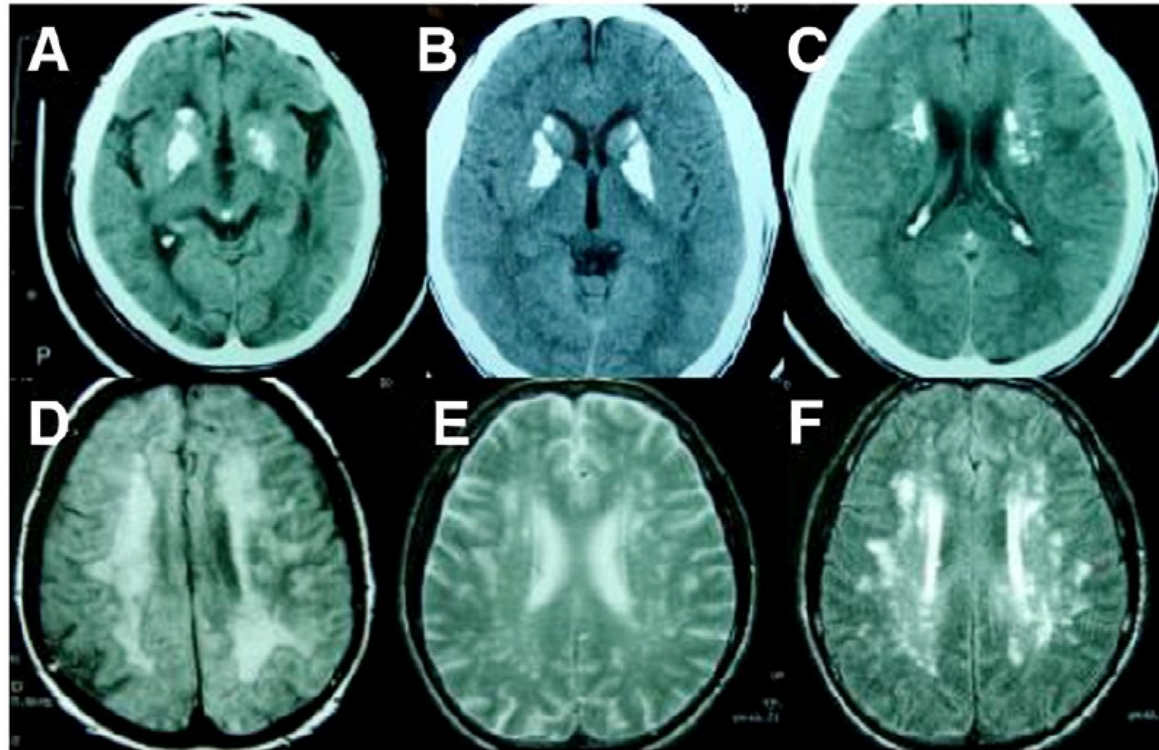
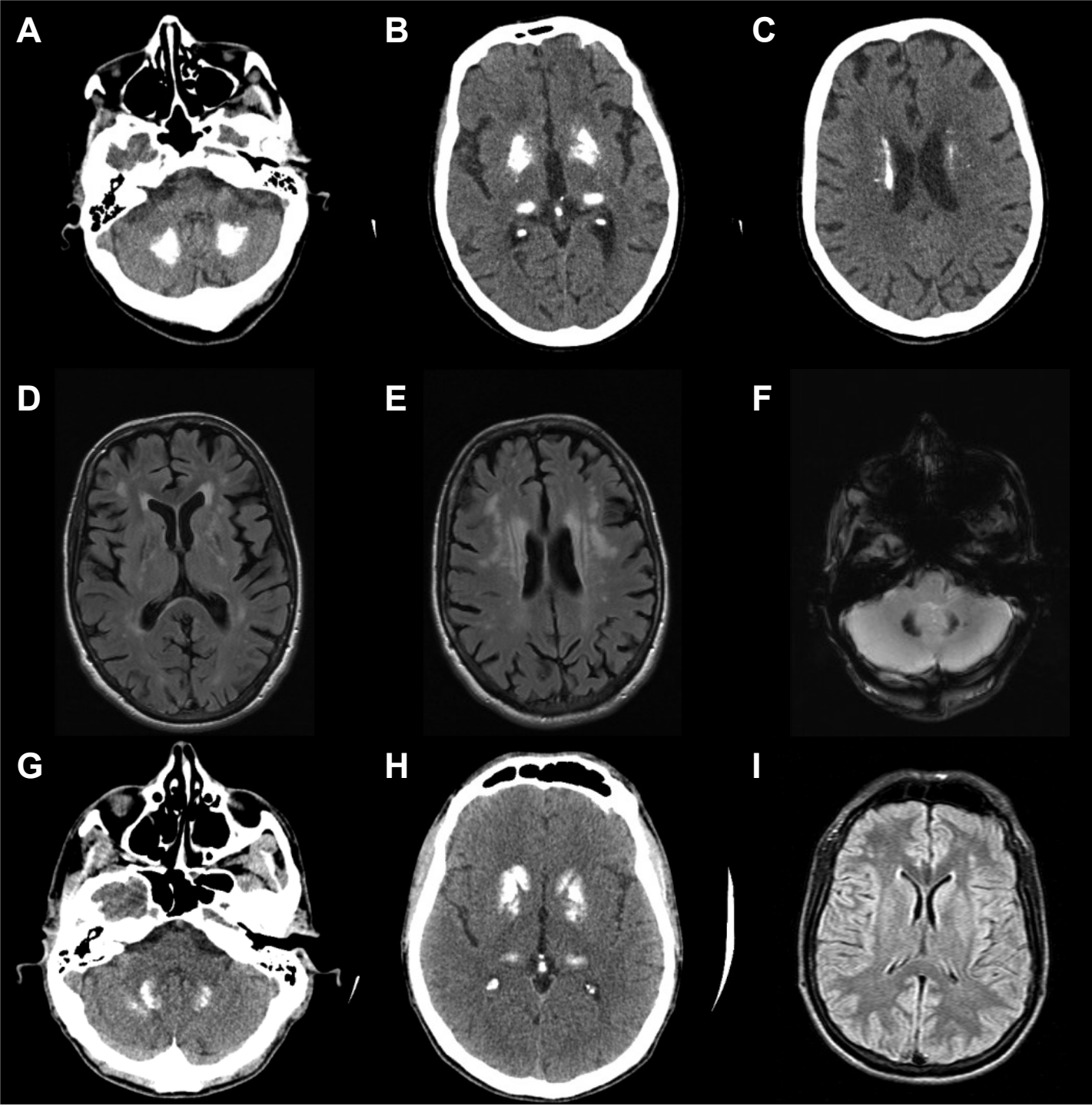


