

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika

Eglė Narkevičiūtė, VI kursas, 5 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Fahr'o sindromas, pasireiškęs neuropsichiatriniais simptomais: klinikinio atvejo
aprašymas ir literatūros apžvalga**

**Fahr's Syndrome Manifested With Neuropsychiatric Symptoms: Case Report and
Literature Review**

Darbo vadovas

lekt. Marius Karnickas

Klinikos vadovė

prof. dr. Sigita Lesinskienė

Vilnius, 2025

egle.narkeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY	5
ĮVADAS	6
1. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	8
2. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS.....	16
3. LITERATŪROS APŽVALGA	17
3.1 Retos ir labai retos ligos šiandienos kontekste	17
3.2 Literatūros paieškos metodai	18
3.3 Fahr'o sindromo/ligos apibrėžimas	18
3.4 Patofiziologija.....	19
3.5 Pamato branduolių ir smegenėlių anatomija bei funkcijos.....	20
3.6 Dopaminerginė sistema ir antipsichotikų veikimo mechanizmas	22
3.7 Klinikiniai simptomai	24
3.8 Etiologija ir diagnostika.....	26
3.9 Gydyto galimybės ir prognozė	29
3.10 Klinikiniai atvejai mokslinėje literatūroje	31
IŠVADOS	37
BIBLIOGRAFINIŲ NUORODŲ SĄRAŠAS.....	39
PRIEDAI	46

SANTRUMPOS

Santrumpa	Santrumpos paaiškinimas
AKS	Arterinis kraujo spaudimas
ALT	Alaninaminotransferazė
AST	Aspartataminotransferazė
BKT	Bendras kraujo tyrimas
BŠT	Bendras šlapimo tyrimas
CNS	Centrinė nervų sistema
CRB	C-reaktyvusis baltymas
DTL	Didelio tankio lipoproteinai
EEG	Elektroencefalograma
EKG	Elektrokardiograma
ENG	Eritrocitų nusėdimo greitis
EPS	Ekstrapiramidiniai simptomai
GAF	Bendro veiklos vertinimo skalė (angl. <i>Global Assessment of Functioning Scale</i>)
GMP	Greitoji medicinos pagalba
HI	Huckmano indeksas
KT	Kompiuterinė tomografija
MMSE	Trumpas protinės būklės tyrimas (angl. <i>Mini Mental State Examination</i>)
MoCA	Monrealio kognityvinio vertinimo testas (angl. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
MRT	Magnetinio rezonanso tomografija
NVNU	Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
PTH	Paratiroidinis hormonas
RVPL	Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė
SSRI	Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai
TSH	Skydliaukę stimuliuojantis hormonas
VMAT2	Vezikulinis monoamino transporteris 2 (angl. <i>vesicular monoamine transporter 2</i>)
VULSK	Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
ŽIV	Žmogaus imunodeficito virusas

SANTRAUKA

Raktažodžiai: Fahr'o sindromas, Fahr'o liga, pamato branduolių kalcifikacija, neuropsichiatriniai simptomai, organinė psichozė, reta liga.

Ankstyva retų ligų diagnostika kelia daug iššūkių, su kuriais susiduriama ir nustatant labai retą Fahr'o sindromą/ligą, pasižyminčią itin heterogenišku klinikiniu pasireiškimu. **Baigiamojo darbo tikslas** – aptarti itin retą klinikinį atvejį, kai pacientei įtariamas Fahr'o sindromas/liga pasireiškė ūmia psichoze ir kitais neuropsichiatriniais simptomais, bei atlikti literatūros apžvalgą apie šią patologiją. Naudojami klinikinio atvejo aprašymo, mokslinės literatūros analizės ir sintezės metodai.

Baigiamojo darbo uždaviniai: pristatyti pacientės gyvenimo ir ligos anamnezę, hospitalizacijas psichiatrijos stacionaruose, katamnezinį laikotarpį, psichinės ir somatinės būklės įvertinimą, atliktų tyrimų rezultatus bei paskirto gydymo eigą ir atsaką į jį; įvertinti klinikinio atvejo duomenis ir pagrįsti organinės kilmės psichozės įtarimą, pasiūlant pakeisti psichiatrinę diagnozę tuo atveju, jei pacientei bus patvirtinta Fahr'o liga arba sindromas; apžvelgti mokslinę literatūrą apie Fahr'o sindromo/ligos etiologiją, diagnostikos metodus, klinikinius simptomus ir gydymo galimybes; pateikti kitus literatūroje aprašytus klinikinius atvejus, kai Fahr'o sindromas/liga pasireiškė neuropsichiatriniais simptomais, ir palyginti juos su nagrinėjamu atveju.

Išvados. Pristatytas klinikinis atvejis, kai pacientei išsivystė organinės kilmės psichozė. Diagnozę padėjo patvirtinti neurovizualiniai tyrimai, atlikti antros hospitalizacijos metu, kai įtarimą dėl organinės psichozės sukėlė labai greitai pasireiškę ekstrapiramidiniai simptomai, atsiradę nuo mažų antipsichotikų dozių, ir šeiminės psichiatrinės anamnezės nebuvimas. Neurovizualiniais tyrimais nustačius abipusius, simetriškus kalcifikatus pamato branduolių ir smegenėlių srityse buvo įtartas Fahr'o sindromas arba Fahr'o liga. Šiuo metu siekiama išsiaiškinti, ar kalcifikacijos priežastys yra pirminės, ar antrinės, ir laukiama genetinių tyrimų atsakymų. Nustačius pamato branduolių kalcifikaciją, galima pagrįstai įtarti, kad būtent ji nulėmė psichozės pasireiškimą, dėl to klinikinę diagnozę būtų tikslinga keisti į F06 registro patologiją. Fahr'o sindromas/liga yra labai reta neurodegeneracinė būklė, kurios klinikinių simptomų spektras gali būti itin platus, todėl tiksliai diagnozei nustatyti greta simptomų įvertinimo būtini papildomi tyrimai. Diagnostika remiasi kompiuterinės tomografijos tyrimu, genetiniu ištyrimu dėl pirminės Fahr'o ligos ir laboratoriniais tyrimais, padedančiais nustatyti antrinės kalcifikacijos priežastis. Fahr'o sindromo gydymas pirmiausia orientuotas į jį sukėlusią etiologinių veiksnių pašalinimą, taip pat kartu taikomas simptominis gydymas. Kadangi Fahr'o sindromo/ligos atveju yra didesnė nepageidaujamų reakcijų į

vaistus rizika, tikslinga vengti klasikinių antipsichotikų, mažinti skiriamų atipinių antipsichotikų dozes ir atidžiai stebėti pacientus dėl ekstrapiramidinės simptomatikos. Palyginus mokslinėje literatūroje rastus klinikinius atvejus su baigiamajame darbe aprašytu klinikiniu atveju, pastebėti ir išskirti tokie panašumai: vidutinis amžius 40–49 metai, radiologiniuose vaizduose matomi kalcifikatai pamato branduoliuose, atsiradusi neurologinė simptomatika ir judėjimo sutrikimai. Greta pasireiškė įvairūs psichiatriniai sutrikimai: afektiniai, nerimo ir psichoziniai, lydimi išreikštų mąstymo ir elgesio sutrikimų.

SUMMARY

Keywords: Fahr's syndrome, Fahr's disease, basal ganglia calcification, neuropsychiatric symptoms, organic psychosis, rare disease.

Early diagnosis of rare diseases presents numerous challenges, particularly when diagnosing the ultra-rare Fahr's syndrome/disease, characterized by highly heterogeneous clinical manifestations. **The aim of this thesis** is to discuss an extremely rare clinical case where Fahr's syndrome/disease was suspected in a patient with acute psychosis and other neuropsychiatric symptoms, and to conduct a literature review of this pathology. Methods include the clinical case description, as well as the analysis and synthesis of scientific literature.

Objectives of this thesis: to present the patient's life and medical history, psychiatric hospitalizations, the post-discharge period, assessment of mental status and physical condition, test results, treatment course and its response; to evaluate the clinical case data and substantiate suspected organic psychosis, suggesting a change in the psychiatric diagnosis if Fahr's disease or syndrome is confirmed; to review the scientific literature on the etiology, diagnostic methods, clinical symptoms and treatment options of Fahr's syndrome/disease; to present other clinical cases described in the literature where Fahr's syndrome/disease manifested neuropsychiatric symptoms, and to compare them with the presented one.

Conclusions. A clinical case was presented in which the patient developed psychosis of organic etiology. The diagnosis was confirmed by neuroimaging performed during the second hospitalization, when the suspicion of organic psychosis was raised by rapidly developing extrapyramidal symptoms from low doses of antipsychotics and the absence of family psychiatric history. Bilateral, symmetrical basal ganglia and cerebellar calcifications led to suspicion of Fahr's syndrome or disease. Further evaluation is ongoing to determine whether the calcification is primary or secondary, with genetic test results awaited. The finding of basal ganglia calcification suggests it triggered psychosis, supporting a

clinical diagnosis change to F06 registry pathology. Fahr's syndrome/disease is an ultra-rare neurodegenerative condition with a broad spectrum of clinical symptoms; therefore, diagnosis requires additional tests alongside clinical assessment. Diagnostics rely on computed tomography, genetic testing for primary Fahr's disease, and laboratory evaluation to rule out secondary causes. Treatment of Fahr's syndrome is primarily focused on eliminating etiological factors and symptomatic management. Given the elevated risk of adverse drug reactions in Fahr's syndrome/disease, it is recommended to avoid typical antipsychotics, reduce doses of atypical antipsychotics, and closely monitor for extrapyramidal symptoms. Comparison with other published cases revealed common features: an average age of 40–49 years, basal ganglia calcifications on neuroimaging, neurological symptoms and movement disorders, with a range of psychiatric disorders, including affective, anxiety, and psychotic, accompanied by pronounced thought and behavioral disorders.

IVADAS

Retų ligų, įskaitant ir neurodegeneracines, diagnostika kelia įvairių iššūkių. Neretai nustatoma neteisinga arba pavėluota diagnozė, nes patologiniai procesai daugeliu atvejų prasideda dar gerokai prieš pasireiškiant pirmiesiems klinikiniais simptomams, o ankstyvieji simptomai gali būti nespecifiniai ir dėl to painiojami su kitomis ligomis. Be to, ankstyvą neurodegeneracinių ligų diagnostiką apsunkina biomarkerių trūkumas arba ribota jų diagnostinė vertė dėl nepakankamo specifiškumo ir jautrumo (1).

Su šiais diagnostiniais iššūkiais susiduriama ir nustatant pirminę Fahr'o ligą arba antrinę Fahr'o sindromą. Nors kartais terminai *Fahr'o sindromas* ir *Fahr'o liga* naudojami kaip lygiaverčiai sinonimai, kai kurie autoriai teigia, kad idiopatinė arba genetinių mutacijų nulemta pamato branduolių kalcifikacija (t. y. pirminė) turėtų būti vadinama Fahr'o liga, o antrinei kalcifikacijai turėtų būti taikomas terminas Fahr'o sindromas (2). Pamato branduolių kalcifikacija gali būti atsitiktinis radinys ir paprastai yra kliniškai nereikšminga, tačiau Fahr'o sindromas arba liga – tai itin reta, simptominė šio radinio forma, pasireiškianti neurologiniais ir psichiatriniais sutrikimais (3). Kadangi patofiziologinis tam tikrų smegenų sričių kalcifikacijos mechanizmas vis dar nėra iki galo suprastas, o pirminės Fahr'o ligos atveju nėra efektyvaus specifinio gydymo, skiriamas tik simptominis gydymas. Dėl to ši tyrimų sritis yra aktuali ir svarbi, o neuropsichiatrija, kaip tarpdisciplininis mokslas, gali ženkliai prisidėti prie proveržio.

Baigiamajame darbe pateikiamas klinikinio atvejo aprašymas, kai pacientei įtariamas Fahr'o sindromas pasireiškė neuropsichiatriniais simptomais, ir palyginamas su kitais mokslinėje literatūroje aprašytais atvejais. Kaip rodo pristatomas klinikinis atvejis, ši patologija kartais gali debiutuoti ūmia psichoze. Nors iš pirmo žvilgsnio gali atrodyti, kad psichozė visais atvejais gydoma vienodai – skiriami

antipsichoziniai vaistai ir laukiama klinikinio pagerėjimo, iš tiesų yra reikšmingų skirtumų. Psichoziniai sutrikimai gali būti endogeninės kilmės, kai nenustatoma organinė etiologija, arba egzogeninės kilmės, sąlygoti intoksikacijos ar organinių smegenų pažeidimų. Atsižvelgiant į skirtingą etiopatogenezę, skiriasi ne tik gydymo taktika (vaistų parinkimas, dozės, nepageidaujamų reakcijų rizika), bet ir pati klinikinė simptomatika, ligos eiga bei prognozė. Dėl šių priežasčių itin svarbu ieškoti psichozės etiologinių veiksnių, ypač kai psichozė pasireiškia pirmą kartą gyvenime, pacientui esant vidutinio ar vyresnio amžiaus, o klinikinė išraiška ar atsakas į paskirtus vaistus nėra tipiški.

Taigi, baigiamojo darbo tema gali būti aktuali psichiatriams, neurologams ir kitų sričių gydytojams, kurie darbe susiduria su neaiškos kilmės psichozėmis, atipine klinika ir turi parinkti tinkamą gydymo taktiką. Verta atkreipti dėmesį, kad organinės kilmės psichozės dažnai reikalauja ne tik individualizuoto vaistų parinkimo ir dozavimo, bet ir išsamaus ištyrimo bei multidisciplininės specialistų komandos priežiūros.

Baigiamojo darbo tikslas – aptarti itin retą klinikinį atvejį, kai pacientei įtariamas Fahr'o sindromas/liga pasireiškė ūmia psichoze ir kitais neuropsichiatriniais simptomais, bei atlikti literatūros apžvalgą apie šią patologiją.

Baigiamojo darbo uždaviniai:

1. Pristatyti pacientės gyvenimo ir ligos anamnezę, hospitalizacijas psichiatrijos stacionaruose, katamnezinį laikotarpį, psichinės ir somatinės būklės įvertinimą, atliktų tyrimų rezultatus bei paskirto gydymo eigą ir atsaką į jį.
2. Įvertinti klinikinio atvejo duomenis ir pagrįsti organinės kilmės psichozės įtarimą, pasiūlant pakeisti psichiatrinę diagnozę tuo atveju, jei pacientei bus patvirtinta Fahr'o liga arba sindromas.
3. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie Fahr'o sindromo/ligos etiologiją, diagnostikos metodus, klinikinius simptomus ir gydymo galimybes.
4. Pateikti kitus literatūroje aprašytus klinikinius atvejus, kai Fahr'o sindromas/liga pasireiškė neuropsichiatriniais simptomais, ir palyginti juos su nagrinėjamu atveju.

1. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

40 metų moteris dėl didelio neramumo ir susijaudinimo išsikvietė Greitąją medicinos pagalbą (GMP) ir buvo atvežta į Respublikinę Vilniaus psichiatrijos ligoninę (RVPL). Pagrindiniai skundai RVPL Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje: kūno kaustymas, negalėjimas ramiai sėdėti ir gulėti, trypčiojimas, tūpinėjimas, sunkumai kramtant ir ryjant.

Gyvenimo ir ligos anamnezė. Pacientė gimė išnešiota, ankstyvoji raida savalaikė. Kilusi iš gausios šeimos, turi 4 seseris ir 1 brolį. Nėra žinoma, kad giminėje būtų sirgusių psichikos ligomis. Mokyklą pradėjo lankyti 6 metų, tačiau joje gana sunkiai adaptavosi dėl lietuvių kalbos įgūdžių stokos (pacientės šeimoje buvo kalbama rusiškai), gaudavo žemus pažymius. Nuo 5 klasės pažymių vidurkis pagerėjo. Baigusi mokyklą įstojo į universitetą, pasirinko pedagoginės krypties studijas. Nors mokytis sekėsi gerai, pabaigus studijas pagal profesiją nepavyko susirasti mokytojos darbo. Paskutinėje darbovietėje 12 metų dirbo apskaitininke, tačiau neseniai išėjo iš darbo, nes buvo sumažintas darbo krūvis, o pereiti dirbti į kitas pareigas nenorėjo. Be to, kildavo nesutarimų su bendradarbiais („labai išsiskirdavo nuomonės“). Šiuo metu nedirba. Susituokusi, turi vieną vaiką. Taip pat patyrė persileidimą, dėl kurio labai išgyveno, jautė kaltę, nerimą. Galvos traumas neigia. Serga dermatitu. Alkoholio nevartoja 6 metus, anksčiau išgerdavo tik per šventes; kitų psichoaktyvių medžiagų vartojimą neigia. Prieš 2 metus pradėjo jausti sunkumą krūtinėje, nerimavo, kad kažkas blogo gali nutikti šeimos nariams, atsirado baimė būti vienai, sutriko miegas. Neištverusi tokios būsenos, prieš metus ambulatoriškai kreipėsi į psichiatrą, buvo paskirtas escitalopramas. Paskirtą vaistą gėrė 9 mėnesius, būsena pagerėjo, tačiau pacientė pasidarė mieguista, pasyvi. Psichiatras pasiūlė nutraukti medikamentinį gydymą ir lankyti psichologo konsultacijas (lanko daugiau nei metai).

