

## Olgu Sunumu

# Psödohipoparatiroidi Tip 1A: Olgu Sunumu

Bahri EVREN<sup>1</sup>, Orkide KUTLU<sup>a2</sup>, Abdullah SAKİN<sup>3</sup>, Abdülkadir BAŞTÜRK<sup>4</sup>, Fatma Selek DEMİREL<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Konya, Türkiye

## ÖZET

Psödohipoparatiroidi; parathormona hedef organ yanıtı olmadığı olan otozomal dominant geçişli bir bozukluktur. Hipoparatiroidi durumuna benzer şekilde hipokalsemi, hiperfosfatemi olur, ancak doku düzeyinde yanıtı olmadığı sekonder parathormon düzeyleri yüksektir. Psödohipoparatiroidi Tip 1A, Albright'ın herediter osteodistrofisi olarak bilinmekte olup; klinikte karakteristik yuvarlak yüz görünümü, frontal bombelik, kısa boy, obezite, brakidaktili ve mental retardasyonu olan hastalarda kolaylıkla tanınabilir. Bu hastalarda eş zamanlı TSH ve gonadotropin dirençleri de olabilmektedir. Burada Albright'ın herediter osteodistrofisi ve subklinik hipotiroidi tanısı koyduğumuz; kalsiyum, D vitamini ve L-tiroksin ile tedavi ettiğimiz bir olgumuzu sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Hipokalsemi, Hiperparatiroidi, Albright osteodistrofisi

## ABSTRACT

### Pseudohypoparathyroidism Type 1A: Case Report

Pseudohypoparathyroidism is an autosomal dominant disorder which is characterized by unresponsiveness of target organs to the parathormone. Hypocalcemia and hyperphosphatemia are present like as hypoparathyroidism, but parathormone level is substantially high because of tissue unresponsiveness in this disorder. Pseudohypoparathyroidism type 1 is known as Albright's hereditary osteodystrophy and is clinically recognizable in patients with characteristic round face, frontal camber, short stature, obesity, brachydactyly and mental retardation. In these patients, TSH and gonadotropin resistance may also present simultaneously. Here, we present a patient, diagnosed with Albright's hereditary osteodystrophy and subclinical hypothyroidism that is treated successfully by calcium, vitamin D and L-thyroxin.

**Key Words:** Hypocalcemia, hyperparathyroidy, Albright's osteodystrophy

**P**södohipoparatiroidi (PHP); parathormona (PTH) hedef organ yanıtı olmadığı olan otozomal dominant geçişli bir genetik bozukluktur. Prevalansı tam bilinmemekle birlikte Japonya'da yapılan bir çalışmada milyonda 3.4 olarak bildirilmiştir. Psödohipoparatiroidide biyokimyasal olarak parathormon eksikliği durumuna benzer şekilde hipokalsemi, hiperfosfatemi olur, ancak doku düzeyinde yanıtı olmadığı sekonder PTH düzeyi yüksektir ve dışarıdan verilen PTH'ye de yanıt alınmaz. Tip-1 (A, B) ve Tip-2 olmak üzere başlıca 3 formu bulunmaktadır. Tip 1A Albright'ın herediter osteodistrofisi (AHO) olarak bilinmekte olup, klinikte karakteristik yuvarlak yüz, frontal bombelik, kısa boy, obezite, brakidaktili, mental retardasyon, hipokalsemi ve hiperparatiroidi görülebilir. Hastalarda hipokalsemi ile ilişkili olarak nöbetler, karpopedal spazm, kramplar, parestezi, bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar ve katarakt görülebilir (1). Bu grup hastalarda ortak patogenezi sebebi ile tirotropin ve gonadotropin dirençleri de olabilmekte ve hastalarda hipoparatiroidi

bulgularının yanında hipotiroidi ve hipogonadizm bulguları (kadınlarda oligomenore ve infertilite, erkeklerde infertilite) görülebilmektedir. Olguların yaklaşık yarısı mental retardedir. Kısa ulna, genu varum/valgum, kubitis valgus gibi iskelet deformiteleri görülebilmektedir (2). PHP Tip1A'da doku direnci sebebiyle PTH uygulamasına idrar cAMP yanıtı alınmaz. Tip-1B'de Tip-1A ile benzer biyokimyasal bulgular olmakta ancak, fenotipik değişiklik görülmemekte ve sadece PTH direnci olup, diğer hormonlara direnç görülmemektedir. Tip-2 ise daha nadir görülür, kalıtsal veya sporadik olabilir, dışarıdan verilen PTH'ye idrar cAMP cevabı normaldir ancak, fosfat cevabı görülmez (3).

