

Zespół Fahra – rzadka choroba o złożonej symptomatologii. Przegląd piśmiennictwa

Fahr syndrome – a rare disease with complex symptomatology. Review of the literature

Monika Zaborek^{1BDEF}, Jakub Łyczba^{1BDEF}, Joanna J. Rajchel^{2ACE},
Piotr H. Skarżyński^{2,3,4ADE}

¹ Międzyośrodkowe Studenckie Koło Naukowe przy Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu oraz Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, Warszawa/Kajetany

² Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Warszawa/Kajetany

³ Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski, Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Warszawa

⁴ Instytut Narządów Zmysłów, Kajetany

Wkład autorów:
A Projekt badania
B Gromadzenie danych
C Analiza danych
D Interpretacja danych
E Przygotowanie pracy
F Przegląd literatury
G Gromadzenie funduszy

Streszczenie

Zespół Fahra jest rzadką chorobą charakteryzującą się symetrycznymi zwapnieniami w obrębie jąder podstawy oraz w innych obszarach mózgu, zwłaszcza w okolicach wzgórza, jądra zębatego, mózdzku oraz hipokampa. W artykule przedstawiono różnicowaną symptomatologię zespołu na podstawie najnowszych doniesień literaturowych oraz zwrócono uwagę na aktualne kryteria diagnostyczne. Ze względu na różnorodność objawów składających się na obraz kliniczny zespołu Fahra jego diagnostyka różnicowa stanowi wyzwanie dla klinicystów i wymaga interdyscyplinarnej współpracy z przedstawicielami wielu specjalności medycznych. Proces diagnostyczno-terapeutyczny u pacjentów z zespołem Fahra może być trudniejszy ze względu na współwystępowanie zaburzeń słuchu, dlatego może wymagać współpracy otolaryngologa lub audiologa, stąd celem artykułu jest również przedstawienie charakterystyki niedosłuchu oraz jego leczenia w grupie pacjentów z zespołem Fahra.

Słowa kluczowe: zespół Fahra • obustronne zwapnienia jąder podkorowych • niedosłuch • implanty ślimakowe

Abstract

The Fahr syndrome is a rare disease characterized by bilateral, symmetrical calcifications within the basal ganglia and in other areas of the brain, especially around the thalamus, dentate nucleus, cerebellum, and hippocampus. The article presents a complex symptomatology of this syndrome based on the latest literature reports and current diagnostic criteria. Due to the variety of symptoms that constitutes the clinical picture of Fahr syndrome, differential diagnosis is a challenge for clinicians and requires interdisciplinary collaboration with representatives of many medical specialties. The coexistence of hearing disorders in patients with Fahr syndrome may disturb the diagnostic and therapeutic process and require the involvement of an otolaryngologist or audiologist. Hence, the aim of the article is also to present the characteristics of hearing loss and its treatment in patients with Fahr syndrome.

Key words: Fahr syndrome • bilateral calcification of the basal ganglia • hearing loss • cochlear implantation

Wstęp

Zespół Fahra jest schorzeniem, które charakteryzuje się symetrycznymi, obustronnymi zwapnieniami w jądrach podstawy oraz w innych obszarach mózgu, zwłaszcza w okolicach: wzgórza, jądra zębatego, mózdzku oraz hipokampa.

W piśmiennictwie zespół ten określany jest także jako zespół Chavany'ego–Brunhesa lub obustronne zwapnienia jąder podstawnych mózgu. Istnieją rozbieżności w stosowaniu nazwy: „choroba” lub „zespół” Fahra – terminom tym różni autorzy potrafią przypisywać różne znaczenie [1–3]. W celu ujednoczenia nomenklatury w niniejszej

Adres autora: Monika Zaborek, Międzyośrodkowe Studenckie Koło Naukowe przy Instytucie Fizjologii i Patologii Słuchu oraz Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn, e-mail: monika.zaborekk@gmail.com

pracy przeglądowej autorzy posługują się określeniem „zespół Fahra”, który definiowany jest jako symetryczne obustronne zwapnienie jąder podstawy.