Anamnezėje prieš 3 mėnesius gydyta RVPL, buvo nustatyta diagnozė F23.00 Ūminis polimorfinis psichozinis sutrikimas be šizofrenijos simptomų, be susijusio ūminio streso. Hospitalizacijos trukmė – 13 dienų. Tuo metu pacientės būsena buvo pablogėjusi maždaug 2 savaites, psichologė rekomendavo stacionarinį gydymą. Į RVPL Priėmimo-skubios pagalbos skyrių atvyko su GMP dėl neadekvataus elgesio, lydėjo vyras. Keletą savaitių vargino padidėjęs nerimas, atsiradusi stipri įtampa, nepastovus, sutrikęs miegas (per parą miegodavo nuo 30 minučių iki 2 valandų). Apie savaitę buvo sumažėjęs apetitas. Pacientė pradėjo epizodiškai girdėti balsus galvoje, tikino girdinti, kaip šneka vyras ir sūnus, nors tuo metu jie tikrai negalėjo šnekėti. Vyro balsas tardavosi, „ką čia veikti, ką čia daryti“, sūnaus balsas sakydavo, kad „nenori ruošti pamokų, geriau eitų žaisti į lauką“ ir pan. Balsai kalbėdavo vienas per kitą, kartais būdavo ir grasinančio pobūdžio, pvz., vyro balsas sakė: „jei tu neapsiraminsi, pasodinsiui

į psichiatrijos ligoninę.“ Epizodiškai aplinka atrodė lyg netikra, pasikeitusi (pvz., išėjus į lauką viskas tapdavo pilkai balta). Pacientė pastebėjo, kad neatpažįsta vyro ir sūnaus veidų, jie kito, matė po kelias jų versijas, o kartais tapdavo vienodi kaip klonai ir nesugebėdavo atskirti tarpusavyje. Pacientė interpretavo, kad balsai atsirado, nes galbūt sūnus „įdiegė kokią programėlę“. Taip pat įtariai ir neaiškiai kalbėjo apie Facebook profilius: esą viename nurodytas 29 metų amžius, kitame vyresnis, ten patalpintos vyro ir sūnaus nuotraukos, o pats profilis kinta. Jei pacientė pagalvodavo ar pasakydavo kažką „negražaus“ – pamatydavo apie tai parašytą Facebook komentarą, nors pati jokio įrašo nerašė. Būgštavo dėl sūnaus, „gal jis kokioj sektoj papuolė“. Epizodiškai jautėsi persekiojama („kažkas girdi, mato, ką aš veikiu“). Teigė esanti labai pavydi, kartais imdavo atrodyti, kad vyras neištikimas ir dėl to stengdavosi jį patikrinti. Vyras patvirtino anamnezės duomenis, kad žmona visada buvo gana pavydi, tačiau dabar ėmė tvirtinti, kad jis turi kitą šeimą, kurią išlaiko ir bendrauja. Vyrui dirbant, pacientė atsisėdavo priešais, keistai stebėdavo, kažką pati su savimi kalbėdavosi.

Pacientei atvykus į RVPL, klinikoje vyravo komentuojančios, grasinančios klausos haliucinacijos, nesistematizuoti persekiojimo kliedesiai, vaizdinio kliedesio elementai (atpažinimo klaidos, inscenizavimo, neigiamo dvynio kliedesiai). Simptomatika polimorfinė, greitai kintanti, išsivysčiusi per trumpą laikotarpį (maždaug 2 savaites). Greta – miego, apetito sutrikimai. Skyriuje pacientė greitai adaptavosi, buvo ramaus, socialiai priimtino elgesio, dalyvavo užimtumo veiklose. Ūminė psichozinė simptomatika medikamentinio gydymo fone redukovosi greitai, per kelias dienas. Stacionare skirtas medikamentinis gydymas: olanzapinas iki 20 mg/d., vienkartinai sušvirkštas haloperidolis 5 mg/d. į raumenis (vėliau haloperidolis skirtas tabletėmis – 5 mg/d.), triheksifenidilio hidrochloridas 2 mg/d., vienkartinai sušvirkšta diazepamų dozė 10 mg/d., paskui skirta 20 mg/d. diazepamų tabletėmis (vėliau dozė sumažinta ir nutraukta). Alerginio kontaktinio dermatito gydymui nosies raukšlį ir viršutinės lūpos srityse paskirtas hidrokortizono tepalas 1 k./d. Taip pat hospitalizacijos metu buvo taikyta ergoterapija, psichokorekcija, psichoedukacija, šeimos konsultavimas. Išrašymo dieną pacientė buvo ramaus elgesio, adekvataus afekto, pakankamos impulsų kontrolės, ūmios psichozinės simptomatikos nekonstatuota. Nepageidaujamo vaistų poveikio nestebėta. Pacientė suicidines mintis ir ketinimus neigė, išsakė adekvačius ateities planus, ketino eiti į darbo pokalbį, ambulatoriškai tęsti paskirtų medikamentų vartojimą (10 mg/d. olanzapino, 5 mg/d. haloperidolio, 2 mg/d. triheksifenidilio hidrochlorido).

Subjektyvi katamnezė. Po hospitalizacijos pacientė gerai jautėsi apie mėnesį laiko, tęsė haloperidolio, olanzapino ir triheksifenidilio hidrochlorido vartojimą rekomenduotomis dozėmis, tačiau vėliau pasireiškė kūno kaustymas, ėmė „trypčioti vietoje“, nevalingai, nenatūraliai laikyti pakeltas rankas, jausti viso kūno įtampą, nenustygti vietoje. Be to, suintensyvėjo nerimas, atsirado beprasmiškumo jausmas, apatija, niekas nebedomino. Pasireiškė urogenitalinės sistemos sutrikimai:

nebejautė noro šlapintis, šlapinosi „lyg per prievartą“, menstruacijų ciklas tapo nereguliarus. Dėl minėtų simptomų ambulatoriškai kreipėsi į psichiatrą, buvo rekomenduota mažinti haloperidolio dozę (paskutines 4 dienas iki hospitalizacijos gėrė 2,5 mg/d., vėliau turėjo gerti 1,25 mg/d.), triheksifenidilio hidrochlorido dozė padidinta iki 4 mg/d., o olanzapino dozė nekoreguota (10 mg/d.). Papildomai 3 paroms paskirta 5 mg diazepamo 2 k./d., nuo jo jautėsi kiek ramiau, tačiau minėti simptomai išliko. Savijauta beveik negerėjo, pacientė pasidarė baiminga, ėmė atrodyti, jog „sustings“. Alkoholio vartojimą, traumas, operacijas, somatines ligas katamneziniu laikotarpiu neigia.

Somatinė būklė ir atliktų tyrimų rezultatai (pakartotinės hospitalizacijos RVPL metu).

Arterinis kraujo spaudimas (AKS) – 136/86 mmHg, pulsas – 78 k./min. Svoris – 55 kg, temperatūra – 36,6 °C. Plaučiuose vezikulinis alsavimas be karkalų, širdies veikla ritmiška, tonai aiškūs, pilvas minkštas, neskausmingas, edemų nėra. Ūmios židininės neurologinės simptomatikos nekonstatuota. Bendras kraujo tyrimas (BKT) be žymesnių nukrypimų, rasta nežymi procentinė eozinofilija ir hemoglobino kiekio padidėjimas (1 lentelė). Biocheminiame kraujo tyrime stebima hipokalcemija – kalcis 2,04 (norma nuo 2,15 iki 2,57) mmol/l, sumažėjęs didelio tankio lipoproteinų (DTL) kiekis – 1,37 (norma nuo 1,55) mmol/l. Fosforas, paratiroidinis hormonas (PTH), C-reaktyvusis baltymas (CRB), gliukozė, elektrolitai, šlapalas, kreatininas, kreatinkinazė, alaninaminotransferazė (ALT), aspartataminotransferazė (AST) – normos ribose.

1 lentelė. Pacientės BKT

Tyrimas	Rezultatas	Norma
Leukocitai (WBC) ($10^9/l$)	5,8	4-9
Eritrocitai (RBC) ($10^{12}/l$)	5,1	4-5,1
Hemoglobinas (HGB) (g/l)	154	120-150
Hematokritas (HCT) (%)	44,9	36-46
Vidutinis eritrocitų tūris (MCV) (fl)	88,6	82-98
Vidutinis hemoglobino kiekis eritrocite (MCH) (pg)	30,5	26-35
Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC) (g/l)	343	320-360
Eritrocitų pasiskirstymo plotis (standartinis nuokrypis) (RDW-SD) (fl)	41,5	39-52
Eritrocitų pasiskirstymo plotis (variacijos koeficientas) (RDW-CV) (%)	12,8	11,6-13,7

Trombocitai (PLT) ($10^9/l$)	294	180-320
Trombocitų pasiskirstymo plotis (PDW) (fl)	16,1	11-18
Trombocitų vidutinis tūris (MPV) (fl)	9,5	7,4-10,4
Didelių trombocitų santykis (P-LCR) (%)	22,6	11-45
Trombokritas (PCT) (%)	0,3	0,2-0,5
Neutrofilai (NEUT#) ($10^9/l$)	3,1	2-7,5
Neutrofilai (NEUT%) (%)	53,8	50-72
Limfocitai (LYMPH#) ($10^9/l$)	1,82	1-4
Limfocitai (LYMPH%) (%)	31,6	19-37
Monocitai (MON#) ($10^9/l$)	0,45	0,12-0,9
Monocitai (MON%) (%)	7,90	3-10
Eozinofilai (EO#) ($10^9/l$)	0,34	0,02-0,45
Eozinofilai (EO%) (%)	6	1-5
Bazofilai (BASO#) ($10^9/l$)	0,04	0-0,09
Bazofilai (BASO%) (%)	0,7	0-1,5

Bendrame šlapimo tyrime (BŠT) leukociturija (leukocitai – 25 Leu/ μ l) (2 lentelė). Automatizuotame šlapimo forminių elementų tyrime padidėjęs leukocitų skaičius bei rasta kalcio oksalato dihidrato kristalų.

2 lentelė. Pacientės BŠT

Tyrimas	Rezultatas	Norma
Spalva (COL)	Geltonas	Geltonas
Skaidrumas (CLA)	Skaidrus	Skaidrus
Šlapimo santykinis tankis (SG)	1,021	1,015-1,025
Reakcija (pH)	5,0	5-6
Baltymas (PRO) (g/l)	0,0	0-0,25
Gliukozė (GLU) (mmol/l)	0,0	0
Ketonai (KET) (mmol/l)	0,0	0
Bilirubinas (BIL) (μ mol/l)	0,0	0
Urobilinogenas (UBG) (μ mol/l)	1,7-30	1,7-30
Leukocitai (LEU) (Leu/ μ l)	25	0

Eritrocitai (BLD) (Ery/ μ l)	0	0
Nitritai (NIT)	Nerasta	Nerasta

Siekiant ekskliuduoti tūrinį galvos smegenų procesą, atlikta galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT). Patologinių židinių tankio pakitimų, būdingų ūmiai išemijai ar hemoragijai, galvos smegenyse nematyti. Smegenėlių pusrutuliuose, abipus *nucleus dentatus* srityse, matyti smulkūs kalcifikatai. Pamato branduolių srityse abipus polimorfiniai įvairaus dydžio kalcifikatai. Vidurio linijos struktūros nedislokuotos. Bazinės cisternos laisvos. 4-asis skilvelis vidurio linijoje, nedeformuotas. 3-asis skilvelis vidurio linijoje, 4 mm pločio. Šoniniai skilveliai nepraplitę, simetriški, nedeformuoti. Huckmano indeksas (HI) – 43 mm. Konveksitaliniai subarachnoidiniai tarpai saikingai praplitę frontoparietaliai. Smegenėlių vagos nepraplitusios. Abipus retrobulbariniai tarpai laisvi. Matomi prienosiniai ančiai oringi. Turkiabalnį be matomų pakitimų. Vidiniai klausos kanalai n. y. Mastoidinės celės oringos. Patologinių kaulų pakitimų apimtoje srityje nematyti. Išvada: kalcifikatai pamato branduoliuose ir mikrokalcifikatai smegenėlių pusrutuliuose *nucleus dentatus* srityse – KT vaizdas būdingas Fahr'o ligai (1 paveikslas). Saikingi degeneraciniai pakitimai galvos smegenų frontoparietalinėse srityse.



1 pav. Pamato branduolių kalcifikatai pacientės galvos smegenų KT

Dėl rastų pakitimų galvos smegenų KT ir įtariamo Fahr'o sindromo/ligos buvo paskirta vidinė neurologo konsultacija. Medicininiuose dokumentuose duomenų apie galvos smegenų traumas, neuroinfekcijas ar epilepsiją nėra. Šeiminė anamnezė neigiama. Objektyviai: kalba nesutrikusi, paliepiamus vykdo. Galviniai nervai: akių obuolių judesiai laisvi, nistagmo nėra, veidas simetriškas, liežuvis vidurio linijoje, minkštojo gomurio judesiai simetriški, sausgysliniai refleksai simetriški, pagyvėję, praplėstomis refleksogeninėmis zonomis, polinkis į Babinskio refleksą kairėje pusėje. Tremoro nestebima, kiek susilpnėjusios fiziologinės rankų sinkinezijos, parezių, ryškesnių jutimų sutrikimų nenurodo. Rombergo padėtyje svyruoja, piršto-nosies mėginį atlieka tiksliai, kelio-kulno mėginį atlieka su nežymia intencija abipus, meninginiai simptomai neigiami. Buvo nustatyta gretutinė diagnozė: G23.9 Degeneracinės pamatinių ganglijų ligos, nepatikslintos. Neurologas ambulatoriškai, planine tvarka rekomendavo tretinio lygio gydytojo neurologo konsultaciją. Taip pat buvo patarta taikyti kineziterapiją ir tęsti šeimos gydytojo bei neurologo stebėseną išrašius iš RVPL.

Psichinė būseną (pakartotinės hospitalizacijos RVPL metu). Tvarkingos išvaizdos, kalba noriai. Psichomotoriškai šiek tiek sujaudinta, nerimastinga (nenusėdi vietoje, trypčioja, sėdasi ir stojasi), kraštutiniai įsitępimai, plačiai atmerkusi akis, vienodos, viso pokalbio metu beveik nekintančios, išgąstingos veido išraiškos. Objektyviai stebimas raumenų hipertonusas – pasyviai lankstant, rankų raumenys rigidiški, stebimas „dantračio“ fenomenas. Visapusiškai orientuota teisingai, į klausimus atsako pagal prasmę. Skundžiasi, kad jaučia kūno kaustymą, negali nusėdėti vietoje, trypčioja, nejaučia, kada nori šlapintis, taip pat būna sunku pradėti šlapintis ir tuštintis, 5 dienas vėlavo menstruacijos. Aktyviai klausiant, suvokimo sutrikimus kategoriškai neigia. Mąstymas normalaus tempo, pakankamai nuoseklus, kryptingas, kliesių neišsako. Emocijos adekvačios, veido mimika mažai kintanti, nuotaika prislėgta. Dėmesio koncentracija pokalbiui pakankama. Suicidinių minčių ir ketinimų neišsako, bet „nenori gyventi taip jausdamasi“. Išsako kritiką dabartinei savo būsenai ir buvusiems liguistiams išgyvenimams, supranta, kad „viskas buvo ne taip, kaip tada atrodė, buvo psichozė“, nuogąstauja dėl buvusio elgesio, dėl išėjimo iš darbo. Gydytis nori ir sutinka, sutikimus pasirašo.

Psichologinis asmenybės vertinimas. Kontaktas geras, pacientė noriai bendrauja, atvirai pasakoja apie buvusias pergyvenimus, įvykius prieš patenkant į ligoninę. Labai daug, smulkmeniškai, detalizuodama pasakoja apie savo šeimą, vyrą, tarpusavio santykius ir savo būgštavimus. Vertinimo užduotis atlieka stengdamasi, dirba vidutiniu tempu, pakankamai produktyviai. Mąstymas vidutinio tempo, nuoseklus, pacientė lengvai išskiria esminius objektų požymius, pagal juos apibendrina ir parenka tiksliai apibendrinančias sąvokas, tik retkarčiais, sudėtingesnėse užduotyse – šiek tiek sunkiau. Apibendrinimo proceso iškraipymų šiuo metu nestebima. Vaizdinės asociacijos yra labai egocentriškos, praktiškai visas pateiktas sąvokas pacientė stereotipiškai sieja su savimi ir savo šeima, kiekviena sąvoka

iššaukia pasakojimus apie vyrą, sūnų ir bendravimą šeimoje. Asmenybė kruopšti, sąžininga, pareiginga – iki smulkmeniškumo, pedantiškumo ir visiško nelankstumo, rigidiškumo, griežtai besilaikanti socialinių normų ir taisyklių bei nuolat to laukianti ir reikalaujanti iš kitų, linkusi moralizuoti. Jei kas nors, jos manymu, nusižengia taisyklėms ar nesilaiko jos reikalavimų, nepildo jos „teisingų“ lūkesčių – pasijunta nesaugi, įžeista, kyla daug abejonių, būgštavimų, linkusi formuoti įtarinėjimus. Pacientei būdingas stiprus noras visuomet kontroliuoti situaciją ir kitus (ypač – artimuosius, pastaruoju metu visas dėmesys nukreiptas būtent į juos, nes kita socialinė veikla ir tolimesnė aplinka ją mažai tedomina, interesai siauri), turėti aiškius, konkrečius planus ir tikėtis, kad viskas vyks pagal ją. Sunkiai pakelia naujas situacijas, permainas, netikėtumus, negeba persiorientuoti, reaguoti ir elgtis lanksčiau. Tokiu būdu pacientė tikisi išvengti nesėkmių, neigiamų dirgiklių, išlaikyti savivertę, kuri iš esmės yra menka, ją išlaiko kurdama priklausomus, kontroliuojančius santykius.