Fig. 2. Brain imaging study. A, B, C: Brain CT scan showing bilateral basal ganglia involving striatum, pallidum and white matter calcifications in patients II-3 (A) and patient III-8 (B, C). Sylvian and temporal lobe atrophy are noted in patient II-3. D, E, F: Brain MRI in axial sections showing diffuse high intensity signal of the white matter in Patient II-3 (D, relaxation sequence), and multiple small patchy hypersignals in patients III-8 (E, T2-weighted sequence; F, FLAIR sequence).





- A-E :  
proposante (A-C :  
TDM crâne, D-E,  
IRM FLAIR)

- F : sa fille (IRM  
T2\*)

- G-I : son fils (G :  
TDM crâne, I :  
IRM FLAIR)



- Syndrome délirant aigu
- 39 ans
- Pas d'autre atcd

# Explorations fonctionnelles

- SPECT au  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO :
    - hypoperfusion des NGC, des *thalami*, et du cortex orbito-frontal, préfrontal dorso-latéral, région frontale interne et *cingula*  
(Kostic *et al.*, 2011, Uygur *et al.*, 2003)
  
  - 18-FDG-PET :
    - hypofixation striatale et corticale (cingulaire postérieure, temporale supérieure, *precuneus*)  
(Le Ber *et al.*, 2007, Saito *et al.*, 2010)
  
  - Métabolisme de la dopamine,
    - hypofixation bilatérale des NGC quelque soit le marqueur utilisé en SPECT (Paschali *et al.*, 2009, Paghera *et al.*, 2011) et en PET (Saito *et al.*, 2010),
  
