

CAS CLINIQUE

Manifestations neuropsychiatriques révélant une pseudohypoparathyroïdie avec un syndrome de Fahr

Neuropsychiatric symptoms revealing pseudohypoparathyroidism with Fahr's syndrome

Y. Otheman*, H. Khalloufi, I. Benhima, A. Ouanass

Hôpital psychiatrique universitaire Ar-Razi, CHU d'Avicenne, Rabat-Salé, Maroc

Reçu le 24 septembre 2009 ; accepté le 29 décembre 2009

MOTS CLÉS

Syndrome de Fahr ;
Pseudohypoparathyroïdie ;
Hypocalcémie ;
Manifestations neuropsychiatriques

KEYWORDS

Fahr's syndrome;
Pseudohypoparathyroidism;
Neuropsychiatric symptoms;
Hypocalcaemia

Résumé Le syndrome de Fahr est défini par la présence de calcifications intracérébrales, bilatérales et symétriques, non artériosclérotiques, localisées aux noyaux gris centraux. L'une de ces principales étiologies est la pseudohypoparathyroïdie (PHP), qui témoigne d'une résistance à l'action de la parathormone (PTH), avec surtout une hypocalcémie et un taux normal à élevé de PTH. Nous rapportons dans ce travail, l'observation d'un homme de 36 ans atteint de PHP, révélée par un syndrome de Fahr, découvert après plusieurs années d'évolution de troubles psychiatriques et neurologiques persistants et réfractaires aux traitements. Chez ce patient, l'alcoolisme, l'utilisation de neuroleptiques classiques, d'agents anticholinergiques ou encore de certains antiépileptiques ont contribué, par différents mécanismes, à la pérennisation et l'exacerbation des symptômes. Ce travail souligne l'intérêt de la recherche des troubles du métabolisme phosphocalcique en présence de manifestations neuropsychiatriques, afin de dépister une PHP ou toute autre étiologie d'un syndrome de Fahr et d'adopter ainsi, les mesures thérapeutiques les plus appropriées.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

Summary Fahr's syndrome is characterized by the presence of intracerebral, bilateral and symmetrical non-arteriosclerotic calcifications, located in the central grey nuclei. One of its main etiologies is pseudohypoparathyroidism (PHP), due to a resistance to the action of parathormone (PTH) with essentially hypocalcaemia and a normal or a high rate of PTH.

Case report. – Mr B.A. is a 36-year-old man, admitted to hospital because of refractory psychotic symptoms associated with alcohol abuse and fits of convulsion, for diagnostic and therapeutic update. Mr B.A. had presented convulsions since the age of 10, without regular medical treatment. He showed a decrease in his school performances and started using alcohol. Since the age of 17, he began expressing delusions of persecution and of enchantment fed by the persistence of the convulsions. He was administered phenobarbital, and classic antipsychotics (haloperidol and levomepromazine) and developed serious extrapyramidal side effects, treated with an

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : yothman12@yahoo.fr (Y. Otheman).

anticholinergic (trihexyphenidyl). Evolution was rather disadvantageous: more epileptic fits, exaggeration of tremors; abuse of alcohol and persistence of psychotic symptoms. On admission, psychiatric examination objectified paranoid delusions of being possessed and persecuted by others. Neurological examination revealed the presence of limb tremors, with a positive Froment's sign on the right, and dysarthria. Other than this, the patient was shorter in comparison with his siblings and exhibited bad dentition. A CT brain scan found bilateral, symmetric basal ganglia calcifications, confirmed by MRI, in favour of Fahr's syndrome. Phosphocalcic investigations revealed a low concentration of serum calcium (65 mg/l) and a hyperphosphataemia (60.1 mg/l). The blood level of parathyroid hormone was in the upper limit of normal (66 ng/l), and levels of thyroid hormones and thyroïde-stimulating hormone were normal. The diagnosis of Fahr's syndrome, revealing a pseudohypoparathyroidism was posed, and the patient was orientated to endocrinology after readjustment in his therapy (sodium valproate and olanzapine).

Discussion. — About 40% of the patients with Fahr's syndrome are seen with primarily cognitive and other psychiatric findings. For this patient, hypocalcaemia was at the origin of his convulsions, and the use of phenobarbital, known for its hypocalcemic action, provoked the inverse result. Alcohol drinking also aggravated hypocalcaemia, and maintained the fits. The use of classic antipsychotics and anticholinergic agents, amplified the extrapyramidal signs caused by Fahr's syndrome. Recognizing the origin of the symptoms allowed rethinking the therapeutic strategy according to all these elements.

