

Hipokalsemi ile Başvuran Otoimmün Poliglanduler Sendrom (OPS) Tip 1 Olgusu

A Case of Autoimmun Polyglandular Syndrome (APS) Type 1 Applied to Hypocalcemia

Dr. Deniz GÖKALP,^a
Dr. Şenay ARIKAN,^a
Dr. Mithat BAHÇEÇİ,^a
Dr. Alpaslan K. TUZCU,^a
Dr. M. Ali KAPLAN^b

^aEndokrinoloji BD, ^bİç Hastalıkları AD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
DİYARBAKIR

Geliş Tarihi/Received: 22.05.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 07.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şenay ARIKAN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji BD, 21280 DİYARBAKIR
sarikan@dicle.edu.tr

ÖZET Otoimmün poliglanduler sendrom (OPS) tip 1 tanısı kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm ve adrenal yetersizlik üçlüsünden ikisinin varlığı ile konulur. OPS tip 1 çok nadir bir otoimmün bozukluktur. İlk olarak 1929 yılında hipoparatiroidi ve kronik mukokutanöz kandidiazis arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Kliniğimize hipokalsemi ile başvuran 17 yaşındaki genç kız hastada PTH 5.4 pg/ml (normal aralık 12-72 pg/ml) bulunması üzerine hipoparatiroidi tanısı konuldu. Dil ve ağız mukozasında mukokutanöz kandidiyazis ve tırnaklarda ektodermal distrofik değişiklikler gözlenmesi üzerine OPS tip 1 düşünülerek primer adrenal yetersizlik araştırıldı. ACTH >1250 pg/ml ve kortizol düzeyi sabah 08:00'de 6.56 µg/dl saptandı. Synacthen testine kortizol yanıtı alınmadı. Otoimmün hipoparatiroidizm OPS 1'in başlangıç bulgusu olabilir. Bu nedenle erken yaşlarda hipokalsemi ile başvuran olgularda OPS tip 1 düşünülmesi ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipokalsemi; otoimmün poliglandular sendrom

ABSTRACT Diagnosis of autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS 1) is defined by at least 2 of the following 3 findings: mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, and adrenal insufficiency. APS type 1 is a very rare autoimmune disorder. The first description of the association between hypoparathyroidism and candidiasis was published in 1929. Seventeen years-old girl with symptoms of hypocalcemia was applied to our clinic. Her serum PTH level was 5.4 pg/ml (normal range 12-72 pg/ml). Therefore, we thought that hypoparathyroidism. The patient had mucocutaneous candidiasis in oral region and ectodermal dystrophia in fingernails. Primer adrenal insufficiency was investigated in this patient to clarified APS 1 syndrome. Basale ACTH level was >1250 pg/ml and cortisol level was 6.56 µg/dl at 08:00 a.m. Cortisol response to the synacthen test was not sufficient. Autoimmune hypoparathyroidism may a first sign of APS 1, therefore, young patients with hypocalcemia should be investigated from the point of APS 1 or related other autoimmune disease.

Key Words: Hypocalcemia; autoimmune polyglandular syndrome

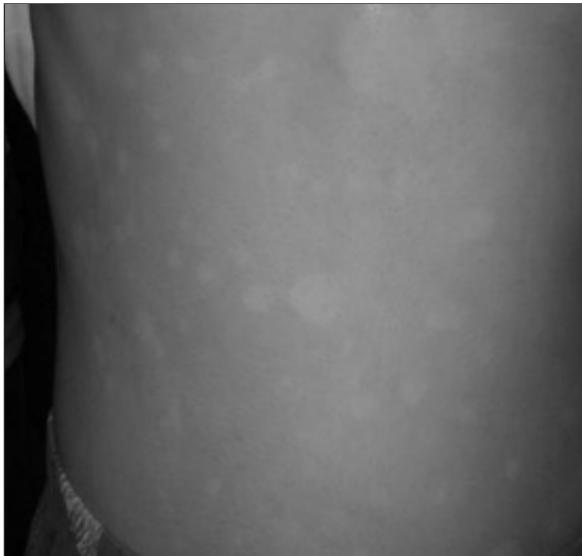
Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008, 3:26-28

Otoimmün Poliglanduler Sendrom tip 1 (OPS) nadir görülen bir sendrom olup, hastalıktan sorumlu gen 21. kromozomun uzun kolunda (21q22.3) bulunan otoimmün regülatör (AIRE) genidir.¹ Hastalığın karakteristik triadı; kronik mukokutanöz kandidiyazis, otoimmün hipoparatiroidizm ve adrenal yetersizlikten oluşmaktadır.² Tanı için bunlardan iki tanesinin bulunması yeterlidir. Tip 1 OPS otozomal resesif kalıtımla geçen bir sendromdur. Prevalansı oldukça düşüktür. Yaklaşık

25.000 de 1 görülür. Finlandiya ve İranlı yahudi toplumlarında nispeten daha sık görülür. Vakaların çoğunda sendrom çocukluk çağında ortaya çıkar. Kadın/erkek oranı çeşitli farklılık göstermekle beraber (0,8/1,5) eşit kabul edilir.³ Hipokalsemi nedeni araştırılırken tespit edilen OPS 1, nadir görülen bir sendrom olduğundan bu olgu sunusu ile incelemeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşında genç kız olgumuz ellerde kasılma, uyuşma ve konuşma bozukluğu şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde trousseau (+), chvostek (+), vücudunda yaygın vitiligo saptandı (Resim 1). Kalsiyum düzeyi 4.2 mg/dl (normal aralık 8.4-10.2 mg/dl), albumin düzeyi 3.8 g/dl, fosfor düzeyi 10.4 mg/dl (normal aralık 2.7-4.5 mg/dl) ve paratiroid hormon düzeyi 5.4 pg/ml (normal aralık 12-72 pg/ml) olarak tespit edildi. Primer hipoparatiroidi nedenleri araştırılan hastada oral bölgede mukokutanöz kandidiyazis (Resim 2) ve tırnaklarda ektodermal distrofik değişiklikler (Resim 3) gözlenmesi üzerine OPS tip 1 düşünüldü. Bu nedenle Addison hastalığı açısından da tetkik edilen hastanın ACTH >1250 pg/ml (normal aralık 5-46 pg/ml) ve kortizol düzeyi sabah 08:00'de 6.56 µg/dl (normal aralık 6.2-19.4 µg/dl) bulundu. OPS tip1'in diğer komponentleri



RESİM 1: Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1'li olgunun karın cildinde yaygın vitiligo lezyonları görülmektedir.