Gydymo eiga ir rezultatai. Pakartotinės hospitalizacijos RVPL metu taikytas medikamentinis gydymas: olanzapinas 2,5 mg/d., triheksifenidilio hidrochloridas 4 mg/d., diazepamai 20 mg/d. (palaipsniui mažinta ir nutraukta), propranololis 40 mg/d. Kartu taikyti ir nemedikamentiniai gydymo metodai: ergoterapija, psichoedukacija, psichokorekcija, individualus psichologinis konsultavimas, stacionarinė psichosocialinė reabilitacija.

Pacientė RVPL gydyta 32 dienas. Atvykus klinikoje vyravo psichomotorinis sujaudinimas, įtampa, nerimas, ekstrapiramidiniai simptomai (EPS), tokie kaip raumenų hipertonusas, rigidiškumas, hipomimija, „dantračio“ fenomenas, akatizija. Gydymo metu sumažėjo EPS intensyvumas – išnyko akatizija, sumažėjo raumenų hipertonusas. Mąstymas tapo nuoseklesnis ir kryptingesnis, nuotaika – artima eutimiškai, emocijos stabilios, sumažėjo nerimas. Psichozinės simptomatikos nekonstatuota. Atlikus stacionarinę psichosocialinę reabilitaciją, sumažėjo nerimas dėl ateities, tapo lengviau susikoncentruoti, pagerėjo ekskrecinė funkcija. Bendro veiklos vertinimo skalės (GAF, angl. *Global Assessment of Functioning Scale*) įvertis padidėjo nuo 38 iki 55 balų. Objektyviai – išlieka sumažėjusio išreikštumo EPS (raumenų rigidiškumas, hipomimija). Suicidines mintis ir ketinimus neigia, išsako adekvačius ateities planus – žada laikytis gydymo rekomendacijų, namuose užsiimti buities darbais. Pagerėjus psichikos būklei ir įvykdžius suplanuotą reabilitacijos planą, pacientė išrašyta į namus.

Ligos eiga ir gydymas išrašius iš RVPL. Pacientė toliau stebima ir konsultuojama Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VULSK) dėl įtariamo Fahr'o sindromo/ligos. Papildomai atliktas galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas: galvos smegenyse T2 hiperintensinio signalo ar kontrastinę medžiagą kaupiančių židinių nematyti, pamato branduoliuose (*globus pallidus*) ir smegenėlėse (*nucleus dentatus*) matomi simetriški apkalėjimai be edemos ar masės efekto. Smegenų skilveliai vidutinio pločio, simetriški. Vidurio struktūros nedislokuotos.

Subarachnoidiniai tarpai diferencijuoti, konveksitaliai saikingai prasiplėtę. Hipofizė nepadidėjusi. Matomi galviniai nervai struktūriškai. Vilizijaus žiedo arterijose aneurizmų nematyti, nesimato dešinės priekinės komunikantės. Veniniai sinusai kontrastuojasi tolygiai. Akiduobėse retrobulbariai pakitimų nematyti. Prienosiniai ančiai, mastoidinės celės oringi. Nosies pertvara nedaug iškrypusi į abi puses, kriauklės hipertrofuotos. Išvada: simetriškai apkalkėjimai *globus pallidus*, *nucleus dentatus*, panašu į Fahr'o sindromą. Dešinės priekinės komunikantės aplazija.

Neurologo konsultacija. Būklės įvertinimas objektyviai: kontaktiška, orientuota. Hipomimija. Tikrinant galvinius nervus – vokų plyšiai simetriškai, vyzdžiai simetriškai, fotoreaktyvūs, akių judesiai pilnos amplitudės, nistagmo nėra, veidas simetriškas, liežuvis vidurio linijoje, kalba sklandi, artikuliacija nesutrikusi. Parezių nėra. Sausgysliniai refleksai simetriškai, išplėstomis refleksogeninėmis zonomis, patologinis Babinskio refleksas nestebimas, dešinėje rankoje teigiamas Rozalimo refleksas. Bradikinezė kairėje rankoje. Abipus galūnėse padidėjęs ekstrapiramidinis rigidiškumas, daugiau kairėje. Koordinacinius mėginius atlieka patenkinamai, tremoras nestebėtas. Atlikti laboratoriniai vario, ceruloplazmino, geležies, feritino tyrimai buvo normos ribose. Šiuo metu specifinis gydymas antiparkinsoniniais vaistais neskirtas. Rekomenduota genetiko konsultacija dėl Fahr'o ligą sukeliančių mutacijų ištyrimo ir endokrinologo konsultacija dėl galimų retesnių kalcio apykaitos sutrikimų. Paskirta kontrolė VULSK Parkinsono ligos kabinete po 3–6 mėnesių.

Endokrinologo konsultacija. Giminėje sesuo serga skydliaukės ligomis. Pacientės skydliaukė nepadidėjusi, mazgai apžiūros metu nečiuopiami. Hipoparatirozės nėra, normokalcemija, normofosfatemija. PTH – 6,93 (norma nuo 1,2 iki 5,3) pmol/l. Nustatyta vitamino D stoka, kuriai koreguoti paskirta nuolatos gerti 0,266 mg kalcifediolio monohidrato 1 k./mėn. Hipoparatirozė pilnai neatmesta, nes esant vitamino D stokai didėja PTH. Rekomenduota kartoti tyrimus po 4–6 mėnesių.

Genetiko konsultacija. Genealogija neinformatyvi. Sušauktas konsiliumas dėl neurodegeneracinių ligų genų rinkinio tyrimo ir planuojama atlikti kelių–keliasdešimties genų koduojančių sekų tyrimą naujos kartos sekoskaita.

Psichiatro konsultacija. Pacientė ambulatoriškai toliau reguliariai lankosi pas psichiatrą, tęsiamas gydymas minimaliomis olanzapino dozėmis (2,5 mg) ir 20 mg propanololio 2 k./d.

2. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Gydant pacientą, kuriam pasireiškė pirmasis psichozės epizodas, svarbu kuo anksčiau diferencijuoti, ar tai endogeninė (dar vadinama neorganine), ar egzogeninė (organinė) psichozė. Nuo tinkamai nustatytos psichozės etiologijos priklauso gydymo strategijos parinkimas, prognozė ir gydymo tikslai. Organinės kilmės psichozę galima įtarti, jei pirmo psichozės epizodo pradžia vėlyva, klinikiniai simptomai netipiški, dominuoja regos haliucinacijos, neigiama šeiminė psichiatrinė anamnezė, pacientas vartoja psichoaktyvias medžiagas, yra nauja galvos trauma, psichozę lydi galvos skausmas (skausmo pobūdis gali kisti). Įtarimą turėtų sukelti ir apžiūros metu nustatyta židininė neurologinė simptomatika arba kartu su psichoze pasireiškiantys kiti neurologiniai bei kognityviniai sutrikimai – delyras, demencija, afazija ir t. t. (4–6). Todėl visiems pirmą psichozę patiriantiems asmenims tikslinga atlikti galvos KT tyrimą, net jeigu ir nėra akivaizdžių organinės etiologijos požymių, ypač jei ligos eiga netipiška. Pagrindinės organinių psichozių gydymo problemos yra blogas antipsichozinių vaistų toleravimas ir didelis jautrumas nepageidaujamam jų poveikiui. Taigi, nustatčius organinės kilmės psichozę, galima tikėtis, kad pacientas blogiau toleruos vaistus nuo psichozės, todėl reikės skirti mažesnes jų dozes, atidžiau stebėti, ar neatsiranda EPS. Taip pat, siekiant sumažinti EPS atsiradimo riziką, tikslinga vengti haloperidolio ir kitų pirmos kartos antipsichotikų, vietoj jų renkant atipinius antipsichotikus.

Galimai organinę konkrečiau aprašomo klinikinio atvejo psichozės etiologiją rodo tai, kad EPS, tokie kaip akatizija, raumenų rigidiškumas, išsivystė labai greitai ir nuo mažų antipsichozinių vaistų dozių. Be to, šeiminė psichiatrinė anamnezė neigiama, o amžius netipiškas pirmam psichozės epizodui. Atliktuose galvos smegenų KT ir MRT tyrimuose rasti kalcifikatai pamato branduoliuose ir mikrokalcifikatai smegenėlių pusrutuliuose, dantytojo branduolio (lot. *nucleus dentatus*) srityse dar labiau patvirtino organinės psichozės įtarimą, o specifinės kalcifikacijos sritys ir simetriškas, abipusis kalcifikatų išsidėstymas leido įtarti itin retai diagnozuojamą Fahr'o ligą arba Fahr'o sindromą. Šiame etape siekiama diferencijuoti pirminę Fahr'o ligą nuo antrinio Fahr'o sindromo ir laukiama genetinių tyrimų atsakymų, kurie leistų galutinai patvirtinti pirminės Fahr'o ligos diagnozę. Jai pasitvirtinus, tikslinga keisti psichiatrinę diagnozę į F06 registro patologiją (F06.2 Organinis klaidėsinis (panašus į šizofreniją) sutrikimas arba F06.8 Kiti patikslinti psichikos sutrikimai dėl galvos smegenų pažeidimo, disfunkcijos ir somatinės ligos).

Kadangi tikėtina, jog pacientei neuropsichiatriniai simptomai atsirado dėl organinių pakitimų, būtinas detalus multidisciplininės komandos gydytojų ištyrimas. Šiuo konkrečiu aprašomu atveju

pacientę toliau konsultuoja ir stebi psichiatras, neurologas, genetikas, endokrinologas, radiologas, šeimos gydytojas. Tęsimas gydymas minimaliomis atipinio antipsichotiko dozėmis. Papildomai paskirta stacionarinė psichosocialinė reabilitacija, ergoterapijos ir kineziterapijos užsiėmimai, teikiamos individualios psichologo konsultacijos. Jeigu pacientei bus nustatytas antrinis Fahr'o sindromas, galima skirti specifinį gydymą. Tuo tarpu nustačius pirminę, genetinę mutaciją nulemtą arba idiopatinę Fahr'o ligą, skiriamas tik simptominis gydymas, o ligos eiga ir prognozė – sunkiai nuspėjama.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1 Retos ir labai retos ligos šiandienos kontekste

Visoje Europos Sąjungoje, o kartu ir Lietuvoje, sutarta, kad reta liga laikoma tokia liga, kuria serga ne daugiau nei 5 iš 10 000 asmenų (t. y. ne daugiau kaip 1 iš 2 000) (7). Bendro labai retų ligų apibrėžimo nėra, tačiau Lietuvos Respublikoje sveikatos sutrikimas priskiriamas prie labai retų ligų ar būklių, kai yra ne daugiau kaip 1 naujai diagnozuotas atvejis 200 000 gyventojų per metus (8). Remiantis statistiniais duomenimis, šiuo metu Europos Sąjungoje registruota apie 5 000–8 000 retų ligų, kuriomis serga daugiau nei 30 mln. gyventojų (9). Kasmet aprašoma keli šimtai naujų retų ligų, todėl manoma, kad tobulėjant naujos kartos sekoskaitos metodams, retų ligų skaičius ateityje gali siekti 15 000 (8). Tikslī etiologija žinoma tik apie pusės visų aprašytų retų ligų (10). Didžioji dalis, t. y. maždaug 80 proc., iš jų yra genetinės (10).

Lietuvoje taip pat vis didesnis dėmesys skiriamas ankstyvai retų ligų diagnostikai, gydymui ir ilgalaikiai priežiūrai. Pavyzdžiui, Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijoje įkurta Retų ligų sveikatos politikos grupė, kuri atsakinga už retų ligų koordinavimo ir politikos klausimus (10). O retomis ligomis sergantiems pacientams visapusišką medicininę pagalbą užtikrina du centrai – VULSK Retų ligų koordinavimo centras ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Retų ir nediagnozuotų ligų koordinacinis centras (11). 2020 metais VULSK Retų ligų koordinavimo centre reta liga pirmą kartą užregistruota 622 vaikams ir 1 924 suaugusiems. Tais pačiais metais VULSK Medicininės genetikos centre, atlikus genetinius tyrimus, reta liga pirmą kartą buvo diagnozuota 252 pacientams (8).

Siekiant diagnozuoti retas ligas iki jų klinikinio pasireišimo, Lietuvoje, VULSK Medicininės genetikos centre, nuo 1975 metų vykdomas visuotinis naujagimių patikrinimas. Pagal šią programą visi naujagimiai, tėvams sutikus, tikrinami dėl kritinių įgimtų širdies ydų, klausos ir regos sutrikimų bei įgimtų retų ligų. Šiuo metu naujagimiai iš sauso kraujo lašo ėminio patikrinami dėl 12 įgimtų retų ligų: fenilketonurijos, įgimtos hipotirozės, adrenogenitalinio sindromo, galaktozemijos, vidutinio ilgio riebalų

rūgščių acil-KoA dehidrogenazės stokos, metilmalono acidemijos, I tipo gliutaro acidemijos, ilgų grandinių riebalų rūgščių 3-hidroksi-acil-KoA dehidrogenazės stokos, karnitino nešiklio stokos, klevų sirupo šlapime ligos, spinalinės raumenų atrofijos ir cistinės fibrozės. Tyrimas finansuojamas privalomojo sveikatos draudimo fondo lėšomis, tačiau tėvams pageidaujant, gali būti atliekama mokama išplėstinė naujagimio patikra dėl 30 paveldimų ligų. Jei atlikus tyrimą rezultatai viršija normos ribas, tėvai informuojami ir naujagimis nukreipiamas reikiamo gydytojo specialisto konsultacijai (12).

Didėjantis visuomenės susidomėjimas ir besiformuojantis tarpdisciplininis požiūris į retų ligų diagnostiką atskleidžia reikšmingą pažangą tiek mokslinių tyrimų, tiek klinikinės praktikos srityse. Tai parodo kasmet paskutinę vasario mėnesio dieną minima Tarptautinė retų ligų diena. 2025 metais, minint šią dieną, Vilniaus universiteto Medicinos mokslo centre buvo surengta Tarptautinė mokslinė-praktinė konferencija „Retų ligų priežiūros keliai: galimybės ir iššūkiai“ (13). Vykstančius teigiamus pokyčius puikiai apibendrina VULSK Retų ligų koordinavimo centro vadovės dr. Birutės Tumienės mintis: „<...> iš esmės pagerėjo diagnostinės galimybės, atsiveria vis daugiau galimybių sergantiesiems skirti specifinį, ligos eigą veikiantį gydymą, integruotą, daugiadalykę priežiūrą, turime stiprius retų ligų kompetencijos centrus ir vis daugiau sergantiesiems retomis ligomis skirtų paslaugų (kaip dienos stacionaro ar ilgalaikio stebėjimo)“ (11).

Atsižvelgiant į minėtas tendencijas, baigiamajame darbe nagrinėjamas Fahr'o sindromas – labai retas neurologinis sutrikimas, diagnozuojamas mažiau nei 1 iš 1 000 000 asmenų (14). Šis sindromas atskleidžia specifinius iššūkius, su kuriais susiduriama retų ligų diagnostikoje ir valdyme.

3.2 Literatūros paieškos metodai

Literatūros apžvalgai šaltiniai atrinkti naudojant biomedicinos mokslų bazę *PubMed* ir mokslinės informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*. Buvo naudojami šie paieškos raktažodžiai ir jų deriniai: *Fahr's syndrome, Fahr's disease, basal ganglia calcification, neuropsychiatric symptoms, extrapyramidal symptoms, psychosis, etiology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis*. Tinkamos publikacijos atrinktos pagal šiuos kriterijus: 1. Pavadinimas, raktažodžiai ar santrauka atitinka literatūros apžvalgos tikslą; 2. Internetu laisvai prieinamas visas tekstas; 3. Publikacija paskelbta anglų kalba. Iš viso buvo atrinkta ir išanalizuota 50 šaltinių, atitikusių apibrėžtus paieškos kriterijus.