Okoloniczynie zwapnienia zwojów podstawy w badaniu autopsyjnym mózgu u 56-letniego pacjenta, który za życia prezentował sztywność, drżenie i osłabienie mięśni kończyn, opisał jako pierwszy Delacour w 1850 roku. Nazwa zespołu pochodzi jednak od nazwiska niemieckiego patologa – Karla Theodora Fahra. W 1930 roku Fahr przedstawił opis 81-letniego mężczyzny z długotrwałym postępującym otępieniem, u którego badanie pośmiertne wykazało zmiany o charakterze zwapnień w okolicy prążkowania i środka półowalnego [1–5].

Uwarunkowania genetyczne

Dokładna etiologia zespołu Fahra jest nadal niejasna. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy zespół Fahra dziedziczony jest autosomalnie dominująco. Jednak w piśmiennictwie odnotowano także sporadyczne przypadki tego zespołu bez współistniejącego podłoża genetycznego. Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że przyczyną zespołu Fahra mogą być mutacje w obrębie genów: PDGFRB, PDGFB i XPR1, IBGC1 oraz w genie SLC20A2. Wykonanie molekularnych testów genetycznych jest wskazane, jeśli istnieją przesłanki dotyczące możliwości dziedziczenia autosomalnie dominującego na podstawie wywiadu rodzinnego. Sekwencjonowanie SLC20A2 jest pierwszym testem, który należy wykonać. Jeżeli testy nie wykazują mutacji lub delecji w obrębie SCL20A2, należy rozważyć analizę sekwencji PDGFRB [1–4].

Etiologia i patomechanizm

Etiologia oraz patomechanizm zespołu Fahra nie zostały jeszcze dokładnie poznane. Przypuszcza się, że przyczyną objawów jest powoli postępujący w mózgu proces metaboliczny lub zapalny, w wyniku którego części mózgowia ulegają zwapnieniu, co jest przyczyną klinicznej manifestacji choroby [4,6,7]. Inni autorzy twierdzą, że patomechanizm powstawania zwapnień jest związany z anomaliami naczyniowymi upośledzającymi przepływ krwi w odpowiednich obszarach mózgowia, co doprowadza do uszkodzenia bariery krew-mózg oraz następczego wytrącania się białek surowicy i ich mineralizacji w przestrzeni okołokapilarnej [1,8–10].

Cel pracy

Celem pracy jest:

1. Opisanie symptomatologii zespołu Fahra na podstawie aktualnych doniesień literaturowych;
2. Przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej kryteriów diagnostycznych zespołu Fahra;
3. Charakterystyka niedosłuchu oraz stosowanego leczenia w grupie pacjentów z zespołem Fahra.

Wyniki

Metody diagnostyczne

Podstawą rozpoznania zespołu Fahra jest zaobserwowanie zmian radiologicznych w postaci zwapnień na przeglą-

dowych zdjęciach czaszki w powiązaniu z współwystępującymi objawami. Tomografia komputerowa (ang. *computed tomography* – CT) jest preferowaną metodą obrazowania i oceny stopnia zaawansowania zwapnień w obrębie mózgowia. Najczęściej dotkniętymi obszarami są: jądro szcawkowate (szczególnie gałka biała), okolice pnia mózgu, środek półowalny, zakręty mózdzku, podkorowa istota biała, wzgórze, skorupa, jądro ogoniaste, jądro zębate. Kalkyfikacje rzadziej pojawiają się w obszarach poza regionem jąder podstawy. W diagnostyce zespołu przydatny może być również rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI). Zwapnienia obrazowane w sekwencji T2 MRI cechują się niską intensywnością sygnału, natomiast w sekwencji T1 intensywność sygnału może oscylować pomiędzy niską a wysoką. Stwierdzono, że zmiany mózdkowe są bardziej niejednorodne, a występowanie sygnałów o wysokiej intensywności w sekwencjach T1 i T2 związane jest z obecnością tkanki ulegającej degeneracji w zasięgu zwapnień [1,7,11,12]. W przypadku kiedy na przeglądowych zdjęciach czaszki widoczne są symetryczne obszary zwapnień w obrębie mózgowia, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zespół Fahra [7,12,13].

