

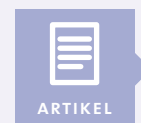
# Psychose door idiopathische calcificatie van de basale ganglia

N. LEVINA, F. MAES, B.G.C. SABBE

**SAMENVATTING** Idiopathische calcificatie van de basale ganglia is een zeldzaam neuropathologisch syndroom gekenmerkt door symmetrische en bilaterale intracraniale calcificatie hoofdzakelijk in de basale ganglia. Psychose is beschreven als acute presentatie van idiopathische gangliacalcificatie. Wij zagen een 48-jarige man die een psychose kreeg tijdens opname op een neurologische afdeling wegens syncope. CT-scan van de hersenen toonde bilaterale, symmetrische verkalking van de basale ganglia en nucleus dentatus. Laboratoriumonderzoek sloot andere pathologische processen uit. Patiënt werd verwezen naar een psychiatrische afdeling en zijn toestand beeldde op na het instellen van risperidonbehandeling. Met deze casus benadrukken wij het belang van uitgebreide en nauwkeurige differentiële diagnostiek waarbij beeldvormend onderzoek van de hersenen een belangrijke rol speelt.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)1, 48-52

**TREFWOORDEN** basale ganglia, idiopathische calcificatie van de basale ganglia, psychose



Calcificatie van de basale ganglia (BGC) is sinds het midden van de 19e eeuw beschreven als een neuropathologische bevinding die radiografisch gekenmerkt wordt door abnormale afzettingen van calcium in hersengebieden waaronder de basale ganglia (BG) en de nucleus dentatus in het cerebellum. Fahr publiceerde in 1930 een gevalsbeschrijving van een man met 'idiopathische calcificatie van de hersenvaten'. De autopsie duidde op een prominente calcificatie in de witte stof en ook in de basale ganglia (Casanova & Araque 2003). Sindsdien wordt de naam van Fahr gekoppeld aan alle vormen van bilaterale verkalking in de basale ganglia en andere delen van de hersenen (Manyam e. a. 2001). De 'ziekte van Fahr' verwijst naar gevallen van idiopathische BGC (IBGC). De term 'syndroom van Fahr' wordt in de wetenschappelijke literatuur gebruikt om gevallen van secundaire BGC te beschrijven (Savino e.a. 2016).

Secundaire BGC kan het gevolg zijn van endocriene stoornissen die het calcium- en fosformetabolisme ontregelen, op de eerste plaats idiopathische hypoparathyreoïdie en pseudo-hypoparathyreoïdie. Andere oorzaken hiervan kunnen zijn: overgeërfde aangeboren syndromen zoals het syndroom van Cockayne en het syndroom van Aicardi-Goutière (Saleem e.a. 2013), mitochondriale aandoeningen, herseninfecties, motorneuronziekten, neurodegeneratieve aandoeningen, hersentrauma en blootstelling aan

toxines (Casanova & Araque 2003; Quintáns e.a. 2018).

De meest voorkomende symptomen zowel bij IBGC als bij secundaire BGC zijn psychiatrische en neurologische symptomen (Nicolas e.a. 2013; Saleem e.a. 2013).

Aan de hand van een gevalsbeschrijving bespreken wij de recente wetenschappelijke literatuur over de klinische symptomen, de differentiële diagnose, de etiopathogenese, het ziektebeloop, de behandeling en de prognose van deze zeldzame ziekte.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 48-jarige getrouwde man, werkzaam als vrachtwagenbestuurder, zonder neuropsychiatrische voorgeschiedenis, werd opgenomen op de afdeling Neurologie. Zijn klachten waren plots optredend algemeen onbehaaglijk gevoel en duizeligheid, tintelingen in handen, voeten en perioraal, drukkend gevoel op de borst en een reeds langer bestaand gevoel van instabiliteit bij de gang. Daarnaast klaagde patiënt over een sombere stemming.

In eerste instantie werd gedacht aan een cardiale oorzaak wegens chronische arteriële hypertensie en cardiaal ischemisch lijden waarvoor reeds een coronaire stent werd geplaatst twee jaar voor de huidige opname. Deze oorzaak werd echter uitgesloten na cardiologisch onderzoek. Het neurologisch onderzoek toonde enkel een licht gestoorde

proef van Romberg. Het verder lichamelijk onderzoek was negatief. De neuroloog stelde een matige depressie vast en schreef escitalopram 10 mg per dag per os voor.