  - EEG, EMG, PEV/S/M/A : N
  
  - LCR :
    - McLellan et Manyam (1984)
      - ↓  $[\text{Ca}^{++}]$ , albuminorachie normale, et des taux sériques normaux chez un patient,
      - et ↑  $[\text{Ca}^{++}]$  chez un patient présentant une hypoparathyroïdie avec calcifications cérébrales.
    - Huzomi *et al.* (2010)
      - 3 patients de familles différentes : taux de Cuivre, Zn, fer et Mg élevés par rapport à 15 contrôles, pour des taux de  $\text{Ca}^{++}$  et de Mn identiques aux contrôles.
-

---

# Calcifications NGC : étiologies

- Causes secondaires :
    - Ppales causes :
      - troubles du métabolisme phospho calcique,
      - mitochondriopathies
    - Très nombreuses : cf tableaux
  
  - Idiopathiques, familiales (IBGC),
    - AD ++
    - # Formes « syndromiques » (dysmorphie associée par exemple)
-

---

Formes secondaires :  
« syndrome de Fahr »

---

- 
- Calcifications cérébrales :
    - l'imagerie permet rarement d'évoquer d'emblée un diagnostic (ex. STB)
  
  - Parfois imagerie superposable à IBGC
    - Ex- « Syndromes de Fahr »
    - Avec symptômes idem
    - Ex. troubles du métabolisme phosphocalcique
-

Table 2

Proposed classification of bilateral calcification involving striatum, pallidum and dentate nucleus

*Striopallidodentate calcinosis*

Primary Autosomal dominant [7,18,21,24,25,35,37,38,47,48]  
 Familial [19,29,30,49]  
 Sporadic [28,36,50–53]

dividus dans une famille)

Secondary

Endocrinologic Hypoparathyroidism [62–64]  
 Pseudohypoparathyroidism [65–67]  
 Pseudo-pseudohypoparathyroidism [66,68]

Developmental

Hyperparathyroidism [69–71]  
 Cockayne Syndrome [72–74]  
 Syndrome of microcephaly, demyelination, and striopallidodentate calcification [75]

Connective tissue disorders

Systemic lupus erythematosus [76–78]

Toxic

Lead [79–81]

nism and Related Disorders 11 (2005) 73–80

Review

What is and what is not ‘Fahr’s disease’

Bala V. Manyam\*

*Bilateral striopallidal ('basal ganglia') calcinosis*

---

Physiological	Aging. Over 50 years [57,58,82]
Developmental	Angiomatous malformation with vein of Galen aneurysm [83] Down's Syndrome [84,85] Oculocranosomatic disease (Kearns–Sayre Syndrome) [86,87]
Degenerative	Aicardi–Goutieres syndrome [88, 89] Coat's disease [90] Diffuse cerebral microangiopathy [91] Hyperkinetic mutism [92,93]
Genetic	Biotinidase deficiency (AR) [94] Carbonic anhydrase II deficiency (osteopetrosis, renal tubular acidosis and basal ganglia calcification, AR) [95–97] COFS syndrome with familial1;16 translocation (AR) [98] Lipomembranous polycystic osteodysplasia (AR) [99,100] Tapetoretinal degeneration (AD) [101]

---



## *Bilateral striopallidal ('basal ganglia') calcinosis* (suite)

---

Infectious

AIDS [102,103]

Ch. active Epstein–Barr virus  
infection [104]

Meningoencephalitis [105]

Mumps encephalitis [106]

Metabolic

Dihydropteridine reductase  
deficiency [107–109]

MELAS syndrome [110–112]

Post-hypoxic/ischemic [113–115]

Neoplastic

Acute lymphocytic leukemia [116]

Physical agents

Radiation therapy [117–119]

Toxic

Carbon monoxide poisoning  
[120]

## *Bilateral cerebellar calcification*

Primary

Idiopathic [121,122]

Secondary

Infection

Syphilis [123]

Vascular

Hematoma [124]

+ Neurocysticercose, tuberculome, toxo, ecchynococcose, hydatidose

+ tumeurs I, IIres

---

+ Cavernomes

+ maladie coeliaque ...