Conclusion. — Psychiatrists should consider Fahr's syndrome as a differential diagnosis in the evaluation of psychosis associated with convulsions. This case, along with others in the literature, further emphasizes the importance of the role of neuro-imaging and the search for disrupted phosphocalcic metabolism in patients with atypical or refractory psychotic symptoms. © L'Encéphale, Paris, 2010.

Introduction

Le syndrome de Fahr est une entité anatomoclinique, définie par Theodor Fahr en 1930. Elle est déterminée par la présence de calcifications intracérébrales, bilatérales et symétriques, non artériosclérotiques, localisées aux noyaux gris centraux. L'une de ses principales étiologies est la pseudohypoparathyroïdie (PHP), qui témoigne d'une résistance à l'action de la parathormone (PTH), avec surtout une hypocalcémie et un taux normal à élevé de PTH.

Les manifestations cliniques de la maladie ne correspondent à aucun tableau spécifique, mais elles peuvent être dominées par des symptômes neuropsychiatriques variés.

Ce travail souligne, à travers le cas d'un patient hospitalisé à la clinique universitaire psychiatrique Ar-Razi, l'intérêt de la recherche des troubles du métabolisme phosphocalcique devant tout trouble neuropsychiatrique, afin de dépister une PHP, ou d'autres étiologies du syndrome de Fahr, et d'améliorer, sinon, au moins ne pas aggraver la symptomatologie en utilisant des molécules dépourvues d'effets secondaires neurologiques ou d'effet hypocalcémiant.

Observation

M. B.A. est âgé de 36 ans, résident d'une petite ville, il a vécu une enfance sans particularité, dans un milieu socio-familial où dominant les croyances mystiques; à l'âge de dix ans, il a présenté ses premières crises convulsives, qui ont été interprétées par la famille comme étant des manifestations de possession et, de ce fait, non traitées médicalement; la famille rapporte aussi que le patient

a eu une puberté précoce (dès l'âge de 11 ans). Durant son adolescence, le patient a accusé une baisse de son niveau scolaire et se plaignait d'une « timidité excessive » qu'il ne pouvait vaincre qu'en recourant à la consommation d'alcool et ce dès l'âge de 17 ans. Depuis, il a commencé à exprimer des idées de persécution et d'ensorcellement alimentées par la persistance des crises convulsives; il est devenu irritable, insomniaque, ne pouvant plus assumer d'activité professionnelle. Il est resté, malgré cela, toléré par sa famille et sans aucune prise en charge médicale.

Ce n'est qu'à l'âge de 32 ans, et à l'occasion d'une hospitalisation où le patient allait bénéficier d'une intervention chirurgicale « banale » (amygdalectomie), qu'une équipe médicale a pris connaissance de ses crises convulsives et le patient a été mis pour la première fois sous traitement antiépileptique (phénobarbital). Devant la persistance de l'irritabilité, l'insomnie et des idées délirantes de persécution, le patient a été mis sous neuroleptiques classiques (halopéridol, lévomépromazine), associés à un anticholinergique (trihéxyphénidyle).

L'évolution était plutôt défavorable, avec la persistance des crises épileptiques dont la fréquence a augmenté, une mauvaise tolérance des traitements précités, avec une exagération des tremblements des membres supérieurs et une consommation de plus en plus importante et problématique d'alcool. Devant ce tableau alarmant, le patient a été orienté vers notre hôpital.

À l'admission, l'examen psychiatrique a objectivé un syndrome délirant mal systématisé, avec des idées de persécution et de possession et une angoisse importante, sans troubles perceptifs; le jugement du patient était légèrement altéré, sans aucune prise de conscience des troubles. Sur le plan neurologique, il a présenté des tremblements des