De volgende dagen werd patiënt nerveus, gefixeerd op nekpijn, geïrriteerd met buitenproportionele misnoegdheid over de medische wereld. Bij patiënt ontwikkelde zich een paranoïde psychotisch toestandsbeeld met agitatie, waarvoor hij vrijwillig overgeplaatst werd naar de psychiatrische afdeling.

Bij beoordeling aldaar maakte patiënt een gespannen en achterdochtige indruk en zijn gedachtegang was enigszins incoherent. Hij was goed georiënteerd in tijd, plaats en in eigen persoon. Er waren geen manifeste waarnemingsstoornissen. Het denken was licht versneld en hij was er sterk van overtuigd dat men de lichamelijke oorzaken van zijn somatische toestand over het hoofd zag. Patiënt toonde geen ziektebesef. De stemming was somber en prikkelbaar. Er was sprake van initiatiefverlies, algemeen verminderde belangstelling en schuldgevoelens naar zijn familie. Patiënt uitte geen suïcidegedachten. Hij had geen geschiedenis van middelenmisbruik.

Uit de anamnese bleek dat patiënt al 10 jaar slaapproblemen had waarvoor hij langere tijd prazepam 10 mg per dag per os nam. De patiënt staakte deze medicatie twee weken voor de opname.

Bij het laboratoriumonderzoek werden geen afwijkingen gevonden, uitgezonderd een verlaagde bloedspiegel van 25-hydroxyvitamine D (12,6 ng/ml; normaalwaarde: 30-60 ng/ml).

Wegens de neurologische klachten (tintelingen en onstabiele gang), de klinische bevindingen (gestoorde proef van Romberg) en de psychiatrische symptomen (agitatie, paranoïde ideatie en incoherent denken) werd een CT-scan van de hersenen uitgevoerd. Deze toonde bilaterale dense

## AUTEURS

**NATALYA LEVINA** was ten tijde van het schrijven arts in opleiding tot psychiater, Psychiatrisch Ziekenhuis, Multiversum, Campus Broeders Alexianen, Boechout. Thans: psychiater.

**FRANK MAES**, psychiater, PAAZ, AZ Sint-Maarten, Mechelen.

**BERNARD SABBE**, hoogleraar Psychiatrie en diensthoofd Universitaire dienst Psychiatrie, Duffel – Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. N. Levina, Elshage 14, 2850 Boom, België.

E-mail: levina.natalya@yahoo.com

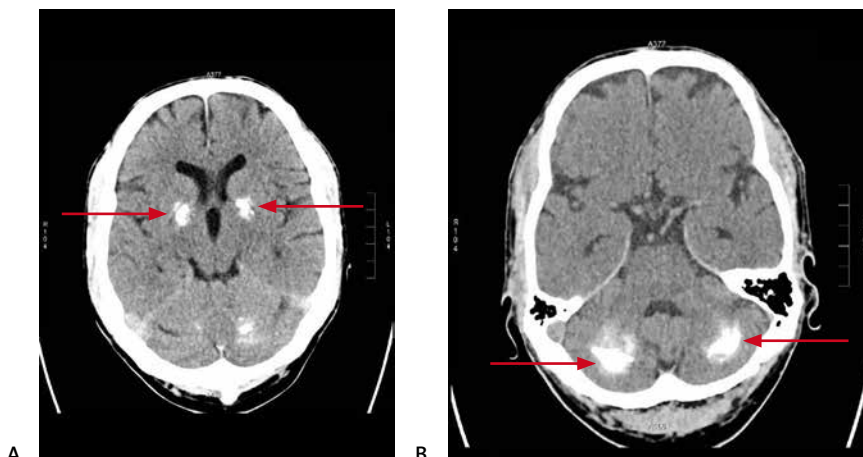
Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-9-2018.

calcificaties ter hoogte van de nucleus dentatus infratentorieel en ter hoogte van de basale ganglia (zie **FIGUUR 1**). SPECT-onderzoek van de hersenen toonde een licht heterogeen perfusiepatroon ter hoogte van beide hersenhemisferen met enkele beperkte specifieke perfusiestoornissen vooral gelokaliseerd in de linker hersenhelft. Het eeg toonde geen bijzonderheden.