TABLE 1. **Sporadic Conditions Associated With Brain Calcinosi s Syndrome\***

With calcium, phosphorus, and PTH metabolism abnormalities

Hypoparathyroidism

Idiopathic

Postsurgical

External radiation

Hypomagnesemia

Pseudohypoparathyroidism

Idiopathic (pseudohypoparathyroidism type 2)

Hyperparathyroidism

Without calcium, phosphorus, and PTH metabolism abnormalities

With systemic involvement

Down syndrome

Mitochondrial neuromyopathy: Kearns-Sayre syndrome,†

Pearson syndrome

Systemic lupus erythematosus

Acute lymphocytic leukemia

Intracranial calcification with IgG  $\lambda$  M proteinemia

Revesz syndrome

Infectious disease: mumps, Epstein-Barr disease, toxoplasmosis, cytomegalovirus infection, human immunodeficiency virus infection

Postanoxia or postischemia (including angiomatous malformations of the vein of Galen)

Toxicosis: lead exposure, carbon monoxide poisoning

Therapy induced: radiation, anticancer drugs, mineralizing microangiopathy

Without systemic involvement

Diffuse neurofibrillary tangles with calcification

Hyperkinetic mutism

Idiopathic (Fahr disease, striopallidodentate calcinosis, basal ganglia calcification)

Aging process

### **Hereditary Brain Calcinosi s Syndrome**

YASUHIKO BABA, MD; DANIEL F. BRODERICK, MD; RYAN J. UTTI, MD; MICHAEL L. HUTTON, PhD;  
AND ZBIGNIEW K. WSZOLEK, MD

\*PTH = parathyroid hormone.

†Most cases with Kearns-Sayre syndrome occur in sporadic conditions.

- Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification (DNTC)
  - Probable tauopathie (...), démence présénile atypique (atteinte mémoire + troubles visuels + comportement/personnalité), atrophie FT.
  - Japon ++ (pas exclusivement)
  - DNF +++++, calcifications « Fahr-like », pas de plaques amyloïdes, inclusions  $\alpha$ -syn

Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification  
With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy

Chikako Habuchi <sup>a,b,\*</sup>, Shuji Iritani <sup>a,c</sup>, Hirotaka Sekiguchi <sup>a</sup>, Youta Torii <sup>a</sup>, Ryoko Ishihara <sup>a</sup>, Tetsuaki Arai <sup>c</sup>,  
Masato Hasegawa <sup>d</sup>, Kuniaki Tsuchiya <sup>e</sup>, Haruhiko Akiyama <sup>c</sup>, Hiroto Shibayama <sup>f</sup>, Norio Ozaki <sup>a</sup>

---

# Démarche diagnostique proposée

---

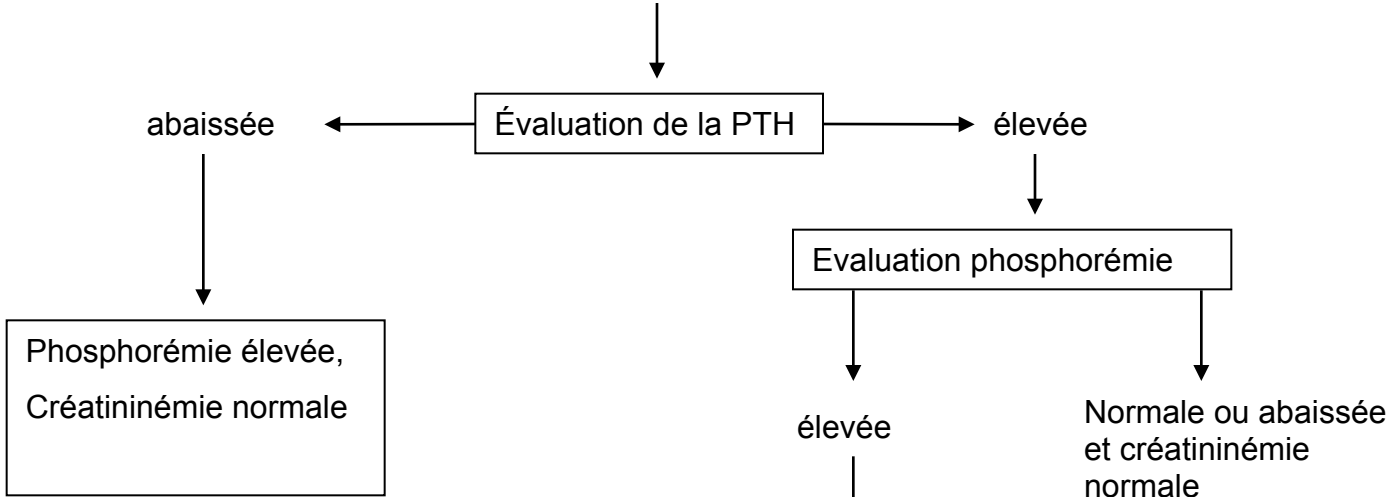
---

# 1- troubles du métabolisme phosphocalcique

## ■ Bilan *standard* :

- Sang : Ca (albuminémie), Phosphore, PTH, 25-OH-D3,
  - Ca et Phosphore urinaires
  - Si hyperparathyroïdie
    - Échographie des parathyoïdes
  - Si hypocalcémie
    -
-