RESİM 2: Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1'li olguda oral bölgede mukozal kandidiyazis



RESİM 3: Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1'li olgunun tırnaklarında ektodermal distrofi izlenmektedir.

araştırılan hastada anti intrensek faktör antikor ve anti gliadin antikorları pozitif gözlemlendi. Endoskopide özofagus mukozasında yaygın candidiyazis saptandı. Duodenum mukozası atrofik olan hastadan alınan biyopside villus atrofi tespit edildi. Aminotransferaz düzeyleri yüksek (ALT: 149 U/L, AST:105 U/L) bulundu. Hepatit paneli (HBsAg, Anti HCV, AntiHAV IgM) negatif, otoimmün hepatit paneli (ANA, AMA, ASMA) pozitif ve batın ultrasonografisinde karaciğer parankimi kaba ve dalak boyutu büyük (146 mm) olduğundan hastada otoimmün hepatit düşünüldü.

TARTIŞMA

Hipoparatiroidizm ile kandidiyazis arasındaki ilişki ilk olarak 1929 yılında tanımlanmış olup, 1946 yılında adrenal yetersizlik ile ilişkisi bildirilmiştir. Bu sendroma “Whitaker sendromu”, “poliglanduler otoimmün hastalık tip 1”, “otoimmün polien-dokrinopati”, “ektodermal distrofi” gibi isimler de verilmiştir.³

Kronik mukokutanöz kandidiyazis tırnak ve oral mukozayı ve daha seyrek olarak da özofagusu tutar. Genelde daha erken yaşlarda (ortalama 6.5 yaş) ortaya çıkan başlangıç problemidir. Otoimmün hipoparatiroidizm (ortalama 7.5 yaş) ve Addison hastalığı gelişimi ise daha daha geç (ortalama 13 yaş) ortaya çıkmakla beraber daha spesifiktir.³ Kronik mukokutanöz kandidiyazis vakalarının yaklaşık % 73-100’ünde, hipoparatiroidizm % 73-90’ında, Addison hastalığı da vakaların %60-100’ünde gözlenir. Olgumuzda olduğu gibi klasik triadın yanı sıra çöliak hastalığı ve otoimmün hepatit gibi diğer otoimmün hastalıkların da eşlik etmesine nadir rastlanılmaktadır. Klasik triadın gözlemlendiği vakalar bile tüm vakaların % 57’sini oluşturmaktadır.⁴⁻⁷

Bu hastalarda klasik triada birçok minör klinik tablo eşlik etmektedir. Kadınlarda total ve parsiyel

hipogonadizm sık görülmesine rağmen (>%60) erkeklerde daha seyrek görülür (%14). Tip 1 diabetes mellitus otoimmün poliglanduler sendrom tip 2’deki kadar sık görülmesine de (%1.2-12) erken yaşlarda (< 21 yaş) gelişebilir.⁴⁻⁷ Otoimmün hipotiroidi (atrofik tiroidit) az görülmesine rağmen çoğu ötiroidik hastada tiroid otoantikörler pozitif bulunabilir.³ Otoimmün hepatit vakaların yaklaşık %8-26’nda gözlenir ve hastaların çoğu kronik hepatit tablosu şeklinde karşımıza çıkar.⁵⁻⁷ Otoimmün hepatit varlığı önemli mortalite ile birlikte dir.⁸ Gözlenen diğer tablolar ise; alopesi (%29-32), vitiligo (%8-13), pernisiyöz anemi (%11-13), kronik atrofik gastrit (%13-15), malabsorpsiyon (%18-22), dental enamel hipoplazi (%77-82), keratokonjunktivit (%8-41) oranlarında olup, sellüler ve humoral defektler, pure red cell hipoplazi, asplenizm, kolelitiazis ve progresif myopatinin rapor edildiği vakalar da vardır.³

Hipokalseminin önemli nedenlerinden biri olan otoimmün hipoparatiroidizm OPS 1’in başlangıç bulgusu olarak karşımıza gelebilir. Bu nedenle erken yaşlarda hipokalsemi ile başvuran olgularda OPS 1 düşünülmeli ve mukokutanöz kandidiyazis ile sürrenal yetersizlik başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Buzi F, Badolato R, Mazza C et al. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidosis-Ectodermal Dystrophy Syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3146-8.
2. Joshi RR, Rao S, Prabhu SS. Polyglandular autoimmune syndrome-type I. *Indian Pediatr* 2006;43:1085-7.
3. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type -I. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1049-55.
4. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune disease. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds. Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders. New York: Academic Press; 1980. p.357-65.
5. Neufeld M, MacLaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison’s disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981;60: 355-62.
6. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-36.
7. Brun JM. Juvenile autoimmune polyendocrinopathy. *Horm Res* 1982;16:308-16.
8. Michele TM, Fleckenstein J, Sgrignoli AR, Thuluvath PJ. Chronic active hepatitis in the type-I polyglandular autoimmune syndrome. *Postgrad Med J* 1994;70:128-31.