Na het instellen van behandeling met risperidon 3 mg per dag per os klaarde het beeld binnen een week op. De patiënt werd na één maand uit het ziekenhuis ontslagen. Het psychotisch en depressief beeld was verdwenen. Hij vertoonde geen extrapyramidale bijwerkingen ten gevolge van antipsychotica.

**FIGUUR 1** CT-opname patiënt A met bilaterale dense calcificaties ter hoogte van de nucleus dentatus infratentorieel en ter hoogte van de basale ganglia (A en B)



Bij een consult na 15 maanden vertoonde de patiënt geen ziekteprogressie, klinisch noch radiologisch. Zijn psychiatrische toestand bleef steeds normaal tijdens het gebruik van dezelfde onderhoudsmedicatie.

De patiënt vertoonde geen tekenen van infectie en had geen geschiedenis van blootstelling aan toxines. Hij had geen systemische ziekte, metabole stoornissen of een geschiedenis van hersentrauma. Bijgevolg werd de diagnose 'psychotische stoornis door idiopathische calcificatie van de basale ganglia' gesteld.

## BESPREKING

Idiopathische calcificatie van de basale ganglia is een zeldzame neuropsychiatrische aandoening met variabele klinische presentatie en specifieke neuroradiologische kenmerken bij afwezigheid van andere oorzaken van calcificatie. We bespreken achtereenvolgens: de epidemiologie; de symptomen en beloop; de diagnosestelling en de differentiële diagnose; de etiopathogenese; de behandeling; en tot slot de prognose.

### Epidemiologie

De incidentie van BGC in routinematig CT-scanonderzoek van de hersenen varieert van 0,3 tot 1,2% in oudere rapporten (Kazis 1985) en is volgens recentere wetenschappelijke literatuur sterk toegenomen, van 1,3 tot 20,6% (Yamada e.a. 2013).

### Symptomen en beloop

De klinische manifestatie van de IBGC is variabel met een breed scala aan klinische presentaties, van volledig asymptomatisch tot ernstige extrapiramidale verschijnselen en neuropsychiatrische symptomen (Savino e.a. 2016). De symptomen kunnen al in de kindertijd of adolescentie starten, maar ze beginnen meestal op de leeftijd van 30 tot 60 jaar (Casanova & Araque 2003; Saleem e.a. 2013). De helft van de patiënten met IBGC heeft neurologische symptomen: hoofdpijn, duizeligheid, bewegingsstoornissen, parese, gangstoornissen, pijnklachten, cerebrovasculair accident, epilepsie en syncopes (You & Amit Batla 2015; Pistacchi e.a. 2016).

Ruim 40% van de patiënten met een symptomatisch beloop van IBGC meldt zich initieel met psychiatrische symptomen. Deze variëren van lichte concentratie- en geheugenstoornissen tot veranderingen in persoonlijkheid of gedrag, psychose en dementie. De symptomen kunnen echter tijdens het beloop beduidend veranderen (Lauterbach e.a. 1998; Quintáns e.a. 2018). Stemmingstoornissen komen in ongeveer twee derde van de gevallen voor en variëren van een of meer depressieve episode(s) tot een bipolaire stoornis (Lauterbach e.a. 1998, Nicolas e.a. 2013). Minder vaak voorkomende stoornissen zijn: angst-

stoornissen, middenmisbruik, persoonlijkheidsveranderingen en somatoforme stoornissen (Lauterbach e.a. 1998; Casanova & Araque 2003; Nicolas e.a. 2013).

Psychose geassocieerd met IBGC uit zich meestal met auditieve hallucinaties (soms muzikale), complexe visuele hallucinaties, paranoïde wanen en fugues. Ook betrekingsideeën, beïnvloedingswanen en katatone symptomen werden vastgesteld (Lauterbach e.a. 1998; Nicolas e.a. 2013; Mufaddel & Al-Hassani 2014).