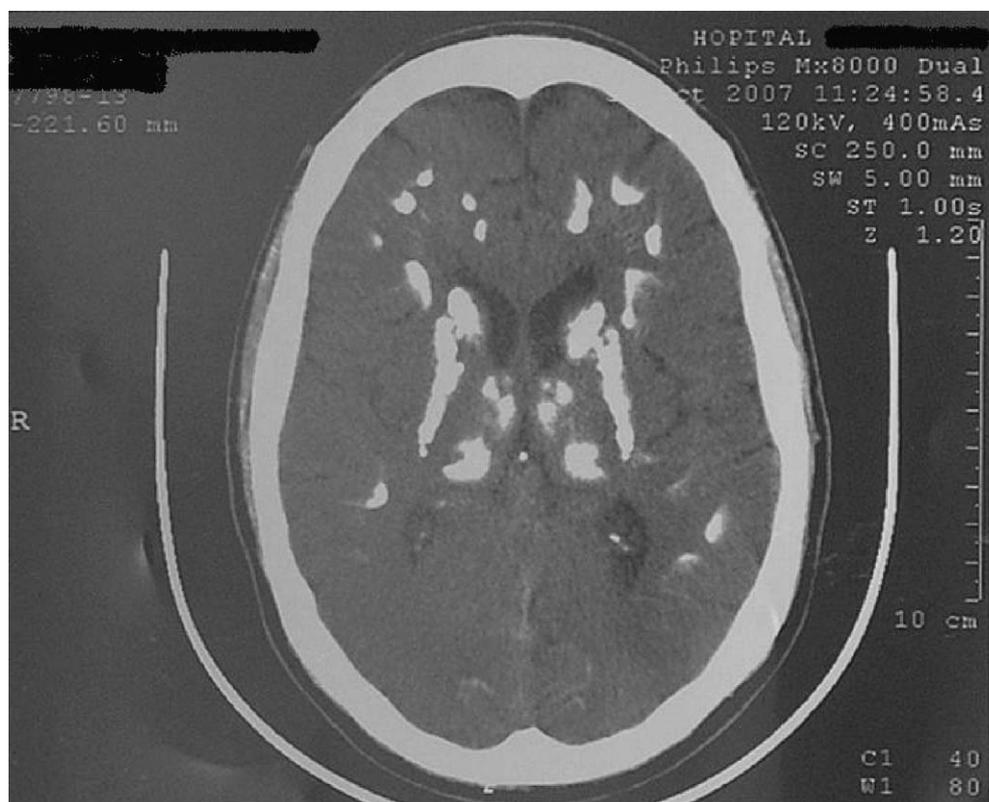


Figure 1 TDM cérébrale du patient, montrant des calcifications au niveau des noyaux gris centraux.

extrémités, avec signe de Froment à droite (hypertonie plastique sans akinésie) et une dysarthrie. Le patient a une taille inférieure à celle de sa fratrie et un mauvais état dentaire.

Le patient a bénéficié d'un bilan biologique et radiologique ; ainsi, une TDM cérébrale a montré la présence de calcifications bilatérales et symétriques des NGC et de la substance blanche (Fig. 1), confirmées par l'IRM, qui a révélé de multiples anomalies de signal symétriques et bilatérales aux mêmes niveaux en faveur d'un syndrome de Fahr (Fig. 2). Le bilan phosphocalcique a révélé une hypocalcémie à 65 mg/l (valeurs normales : 84–107) et une hyperphosphorémie à 60,1 mg/l (valeurs normales : 25–45). Le taux de PTH est à la limite supérieure de la normale : 66 ng/l (valeurs normales : 15–65).

Par ailleurs, les taux de T3, T4 et du TSH sont normaux et le reste du bilan est sans particularité.

En définitive, le diagnostic d'un syndrome de Fahr, révélant une PHP est retenu ; une schizophrénie associée paraît probable. Le patient a été orienté en consultation d'endocrinologie, après avoir bénéficié d'un réajustement thérapeutique, notamment en utilisant du valproate de sodium comme anticonvulsivant et de l'olanzapine comme antipsychotique.

Discussion

Le syndrome de Fahr survient préférentiellement chez les patients présentant des dysparathyroïdies, au premier rang desquelles l'hypoparathyroïdie [4]. Plus rarement, l'association du syndrome de Fahr à une hyperparathyroï-

die ou à une PHP, comme dans notre cas, a été signalée [5,6,9].

La physiopathologie de la maladie de Fahr n'est pas totalement élucidée. Le dysfonctionnement d'un gène situé sur le chromosome 14 aboutit à des dépôts de calcium et de graisse dans des zones démyélinisées [1]. Il n'y a pas d'anomalie biologique du métabolisme calcique. Néanmoins, lors de la découverte (fortuite ou non) d'un aspect évocateur de syndrome de Fahr, un bilan phosphocalcique sanguin et urinaire doit être pratiqué à la recherche d'une hyper- ou d'une hypoparathyroïdie, qui peuvent s'accompagner du même type de lésions cérébrales.

La PHP correspond à une résistance à la PTH, hormone qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme phosphocalcique. Il en résulte une hypocalcémie et une hyperphosphorémie, malgré un taux de PTH normal ou augmenté. Les différents types de PHP sont définis en fonction de critères cliniques (association ou non à une ostéodystrophie d'Albright et à une résistance hormonale multiple), biologiques et surtout actuellement génétiques et épigénétiques [4].