Kryteria diagnostyczne

Kryteria diagnostyczne zespołu Fahra są następujące [2,4,11,14,15]:

- obecność obustronnych zwapnień w okolicy zwojów podstawy lub obustronnych zwapnień w innych lokalizacjach, uwidocznionych za pomocą radiologicznych metod neuroobrazowych;
- postępująca dysfunkcja neurologiczna, która zazwyczaj obejmuje zaburzenia ruchowe i/lub objawy neuropsychiatryczne, przy czym podkreśla się, że czas manifestacji objawów klinicznych zazwyczaj obejmuje czwartą lub piątą dekadę życia, chociaż dysfunkcja ta może również wystąpić w dzieciństwie;
- brak zaburzeń biochemicznych i cech somatycznych sugerujących chorobę mitochondrialną lub metaboliczną lub inne zaburzenie ogólnoustrojowe;
- brak przyczyny zakaźnej, toksycznej lub traumatycznej;
- historia rodzinna wskazująca na możliwość wystąpienia zespołu genetycznego w rodzinie.

Częstość występowania

Dokładna częstość występowania zespołu Fahra nie jest znana. Autorzy zajmujący się badaniem tej choroby podają, że występuje ona rzadko, u mniej niż 1 osoby na 100 000 [1,11,16,17]. W prospektywnym badaniu Lauterbacha i wsp. [18] obecność symetrycznych zwapnień w obrazach CT wykryto u 30 z 1478 uczestników badania, co stanowi 2% wszystkich skanów CT. W innym badaniu dokonano przeglądu 6 388 obrazów tomograficznych, z czego w przypadku 39 pacjentów (0,49%) rozpoznano zespół Fahra [19].

Symptomatologia

Zespół Fahra występuje częściej u mężczyzn, cechuje się powoli postępującym przebiegiem. Początek objawów przypada zwykle na okres między czwartą a piątą dekadą życia [1,3,7,16,20], jednak opisywano także sporadyczne

występowanie zespołu u dzieci i młodych dorosłych [13]. Przypuszcza się, że charakter objawów klinicznych choroby zależy od czasu jej wystąpienia. Na tej podstawie można wyróżnić trzy postacie zespołu Fahra:

- postać wczesnodziecięca – charakteryzuje się zahamowaniem rozwoju umysłowego i wczesną śmiertelnością;
- postać z wczesnym początkiem – rozpoczyna się około 30. roku życia i towarzyszą jej objawy psychiatryczne;
- postać z późnym początkiem – rozpoczyna się około 50. roku życia i objawia postępującym otępieniem oraz zaburzeniami poruszania się [3].

Symptomatologię zespołu Fahra można podzielić na dwie główne grupy objawów: objawy neurologiczne oraz objawy psychiatryczne. Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami są zaburzenia ruchowe, w tym objawy z grupy zaburzeń pozapiramidowych, płasawica, atetoz, drżenie, dystonia czy dyskineza, które należą do hiperkinetycznych zaburzeń ruchowych, oraz zaburzenia funkcji poznawczych, które zaliczamy do grupy objawów z dziedziny psychiatrii [16].

Objawy neurologiczne

Częstość występowania objawów neurologicznych u pacjentów z zespołem Fahra waha się od 33,3% do nawet 50% [19,21]. Do najczęściej opisywanych należą: bóle i zawroty głowy, napady padaczkowe, postępujące niedowłady, omdlenia oraz problemy z poruszaniem się o charakterze zaburzeń pozapiramidowych, takie jak: sztywność mięśniowa, bradykineza, drżenie oraz niepewność i spowolnienie chodu [14,19–25]. W badaniu przeprowadzonym przez Konigę w grupie 213 pacjentów częstość napadów padaczkowych wynosiła 22%, a w przypadku zaburzeń pozapiramidowych była większa i wynosiła 56% [19]. W literaturze odnotowano także zaburzenia o charakterze mózdkowym, takie jak: obniżone napięcie mięśni, problemy z koordynacją, zaburzenia równowagi [24,26] oraz zaburzenia mowy [27,28]. Deficyty w zakresie mowy u pacjentów zostały zaobserwowane przez Bollera i wsp., którzy opisali takie charakterystyczne zmiany, jak uporczywe powtarzanie słów lub palilalie, czyli mimowolne powtarzanie własnych słów lub sylab, pojawiające się w trzeciej lub czwartej dekadzie życia [27].