### Diagnostiek

Circa 30% van de patiënten met positieve radiologische bevindingen blijven klinisch asymptomatisch. Van de symptomatische gevallen is de incidentie bij mannen hoger dan bij vrouwen (Manyam e.a. 2001; Nicolas e.a. 2013; You & Amit Batla 2015). Patiënten met uitgebreide calcificatie in de BG vertoonden echter een hogere frequentie van psychiatrische verschijnselen (Saleem e.a. 2013).

CT-scanonderzoek van de hersenen blijft een gevoelig hulpmiddel om deze overmatige intracraniele calcificatie te detecteren omdat de calciumafzettingen duidelijk hyperdens zijn. De basale ganglia en de nucleus dentatus zijn altijd betrokken in een symmetrisch en bilateraal patroon. Het meest getroffen gebied is de globus pallidus, maar calcificatie in het putamen, de thalamus, de nucleus caudatus en de nucleus dentatus kan ook voorkomen (Quintáns e.a. 2018).

Patiënten met BGC worden vaak enkelvoudig gediagnosticeerd als patiënten met schizofrenie, bipolaire/depressieve stoornis of met de ziekte van Alzheimer (Manyam 2005). Het blijft echter belangrijk om een zo volledig mogelijke etiologische diagnose te stellen, vooral als psychiatrische symptomen gepaard gaan met neurologische klachten. Dit geldt temeer daar patiënten met BGC bijzonder kwetsbaar zijn voor extrapiramidale bijwerkingen van psychofarmaca.

### Etiopathogenese

IBGC kan zich manifesteren als autosomale dominante/recessieve, familiale of sporadische vorm (Manyam e.a. 2001; Nicolas e.a. 2013). Recent genetisch onderzoek identificeerde heterozygote mutaties in vier genen die verantwoordelijk zijn voor zowel familiale als sporadische gevallen: SLC20A2 (Wang e.a. 2012), PDGFB, PDGFRB en XPR1 (Quintáns e.a. 2018). Toch beschrijven deze ziekteveroorzakende genen niet alle gevallen van IBGC. Uit onderzoeken blijkt dat er bij 65% van de gevallen geen bekende mutaties zijn (Nicolas e.a. 2013). Er is sprake van sporadische gevallen die voortvloeien uit de-novomutaties (Quintáns e.a. 2018).

Om te weten of het om een sporadische of familiale IBGC gaat, is beeldvormend onderzoek van de hersenen van de

ouders of andere familieleden betrouwbaarder dan klinische screening (Manyam e.a. 2001; Saleem e.a. 2013). Bij onze patiënt konden we niet beschikken over beeldvorming bij de eerstegraadsverwanten, noch over genetisch onderzoek. Bij de ruime familiale anamnese kwamen geen psychiatrische of neurologische problemen aan het licht.

## Behandeling

Tot op heden is er geen behandeling voor BGC beschikbaar en de therapeutische aanpak richt zich op individuele symptomen. Bij de secundaire vormen verbeteren de symptomen na behandeling van de onderliggende oorzaak, zoals een hypoparathyreoïdie (Saleem e. a. 2013, Savino e.a. 2016).

Bij voorkeur kiest men voor atypische antipsychotica en een dosering met de minste kans op extrapiramidale bijwerkingen (Saleem e.a. 2013; Pistacchi e.a. 2016). Er moet ook aandacht besteed worden aan het voorkómen van de ontwikkeling van tardieve dyskinesie. Ten slotte is elektroconvulsie therapie een optie indien de psychose refractair is aan antipsychotica (Rosenblatt & Leroi 2000). Succesvolle behandelingen van de psychose bij BGC met verschillende antipsychotica zijn gedocumenteerd in een reeks gevalsbeschrijvingen. In één geval werd verbetering gemeld bij een 70-jarige vrouw door behandeling met olanzapine 7,5 mg per dag per os, wat resulteerde in een opklaring van psychotische symptomen na 12 weken

(Grover e.a. 2011). Een andere patiënte meldde zich op 62-jarige leeftijd met paranoïde wanen gepaard gaande met een cognitieve stoornis. Ze werd behandeld met risperidon 3 mg per dag per os, wat resulteerde in een verlichting van psychotische symptomen binnen één week (Shakibai e.a. 2005). Een significante verbetering na 20 dagen werd gemeld bij een 25-jarige patiënt met IBGC door een behandeling met risperidon, oxcarbazepine, memantine en een lage dosis lorazepam (Faye e.a. 2014).