Chez notre patient, il n'y avait pas d'obésité, pas de retard mental, pas de calcification sous-cutanée ni de brièveté des quatrième et cinquième métacarpiens et aucune autre résistance hormonale, ce qui est en faveur plutôt d'une PHP type Ib [4]. En revanche, il avait présenté une puberté précoce, responsable d'une taille finale inférieure à sa taille cible parentale, ce qui ne fait pas partie du tableau classique de PHP Ib [8]. Une étude génétique moléculaire permettra de confirmer ce diagnostic [7].



Figure 2 IRM cérébrale du patient, montrant de multiples anomalies de signal symétriques et bilatérales au niveau des noyaux gris centraux, en périventriculaire et au niveau de la substance blanche.

Chez ce patient, l'hypocalcémie secondaire à la PHP, était à l'origine de ses crises convulsives, qui n'ont été prises en charge que tardivement, vu les croyances régnantes encore dans notre société et la faible médicalisation des régions éloignées ; le patient a ainsi pu profiter de son premier vrai contact avec le milieu médical, à l'occasion d'une amygdalectomie, pour bénéficier de son premier traitement anticonvulsivant. Néanmoins, l'utilisation du phénobarbital, qui peut aggraver l'hypocalcémie [2], a eu le résultat inverse, en multipliant les crises convulsives. La consommation d'alcool, aussi hypocalcémiant, n'a fait qu'aggraver ces crises. L'utilisation de neuroleptiques classiques et d'agents anticholinergiques a amplifié les signes extrapyra-

midiaux dus au syndrome de Fahr, rendant le tableau encore bruyant.

Ainsi, la mise en évidence de la PHP a permis de repenser la stratégie thérapeutique, en fonction de l'ensemble de ces éléments. L'utilisation de psychotropes avec peu d'effets secondaires neurologiques (antipsychotiques atypiques) ou hypocalcémiant (valproate de sodium), a permis d'améliorer sensiblement les symptômes, avant même la mise en place d'un traitement étiologique.

Enfin, le syndrome de Fahr peut être révélé par une symptomatologie psychotique [10], mais celle présentée par ce patient est assez classique d'une schizophrénie paranoïde. L'existence d'une association entre calcifications des NGC

et schizophrénie a été évoquée [3], mais les intrications physiopathologiques restent encore peu élucidées.

Conclusion

Notre observation souligne l'intérêt de rechercher l'existence d'anomalies du métabolisme phosphocalcique et de calcifications intracérébrales en présence de troubles psychiatriques associés à des signes neurologiques (crises convulsives, syndrome parkinsonien...) et tout particulièrement chez les patients ayant un syndrome de Fahr, afin d'adopter les mesures thérapeutiques appropriées. De fait, le choix judicieux de psychotropes et la correction des perturbations biologiques permettent d'améliorer sensiblement la symptomatologie neuropsychiatrique chez ces patients.

Références

- [1] Beall SS, Patten BM, Mallette L. Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin and calcium in Fahr's syndrome. *Ann Neurol* 1989;26:569–75.
- [2] Chaabène A, Kamoun F, Charfi N, et al. Crises épileptiques hypocalcémiques: étude de sept cas. *Epilepsies* 2006;18(3):149–54.
- [3] Chabot B, Roulland C, Marie RM, et al. Troubles schizophréniques et maladie de Fahr. *Ann Med Psychol* 2000;158(5):404–8.
- [4] Chevalier D, Marie I. Une cause de calcifications intracérébrales à ne pas méconnaître: le syndrome de Fahr. *Rev Med Interne* 2005;26:668–77.
- [5] El Maghraoui A, Birouk N, Zaim A, et al. Syndrome de Fahr et dysparathyroïdie: trois observations. *Presse Med* 1995;24:1301–4.
- [6] Khadir K, Moussaid L, el Ouazzani T, et al. Syndrome de Fahr secondaire à une hypoparathyroïdie à révélation dermatologique. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:979–83.
- [7] Linglart A, Bastepe M, Carel JC, et al. Caractéristiques cliniques des différentes formes de PHP 1b: autosomique dominante ou sporadique? *Ann Endocrinol* 2006;67(5):426–35.
- [8] Mantovani G, Bondioni S, Linglart A, et al. Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudo-hypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3738–42.
- [9] Morgane L, Trimarchi F, Benvenega S. Fahr's disease. *Lancet* 2002;359:759.
- [10] Shakibai SV, Johnson JP, Bourgeois JA, et al. Paranoid delusions and cognitive impairment suggesting Fahr's disease. *Psychosomatics* 2005;46(6):569–72.