3.3 Fahr'o sindromo/ligos apibrėžimas

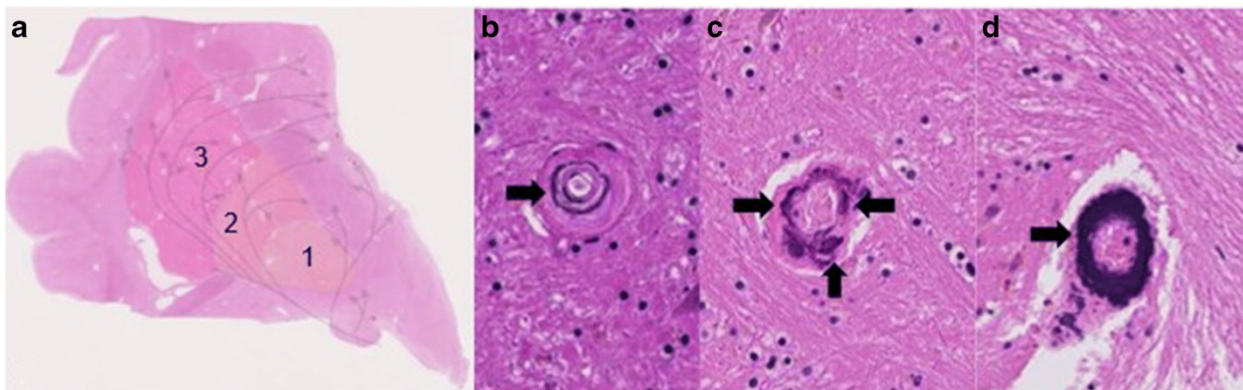
Fahr'o sindromas/liga yra labai reta patologija, pavadinta 1930 metais jį aprašiusio vokiečių kilmės neurologo Fahr garbei (15). Visgi, Fahr nėra pirmasis, kuris aprašė smegenų kalcifikatus (16). Prieš jį,

1850 metais, Delacour pristatė klinikinį atvejį, kai pamato branduolių kraujagyslių kalcifikacija kliniškai pasireiškė apatinių galūnių sustingimu, silpnumu ir tremoru (16). Neilgai trukus, 1855 metais, Bamberger savo straipsnyje „Pastebėjimai ir komentarai apie smegenų ligas“ aprašė smegenų kraujagyslių kalcifikatus kaip histopatologinį radinį (16, 17). Fahr'o sindromui/ligai būdingi abipusiai, simetriški pamato branduolių kalcifikatai (18). Kaip minėta anksčiau, besimptomiai pamato branduolių kalcifikatai yra pakankamai dažnas atsitiktinis radinys, ypač vyresnio amžiaus pacientams, tačiau Fahr'o sindromas/liga pasireiškia neuropsichiatriniais simptomais (3). Mokslinėje literatūroje randama mažiausiai 35 skirtingos sąvokos pamato branduolių kalcifikacijai apibūdinti (19). Dažniausiai pasitaikantys sinonimai: *Fahr'o sindromas*, *Fahr'o liga*, *idiopatinė pamato branduolių kalcifikacija*, *pirminė šeiminė smegenų kalcifikacija*, *striopallidodentatinė kalcifikacija* (angl. *striopallidodentate calcification*) (20).

3.4 Patofiziologija

Neuropatologinių tyrimų duomenys rodo, kad Fahr'o liga yra mikrovaskulinė patologija, pirmiausiai pažeidžianti kraujagyslių sienelių lygiuosius raumenis ir pericitus. Keliamą hipotezę, kad Fahr'o ligos atveju, kalcifikacijos procesas smegenyse vyksta dėl sutrikusio kalcio metabolizmo arba dėl lokalaus hematoencefalinio barjero pažeidimo. Radiologiniuose vaizduose matomi kalcifikatai pagrįdę formuojasi iš kalcio nuosėdų, tačiau patofiziologiniame procese dalyvauja ir kiti mineralai, tokie kaip geležis, varis, magnis, aliuminis ir cinkas. Kai kuriais atvejais likvoro nustatomas padidėjęs centrinės nervų sistemos (CNS) specifinio peptido homokarnozino kiekis ir sumažėjęs histidino kiekis. Progresuojant kalcifikacijai, spaudžiamos šalia esančios kraujagyslės, sutrinka jų kraujotaka ir tęsiasi uždaras žalingas ratas: sumažėjusi kraujotaka → audinių pažeidimas → tolesnės mineralų sankaupos. Panašių morfologinių pokyčių smegenyse nustatyta ir Fahr'o sindromu sergantiems pacientams, kuriems diagnozuotas pseudohipoparatiroidizmas arba ilgai negydytas hipoparatiroidizmas. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad tiek pirminė, tiek antrinė pamato branduolių kalcifikacija turi bendrą neuropatologinį mechanizmą, kuriame dalyvauja pericitai ir kraujagyslių endotelis (15, 16).

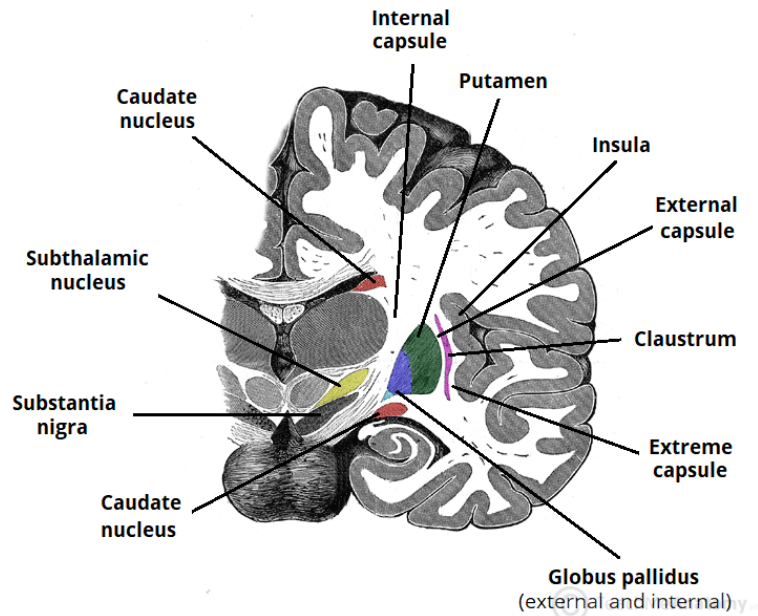
Neuropatologiniai aspektai matomi ir mikroskopiniu lygmeniu – histologinio tyrimo metu. Fahr'o ligos paveiktose smegenų srityse randamos koncentriškos kalcio sankaupos mažų ir vidutinio dydžio arterijų sienelėse, rečiau – venų (2 paveikslas). Kapiliaruose matomi lašelio formos kalcifikatai. Ilgainiui šios sankaupos gali visiškai užkimšti kraujagyslės spindį. Išeminiai pakitimai gali būti aptinkami ne tik pamato branduoliuose, bet ir kitose žievinėse bei požievinėse smegenų srityse. Jei kalcifikatai itin dideli, aplink pažeistus plotus gali formuotis difuzinė gliozė, bet reikšmingas nervinių ląstelių netekimas pasitaiko retai (21).



2 pav. Pamato branduolių kalcifikatai (22). a – Pamato branduolių histologiniai pjūviai, dažyti hematoksilinu: 1 – vidinis blyškasis kamuolys (lot. *globus pallidus internus*), 2 – išorinis blyškasis kamuolys (lot. *globus pallidus externus*), 3 – kiautas (lot. *putamen*). b – lengva kalcifikacija, c – vidutinė kalcifikacija, d – sunki kalcifikacija.

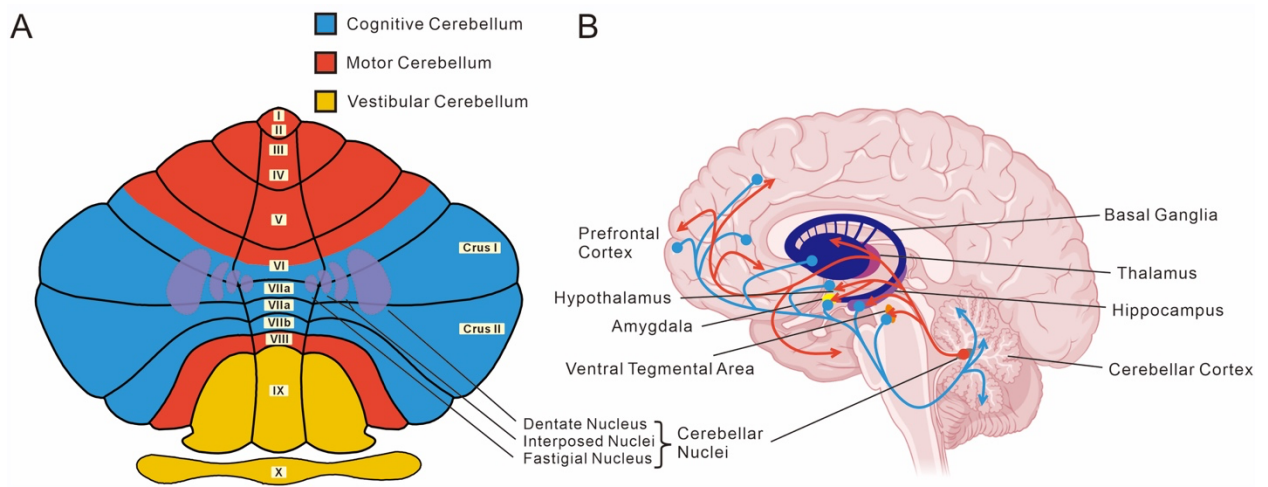
3.5 Pamato branduolių ir smegenėlių anatomija bei funkcijos

Pamato branduoliai ir smegenėlės – vienos iš dažniausiai pažeidžiamų smegenų struktūrų esant Fahr'o sindromui/ligai. Pamato branduoliai, angliškai dar kartais vadinami *basal ganglia*, yra grupė požiečio struktūrų, pirmiausia atsakingų už judesių kontrolę, tačiau taip pat darančių įtaką elgesiui ir emocijoms (23). Jie įprastai skirstomi į dryžuotąjį kūną (lot. *corpus striatum*), blyškųjį kamuolį (lot. *globus pallidus*), juodąją medžiagą (lot. *substantia nigra*) ir pogumburinį branduolį (lot. *nucleus subthalamicus*) (3 paveikslas) (24). Dryžuotasis kūnas (lot. *corpus striatum*) susideda iš dorsalinės dalies, kurią sudaro kiautas (lot. *putamen*) ir uodeguotasis branduolys (lot. *nucleus caudatus*) bei ventralinės dalies, kuri susideda iš priglundusio branduolio (lot. *nucleus accumbens*) ir uodžiamojo gumburėlio (lot. *tuberculum olfactorium*). Blyškasis kamuolys (lot. *globus pallidus*) dar skirstomas į vidinį (medialinį) ir išorinį (lateralinį) segmentus, o juodoji medžiaga (lot. *substantia nigra*) – į tinklinę (lot. *pars reticulata*) ir tankiąją (kompaktinę) (lot. *pars compacta*) dalis (24, 25).



3 paveikslas. Pamato branduoliai (26)

Gera suprantant pamato branduolių ir smegenėlių funkcijas, galima lengviau paaiškinti, kodėl Fahr'o sindromo/ligos atveju pacientams atsiranda neuropsichiatriniai, judėjimo ar kiti sutrikimai. Klasikinės neurologijos požiūriu, smegenėlės ir pamato branduoliai yra du centrai, kurie atsakingi už žmogaus valingus judesius (27). Pamato branduolių sistema užtikrina tikslingų judesių iniciaciją ir palaikymą, tuo pačiu metu slopindama nevalingus judesius. Tuo tarpu smegenėlės užtikrina, kad judesys vyktų sklandžiai ir koordinuotai. Nors smegenėlės ir pamato branduoliai anksčiau buvo laikomi nepriklausomomis struktūromis, veikiančiomis per atskirus kortikotalامينius takus (angl. *cortico-thalamic loops*), tačiau naujausi tyrimai rodo, kad tarp jų yra ir daug tiesioginių ryšių (28). Manoma, vieno iš šių centrų – smegenėlių arba pamato branduolių – pažeidimo atveju, kitas centras gali dalinai kompensuoti sutrikusias funkcijas (27). 4 paveikslo B dalis vaizduoja su kognityvinėmis funkcijomis susijusius ryšius tarp smegenėlių ir smegenų žievės, pamato branduolių bei kitų požiečio struktūrų (29).



4 paveikslas. Smegenėlių vaidmuo kognityvinėse funkcijose (29). A – funkcinės smegenėlių sritys. Mėlynos spalvos sritys atsakingos už kognityvinę funkciją, raudonos – už judėjimo funkciją, o geltonos – už vestibulinę funkciją. B – smegenėlių ryšiai su smegenų žieve, pamato branduoliais ir kitomis požieivio struktūromis.

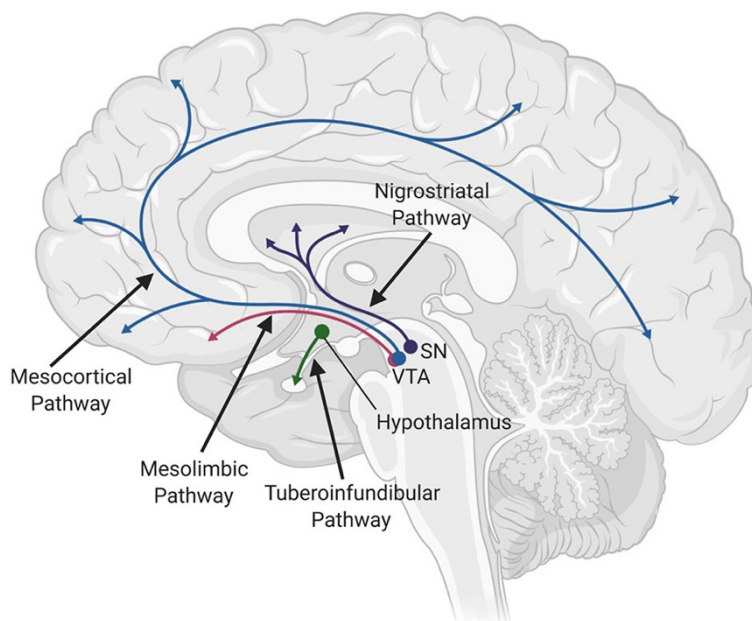
XX a. pirmoje pusėje buvo nustatyta koreliacija tarp judėjimo sutrikimų ir pamato branduolių patologijos, o per pamato branduolius einantis motorinis kelias buvo pavadintas *ekstrapiramidine sistema* (27). Visgi, pamato branduolių vaidmuo neapsiriboja vien judėjimo funkcijomis. Daugelis pamato branduolių patologijų nulemia kognityvinių funkcijų, emocijų ir elgesio sutrikimus. Žinoma, kad pamato branduoliai yra svarbūs kalbai, dėmesiui, atminčiai, vykdomosioms ir kitoms kognityvinėms funkcijoms (30).

Paradigmos poslinkį ir sistemingą domėjimąsi smegenėlių įtaka kognityvinėms funkcijoms paskatino 1989–1996 metais Schmahmann atlikta novatoriška tyrimų serija su pacientais, turinčiais izoliuotus smegenėlių pažeidimus. Klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 20 pacientų, nustatyta, jog ryškiausi elgesio pokyčiai pasireiškė tiems pacientams, kurių smegenėlių pažeidimai lokalizavosi užpakalinėje skiltyje ir kirmine (lot. *vermis cerebelli*). Minimi pažeidimai pasireiškė vykdomųjų funkcijų sutrikimais, sutrikusia orientacija erdvėje, asmenybės pokyčiais ir kalbos sutrikimais. Šis naujai aprašytas klinikinis reiškinys buvo pavadintas smegenėlių kognityviniu-afektiniu sindromu (angl. *cerebellar cognitive affective syndrome*), nors šiandien jis labiau žinomas kaip Schmahmann sindromas (29).

3.6 Dopaminerginė sistema ir antipsichotikų veikimo mechanizmas

Dopaminerginė sistema atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant judėjimo ir kognityvines funkcijas, atlygio ir motyvacijos procesus, taip pat laktaciją bei seksualinį elgesį (31). Išskiriami keturi

dopaminerginiai takai: mezokortikinis, mezolimbinis, tuberoinfundibulinis ir nigrostriatinis, atliekantys svarbų vaidmenį dopaminerginėje psichozės patofiziologijoje ir susiję antipsichotikų sukeltomis nepageidaujamomis reakcijomis (5 paveikslas) (32).



5 pav. Dopaminerginiai takai smegenyse (mėlyna rodyklė – mezokortikinis takas, rožinė – mezolimbinis, žalia – tuberoinfundibulinis, violetinė – nigrostriatinis) (33)

Manoma, kad per didelis dopamino aktyvumas mezolimbiniame take atsakingas už psichozinę simptomatiką, o dopamino hipoaktyvumas mezokortikiniame take lemia negatyviuosius simptomus ir kognityvinių funkcijų sutrikimus (34). Su antipsichotikų veikimo mechanizmo ypatumais dopaminerginiuose takuose siejamos ir nepageidaujamos jų reakcijos. D2 receptorių blokada tuberoinfundibuliniame take sukelia hiperprolaktinemiją, o stipri D2 receptorių blokada nigrostriatiniame take – EPS. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad egzistuoja glaudi sąsaja tarp užblokuotų dopamino receptorių kiekio ir antipsichotikų poveikio. Antipsichozinis poveikis dažniausiai pasireiškia, kai užblokuojama apie 60–70 proc. visų dopamino receptorių. Užblokavus daugiau nei 72 proc. receptorių, tikėtina, kad padidės prolaktino kiekis. EPS paprastai atsiranda, kai yra užblokuota virš 80 proc. receptorių (32).