## Prognose

De prognose is variabel en moeilijk te voorspellen. Zelfs in dezelfde familie is de ziekteprogressie variabel (Quintáns e.a. 2018).

## CONCLUSIE

In deze gevalsbeschrijving bespraken we een patiënt die zich meldde met neuropsychiatrische symptomen als gevolg van IBGC. Clinici moeten ernaar streven om in een vroeg stadium een zo volledig mogelijke diagnose te stellen van neuropsychiatrische stoornissen en de etiologie zo goed mogelijk op te helderen, zeker bij patiënten van middelbare leeftijd bij wie de ziekte zich met psychiatrische klachten manifesteert. Hierbij speelt CT-scanonderzoek van de hersenen een cruciale rol om structurele oorzaken van psychiatrische symptomen uit te sluiten.

## LITERATUUR

- Casanova MF, Araque JM. Mineralization of the basal ganglia: Implications for neuropsychiatry, pathology and neuroimaging. *Psychiatry Res* 2003; 121: 59-87.
- Faye A, Gawande S, Tadke R, Kirpekar V, Bhawe S. A case of psychosis due to Fahr's syndrome and response to behavioral disturbances with risperidone and oxcarbazepine. *Indian J Psychiatry* 2014; 56: 188.
- Grover S, Ghormode D, Maheshwari U, Kate N. Fahr's disease and psychiatric syndromes: A case series. *Ind Psychiatry J* 2011; 20: 136.
- Kazis AD. Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 206-11.
- Lauterbach EC, Cummings JL, Duffy J, Coffey CE, Kaufer D, Lovell M, e.a. Neuropsychiatric correlates and treatment of lenticulostratial diseases: a review of the literature and overview of research opportunities in Huntington's, Wilson's, and Fahr's diseases. A report of the ANPA Committee on Research. *American Neuropsychiatric Association. J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 249-66.
- Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Park Relat Disord* 2005; 11: 73-80.
- Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: Clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord* 2001; 16: 258-64.
- Mufaddel AA, Al-Hassani GA. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19: 171-7.
- Nicolas G, Pottier C, Charbonnier C, Guyant-Maréchal L, Le Ber I, Pariente J, e.a. Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain* 2013; 136: 3395-407.
- Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala SZ. Fahr's syndrome and clinical correlation: a case series and literature review. *Folia Neuropathol* 2016; 3: 282-94.
- Quintáns B, Oliveira J, Sobrido MJ. Primary familial brain calcifications. *Handb Clin Neurol* 2018; 147: 307-17.

- Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000; 41: 24-30.
- Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, e. a. Fahr's syndrome: Literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 156.
- Savino E, Soavi C, Capatti E, Borrelli M, Vigna GB, Passaro A, e.a. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature. *BMC Neurol* 2016; 16: 165.
- Shakibai SV, Johnson JP, Bourgeois JA. Paranoid delusions and cognitive impairment suggesting Fahr's disease. *Psychosomatics* 2005; 46: 569-72.
- Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, e.a. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012; 44: 254-6.
- Yamada M, Asano T, Okamoto K, Hayashi Y, Kanematsu M, Hoshi H, e.a. High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 706-10.
- You X, Batla A. Fahr's syndrome - current perspectives. *Orphan Drugs Res Rev* 2015: 5-43.

## SUMMARY

# Psychosis due to idiopathic basal ganglia calcification

N. LEVINA, F. MAES, B.G.C. SABBE

Idiopathic basal ganglia calcification is a rare neuropathological syndrome characterised by symmetrical and bilateral calcifications found primarily in the basal ganglia. Psychosis is described as an acute presentation of idiopathic ganglia calcification. We describe the development of psychosis in a 48-year-old man, initially hospitalised on the neurology ward due to syncope. A CT scan of the brain showed bilateral, symmetrical calcification of the basal ganglia and nucleus dentatus. Laboratory research excluded other pathological disorders. The patient was referred to a psychiatric ward, where the administration of risperidone led to alleviation of his mental state. This case report underlines the importance of an accurate, comprehensive differential diagnosis and the associated significance of neuroimaging.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)1, 48-52

**KEY WORDS** basal ganglia, idiopathic basal ganglia calcification, psychosis