Objawy psychiatryczne

Objawy psychiatryczne w zespole Fahra są zróżnicowane pod względem nasilenia. Mogą być łagodne i w niewielkim stopniu wpływać na życie pacjenta, opisywane są jednak przypadki nasilonych zaburzeń psychicznych, w których konieczna jest hospitalizacja. Konig i wsp. wskazują, że najczęściej występującym objawem są zaburzenia nastroju – mania (31%) i depresja (37%). Demencja, przewlekłe zaburzenia poznawcze, halucynacje i zmiany osobowości uznano za mniej częste [19,29].

Cummings i wsp. [30] stwierdzili, że zespół Fahra może manifestować się jako postępujące otępienie podkorowe, a w jego przebiegu występują także: amnezja, apatia, majaczenie. Odnotowano też przypadki łagodnego otępienia, a także psychozy z kręgu schizofrenii lub zaburzenia afektywnego z naprzemiennie występującą manią i depresją (objawy depresyjne mogą poprzedzać wystąpienie innych

objawów) [20,31–33]. Według raportu Amerykańskiego Towarzystwa Neuropsychiatrów objawy psychiatryczne występujące w zespole Fahra mogą wiązać się z obecnością uszkodzenia w określonych strukturach ośrodkowego układu nerwowego: depresja ze zmianami w jądrze ogoniastym lub skorupie, psychozy ze zmianami w jądrze ogoniastym oraz otępienie i mania ze zmianami w jądrze ogoniastym i gałce błędnej [18,29]. W postaci wczesnodziecięcej manifestacją choroby może być encefalopatia lub upośledzenie umysłowe [31]. Rzadko opisywanym objawem, za który odpowiadają patologiczne zwapnienia w obrębie zwojów podstawy, jest katononia, a także akinyetyczny mutyzm, w przypadku którego pacjenci przejawiają minimalne reakcje na bodźce środowiskowe [25,33–35].

Zespół Fahra w ujęciu otolaryngologicznym

Objawy, które towarzyszą zespołowi Fahra, są niejednoznaczne i mogą budzić silny niepokój u pacjenta, co prowadzi do poszukiwania pomocy u różnych specjalistów. Ponadto objawy uwzględnione w kryteriach diagnostycznych nie zawsze stanowią dla pacjenta największą niedogodność lub nie są jedyną trudnością powodującą problemy w codziennym funkcjonowaniu. Złożony obraz kliniczny zespołu Fahra może być dodatkowo komplikowany przez współwystępujące zaburzenia zmysłów, takie jak np. zaburzenia słuchu, wymagające zaangażowania w proces diagnostyczno-terapeutyczny otolaryngologa lub audiologa [28,36–38].

Głównym objawem z dziedziny otolaryngologii jest ubytek słuchu. Ponadto pacjent może zgłaszać zaburzenia mowy lub szumy uszne, objawy te są jednak niespecyficzne i występują tylko u niektórych osób. Niedosłuch oraz inne objawy otolaryngologiczne prawdopodobnie rozwijają się niezależnie – jak wynika z przeglądu literatury, autorzy nie uważają, że symptomy audiologiczne są konsekwencją zespołu Fahra. Niedosłuch w tej grupie pacjentów jest opisywany sporadycznie, zwykle nie ma on jednoznacznego i swoistego wzorca, może mieć charakter zarówno przewodzeniowy [37], jak i odbiorczy [28,36,37], może także występować jako całkowita utrata słuchu [38]. Przeważnie dotyczy obojga uszu [36–38].