Baisse de la calcémie ionisée (normes 4,4-5,4 mg/dL) chez un patient présentant des calcifications strio-pallido-dentelées



Hypoparathyroïdie : causes possibles :

- Lésion des parathyroïdes : chirurgie, autoimmunité, irradiation cervicale, infiltration (métastase, maladie systémique)
- Fonction des parathyroïdes réduite : hypomagnésémie sévère, mutation du gène de la PTH, mutations des récepteurs-senseurs du calcium
- Agénésie des parathyroïdes : microdélétion 22q11, hypoparathyroïdie isolée liée à l'X, syndrome Kenny-Caffey, mitochondriopathies

Élevée : insuffisance rénale

- Résistance à la PTH : pseudo-hypoparathyroïdie, hypomagnésémie modérée
- Autres hyperphosphatémies : rhabdomyolyse, lyse tumorale osseuse massive

Hypovitaminose D, pancréatite, toxiques (bisphosphonates, cisplatine, ketoconazole, Nitrate de Gallium, antiépileptiques), syndrome des os affamés (Hungry bone, post chirurgie de l'hyperparathyroïdie)

---

- Mais...

- Pseudo-pseudo-hypopara ? Pseudo-hypopara sans anomalie du bilan phosphocalcique ?
    - protéine GSalpha ++
    - phénotype clinique ++ (ostéodystrophie héréditaire Albright)
    - radios des mains et des pieds : bradyméta ? (IV-V),
  - Rôle des hypovitaminoses D dans les calcifications SPD :
    - Non établi avec certitude, fréquence des carences ++++
    - Si grande carence avec hypocalcémie prolongée ?
      - Pas d'étude, pas de cas décrit
    - Nous considérons qu'une carence modérée en vit D sans hypocalcémie ne devrait pas être retenue comme cause à des calcifications
-

---

## 2- rechercher des arguments en faveur d' une maladie mitochondriale

- Cliniques
  - Paracliniques
    - Lactates, pyruvates
    - Recherche de mutations de l'ADN mitochondrial
    - ...
-



## 3- Autres

- Urémie, créatininémie, ionogramme sanguin, réserve alcaline, cuprémie, ferritinémie, ammoniémie
  - Sérologies VIH, VDRL TPHA, Facteurs antinucléaires,
  - IRM cérébrale
  - Antécédent d'irradiation cérébrale ? Leucémie aigue ? (NFS?), infection cérébrale actuelle chronique/passée ?
  - Selon le contexte :
    - arylsulfatase A, hexosaminidase A et B,
    - profil des oligo- et muco-polysacchrides urinaires,
    - chromatographie des acides organiques urinaires,
    - EMG si suspicion de neuropathie associée,
    - examen ophtalmologique avec fond d'œil.
-

# Démarche diagnostique – suite...

- Toutes les causes ne peuvent pas être couvertes par un bilan paraclinique standardisé
- Garder en « tête » (ou fiche !) les étiologies à évoquer
- Établir des « drapeaux rouges » ?
  - Anomalie de croissance staturo-pondérale/PC ?
  - Début très précoce ou néonatal
  - Dysmorphie
  - Atrophie frontotemporale
  - Transmission AR ??
  - ...?
    - permettraient de (re)poser la question d'un diagnostic différentiel si bilan négatif  
Notamment causes rares/exceptionnelles...
    - et de discuter des familles « IBGC-like »

---

IBGC : génétique

---

- 
- Familles AD ++
  - Cas sporadiques
    - Ou *apparemment* sporadiques :
      - Nécessité de faire TDM apparentés 1<sup>er</sup> degré pour conclure : fréquence des calcifications asymptomatiques
  - Familles AR
    - Exceptionnelles
    - Et douteuses
-

# Etudes de liaison : 3 loci

## 1) 14q11.2-21.3 = IBGC1

- Gène candidat *CTAGE5* : variation faux-sens

- Causale ?
- Polymorphique ?