Burada ciddi hipokalsemisi olan, belirgin fenotipik özellikleri ile AHO tanısı koyduğumuz hastada hem doku düzeyinde PTH direncine, hem de D vitamini eksikliğine sekonder PTH yüksekliği olup eş zamanlı subklinik hipotiroidi saptadığımızı, kalsiyum (Ca), D vitamini ve L-tiroksin tedavisinden sonra kısa

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Orkide Kutlu, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-mail: orkidekutlu@windowslive.com

Geliş Tarihi/Received: 20.07.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 11.11.2014

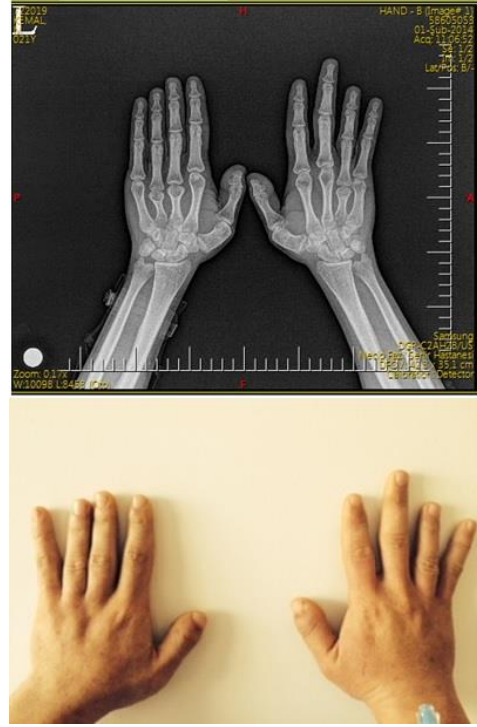
süre içerisinde klinik ve biyokimyasal düzelme sağladığımızı bildirmek istedik.

## OLGU SUNUMU

21 yaşında erkek olgu tüm vücutta kasılmalar, halsizlik, iştahsızlık şikâyetleri ile başvurduğu endokrin polikliniğimizden servise yatırıldı. 4 yıl kadar önce vücutta kasılma ve bayılma şikâyetleri ile nöroloji polikliniğinde yapılan incelemelerde epilepsi tanısı konulan hastaya Epanutin tedavisi başlanmış; takiplere gelmeyen olgu 1 yıldır ilaç kullanımını da bırakmıştı. Olgu, nöbet geçirme nedeniyle başvurduğu acil polikliniğinde Ca düzeyinin 4.4 mg/dl olarak saptanması üzerine, endokrin polikliniğine yönlendirilmişti. Özgeçmişinde 4, 6 ve 16 yaşlarında ayak bölgesinde oluşan kemik çıkıntı ve bacak boyunda kısalık sebebi ile operasyon öyküleri mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Yapılan incelemelerde; hemogram, üre, kreatinin, AST, ALT, albümin, magnezyum, kortizol, FSH, LH, ACTH, prolaktin ve testosteron düzeyleri normaldi. Ca 4.7 mg/dl (8.8-10.2 mg/dl), Fosfor 4.8 mg/dl (2.7-4.5 mg/dl), PTH 297 pg/ml (15-65 pg/ml), 25-OH vit D 3.03 ng/ml (4.92-42.7 ng/ml), TSH 9.03 uIU/ml (0.27-4.2 uIU/ml), fT4 1.36 ng/dl (0.93-1.7 ng/dl), Sedimantasyon 25 mm/h (0-15 mm/h), CRP 45 mg/L (0-5 mg/L) saptandı. El grafilerinde 4. metakarp kısalığı dikkati çekti (Resim). Boyun USG'sinde her iki parotis, submandibuler, servikal bölgelerde çapları 6-25 mm arasında olan reaktif görünümlü lenf nodları saptandı. Kranial BT'de bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar, skalpte cilt altında ektopik kalsifikasyonlar ile uyumlu milimetrik boyutlu hiperdens görünümler saptandı. EEG'de jeneralize epileptiform anormallikler saptanan olguya levetirasetam ile antikonvülsan tedavi başlandı. EKG kontrollerinde özellik saptanmayan olguya Ca glukonat infüzyonu, sentetik kalsitriol ve hipotiroidisi için L-tiroksin başlandı. Ca düzeyi düzeltilen olgu oral tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Parathormona duyarlı ileti sistemi; reseptör, adenil siklaz ve G-proteini olmak üzere üç kısımdan oluşur. G-proteinin görevi; PTH'yi hücre duvarındaki reseptörlere bağlayarak cAMP'yi aktive etmektir. Hastalığın tüm formlarında G-protein geninin (GNAS1 gen) mutasyonları saptanmıştır. Tip-1A'da G-protein aktivitesi düşüktür. G-protein aktivitesinin eksikliği generalize hücresel bir bozukluk oluşturmaktadır ki, bu eksiklik adenil siklaz sistemi ile çalışan TSH, LH, FSH ve glukagon gibi hormonlara da direnç gelişimine yol açar. Bu durum Tip-1A PHP ile birlikte görülen diğer endokrin patolojilerden de sorumludur. Tip-1A, PHP'li hastaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Tip-1B PHP'de G-protein aktivitesi ve fenotipi normal olup hedef dokularda PTH'ye direnç varken diğer hormonlara direnç yoktur (3).