Przyczyna wystąpienia zespołu Fahra w przedstawionych przypadkach nie została podana, bądź autorzy wskazywali na idiopatyczne jej podłoże. Dadgardoust i wsp. opisali przypadek pacjentki z zespołem Fahra, u której audiometria tonalna wykazała obustronny przewodzeniowy ubytek słuchu w uchu lewym oraz łagodny niedosłuch odbiorczy uchu prawym [37]. Z kolei interesujący przypadek opisali Millen i wsp. – 35-letni mężczyzna zgłosił się do laryngologa z powodu postępującego pogorszenia zdolności mówienia i pogorszenia słyszenia w uchu lewym [28]. Manifestacja choroby nie miała tła typowo psychiatrycznego czy neurologicznego. Pogorszenie zdolności mówienia w zespole Fahra zaliczane jest do grupy objawów neurologicznych i opisywane w literaturze także u innych pacjentów [27]. Natomiast niedosłuch u tego pacjenta był objawem występującym równocześnie, niecharakterystycznym dla tej jednostki chorobowej. Na obraz zespołu Fahra nałożyły się objawy otolaryngologiczne, które skłoniły pacjenta do wizyty u specjalisty, dzięki czemu zapoczątkowany został proces diagnostyczny. Jak opisują autorzy [28], u pacjen-

ta wykonano audiometrię tonalną, która wykazała wysokoczęstotliwościowy niedosłuch odbiorczy ucha lewego, oraz badanie słuchowych potencjałów wywołanych, w którym nie stwierdzono odchyłań od normy. Ponadto wykonano szereg badań obrazowych: RTG kości skroniowej wykazało wyraźne zwapnienia przykomorowe, natomiast skany CT potwierdziły obecność zwapnień przykomorowych części skalistej kości skroniowej, a także uwidoczniły zwapnienia zwojów podstawy i naprowadziły specjalistów na diagnozę zespołu Fahra [28].

Innym interesującym przypadkiem jest historia pacjentki z zespołem Fahra, u której stwierdzono obustronny niedosłuch odbiorczy, a tomografia komputerowa wykazała obecność symetrycznych masywnych zwapnień w obrębie jąder podkorowych [36]. Dodatkowo w wywiadzie stwierdzono obustronne szumy uszne oraz zawroty głowy (z odczuwalnym efektem poprawy po leczeniu farmakologicznym). Po zastosowaniu aparatu słuchowego na przewodnictwo powietrzne nie odnotowano znaczącej poprawy rozumienia mowy i wzrostu subiektywnych korzyści słuchowych, dlatego pacjentka została zakwalifikowana do wszczęcia implantu ślimakowego. Systematyczne korzystanie z implantu przyniosło znaczną poprawę funkcjonowania pacjentki – zmniejszenie szumów usznych oraz pojawienie się znaczących korzyści słuchowych. Na podstawie badań przeprowadzonych po dwóch latach stwierdzono, że identyfikacja słów jednosylabowych wyniosła aż 100% w warunkach ciszy i 75% w warunkach szumu [36].