- Pas d'autre famille liée (une limite pour région adjacente)

## 2) 2q37 = IBGC2

- Mais dysmorphiques, peu de signes neuropsychiatriques

- Pas d'autre famille liée à IBGC 2

## 3) 8p21.1-q11.23 = IBGC3

- Etudes gènes candidats en cours

- Pas d'autre famille liée

## Identification of a Locus on Chromosome 14q for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr Disease)

*Am. J. Hum. Genet.* 65:764–772, 1999

Daniel H. Geschwind,<sup>1,2</sup> Maxim Loginov,<sup>1,2</sup> John M. Stern<sup>2</sup>

## Analysis of Candidate Genes at the IBGC1 Locus Associated with Idiopathic Basal Ganglia Calcification (“Fahr’s Disease”)

J. R. M. Oliveira · M. J. Sobrido · E. Spiteri · S. Hopfer · G. Meroni · E. Petek · M. Baquero · D. H. Geschwind *J Mol Neurosci* (2007) 33:151–154

## Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease)

*NEUROLOGY* 2004;63:2165–2167

J.R.M. Oliveira, MD<sup>\*</sup>; E. Spiteri, PhD<sup>\*</sup>; M.J. Sobrido, MD, PhD; S. Hopfer, BS; J. Klepper, MD; T. Voit, MD; J. Gilbert, MD; Z.K. Wszolek, MD; D.B. Calne, MD; A.J. Stoessl, MD; M. Hutton, MD; B.V. Manyam, MD; F. Boller, MD; M. Baquero, MD; and D.H. Geschwind, MD, PhD

## 2q37 as a Susceptibility Locus for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (IBGC) in a Large South Tyrolean Family

Claudia Béu Volpato · Alessandro De Grandi · Ebba Buffone · Maurizio Facheris · Uwe Gebert · Günther Schifferle · Rudolf Schönhuber · Andrew Hicks · Peter P. Pramstaller

*J Mol Neurosci* (2009)

## Identification of a Novel Genetic Locus on Chromosome 8p21.1–q11.23 for Idiopathic Basal Ganglia Calcification

Xiaohua Dai,<sup>1</sup> Yong Gao,<sup>1</sup> Zhenping Xu,<sup>1,2</sup> Xiaoniu Cui,<sup>1</sup> Juan Liu,<sup>1</sup> Yulei Li,<sup>2</sup> Haibo Xu,<sup>3</sup> Mugen Liu,<sup>1</sup> Qing K. Wang,<sup>1,4\*</sup> and Jing Yu Liu<sup>1\*</sup>

*Am J Med Genet Part B* 153B:1305–1310.

→ Hétérogénéité génétique

---

# Anticipation ?

- Suggéré dans quelques familles
    - Geshwind *et al.*, 1999,
    - Lhatoo *et al.*, 2003 ?
  
  - Pour d'autres : non
    - Mais variabilité interindividuelle ++
-

## Principal Clinical Features of IBGC Subjects

Patient	Age (years)	Age at Onset (years)	Principal Clinical Features
III-15 <sup>a</sup>	73	60	Parkinsonism, dystonia
III-18	76	70	Parkinsonism
III-26	70	58	Dysphagia, parkinsonism
IV-7	50	23	Psychosis, parkinsonism
IV-25	52	37	Focal dystonia, tremor, panic attacks
IV-27	58	*	Cramps, jerking
IV-32	43	36	Ataxia, tremor
IV-45	46	37	Focal dystonia, dysphagia
IV-49	41	40	Parkinsonism
IV-51	40	18	Writing tremor, focal dystonia, chorea
V-4	38	*	Focal dystonia, cramps
V-74 <sup>b</sup>	29	12	Focal dystonia, tremor
V-75 <sup>b</sup>	28	13	Tremor, dysphagia
V-83	10	6	Dysphagia, focal dystonia
V-84	9	5	Tremor, dystonia

\*Age at onset uncertain (10–20 years, by history).

<sup>a</sup> Positive CT scan, known clinical history, but not examined (deceased).

<sup>b</sup> Probably affected (negative CT scan, age <30 years).