Pagal veikimo į receptorius mechanizmą ir sukeliamų EPS dažnumą antipsichotikai yra skirstomi į tipinius, pirmos kartos antipsichotikus (dar kartais vadinamus klasikinais) ir atipinius, antros kartos antipsichotikus. Pirmos kartos antipsichotikai yra mažiau selektyvūs ir blokuoja D2 receptorius visuose keturiuose dopaminerginiuose takuose. Kaip ir anksčiau minėta, būtent D2 receptorių antagonizmas

nigrostriatiniame take, atsakingame už judėjimo funkcijas, sukelia nepageidaujamus EPS. Pagal pasireiškimo laiką EPS gali būti skirstomi į ūminius ir lėtinius. Ūminiai EPS, kurie gali atsirasti gydymo pradžioje: ūminės distonijos (tortikolis, opistotonusas, torzioninė distonija, okulogirinė krizė, blefarospazmas, oromandibulinė distonija, rijimo distonija, laringinė distonija, galūnių raumenų distonijos) ir akatizija (nenustygimas vietoje, poreikis nuolat judėti, trepsėjimas, paprastai lydimi nemigos, tachikardijos). Vėlyvieji EPS įprastai atsiranda po kelių mėnesių gydymo ir dažniau yra pirmos kartos antipsichotikų nepageidaujamas poveikis. Vienas iš jų – parkinsonizmo sindromas, kuriam būdinga raumenų rigidiškumas, bradikinezija, tremoras, hipomimija arba amimija, sialorėja, mikrografija. Esant šiam sindromui, skiriami anticholinerginiai vaistai. Kitas vėlyvasis EPS – vėlyvoji diskinezija, pasireiškianti pasikartojančiais, nevalingais choreoatetoidiniais veido, liežuvio ir kramtomųjų raumenų, liemens ar galūnių judesiais. Vėlyvajai diskinezijai gydyti anticholinerginiai vaistai nerekomenduojami, nes gali dar labiau pabloginti būseną. Vėlyvosios diskinezijos gydymui skiriami vezikulinio monoamino transporterio 2 (VMAT2) inhibitoriai (angl. *vesicular monoamine transporter 2 inhibitors*). Tiek esant ankstyviesiems, tiek vėlyviesiems EPS, rekomenduojama sumažinti antipsichotiko dozę arba ją pakeisti į tokį, kuris sukelia mažiau EPS. Tam tikrais atvejais gali tekti visiškai nutraukti antipsichozinio vaisto skyrimą (32).

Antros kartos antipsichotikai papildomai blokuoja 5-HT_{2A} receptorių, o D₂ receptorių blokada yra silpnesnė, daugiausia veikianti mezolimbiniame take. Teigiama, kad serotonino poveikis gali susilpninti dopamino neurotransmisiją. Taigi, atipiniams antipsichotikams užblokavus 5-HT_{2A} serotonino receptorių, nigrostriatiniame take padidėja dopamino išsiskyrimas ir tokiu būdu pasireiškia mažiau EPS (32). Antros kartos antipsichotikai rečiau sukelia EPS dar ir dėl to, kad silpniau prisijungę prie D₂ receptorių, jie geba greičiau atsiskirti. Šis fenomenas anglų kalboje vadinamas *loose binding* (35). Be to, jie geriau nei klasikiniai antipsichotikai redukuoja neigiamą simptomatiką ir turi teigiamą įtaką kognityvinėms funkcijoms (32). Vis dėlto, nors atipiniai antipsichotikai mažiau sietini su EPS atsiradimu, tačiau jų vartojimas taip pat turi tam tikrą riziką. Nustatyta, kad gydymas antros kartos antipsichotikais gali būti susijęs su tokiais nepageidaujamais poveikiais, kaip reikšmingas kūno masės priaugis ar metabolinio sindromo atsiradimas (36).

3.7 Klinikiniai simptomai

Nors dauguma Fahr'o sindromo/ligos atvejų manifestuoja ekstrapiramidinės sistemos disfunkcija, gali būti stebimi ir kiti neuropsichiatriniai ar somatiniai simptomai (3 lentelė) (20). Nagrinėtų mokslinės literatūros šaltinių duomenimis, psichiatriniai simptomai pradžioje pasireiškia maždaug 40 proc. visų pamato branduolių kalcifikaciją turinčių pacientų (3, 37). Carbone ir Della Rocca rašo, kad Fahr'o

sindromas/liga gali manifestuoti kaip nuotaikos sutrikimai (hipomanija, manija arba manija su psichozės simptomais, depresijos epizodas, mišrus afektinis epizodas), nerimo sutrikimai, agorafobija, obsesinis-kompulsinis sutrikimas, gali pasireikšti asmenybės pokyčiai. Autorių teigimu, taip pat gali atsirasti ir psichozinių simptomų – haliucinacijų ir kliesių. Be to, palaipsniui vystosi įvairūs kognityviniai ir psichomotoriniai sutrikimai (pvz., atminties ir dėmesio sutrikimai, katatoninis stuporas arba katatoninis sujaudinimas) (3). Sunkiais atvejais gali atsirasti sumišimas, delyras. Be jau išvardintų sutrikimų pacientai su Fahr'o sindromu/liga gali išsakyti skundus dėl sumažėjusios dėmesio koncentracijos, nesugebėjimo greitai priimti sprendimų, dirglumo, nervingumo. Pacientų artimieji dažnai pastebi ir kitų kognityvinių funkcijų prastėjimą, elgesio pokyčius, emocijų labilumą ir sunkumus jas reguliuojant, taip pat disinhibiciją, pasireiškiančią sutrikusia impulsų kontrole, socialinių normų nepaisymu ar net agresija. Pacientams gali išsivysti demencija, savo pasireiškimu primenanti subkortikalinę demenciją sergant Hantingtono arba Vilsono liga. Fahr'o sindromo/ligos sukelti EPS gali imituoti judėjimo sutrikimus ar nepageidaujamą reakciją į vaistus nuo psichozės. Fahr'o sindromą turintiems pacientams stebimi parkinsonizmui būdingi simptomai, pvz., bradikinezija, rigidiškumas, tremoras, hipofonija, hipomimija, „kaukės“ tipo veidas, svyruojanti eisena (angl. *shuffling gait*). Piramidiniai ir smegenėlių simptomai pasireiškia retai. Taip pat klinikoje būdingas nuovargis, nerangumas, eisenos sutrikimai, ataksija, distonija, nevalingi judesiai ir raumenų mėšlungis, choreoatetozė. Kiti literatūroje aprašyti neurologiniai ir somatiniai simptomai, galintys atsirasti dėl Fahr'o sindromo/ligos: sąmonės praradimas, tetanija, traukuliai, epilepsija, spastiškumas, dizartrijs, mioklonusas, parėzė arba hemiparėzė, insultas, koma, intrakranijinės hipertenzijos sukelta papildedema, lėtinis galvos skausmas, galvos svaigimas, ortostatinė hipotenzija, sunki hipertenzija, impotencija, skubus noras šlapintis ar šlapimo nelaikymas (3, 15, 20).

3 lentelė. Fahr'o sindromo/ligos klinikiniai simptomai (3, 15, 20)

Judėjimo sutrikimus primenantys simptomai	Neuropsichiatriniai simptomai	Kiti neurologiniai ir somatiniai simptomai
Parkinsonizmui būdingi simptomai: bradikinezija, rigidiškumas, tremoras, hipofonija, hipomimija, „kaukės“ tipo veidas,	- Nuotaikos sutrikimai; - Nerimo sutrikimai; - Obsesinis-kompulsinis sutrikimas; - Asmenybės pokyčiai; - Psichozė;	- Sąmonės praradimas; - Tetanija; - Traukuliai; - Epilepsija; - Spastiškumas; - Neaiški kalba (angl. <i>slurred speech</i>)

svyruojanti eisena (angl. <i>shuffling gait</i>); • Nerangumas; • Nuovargis; • Ataksija; • Choreoatetozė; • Distonija; • Nevalingi judesiai ir raumenų mėšlungis; • Piramidiniai ir smegenėlių simptomai (retai).	• Demencija (primena subkortikalinę demenciją sergant Hantingtono arba Vilsono liga); • Sumažėjusi dėmesio koncentracija; • Elgesio pokyčiai; • Nesugebėjimas priimti sprendimų; • Kognityviniai ir psichomotoriniai sutrikimai; • Impulsų kontrolės sutrikimas, dirglumas, nervingumas, emocijų disreguliacija ir labilumas, disinhibicija.	• Dizartrija; • Mioklonusas; • Parezė arba hemiparezė; • Insultas; • Koma; • Intrakranijinės hipertenzijos sukelta papilede;ma; • Lėtinis galvos skausmas; • Galvos svaigimas; • Ortostatinė hipotenzija; • Sunki hipertenzija; • Impotencija; • Skubus noras šlapintis ar šlapimo nelaikymas.
---	---	---

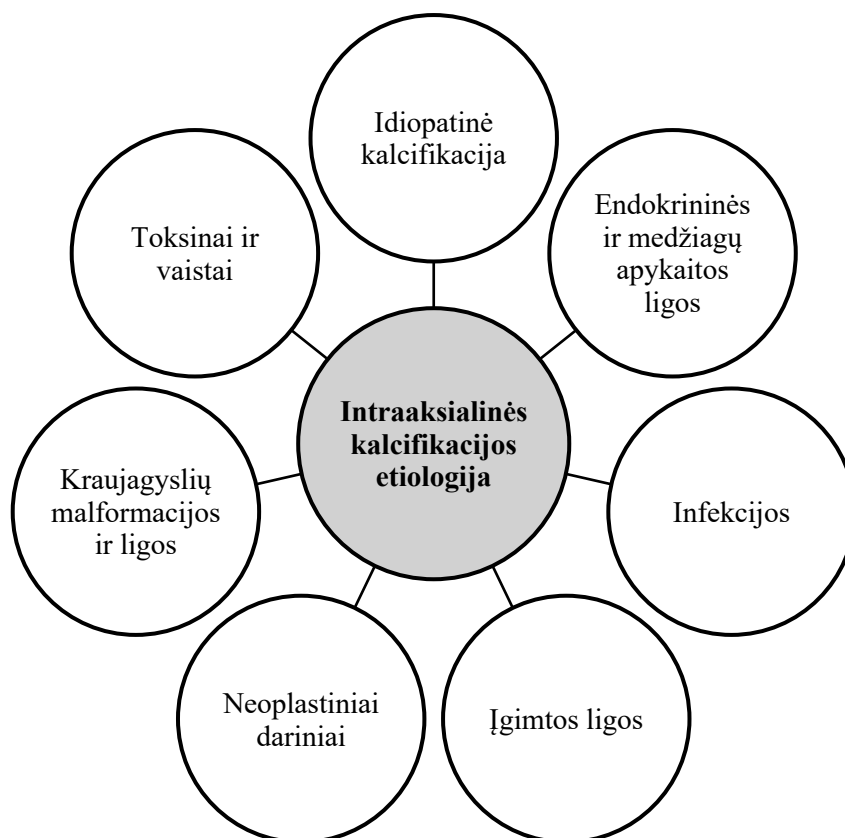
3.8 Etiologija ir diagnostika

Kadangi simptominės pamato branduolių kalcifikacijos, vadinamos Fahr'o liga arba sindromu, klinika būna labai įvairi (3 lentelė), klinicistams dažnai kyla iššūkių tiksliai nustatant jos etiologiją. Be laboratorinių tyrimų radinių, atliekant diferencinę diagnostiką itin svarbūs yra klinikiniai simptomai ir tiksliai radiologiškai patvirtinta kalcifikatų lokalizacija smegenyse (38). Svarbu paminėti, kad Fahr'o sindromui būdinga šiek tiek ankstyvesnė pradžia, jis įprastai pasireiškia 30–40 metų pacientams, o Fahr'o liga dažniausiai manifestuoja sulaukus 40–60 metų (14).

Išnagrinėjus atsirinktą mokslinę literatūrą apie Fahr'o sindromą, diferencinei diagnostikai aktualiausios galimos intraaksialinės kalcifikacijos priežastys (kalcifikatai dažniausiai randami pamato branduoliuose arba smegenėlėse) buvo susistemintos ir pateiktos 6 paveiksle (3). Intraksialinėmis vadinamos tos kalcifikacijos, kurios randamos smegenų parenchimoje, o ekstraaksialinėmis – esančios už smegenų audinio ribų (dangaluose, ertmėse). Antrinę pamato branduolių kalcifikaciją, dar žinomą kaip Fahr'o sindromas, gali sukelti įvairios infekcinės ligos: tuberkuliozė, naujagimių įgimtos infekcijos,

ypač TORCH (angliškas akronimas, T – toksoplazmozė, O – kitos, R – raudonukė, C – citomegalovirusas, H – *herpes simplex* virusas), žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), bruceliozė, parazitų sukeltos infekcijos (pvz., neurocisterkozė, neuroechinokokozė). Taip pat kalcifikatai gali susidaryti dėl endokrininių bei medžiagų apykaitos ligų (cukrinio diabeto, pirminio arba antrinio hipoparatiroidizmo, pseudohipoparatiroidizmo, hiperparatiroidizmo, mitochondropatijų) ar įgimtų ligų (tuberozinės sklerozės, lipomų, neurofibromatozės, Sturge-Weber, Cockayne/Neill-Dingwall, Aicardi-Goutières, Dauno ar Coats plus sindromų). Vaizdiniuose tyrimuose kalcifikatai smegenyse būna matomi ir dėl kraujagyslinių malformacijų ar kitų kraujagyslių sistemos ligų (pvz., arterioveninių malformacijų, vaskulitų, aneurizmų) ar neoplastinių darinių (oligodendrogliomų, astrocitomų, meduloblastomų, kitų pirminių smegenų navikų, metastazavusių navikų). Be to, pokyčiai smegenyse gali atsirasti ir dėl toksinų, jonizuojančios spinduliuotės arba nepageidaujamo vaistų poveikio (pvz., švino, gyvsidabrio, vitamino D perdozavimo, metotreksato) (3, 15, 38).

Ekstraaksialiniai kalcifikatai gali būti randami dėl meningiomų, osteomų, kalcifikuojančių navikų arba išplitusios fiziologinės kalcifikacijos (3).



6 pav. Smegenų intraaksialinės kalcifikacijos priežastys (3, 15, 38)

Priešingai nei antrinių priežasčių sukeltas Fahr'o sindromas, Fahr'o liga dažniausiai paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Tyrimų metu buvo nustatytos su ja susijusios mutacijos keturiuose genuose: SLC20A2, XPR1, PDGFB ir PDGFRB (2). Aukščiau paminėti genai atlieka svarbų vaidmenį fosfato pernašoje ir hematoencefalinio barjero vientisumo užtikrinime (39–41). Mokslininkai rado daugiau nei 50 SLC20A2 geno mutacijų variantų, kurie gali lemti maždaug 50 proc. visų pirminės Fahr'o ligos atvejų (42). Visgi, kartais pasitaiko ir autosominio recesyvinio paveldėjimo ar sporadinių atvejų (20). Manoma, kad genai MYORG, JAM2 ir CMPK2 yra susiję su autosominiu recesyviniu Fahr'o ligos paveldėjimu (2, 43).

Siekiant patvirtinti Fahr'o ligos arba Fahr'o sindromo diagnozę ir nustatyti tikslią etiologiją, yra atliekami įvairūs laboratoriniai, vaizdiniai ir genetiniai tyrimai. Fahr'o ligos atveju kraujo tyrimai dažniausiai būna normos ribose, bet siekiant išsiaiškinti, ar pamato branduolių kalcifikacija nėra nulemta antrinių priežasčių, rekomenduojama atlikti šiuos laboratorinius tyrimus: BKT, išsamų medžiagų apykaitos tyrimą (angl. *complete metabolic panel*), kuriame vertinama gliukozė, kalcis, inkstų ir kepenų funkcijų rodikliai, elektrolitai, baltymų tyrimai; sunkiųjų metalų tyrimus kraujyje ir šlapime; magnio, fosforo, kalcitonino, vitamino D ir PTH tyrimus; likvoro tyrimą (15).

Idiopatinė arba genetiškai paveldima pamato branduolių kalcifikacija, dar vadinama Fahr'o liga, diagnozuojama pagal tam tikrus kriterijus ir atmetus galimas antrines priežastis. Dauguma nagrinėtų literatūros šaltinių remiasi modifikuotais diagnostiniais Fahr'o ligos kriterijais pagal Moskowitz et al. 1971, Ellie et al. 1989, Manyam 2005 (15, 20):

- Neurovizualiniais tyrimais patvirtinti abipusiai pamato branduolių kalcifikatai (kalcifikacija taip pat gali būti stebima ir kitose smegenų srityse).;
- Progresuojanti neurologinė disfunkcija, kuriai dažniausiai būdingi neuropsichiatriniai ir judėjimo sutrikimai. Įprastai prasideda 40–50 metų amžiaus žmonėms, bet gali pasireikšti ir vaikystėje.;
- Kalcifikacija nesąlygota infekcijos, traumos ar toksinų poveikio.;
- Nėra biocheminių nukrypimų ir somatinių simptomų, kurie leistų įtarti mitochondrines, medžiagų apykaitos ar kitas sistemines ligas.;
- Teigiama šeiminė anamnezė su autosominiu dominantiniu paveldėjimo būdu.