Piśmiennictwo

- Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A i wsp. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 156.
- Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER. Familial calcification of the basal ganglia: a metabolic and genetic study. *N Engl J Med*, 1971; 285(2): 72–7.
- Ramos EM, Oliveira J, Sobrido MJ, Coppola G. Primary Familial Brain Calcification. *GeneReviews*, 1993.
- Manyam BV. What is and what is not „Fahr's disease”. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005; 11(2): 73–80.
- Klein C, Vieregge P. The Confusion History of „Fahr's Disease”. *Neurology*, 1998; 50(4): A59.
- Duckett S, Galle P, Escourolle R, Poirier J, Hauw JJ. Presence of zinc, aluminum, magnesium in striopallidodentate calcifications (Fahr's disease): electron probe study. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1977; 38(1): 7–10.
- Selekler K. Calcification of the basal ganglia on computed tomography. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr*, 1982; 131(2): 187–95.
- Hozumi I, Kohmura A, Kimura A, Hasegawa T, Honda A, Hayashi Y i wsp. High levels of copper, zinc, iron and magnesium, but not calcium, in the cerebrospinal fluid of patients with Fahr's disease. *Case Rep Neurol*, 2010; 2(2): 46–51.
- Sarwar M, Ford K. Rapid development of basal ganglia calcification. *Am J Neuroradiol*, 1981; 2(1): 103–4.
- Neumann MA. Iron and calcium dysmetabolism in the brain with special predilection for globus pallidus and cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1963; 22: 148–63.
- Ellie E, Julien J, Ferrer X. Familial idiopathic striopallidodentate calcifications. *Neurology*, 1989; 39(3): 381–5.
- Aiello U, Bevilacqua L, Bogliun G, Sanguineti I, Tagliabue M. A case of Fahr's disease: clinical and CT study. *Ital J Neurol Sci*, 1981; 2(4): 395–8.
- Weterle R, Rybakowski J. Przypadek choroby Fahra u pacjentki z objawami depresji endogennej. *Psychiatr Pol*, 1988; 22: 342–46.
- Kotyła P, Śliwińska-Kotyła B, Kucharz J. Współczesne poglądy na etiologię i przebieg kliniczny zespołu Fahra. *Postępy Psychiatr Neurol*, 1998; 7(1): 95–9.
- Ziąber J, Zientarski B, Bogusławska-Staniaszczyk R. Zwapnienia jąder podstawy i mózdzku. *Neurol Neurochir Pol*, 1993; 27: 721–28.
- Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord*, 2001; 16(2): 258–64.
- Orphanet, Bilateral striopallidodentate calcinosis, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=1980 [dostęp: 20.09.2019].
- Lauterbach EC, Cummings JL, Duffy J, Coffey CE, Kaufer D, Lovell M i wsp. Neuropsychiatric correlates and treatment of lenticulostriatal 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(3): 249–66.
- König P. Psychopathological alterations in cases of symmetrical basal ganglia sclerosis. *Biol Psychiatry*, 1989; 25(4): 459–68.
- Jaworski K, Styczyńska M, Mandacka M, Walecki J, Kosior DA. Fahr syndrome – an important piece of a puzzle in the differential diagnosis of many diseases. *Pol J Radiol*, 2017; 82: 490–3.
- Kazis AD. Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. *Acta Neurol Scand*, 1985; 71(3): 206–11.

Podsumowanie

Ze względu na złożoną symptomatologię diagnostyka różnicowa zespołu Fahra stanowi wyzwanie dla klinicystów i wymaga interdyscyplinarnej współpracy z przedstawicielami wielu specjalności medycznych. Obecność zwapnień wewnątrzczaszkowych w praktyce klinicznej nie jest zjawiskiem rzadkim – istnieją np. zwapnienia fizjologiczne występujące w okolicy szyszynki oraz spłotów naczyniowych, zwapnienia mogą się także pojawiać w przebiegu toksoplazmozy, cytomegalii i wielu innych chorób, albo być konsekwencją przebytego udaru [1,11,20,34]. W diagnostyce różnicowej należy więc uwzględnić historię rodzinną i możliwość występowania zespołu Fahra uwarunkowanego genetycznie. Nie bez znaczenia jest także obecność dysfunkcji neurologicznych oraz objawów psychiatrycznych.

W przypadku współwystępowania niedosłuchu, który najczęściej ma charakter odbiorczy, możliwe jest protezowanie słuchu za pomocą konwencjonalnych aparatów słuchowych. Jeżeli pacjent nie doświadcza wystarczających korzyści z aparatów słuchowych, np. ze względu na znaczną głębokość niedosłuchu, można rozważyć implantację ślimakową, ponieważ – jak wynika z dotychczasowych doniesień – jest to rozwiązanie przynoszące korzyści słuchowe i poprawiające jakość życia. Należy równocześnie zaznaczyć, że ze względu na niewielką liczbę doniesień na ten temat obecne wnioski powinny być analizowane z odpowiednią ostrożnością.