*Am. J. Hum. Genet.* 65:764–772, 1999

## Identification of a Locus on Chromosome 14q for Idiopathic Basal Ganglia Calcification (Fahr Disease)

Daniel H. Geschwind,<sup>1,2</sup> Maxim Loginov,<sup>1,2</sup> John M. Stern<sup>2</sup>

Neuropsychological and <sup>18</sup>F-DG-PET studies in a family with idiopathic basal ganglia calcifications

Isabelle Le Ber<sup>b</sup>, Rose-Marie Marié<sup>a,b</sup>, Benoît Chabot<sup>c</sup>,  
Catherine Lalevée<sup>b</sup>, Gilles-Louis Defer<sup>a,b,\*</sup>

Journal of the Neurological Sciences 258 (2007) 115–122

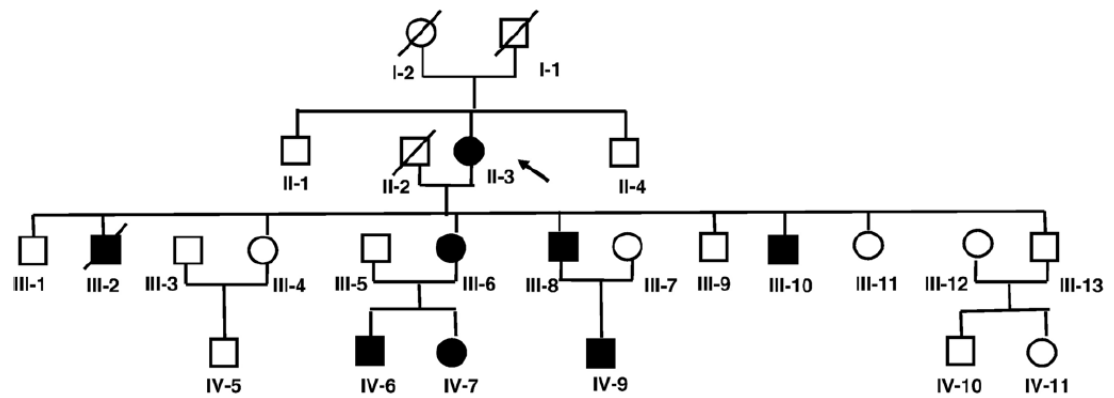


Fig. 1. Pedigree. The patients with BGC are represented in black, unaffected individuals in white. The index patient is indicated by an arrow.

Table 1

Phenotype and brain imaging characteristics in 8 patients with IBGC

Patients	II-3	III-2	III-6	III-8	III-10	IV-6	IV-7	IV-9
Phenotype								
Age at onset	38	–	–	33	31	–	–	–
Age at examination	73	47	41	37	39	19	7	11
Schizophrenic-like psychosis	+(38)	–	–	+(33)	+(31)	–	–	–
Episodic memory deficit	+	–	–	+	+	nd	–	a
Dementia	+(63)	–	–	–	–	–	–	–
Parkinsonian signs	+(67)	–	–	–	+(39) <sup>b</sup>	–	–	–
Dystonia	+(67)	–	–	–	–	–	–	–
Other signs	–	–	–	–	–	Apathy	Seizure	MR
Location of calcifications	S–P–WM–D	S–P–WM	S–P–WM	S–P–WM–D	S–P–D	P	P	S–P–WM
Striatum	+	+	+	+	+	–	–	+
Pallidum	+	+	+	+	+	+	+	+
Cerebellar dentate nuclei	+	–	–	+	+	–	–	–
Cerebral white matter	+	+	+	+	–	–	–	+

+ present, – absent. D: dentate nuclei, MR: mental retardation, na: not available, P: pallidum, S: striatum, WM: white matter.

<sup>a</sup> Patient who received neuroleptic drugs.

<sup>b</sup> Mental retardation.

- Anticipation ?... mais patients des générations II et III n'avaient-ils pas aussi des calcifications à 10 ans, pauci ou asymptomatiques ?



---

# Pénétrance ?

- Familles de la littérature :
    - Pas de saut de génération des calcifications
    - 3 individus symptomatiques avec scanner normal puis pathologiques (Geschwind *et al.*, 1999, Larsen *et al.* 1985)
      - < 20 ans dans 2 familles
    - Autre famille avec individus symptomatiques et scanner normal (Brodaty *et al.*, 2002)
      - Trouble bipolaire, ne ségrégeait pas avec les calcifications
      - Phénocopie ?
  - Pas d'argument pour pénétrance radiologique incomplète > 50 ans
    - Critère utilisé dans les études pour définir un sujet non atteint : TDM normale > 50 ans
-