Kadangi Fahr'o liga priskiriama labai retų ligų grupei, nuolat ieškoma naujų diagnostikos metodų, kurie padėtų nustatyti ligą ankstyvose stadijose. Viena iš naujausių tyrimų odos biopsija buvo taikoma kaip galimas pirminės Fahr'o ligos diagnostikos įrankis. Net 17 iš 20 tirtų pacientų, sergančių Fahr'o liga, odos biopsijose buvo aptikta kalcio-fosforo sankaupų. Šios sankaupos lokalizavosi bazalinėje

plokštelėje (angl. *basal lamina*), CD31+ endotelio ląstelių ir dermos kapiliarų pericitų citoplazmoje, taip pat prakaito liaukų pamatinėje membranoje (angl. *basement membrane*) (44).

Tiek pirminė, tiek antrinė abipusė pamato branduolių kalcifikacija yra gerai matoma radiologiniuose tyrimuose. Iš visų galimų neurovizualinių tyrimų galvos smegenų KT laikoma jautriausia ir tiksliausia nustato kalcifikatų lokalizaciją bei dydį (15). Dažniausiai KT randama pamato branduolių ir dantytojo branduolio (lot. *dentatus nucleus*) abipusė simetriška kalcifikacija, bet gali būti randami kalcifikatai ir kitose smegenų srityse: gumbure (lot. *thalamus*), *centrum semiovale*, smegenėlėse ir baltojoje medžiagoje. Kartais kalcifikacija būna asimetriška (3). MRT detaliau parodo anatomines smegenų struktūras, bet yra mažiau jautrus kalcifikacijai. Kalcifikatai MRT vaizduose gali sukelti įvairaus intensyvumo signalus ir dėl to būti klaidingai interpretuojami (21). Pavyzdžiui, MRT tyrimo vaizduose, Fahr'o ligai būdingas kalcio sankaupas smegenyse gali būti sunku atskirti nuo geležies kaupimosi pamato branduolių srityse, kuris būdingas neurodegeneracinėms ligoms, susijusioms su geležies kaupimusi smegenyse (angl. *neurodegeneration with brain iron accumulations*) (2).

3.9 Gydomo galimybės ir prognozė

Siekiant užtikrinti tinkamą paciento su Fahr'o sindromu/liga stebėjimą ir gydymą, reikalingas įvairių disciplinų gydytojų ir kitų specialistų bendradarbiavimas. Amisha ir Munakomi siūlo komandą formuoti iš psichiatro, neurologo, urologo, dietologo, otorinolaringologo, ortopedo-traumatologo, logopedo ir kineziterapeuto (15). Neįmanoma selektyviai pašalinti kalcio depozitų smegenyse, kartu neigiamai nepaveikiant kalcio atsargų kauluose ir kituose audiniuose, todėl Fahr'o ligai efektyvaus gydymo nėra, o esant patvirtintam Fahr'o sindromui gydoma pirminė, jį sukėlusį būklę (14, 16). Tiek Fahr'o ligos, tiek Fahr'o sindromo atveju gali būti paskirtas simptominis gydymas (14). Pavyzdžiui, Fahr'o sindromo atveju, esant kalcio ir fosforo apykaitos sutrikimams arba prieskydinės liaukos disfunkcijai, intraveniškai skiriamas kalcio gliukonatas arba ilgalaikis gydymas geriamais kalcio papildais ir kalcitrioliu. Įprastai EPS, parestzijos bei traukulių dažnis sumažėja, tačiau jei to nepakanka, papildomai galima pridėti antiepilepsinį vaistą. Jeigu pasireiškia parkinsonizmas, skiriami antiparkinsoniniai vaistai, nors jų efektas simptomams minimalus. Pasireiškusiai psichiatrinei simptomatikai daugeliu atvejų skiriami nuotaikos stabilizatoriai ir antipsichotikai. Vis dėlto, antipsichotikai Fahr'o sindromo/ligos gydymui turėtų būti naudojami atsargiai, kadangi jie gali dar labiau sustiprinti jau esamus EPS (16). Esant galimybei, rekomenduojama rinktis antros kartos antipsichotikus, kurie, palyginus su pirmos kartos antipsichotikais, rečiau sukelia EPS (45). Taip pat reiktų atsargiai skirti ir litį, nes yra žinoma, kad jis padidina traukulių pasireiškimo riziką (15). Selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) pacientams skiriami, jei greta yra depresinė simptomatika, nerimas,

obsesijos ir kompulsijos (43). Tačiau paskyrus antidepresantus arba anksiolitikus, būtina nuolat stebėti gydymo eigą, nes Fahr'o sindromu/liga sergantys pacientai yra jautresni šių vaistų poveikiui, todėl nepageidaujamos reakcijos gali būti daug stipresnės nei įprastai. Karbamazepino arba barbitūratų vartojimas irgi gali pabloginti eisenos sutrikimus. Jei pacientą vargina galvos skausmai, skiriami analgetikai (15). Dirglioji šlapimo pūslė ar atsiradęs šlapimo nelaikymas koreguojamas skiriant oksibutininą ar kitus anticholinerginius vaistus (21).

Pacientams su nustatyta simptomine pamato branduolių kalcifikacija medicininė reabilitacija yra labai svarbi gydymo dalis. Jos metu stiprinamos mažiau aktyvios raumenų grupės, siekiama išvengti judesių amplitudės sumažėjimo ir kontraktūrų atsiradimo. Taip pat daug dėmesio skiriama laikysenai, pusiausvyrai ir eisenos sutrikimų valdymui. Įvertinus paciento poreikius, gali būti parenkamos ir pritaikomos kompensacinės priemonės, tokios kaip vaikščiojimo lazdelė ar vaikštytynė. Medicininės reabilitacijos metu siekiama palengvinti įvairius Fahr'o sindromo/ligos simptomus: nerimui mažinti taikomos atsipalaidavimo technikos, hiperkineziniams sutrikimams – fizioterapija, ergoterapija, gilioji smegenų stimuliacija, spastiškumui – minkštųjų audinių atpalaidavimas, pamato branduolių disfunkcijai – sensorinė stimuliacija (15).

Nors kol kas nėra ligos eigą modifikuojančių vaistų, 2023 metais Nyderlanduose pradėtas pirmasis randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas klinikinis tyrimas CALCIFADE, kuriame bus vertinamas etidronato terapijos poveikis Fahr'o sindromu arba Fahr'o liga sergantiems pacientams. Atrinktiems tyrimo dalyviams, vyresniems nei 18 metų ir turintiems patvirtintą klinikinę Fahr'o sindromo/ligos diagnozę, 2 savaites kasdien bus skiriamos etidronato 20 mg/kg kapsulės arba placebo. Po to bus daroma 10 savaičių pertrauka ir schema vėl kartojama. Numatytas 12 mėnesių stebėjimo laikotarpis, per kurį pasikartos keturi vaisto arba placebo skyrimo ciklai. Pirminė vertinamoji baigtis – kognityvinių funkcijų pokytis po 12 mėnesių gydymo. Antrinėmis vertinamosios baigtimis įvardinama mobilumo, neuropsichiatrinių simptomų, savarankiškumo kasdieninėje veikloje, gyvenimo kokybės ir smegenų kalcifikacijos sričių dydžio pokyčiai. Tikimasi, kad 2026 metais bus gauti tyrimo rezultatai, kuriuos planuojama viešinti recenzuojamuose mokslo žurnaluose bei nacionalinėse ir tarptautinėse konferencijose (46).

Fahr'o ligos prognozė yra sunkiai nuspėjama, todėl ligos eiga gali būti labai įvairi ir individuali kiekvienam pacientui. Šiuo metu nėra nustatyta koreliacijos tarp pacientų amžiaus, pradžioje pasireiškusių simptomų, kalcifikacijos sričių dydžio ir Fahr'o ligos sunkumo (15).

3.10 Klinikiniai atvejai mokslinėje literatūroje

Atlikus mokslinės literatūros apžvalgą, buvo atrinkti kitų autorių aprašyti pamato branduolių kalcifikacijos atvejai, pasireiškę neuropsichiatriniais simptomais. Nagrinėti klinikiniai atvejai, kuriuose aprašyta pirminė kalcifikacija (Fahr'o liga) arba antrinė kalcifikacija (Fahr'o sindromas). Iš viso išanalizuota 13 klinikinių atvejų. Palyginus šiuos atvejus su konkrečiu RVPL gydytos pacientės, kuriai įtariamas Fahr'o sindromas/liga, atveju, buvo nustatyti tam tikri panašumai simptomų raiškoje ir diagnostikos eigoje.

1 atvejis. Perez-Sagasetta et al. aprašo atvejį, kai 69 metų vyras buvo hospitalizuotas į psichiatrijos skyrių dėl elgesio sutrikimų ir dirglumo. Pirminės apžiūros metu pacientas kalbus, itin familiarus, klinikoje stebėta pakili nuotaika, nemiga ir didybės kliesdesiai. Prieš metus dėl tų pačių simptomų vyrui buvo klaidingai diagnozuotas bipolinis afektinis sutrikimas. Anamnezėje nuo 66 metų atsiradę asmenybės pokyčiai, trumpalaikės atminties sutrikimai, agresyvumas, dezorganizuotas elgesys. Atlikus neurovizualinius tyrimus, rasti abipusiai simetriški kalcifikatai blyškiojo kamuolio (lot. *globus pallidus*), gumburo (lot. *thalamus*) ir dryžuotojo kūno (lot. *corpus striatum*) srityse. Atmetus antrines galimas kalcifikacijos priežastis, įtarta pirminė Fahr'o liga, numatytas tolimesnis genetinis ištyrimas. Psichiatrinių simptomų korekcijai buvo paskirtas natrio valproatas (47).

2 atvejis. Pinto et al. taip pat pristato atvejį, kai 46 metų vyrui Fahr'o liga pasireiškė manija. Panašiai kaip ir aukščiau aprašytame klinikiniame atvejyje, pacientas buvo psichomotoriškai sujaudintas, agresyvus, dirglus, neramus. Be to, buvo sumažėjęs miego poreikis, atsirado mistinės fabulos ir didybės kliesdesiai. Pacientas prieš 4 metus buvo hospitalizuotas dėl panašios simptomatikos. Laboratoriniai tyrimai – norma, KT vaizduose – abipusė vieno iš pamato branduolių, blyškiojo kamuolio (lot. *globus pallidus*), kalcifikacija. Gydytas pradėtas 10 mg haloperidolio ir 25 mg levomepromazino, tačiau pasireiškė EPS, ypač – rigidiškumas. Pakeitus gydymą į 5 mg olanzapino, EPS išliko. Visiška remisija sėkmingai pasiekta per mėnesį laiko, paskyrus 15 mg aripiprazolio ir natrio valproatą. Gydant šia vaistų kombinacija, EPS nestebėta (48).

3 atvejis. Wnuk et al. straipsnyje rašo, kad 43 metų pacientė be žymių gretutinių patologijų, buvo priverstinai hospitalizuota dėl kliesdesių ir haliucinacijų. Nors KT ir MRT tyrimai parodė pamato branduolių kalcifikatus, kurie nebūdingi tokio amžiaus pacientams, dėl kitų klinikinių simptomų trūkumo jų etiologija plačiau netirta. Praėjus 4 metams, pacientė vėl pateko į ligoninę dėl paūmėjusios psichiatrinės simptomatikos (persekiojimo, didybės kliesdesių, neadekvataus elgesio) ir naujai atsiradusių judėjimo sutrikimų. Pakartojus KT, matoma progresuojanti pamato branduolių kalcifikacija ir nauji kalcifikacijos židiniai smegenų žievėje. Siekiant nustatyti etiologines kalcifikacijos priežastis, atlikti

išsamūs laboratoriniai tyrimai, kurie buvo normos ribose. Paskyrus gydymą haloperidoliu, olanzapinu, lorazepamu ir difenhidraminu, pacientė tapo ramesnė, sumažėjo kliesinė simptomatika, bet kritika savo būklei išliko dalinė. Prieš išrašant paskirta ilgo veikimo antispichotiko – 50 mg haloperidolio dekanato. Hospitalizacijos pabaigoje psichiatriniai ir judėjimo sutrikimai dalinai sumažėjo, bet iki galo neišnyko. Tai rodo, kad Fahr'o liga, kaip ir daugelis kitų neurodegeneracinių ligų, laikui bėgant yra linkusi progresuoti (49).

4 atvejis. Kumar et al. pristato įdomų klinikinį atvejį, kai 33 metų pacientė, lydimama mamos, ambulatoriškai kreipėsi į psichiatrą dėl galvos skausmo, neįprasto elgesio, paranojos, klausos haliucinacijų, sutrikusio miego ir apetito bei kairės blauzdos trūkčiojimų. Pacientė hospitalizuota, tolimesnio psichiatrinio ištyrimo metu stebėtas psichomotorinis sujaudinimas, persekiojimo kliesėsiai, nutolusios asociacijos ir nenuoseklus mąstymas. Vėliau iš pacientės tėvo sužinota, kad maždaug prieš mėnesį laiko jai įvyko du traukulių priepuoliai. Laboratorinių tyrimų metu nustatyta šiek tiek virš normos pakilusi skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) vertė ir nežymiai sumažėjusi kalcio bei PTH koncentracija. MRT tyrimo metu nustatyta abipusė pamato branduolių kalcifikacija, ryškiausia uodeguotojo branduolio (lot. *nucleus caudatus*) srityje, taip pat – parietalinės skilties edema, lokalizuota daugiausia dešinėje pusėje. Remiantis radiologinio tyrimo duomenimis, įtartas Fahr'o sindromas. Pirmosiomis hospitalizacijomis dienomis pacientei išsivystė delyras, kuris praėjo, atstačius elektrolitų disbalansą. Stacionarinio gydymo metu taikyta medikamentinė terapija: haloperidolis, prometazinas, risperidonas, naproksenas, propranololis, paracetamolis, lorazepamas, natrio valproatas, levotiroksinas, kalcis, folio rūgštis. 17-ąją hospitalizacijos dieną pacientė buvo išrašyta į namus dalinai pagerėjus būklei – sumažėjo ažitacija, kliesėsiai, paranoja, tačiau klausos haliucinacijos išliko. Išrašius iš ligoninės, gydymas buvo tęsiamas ambulatoriškai ir prie esamos vaistų schemos pridėta 100 mg amisulprido ir 1 mg triheksifenidilio hidrochlorido. Po mėnesio pacientė neatvyko į paskirtą planinę konsultaciją, tačiau jos artimieji telefonu informavo, kad pacientė nurodė tik 10–15 proc. pagerėjimą galvos skausmo ir haliucinacijų atžvilgiu. Tačiau tokie simptomai kaip ažitacija, kliesėsiai ir tremoras regresavo (50).

5 atvejis. Shu et al. apžvelgia diagnostiskai sudėtingą atvejį, kai antrinis Fahr'o sindromas pasireiškė 39 metų pacientei, sergančiai pseudohipoparatiroidizmu. Pacientė kreipėsi į ligoninę dėl 4 dienas trunkančio ir stiprėjančio galvos skausmo. Gretutiniai simptomai buvo jautrumas šviesai, akių ašarojimas, burnos srities aptirpimas, raumenų mėšlungis. Anamnezėje: hipokalcemija, pseudohipoparatiroidizmas, traukuliai, nutukimas, rūkymas ir hipertenzija. Paskutinius 3 mėnesius iki kreipimosi į ligoninę pacientei sunkiai sekasi rasti tinkamus žodžius kalbant, daiktai krenta iš rankų, eisena nestabili, dažnai suklumpa. Namuose vartoja 500 mg kalcio karbonato 3 k./d. ir 150 mg bupropiono 2 k./d. Galvos KT be kontrasto – abipus išplitusios kalcifikacijos zonos pamato branduolių

srityje. Labiausiai kalcifikuotos šios struktūros: uodeguotasis branduolys (lot. *nucleus caudatus*), lęšinis branduolys (lot. *nucleus lentiformis*) ir smegenėlėse esantis dantytasis branduolys (lot. *nucleus dentatus*). Vaizdiniuose tyrimuose matomos kalcifikacijos sritys atitiko Fahr'o sindromo diagnozę. Atlikti laboratorinių testų verčių nuokrypiai būdingi pseudohipoparatiroidizmui: hipokalcemija, padidėjusi PTH koncentracija; taip nustatyta hipokalemija. Hiperaldesteronizmas nenustatytas. Hipokalcemija koreguota intraveniškai paskyrus kalcij, kalcio karbonato ir vitamino D3 tabletes bei kalcitriolį. Hipertenzijos gydymui skirtas amlodipinas ir lizinoprilis. Koregavus hipokalcemiją, hipokalemiją ir aukštą kraujospūdį, išliko neurologiniai Fahr'o sindromo simptomai (eisenos nestabilumas ir sunkumas rasti tinkamą žodį) (51).