22. Nishiyama K, Honda E, Mizuno T, Sakuta M, Kawakami H. [A case of idiopathic, symmetrical non-arteriosclerotic, intracerebral calcification (Fahr's disease) associated with M-proteinemia, followed by multiple myeloma]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1991; 31(7): 781–4.
23. Arranz Pérez M, Ergueta Martín P, González Sarmiento E, Marañón Cabello A. [Fahr's disease and hypocalcemic syndromes. Presentation of a clinical case]. *An Med Interna (Madrid, Spain)* 1984, 1992; 9(10): 495–7.
24. Arias JM, González TM, Escorial CM, Marañón AC. [Intracranial calcifications in the differential diagnosis of epileptic disease]. *Rev Clin Esp*, 1991; 189(9): 425–7.
25. Flint J, Goldstein LH. Familial calcification of the basal ganglia: a case report and review of the literature. *Psychol Med*, 1992; 22(3): 581–95.
26. Lauterbach EC, Spears TE, Prewett MJ, Price ST, Jackson JG, Kirsh AD. Neuropsychiatric disorders, myoclonus, and dystonia in calcification of basal ganglia pathways. *Biol Psychiatry*, 1994; 35(5): 345–51.
27. Boller F, Boller M, Denes G, Timberlake WH, Zieper I, Albert M. Familial palilalia. *Neurology*, 1973; 23(10): 1117–25.
28. Millen SJ, Pulec JL, Kane PM. Fahr's disease. An otolaryngologic perspective. *Arch Otolaryngol Chic III* 1960; *Arch Otolaryngol*, 1982; 108(9): 591–4.
29. Hempel A, Henze M, Berghoff C, Garcia N, Ody R, Schröder J. PET findings and neuropsychological deficits in a case of Fahr's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2001; 108(2): 133–40.
30. Cummings JL, Gosenfeld LF, Houlihan JP, McCaffrey T. Neuropsychiatric disturbances associated with idiopathic calcification of the basal ganglia. *Biol Psychiatry*, 1983; 18(5): 591–601.
31. Rabe-Jabłońska J, Dobrowolska I, Rojek J, Kwiecińska E, Kłoszewska I. Zaburzenia psychiczne u chorych z zespołem Fahra – przegląd piśmiennictwa i opis dwóch przypadków. *Postępy Psychiatr Neurol*, 2000; 9: 199–205.
32. Faye AD, Gawande S, Tadke R, Kirpekar VC, Bhave SH. A case of psychosis due to Fahr's syndrome and response to behavioral disturbances with risperidone and oxcarbazepine. *Indian J Psychiatry*, 2014; 56(2): 188–90.
33. Francis A, Freeman H. Psychiatric abnormality and brain calcification over four generations. *J Nerv Ment Dis*, 1984; 172(3): 166–70.
34. Cottencin O, Warembourg F, de Chouly de Lenclave MB, Lucas B, Vaiva G, Goudemand M i wsp. Catatonia and consultation-liaison psychiatry study of 12 cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007; 31(6): 1170–6.
35. Maley A, Hebert C. Catatonia and psychosis in a case suggesting Fahr's disease. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013; 35(4): 451.e11-13.
36. Groszek E, Buniowska B, Dziendziel B, Skarżyński H. Leczenie zaburzeń słuchu w zespole Fahra [Abstrakt]. *Now Audiofonol*, 2018; 7: 151–2.
37. Dadgardoust PD, Rosales RL. Fahr's syndrome in a Filipino female with hearing loss and polycystic ovaries: A case report [abstract]. *Mov Disord*, 2016; 31 (suppl. 2).
38. Viteva EI, Djurkova A. Fahr's disease with epilepsy, deafness, schizophreniform psychosis and autoimmune polymyositis. *Rare Diseases and Orphan Drugs – An International Journal of Public Health*, March 2015; 34–7.