**Resim.** Olgunun el grafilerinde 4. metakarpta belirgin kısalık dikkati çekiyor

Hipokalsemili bir hastada serum kreatinin, albümin, magnezyum ve D vitamini düzeyleri normal iken PTH düzeyi normal veya düşük ise hipoparatiroidizm tanısı konulur. Böyle bir olguda fosfor düzeyi yüksek veya normalin üst sınırında olur. Psödohipoparatiroidide ise doku düzeyinde yanıtızsızlık sebebi ile PTH düzeyi yüksektir. D vitamini eksikliğinde hipokalseminin yanında fosfor düzeyi de düşük veya normalin alt sınırındadır (1). Bizim olgumuzda serum kreatinin, albümin, magnezyum düzeyleri normal olduğu halde D vitamini düzeyi düşüktü. Ancak olguda hiperfosfatemi olması ve tipik Albright'ın osteodistrofi bulguları ile PHP tanısı konuldu. Ca-D vitamini replasman tedavisi ile olgu klinik olarak rahatlatıldı.

PHP'de dokularda kalsifikasyonlar gözlenebilmektedir. Erişkin hastaların hemen tamamında beyinde bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar görülmektedir; ayrıca subkutan doku, kalpte vs. kalsifikasyonlar görülebilmektedir (3). Olgumuzun beyin BT' sinde bilateral bazal ganglionlarda ve cilt altı dokuda kalsifikasyonlar gösterilmiştir.

Parathormon direncini göstermek amacı ile tanı testi olarak Ellsworth-Howard testi sentetik human PTH kullanılarak yapılır. Bu amaçla teriparatide acetate 3 IU/kg 10 dakika üzerinde infüze edilir ve sonrasında idrar toplanılır, infüzyondan sonraki ilk 30 dakika, 30-60 dakika ve bazen 1-2 saatler arası idrar toplanarak cAMP, fosfat ve kreatinin çalışılır. Normalde 300 nmol/lit üzerinde idrar cAMP artışı olması gerekli iken, PHP'de sentetik PTH uygulaması

sonrası idrarda beklenen cAMP artışı olmaz. PTH'ye yanıtı değerlendirilmede idrar fosfor cevabı daha az güvenilirdir (4).

PHP ayırıcı tanısında hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm yapan sebeplerden özellikle D vitamini eksikliği düşünülmelidir. Ancak hiperfosfatemi veya Albright'ın osteodistrofi bulguları görüldüğünde PHP tanısına kolaylıkla ulaşılabilir. Alkoliklerde veya gastrointestinal/renal magnezyum kaybı durumlarında görülen ciddi magnezyum eksikliği paratiroid bezde geçici paralizi yaparak, hormon salınımını durdurabilir. Magnezyum eksikliği ayrıca PTH'nin böbrek ve kemik dokular gibi hedef dokularında etkisini azaltmaktadır. Bu durum magnezyum infüzyonu ile kısa sürede geri dönebilmektedir (1).

## KAYNAKLAR

1. Gardner DG, Shoback D. Greenspan s Basic & Clinical Endocrinology. Lange 9th edition. Mc graw Hill, 2011, 254-56.
2. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM: Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. WB Saunders Company, 1998: 1155-1209.
3. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Arq Bras. Endocrinol Metabol 2006; 50: 664-73.

Olgumuzda PHP ve D vitamini eksikliğine ilave olarak subklinik hipotiroidi de saptandı. PHP'de hipotiroidi daha çok Tip-1A'da TSH'ye yanıtızsızlık nedeniyle oluşmaktadır. Tip-1B ve Tip-2'de beklenen bir bulgu değildir (5).

Sonuç olarak, Hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile gelen hastalarda D vitamini ve magnezyum normalken PTH düşük ise hiperparatiroidi, yüksek ise PHP tanılarını düşünülmeli, karakteristik fenotipik görünümü olan hastalarda Albright'ın osteodistrofisinin yanında tiroid ve gonadotropin hormon yetersizlikleri yönünden değerlendirme yapılmalıdır. Gereğinde önce parenteral sonrasında oral yoldan Ca ve D vitamini ile uygun replasman tedavisi ömür boyu verilmelidir. Ca değerleri, replasmanda hiçbir zaman normale çıkarılmaya çalışılmamalı, metastatik kalsifikasyonlardan hasta korunmaya çalışılmalıdır.

4. Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E et al. Mutations of the Gs -subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. Proc Natl Acad Sci US A 1990; 87: 8287-90.
5. Doyle DA, Digeorge AM. Pseudohypoparathyroidism (Albright hereditary osteodystrophy). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF Eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th. Ed. Philadelphia: Saunders Co, 2007: 2344-5.