6 atvejis. Kane et al. pristato atvejį, kai idiopatinė pamato branduolių kalcifikacija 57 metų pacientui sukėlė ūmią psichozę su manijos simptomais. Pacientas su GMP atvyko į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių dėl chaotiško, nenusipėjamo elgesio. Apžiūros metu stebėtas manijos sindromas: pagreitėjusi kalba, nemiga, didybės kliesdėsiai. Iš anamnezės žinoma, kad vyras nėra sirgęs psichikos ligomis, tačiau jam buvo diagnozuotas Fahr'o sindromas. Anksčiau atlikti KT ir MRT tyrimai parodė kalcifikatus abipus pamato branduoliuose, gumbure (lot. *thalamus*) ir baltojoje medžiagoje. Pacientą vargino nestabili eiseną, negalėjimas išlaikyti pusiausvyros, taip pat tapo sunku atlikti kasdieninius darbus. Keli mėnesiai iki patekimo į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių dėl psichozės, pacientas išsakė stiprėjančius persekiojimo kliesdesius, jo elgesys tapo paranojiškas, agresyvus. Monrealio kognityvinio vertinimo teste (angl. *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA) pacientas surinko 25 iš 30 galimų balų. Apžiūros metu ant kūno stebėti įvairūs nubrozdinimai ir įbrėžimai, kuriuos pacientas siejo su savo sutrikusia pusiausvyra. Psichoziniams simptomams kupiruoti skirta 2 mg haloperidolio 2 k./d. Po 3 dienų buvo pastebėtas teigiamas medikamentų poveikis – paciento savijauta pagerėjo, neišsakė kliesdesių, išnyko įtarumas ir irzlumas, nesikartojė manija. Būklę koregavus medikamentais, buvo atliktas neurologinis ištyrimas, kuris parodė parestezijas ir sumažėjusius jautimus visose distalinėse galūnių dalyse, mioklonusą rankose, teigiamą Babinskio simptomą abipus, nestabilią eiseną. Baigus gydymą ir pacientą išrašius namo, buvo rekomenduotos psichiatro, neurologo ir genetiko konsultacijos (52).

7 atvejis. Azraf et al. rašo apie 50 metų vyrą, kuriam prieš 3 metus pasireiškė liūdna nuotaika, dirglumas ir nesugebėjimas susidoroti su nusivylimu. Pacientas ėmė elgtis destruktiviai, tapo agresyvus aplinkiniams, stipriai sumažėjo apetitas, suprastėjo miegas, sulėtėjo judesiai. Atsiradus baimei ir pesimistinėms mintims apie ateitį, pacientas kreipėsi į psichiatrą, jam buvo paskirta escitalopramas ir benzodiazepinai, bet klinikinė būklė išliko nepakitusi. Pakeitus gydymą į paroksetiną, pacientą varginantys simptomai reikšmingai sumažėjo, tačiau po kelių mėnesių pasireiškė anterogradinė amnezija. Dėl atsiradusio kognityvinių funkcijų sutrikimo atlikus KT, pastebėta ryški simetriška

kalcifikacija uodeguotajame branduolyje (lot. *nucleus caudatus*) ir kituose pamato branduoliuose, gumburo (lot. *thalamus*) ir smegenų kaktinės skilties srityse. Kraujo tyrimai parodė hipokalcemiją ir hiperfosfatemiją, PTH koncentracija buvo normos ribose. Pacientui diagnozuotas pseudohipoparatiroidizmas kartu su Fahr'o sindromu, kurie pasireiškė neuropsichiatriniais simptomais. Papildomai paskirtas gydymas kalciumu (53).

8 atvejis. Niksolat et al. aprašo klinikinį atvejį, kai į ligoninės Priėmimo-skubios pagalbos skyrių atvyko 27 metų moteris, pastarąsias 4 dienas besielgianti keistai, susijaudinusi, dirgli, įtari. Taip pat atsirado depresinė simptomatika, sutriko miegas. Simptomai pasireiškė po neseniai įvykusių vedybų ir vis progresavo. Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje apžiūros metu pacientė buvo sumišusi, ažituota, dėmesys susilpnėjęs, taip pat stebėtas nenuoseklus mąstymas, nutolusios asociacijos, persekiojimo kliedesiai ir klausos haliucinacijos. Šeimos narių teigimu, pacientė namie karščiavo, tačiau apžiūros metu temperatūra buvo subfebrili (37 °C). Iš anamnezės žinoma, kad maždaug prieš 2 metus pacientė per 4 mėnesius patyrė tris generalizuotų toninių-kloninių traukulių priepuolius, tačiau dėl to į gydytojus nesikreipė, priepuoliai daugiau nesikartojo. Kraujo tyrimuose buvo nežymiai padidėjęs CRP ir eritrocitų nusėdimo greitis (ENG). Šlapimo tyrime rasta leukocitų ir eritrocitų, o šlapimo pasėlyje išaugo *Staphylococcus saprophyticus* bakterija. Šlapimo takų infekcija gydyta klindamicinu. Galvos smegenų KT parodė abipuses, simetriškas kalcifikacijas pamato branduolių, gumburo (lot. *thalamus*), tilto (lot. *pons*), dantytojo branduolio (lot. *nucleus dentatus*) srityse, baltojoje medžiagoje ir smegenėlių žievėje. Siekiant atmesti antrinės smegenų kalcifikacijos priežastis, buvo atlikti PTH, kalcitonino, vitamino D tyrimai, autoimuninio encefalito antikūnų tyrimas, juosmeninė punkcija. Visi gauti rezultatai buvo normos ribose. Paskyrus 5 mg olanzapino ir 1000 mg natrio valproato, per 2 savaites pacientės psichozinė simptomatika regresavo. Remiantis anamneze ir tyrimų duomenimis, pacientei nustatyta Fahr'o ligos diagnozė. Molekuliniai genetiniai tyrimai nebuvo atlikti dėl ribotų pacientės finansinių galimybių (54).

9 atvejis. Najafgholian et al. analizuoja klinikinę situaciją, kai antrinis hiperparatiroidizmas sukėlė Fahr'o sindromą. Dėl nuo ryto besikartojančių vėmimo epizodų, galvos svaigimo ir neseniai atsiradusio nuovargio, 32 metų moteris hospitalizuota į tretinio lygio ligoninę. Prieš hospitalizaciją taip pat stebėta nerišli kalba, minčių šuoliavimas ir stereotipinis elgesys. Tėvai sako, kad pacientė nuo paauglystės sunkiai susikaupdavo, jai buvo sunku mokytis, o kognityviniai gebėjimai per pastaruosius metus labai suprastėjo. Papildomai pavyko išsiaiškinti, kad pacientei buvo traukuliai, kurie pastaruosius 10 metų nesikartojo, o vaikystėje ji sirgo inkstų liga, galimai glomerulonefritu. Neurologinio ištyrimo metu pastebėta ataksija ir proksimalinių galūnių dalių silpnumas. Kognityvinės funkcijos įvertintos atlikus trumpą protinės būklės tyrimą (angl. *Mini Mental State Examination*, MMSE) ir MoCA testą. Pacientė MMSE tyrimo metu surinko 13 iš 30 galimų balų, o MoCA teste – 11 iš 30 galimų balų.

Elektrokardiogramoje (EKG) registruotas pailgėjęs QT intervalas, įtartas elektrolitų disbalansas. Atliktos KT vaizduose matoma daug kalcifikatų smegenyse, ypač lęšiniame branduolyje (lot. *nucleus lentiformis*) ir blyškiajame kamuolyje (lot. *globus pallidus*). Kalcifikatai taip pat išplitę į kiautą (lot. *putamen*), gumburą (lot. *thalamus*), uodeguotąjį branduolį (lot. *nucleus caudatus*), dantytąjį branduolį (lot. *nucleus dentatus*). Laboratoriniai kraujo rodikliai parodė hipokalcemiją, hiperfosfatemiją, vitamino D3 trūkumą, padidėjusią PTH ir kreatinino koncentraciją. Šlapimo tyrime – proteinurija ir hematurija. Hospitalizacijos metu pacientei buvo paskirtas kalcio gliukonatas, haloperidolis ir vitaminas D3. Remiantis apibūsimis, simetriškomis kalcifikacijomis smegenyse, glomerulonefritu anamnezėje, progresuojančia neuropsichiatrine simptomatika ir prieskydinių liaukų disfunkcija, pacientei buvo diagnozuotas Fahr'o sindromas, sukeltas antrinio hiperparatiroidizmo (55).

10 atvejis. Wazir et al. pristatytame atvejyje 42 metų vyras pateko į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių pasireiškus generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams. Anamnezėje – progresuojantis kognityvinis sutrikimas ir kalcio papildų vartojimas, kurie buvo paskirti gydytojo prieš 3 metus įvykus panašiam epizodui. Laboratoriniai tyrimai parodė hipokalcemiją (magnis ir fosfatas – normos ribose), žemą PTH koncentraciją. Vitamino D kiekis kraujyje buvo normalus, todėl tai negalėjo nulemti hipokalcemijos atsiradimo. Interiktalinė elektroencefalograma (EEG) be pokyčių. KT be kontrasto rasti abipusiai, simetriški kalcifikatai pamato branduoliuose, gumbure (lot. *thalamus*), periventrikuliai, *corona radiata*, *centrum semiovale* srityse ir smegenėlėse esančiame dantytajame branduolyje (lot. *nucleus dentatus*). Priėmimo-skubios pagalbos skyriuje intraveniškai skirtas kalcio gliukonato tirpalas, efektas teigiamas, paciento būklė pagerėjo. Remiantis klinika, laboratoriniais tyrimais ir būdingais pokyčiais galvos smegenų KT, patvirtintas Fahr'o sindromas (56).

11 atvejis. Adhikari et al. savo straipsnyje Fahr'o ligą apibūdina kaip labai kompleksinę ir turinčią heterogeniškus klinikinius simptomus. Pavyzdžiui, 27 metų moteris ambulatoriškai kreipėsi į gydymo įstaigą, pagrindinis jos skundas buvo 6 mėnesius trunkantis galvos skausmas. Detalesnio ištyrimo metu paaiškėjo, kad pastaruosius kelis mėnesius pacientei taip pat svaigsta galva, būna traukulių priepuoliai, vargina epizodiniai agresijos protrūkiai, nerimas, dirglumas, pablogėjusi dėmesio koncentracija, nemiga. Taip pat yra žinoma, kad anamnezėje prieš metus nustatytas generalizuotas nerimo sutrikimas. Tada taikyta psichoterapija ir paskirtas gydymas SSRI, bet gydymo efektas buvo dalinis. Apžiūros metu motorinės ir sensorinės funkcijos nesutrikusios. Laboratoriniai tyrimai normos ribose. Galvos smegenų KT matoma išplitusi, abipusė pamato branduolių kalcifikacija. Atmetus kitas galimas antrinės kalcifikacijos priežastis, esant neigiamai šeiminei anamnezei, neradus susijusių genetinių mutacijų, pacientei diagnozuota idiopatinė Fahr'o liga. Nustačius klinikinę diagnozę, paskirtas gydymas kalcitrioliu, levetiracetamu, SSRI, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU). Gydymo eigoje

pacientės klinikiniai simptomai sumažėjo, būklė stabilizavosi, o kasdieninis funkcionavimas ir bendra gyvenimo kokybė pagerėjo (57).

12 ir 13 atvejai. Magalhães et al. aprašo du įdomius kliniskus atvejus, kai Fahr'o liga buvo nustatyta broliams. Pirmu atveju 46 metų vyras pateko į Priėmimo-skubios pagalbos skyrių dėl agresyvaus elgesio, psichomotorinio sujaudinimo ir suicidinių minčių. Nuo 40 metų jam paskirta 1 mg risperidono, 15 mg mirtazapino ir 0,5 mg klonazepamo, tačiau pacientas prieš kelis mėnesius vaistų vartojimą nutraukė, kas ir galėjo lemti būklės pablogėjimą. Iš anamnezės žinoma, kad paciento psichomotorinė raida buvo normali iki 1,5 metų, vėliau raida ėmė atsilikti, jis prarado įgytus vaikščiojimo ir kalbėjimo įgūdžius. Mokykloje sunkiai sekėsi skaityti, rašyti ir skaičiuoti. Pacientas turi sunkų kognityvinį sutrikimą, kasdieninėse veiklose nėra savarankiškas, jam reikalinga pagalba. Apžiūros metu pacientas bendradarbiavo su gydytojais pagal savo galimybes. Paciento orientacija laike ir vietoje sutrikusi. Kalba dizartriška, skurdi, kartais žodžiai nesuprantami. Nuotaika disforiška. Stebėtas eisenos sutrikimas, kuris pasireiškė plačiais žingsniais ir sunkumu išlaikant pusiausvyrą. Laboratoriniuose tyrimuose nežymi pancitopenija, kiti rodikliai normos ribose. EEG pataloginis aktyvumas neregistruotas, bet galvos smegenų KT rasti abipusiai kalcifikatai pamato branduoliuose, apimantys uodeguotąjį branduolį (lot. *nucleus caudatus*) ir lęšinį branduolį (lot. *nucleus lentiformis*). Pacientą konsultavo psichiatras, buvo atnaujintas medikamentinis gydymas. Efektas teigiamas, elgesio sutrikimai nesikartojo, išnyko suicidinės mintys, tačiau išliko kognityvinis ir eisenos sutrikimai.

42 metų vyras, pirmojo paciento brolis, kreipėsi į psichiatrą šeimos gydytojo siuntimu dėl nerimo ir depresijos, be psichozinės simptomatikos. Iš anamnezės žinoma, kad paciento psichomotorinė raida buvo normali iki 9 mėnesių, kol pacientas nesusirgo tymų viruso sukeltu meningoencefalitu. Po persirgto meningoencefalito paciento kognityvinė raida sulėtėjo, atsirado generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai. Traukulių priepuoliai nuo paauglystės nesikartojo, antiepilepsinių vaistų nevartojo. Mokykloje pacientas patyrė mokymosi sunkumų, o vėliau negalėjo susirasti darbo. Kasdieninėse veiklose nėra pilnai savarankiškas, kartais prireikia aplinkinių pagalbos. Psichiatrinio ištyrimo metu pacientas buvo nerimastingas, depresyvos nuotaikos, tačiau bendradarbiaujantis. Kliesių ar haliucinacijų neišsakė. Patologinės neurologinės simptomatikos nestebėta. Laboratoriniai tyrimai – norma. Galvos smegenų KT parodė kalcifikacijas uodeguotajame branduolyje (lot. *nucleus caudatus*), lęsiname branduolyje (lot. *nucleus lenticularis*) ir greta Monro angos (dar vadinamos tarpskilveline). Taip pat kalcifikatai matomi prie kairiojo šoninio smegenų skilvelio sienos, ypač prie kairiojo priekinio rago. Pacientas gydytas escitalopramu 10 mg/d. ir gabapentinu 300 mg/d. Gydymas buvo sėkmingas, pacientą varginę simptomai išnyko (43).

Lyginant išanalizuotus klinikinius atvejus su baigiamajame darbe aprašytu klinikiniu atveju galime pastebėti panašumų: radiologiniai radiniai (simetriška, abipusė kalcifikacija pamato branduolių srityse), judėjimo sutrikimai, greta pasireiškę neuropsichiatriniai simptomai (psichozė su afektiniais sutrikimais, dirglumas, psichomotorinis sujaudinimas, atminties ir kitų kognityvinių funkcijų pablogėjimas). Kaip ir mano pristatytame atvejuje, medikamentiniam gydymui daugumoje literatūroje aprašytų klinikinių situacijų taip pat buvo pasirinkti antipsichotikai, dažnai derinami su normotimikais (pvz., natrio valproatu). Visgi, kartais dėl pasireiškusių EPS gydymą reikėjo keisti arba mažinti antipsichotikų dozes. Atvejus sieja ir kitas reikšmingas klinikinis rodiklis – amžius. Daugelis pacientų dėl pablogėjusios psichikos ir bendros somatinės būklės į ligoninę patekdavo vidutiniškai 40–49 metų, tačiau iš anamnezės žinoma, kad pirmieji, subtilūs Fahr'o sindromo/ligos simptomai pasireiškė gerokai anksčiau. Svarbu paminėti ir tai, kad dėl nespecifiškų, subtiliai pasireiškiančių simptomų ir pačio Fahr'o sindromo/ligos retumo, neretu atveju pradžioje būdavo klaidingai nustatoma psichozinio spektro sutrikimai, afekciniai sutrikimai ar epilepsija. Tiksliai Fahr'o sindromo/ligos diagnozė dažniausiai būdavo patvirtinama atlikus neurovizualinius tyrimus ir juose radus šiai ligai būdingus pakitimus.

IŠVADOS

1. Pristatytas klinikinis atvejis, kai pacientei išsivystė organinės kilmės psichozė. Diagnozę padėjo patvirtinti neurovizualiniai tyrimai, atlikti antros hospitalizacijos metu, kai įtarimą dėl organinės psichozės sukėlė labai greitai pasireiškę ekstrapiramidiniai simptomai, atsiradę nuo mažų antipsichotikų dozių, ir šeiminės psichiatrinės anamnezės nebuvimas. Dėl kompiuterinės tomografijos ir magnetinio rezonanso tomografijos metu rastų abipusių, simetriškų kalcifikatų pamato branduolių ir smegenėlių srityse buvo įtartas Fahr'o sindromas arba Fahr'o liga. Šiuo metu siekiama išsiaiškinti, ar kalcifikacijos priežastys yra pirminės, ar antrinės, ir laukiama genetinių tyrimų atsakymų.
2. Nustačius pamato branduolių kalcifikaciją, galima pagrįstai įtarti, kad būtent ji nulėmė psichozės pasireiškimą, todėl klinikinę diagnozę būtų tikslinga keisti į F06 registro patologiją (F06.2 Organinis kliesdesinis (panašus į šizofreniją) sutrikimas arba F06.8 Kiti patikslinti psichikos sutrikimai dėl galvos smegenų pažeidimo, disfunkcijos ir somatinės ligos).
3. Fahr'o sindromas/liga yra labai reta neurodegeneracinė būklė, kurios klinikiniai simptomai gali būti itin heterogeniški, todėl tiksliai diagnozei nustatyti greta simptomų įvertinimo būtini papildomi tyrimai. Siekiant išvengti klaidingos diagnozės, rekomenduojama visiems pirmą kartą psichozę patiriantiems pacientams atlikti neurovizualinį tyrimą, kad būtų galima ekskliuduoti

organinę psichozę. Konkrečiai, Fahr'o ligos/sindromo diagnostika remiasi kompiuterinės tomografijos tyrimu, genetiniu ištyrimu dėl pirminės pamato branduolių kalcifikacijos ir laboratoriniais tyrimais, padedančiais nustatyti galimas antrines kalcifikacijos priežastis. Fahr'o sindromo gydymas pirmiausia orientuotas į jį sukėlusią etiologinių veiksnių pašalinimą, taip pat kartu taikomas simptominis gydymas. Simptominę pamato branduolių kalcifikaciją turinčių pacientų prognozė gali būti labai įvairi, tačiau savalaikė diagnozė, reabilitacija ir multidisciplininės specialistų komandos priežiūra gali padėti parinkti individualizuotą gydymą, optimizuoti vaistų dozes bei ženkliai pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Kadangi Fahr'o sindromo/ligos atveju yra didesnė nepageidaujamų reakcijų į vaistus rizika, tikslinga vengti klasikinių antipsichotikų, mažinti skiriamų atipinių antipsichotikų dozes ir atidžiai stebėti pacientus dėl ekstrapiramidinės simptomatikos.

4. Palyginus mokslinėje literatūroje rastus klinikinius atvejus su baigiamajame darbe aprašytu klinikiniu atveju pastebėti ir išskirti tokie panašumai: vidutinis amžius 40–49 metai, radiologiniuose vaizduose matomi kalcifikatai pamato branduoliuose, atsiradę judėjimo sutrikimai ir greta pasireiškę įvairūs neuropsichiatriniai simptomai. Palyginimas parodė, kad Fahr'o ligos/sindromo klinikinė išraiška gali būti labai skirtinga, o psichiatriniai simptomai dažniausiai nespecifiniai: pasireiškia tiek afektiniai, tiek nerimo, tiek psichoziniai sutrikimai, lydimi išreikštų mąstymo ir elgesio sutrikimų.

BIBLIOGRAFINIŲ NUORODŲ SĄRAŠAS

1. Chen L, Shen Q, Liu Y, Zhang Y, Sun L, Ma X, et al. Homeostasis and metabolism of iron and other metal ions in neurodegenerative diseases. *Sig Transduct Target Ther* [Internet]. 2025 Feb 3 [cited 2025 May 6];10(1):1–48. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02071-0>
2. Peters MEM, de Brouwer EJM, Bartstra JW, Mali WPTM, Koek HL, Rozemuller AJM, et al. Mechanisms of calcification in Fahr disease and exposure of potential therapeutic targets. *Neurol Clin Pract* [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 May 6];10(5):449–57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717628/>
3. Carbone MG, Della Rocca F. Neuropsychiatric manifestations of fahr’s disease, diagnostic and therapeutic challenge: a case report and a literature review. *Clin Neuropsychiatry* [Internet]. [cited 2025 May 6];19(2):121–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9112992/>
4. Sreelatha P, Manickyam M. Functional and organic psychosis: Overlap or distinct phenomenon. *Archives of Mental Health* [Internet]. 2023 Jul [cited 2025 May 6];24(2):146–9. Available from: https://journals.lww.com/10.4103/amh.amh_160_22
5. Preda A, Blackman G. BMJ Best Practice. Assessment of psychosis. [Internet]. BMJ Publishing Group; 2022. Available from: <https://rightdecisions.scot.nhs.uk/m/1844/bmj-best-practice-assessment-of-psychosis.pdf>
6. Cummings JL. Organic psychosis. *Psychosomatics* [Internet]. 1988 Jan [cited 2025 May 6];29(1):16–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318288724184>
7. Research and innovation on rare diseases [Internet]. 2024 [cited 2025 May 6]. Available from: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en
8. Retų ligų diagnostika, gydymas ir ilgalaikė priežiūra [Internet]. 2022 [cited 2025 May 6]. Available from:

https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Metodiniai%20dokumentai/RETOS%20LIGOS.pdf

9. Labai retos ligos – iššūkis pacientui ir šaliai: kaip suteikti pagalbą visiems? [Internet]. 2025 [cited 2025 May 6]. Available from: <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/naujienos/labai-retos-ligos-issukis-pacientui-ir-saliai-kaip-suteikti-pagalba-visiems/>
10. Retos ligos [Internet]. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija; 2025 [cited 2025 May 6]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/asmens-sveikatos-prieziura/specializuota-sveikatos-prieziura/retos-ligos/>
11. Tobulėjanti retų ligų diagnostika ir gydymas padeda gelbėti gyvybes ir sergantiems užtikrinti geresnę gyvenimo kokybę [Internet]. 2024 [cited 2025 May 6]. Available from: <https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/naujienos/tobulejanti-retu-ligu-diagnostika-ir-gydymas-padedagelbeti-gyvybes-ir-sergantiems-uztikrinti-geresne-gyvenimo-kokybe/>
12. Visuotinis naujagimių tikrinimas [Internet]. [cited 2025 May 6]. Available from: <http://www.patikrinkmane.lt/apie/>
13. Medicinos fakultetas [Internet]. [cited 2025 May 6]. Tarptautinė mokslinė-praktinė konferencija „Retų ligų priežiūros keliai: galimybės ir iššūkiai”. Available from: <https://www.mf.vu.lt/ivykiai/4625-tarptautine-moksline-praktine-konferencija-retu-ligu-prieziuros-keliai-galimybes-ir-issukiai>
14. Supit VD, Kurniawan D, Fatimah E. Fahr syndrome and neurological manifestations in hypoparathyroidism patients. Radiology Case Reports [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 May 6];19(4):1248–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1930043323009470>
15. Amisha F, Munakomi S. Fahr syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560857/>
16. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr’s syndrome): related conditions and clinical features. Neurol Sci [Internet]. 2019 [cited 2025 May 6];40(11):2251–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817747/>

17. Tai XY, Batla A. Fahr's disease: current perspectives. ODRR [Internet]. 2015 Jul 16 [cited 2025 May 6];5:43–9. Available from: <https://www.dovepress.com/fahr39s-disease-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-article-ODRR>
18. Naqvi S, Arshad S, Hanif R, Elfert KAH. Fahr's syndrome misdiagnosed as schizophrenia: a case report. Cureus [Internet]. 2017 Mar 2 [cited 2025 May 6];9(3):e1071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5413360/>
19. Magrinelli F, Jesuthasan A, Bhatia KP, Batla A. Basal ganglia calcification: 'Fahr's disease'. Pract Neurol [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 May 6];pn-2024-004258. Available from: <https://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/pn-2024-004258>
20. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, Anwar S, Saleem M, Saleem A, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2013 Oct 8 [cited 2025 May 6];8:156. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853434/>
21. Ramos EM, Oliveira J, Sobrido MJ, Coppola G. Primary familial brain calcification. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2017 [cited 2025 May 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/>
22. de Brouwer EJM, de Jong PA, De Jonghe A, Emmelot-Vonk MH, Koek HL, Dankbaar JW, et al. Histology and computed tomography of incidental calcifications in the human basal ganglia. Neuroradiology [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 May 6];63(7):1145–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02680-4>
23. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2025 May 6];2(12):a009621. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543080/>
24. Nelson AB, Kreitzer AC. Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. Annu Rev Neurosci [Internet]. 2014 [cited 2025 May 6];37:117–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416475/>
25. Andruşca A. Kenhub. 2023 [cited 2025 May 6]. Basal ganglia. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/basal-ganglia>

26. Hunt W, Sugano Y. The Basal Ganglia [Internet]. 2020 [cited 2025 May 6]. Available from: <https://teachmeanatomy.info/neuroanatomy/structures/basal-ganglia/>
27. Yanagisawa N. Functions and dysfunctions of the basal ganglia in humans. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2025 May 6];94(7):275–304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117491/>
28. Yoshida J, Oñate M, Khatami L, Vera J, Nadim F, Khodakhah K. Cerebellar contributions to the basal ganglia influence motor coordination, reward processing, and movement vigor. *J Neurosci* [Internet]. 2022 Nov 9 [cited 2025 May 6];42(45):8406–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9665921/>
29. Xie YY, Zhang XY, Zhu JN. The cognitive functions of the cerebellum and its role in neurodegenerative diseases. and [Internet]. 2024 Dec 13 [cited 2025 May 6];4(4):N/A-N/A. Available from: <https://www.oaepublish.com/articles/and.2024.27>
30. Andres DS, Darbin O. Complex dynamics in the basal ganglia: health and disease beyond the motor system. *JNP* [Internet]. 2018 Apr [cited 2025 May 6];30(2):101–14. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.neuropsych.17020039>
31. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2025 May 6];39(1):31–59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11469830/>
32. Šiurkutė A. Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai [Internet]. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2018 [cited 2025 May 6]. 92 p. Available from: https://www.mf.vu.lt/images/le00223_2018_klinikines_psichofarmakoterapijos_pagrindai.pdf
33. DiCarlo GE, Wallace MT. Modeling dopamine dysfunction in autism spectrum disorder: from invertebrates to vertebrates. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022 Feb [cited 2025 May 6];133:104494. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8792250/>
34. Hany M, Rehman B, Rizvi A, Chapman J. Schizophrenia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>

35. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. Biomed Res Int [Internet]. 2014 [cited 2025 May 6];2014:656370. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065707/>
36. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
37. Ghormode D, Maheshwari U, Kate N, Grover S. Fahr's disease and psychiatric syndromes: A case series. Ind Psychiatry J [Internet]. 2011 [cited 2025 May 6];20(2):136–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530285/>
38. Mufaddel AA, Al-Hassani GA. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). Neurosciences (Riyadh) [Internet]. 2014 Jul [cited 2025 May 6];19(3):171–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727649/>
39. SOLUTE CARRIER FAMILY 20 (PHOSPHATE TRANSPORTER), MEMBER 2; SLC20A2 [Internet]. [cited 2025 May 6]. Available from: <https://www.omim.org/entry/158378>
40. XENOTROPIC AND POLYTROPIC RETROVIRUS RECEPTOR; XPR1 [Internet]. [cited 2025 May 6]. Available from: <https://www.omim.org/entry/605237?search=XPR1&highlight=xpr1>
41. Hussien D, Shahriar Z, Zahin A, Tabassum Z, Mohona A khanam, Sarker K. Early-onset Fahr's disease with atypical presentation of hypoglycemia and headache and fatal outcome in a 16-year-old male: A case report. Radiology Case Reports [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 May 6];20(1):266–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1930043324011142>
42. Li M, Fu Q, Xiang L, Zheng Y, Ping W, Cao Y. SLC20A2-Associated Idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease): a case family report. BMC Neurol [Internet]. 2022 Nov 17;22(1):438. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36397039/>
43. Magalhães M, Alves M, Paulino Ferreira L, Alves J, Durães D. Basal ganglia calcification: a case report of two siblings with Fahr's disease. Cureus [Internet]. 2024 Feb 2 [cited 2025 May

- 6]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/226905-basal-ganglia-calcification-a-case-report-of-two-siblings-with-fahrs-disease>
44. Emmi A, Bonato G, Tushevski A, Bertolin C, Cavallieri F, Porzionato A, et al. Skin calcium deposits in primary familial brain calcification: A novel potential biomarker. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2025 Apr [cited 2025 May 6];12(4):737–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.52304>
45. Hursitoglu O, Tuman TC. Fahr’s syndrome misdiagnosed as delusional disorder: a case report. *Archives of Neuropsychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2025 May 6]; Available from: <http://submission.noropsikiyatriarsivi.com/default.aspx?s=public~kabul&mId=24888>
46. Snijders BM, Mathijssen G, Peters MJ, Emmelot-Vonk MH, de Jong PA, Bakker S, et al. The effects of etidronate on brain calcifications in Fahr’s disease or syndrome: rationale and design of the randomised, placebo-controlled, double-blind CALCIFADE trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2024 Feb 7 [cited 2025 May 6];19(1):49. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03039-7>
47. Perez-Sagaseta I, Yelmo-Cruz S, Cardenes-Moreno C, Torres-Tejera L, Crisostomo-Siverio A, Dorta-Gonzalez J, et al. Fahr’s Disease: a case report of a patient with neuropsychiatric symptoms. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2023 Jul 19 [cited 2025 May 6];66(Suppl 1):S769–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10411405/>
48. Pinto JM, Andrade JD, Andrade J, Martins V. Mania with psychotic symptoms a rare clinical presentation of fahr’s disease- a case report. *BJPsych Open* [Internet]. 2022 Jun 20 [cited 2025 May 6];8(Suppl 1):S121–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9378003/>
49. Wnuk M, Milo B, Holbert R. Unique Neuropsychiatric Presentation of a 43-year-old with Fahr’s Disease. *Neurol Case Rep* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 6];Volume 7(Issue 2):1050. Available from: <https://www.remedypublications.com/open-access/unique-neuropsychiatric-presentation-of-a-43-year-old-with-fahr’s-syndrome-10145.pdf>
50. Kumar P, Singh R, Shah K. Psychiatric manifestations in fahr’s syndrome: a case report. *Cureus* [Internet]. [cited 2025 May 6];12(10):e10770. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7606226/>

51. Shu SW, Sharma S, Iqbal QZ, Romo KG. Fahr syndrome secondary to pseudohypoparathyroidism. JCEM Case Rep [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 6];1(6):luad147. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10690847/>
52. Kane I, Light M, Khan M, Osewa I, Nobler M, Siddiqi N. Acute psychosis with manic features in patient with Fahrs syndrome: A Case report and Clinical review. Neuropsychiatry [Internet]. 2017 [cited 2025 May 6];7(3):254–7. Available from: <https://www.jneuropsychiatry.org/peer-review/acute-psychosis-with-manic-features-in-patient-with-fahrs-syndrome-a-case-report-and-clinical-review.html>
53. Azraf F, Tounsi A, Laboudi F, Ouanass A. Fahr’s syndrome and neuropsychiatric manifestations: a case report. SAS J Med [Internet]. 2023 Sep 20 [cited 2025 May 6];9(09):1001–3. Available from: https://saspublishers.com/media/articles/SASJM_99_1001-1003.pdf
54. Niksolat M, Mokhtari M, Kamalzadeh L, Nabi S. Fahr’s disease with neuropsychiatric symptoms and intermittent course: a case report. Neurocase [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2025 May 6];30(1):48–53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13554794.2024.2353392>
55. Najafgholian S, Soltani M, Amirian S, Pourahmadian N. A rare presentation of fahr’s syndrome associated with secondary hyperparathyroidism. Clinical Case Reports [Internet]. 2025 Jan [cited 2025 May 6];13(1):e70134. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.70134>
56. Wazir MH, Ali Y, Mufti AZ, Ahmad A, Ahmad H, Wazir MH, et al. Fahr’s syndrome: a rare case presentation. Cureus [Internet]. 2023 Oct 27 [cited 2025 May 6];15(10). Available from: <https://www.cureus.com/articles/186899-fahrs-syndrome-a-rare-case-presentation>
57. Adhikari S, Bhate A, Patil S, Kalawatia M, Sangoi R, Palande A, et al. A case report of fahr’s disease and its clinical heterogeneity. Cureus [Internet]. 2023 Dec 25 [cited 2025 May 6];15(12). Available from: <https://www.cureus.com/articles/199636-a-case-report-of-fahrs-disease-and-its-clinical-heterogeneity>

PRIEDAI

1 priedas. VšĮ Respublikinės Vilniaus psichiatrijos ligoninės leidimas



VIEŠOJI ĮSTAIGA RESPUBLIKINĖ VILNIAUS PSICHIATRIJOS LIGONINĖ

Viešoji įstaiga, Parko g. 21, LT-11205 Vilnius, tel. (8 5) 267 1451, el. p. psichiatrija@rvpl.lt.
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 124247526

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
IV kurso studentei Eglei Narkevičiūtei
El. p. egle.narkeviciute@mf.stud.vu.lt

2025-03- Nr.

DĖL BAIGIAMOJO MAGISTRO DARBO VIEŠOJOJE ĮSTAIGOJE RESPUBLIKINĖJE VILNIAUS PSICHIATRIJOS LIGONINĖJE RENGIMO

Viešoji įstaiga Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė (toliau – Ligoninė) gavo Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentės Eglės Narkevičiūtės prašymą leisti rengti medicinos vientisųjų studijų baigiamąjį magistro darbą.

Informuojame, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentei Eglei Narkevičiūtei leidžiama rengti baigiamąjį magistro darbą viešojoje įstaigoje Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje „Fahr'o sindromas, pasireiškęs neuropsichiatriniais simptomais: klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga“.

Tikslas – išanalizuoti retą klinikinį atvejį, kai pacientei įtariamas Fahr'o sindromas, pasireiškęs ūmia psichoze bei kitais neuropsichiatriniais simptomais.

Direktorius

Arūnas Germanavičius

Renata Rakauskienė, tel. (8 5) 267 0401, el. p. renata.rakauskiene@rvpl.lt