

Albright Herediter Osteodistrofisi Klasik Fenotipik Özelliklerine Sahip Bir Psödohipoparatiroidizm Olgusu

A Case of Pseudohypoparathyroidism with Classic Phenotypic Characteristics of Albright's Hereditary Osteodystrophy

Dr. Iğın YILDIRIM ŞİMŞİR,^a
Dr. Ayhan ZENGİ,^a
Dr. Mehmet ERDOĞAN,^a
Dr. Şevki ÇETİNKALP,^a
Dr. Ahmet Gökhan ÖZGEN,^a
Dr. Füsün SAYGILI,^a
Dr. Candeğer YILMAZ^a

^aEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 23.08.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Iğın YILDIRIM ŞİMŞİR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
ilginyildirim@hotmail.com

ÖZET Psödohipoparatiroidi nadir görülen hastalıklar arasındadır. Mental retardasyonun eşlik etmesi nedeniyle erken tanısı önem kazanmaktadır. Kendi bakımını sağlayamayan, algılamasının az olduğu bilinen ve genellikle ajitasyonları olan 44 yaşında kadın olgu son bir aydır öksürük ve/veya balgamın eşlik etmediği kaba hırıltılı ve zorlu nefes alma yakınması nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurmuş, Ca²⁺ 4.2 mg/dL (8.6-10.2) saptanmış ve hastanemize yönlendirilmişti. Olgunun fizik muayenesinde kısa boy, ellerini yumruk yaptığında dördüncü metakarplarda belirgin kısıklık, brakidaktili, yuvarlak yüz ve kısa boyun gibi klasik Albright herediter osteodistrofi fenotipik özellikleri saptandı. İntakt paratiroid hormon 120 pg/mL (15-65) bulundu. Kalsiyum glukonat ve kalsitriol ile tedaviye alındı. Hastanın sekiz yaşındaki kızında da kendisinde mevcut olan brakidaktili, yuvarlak yüz, kısa boyun, kısa boy ve dördüncü ve beşinci metakarp ve metatarslarda kısıklık saptandı. Hedef organların paratiroid hormona yanıtızsızlığı, direnci olarak tanımlanan psödohipoparatiroidi, bir olgu üzerinden tanısı ve tedavisi ile tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Psödohipoparatiroidizm; hipokalsemi; mental retardasyon

ABSTRACT Pseudohypoparathyroidism is a rare disorder. Because of the associated mental retardation, the early diagnosis of pseudohypoparathyroidism is of great importance. A 44-year-old female patient with inability to perform selfcare, a lower level of perception and agitation was admitted to a health center with a one month history of cough and/or noisy, difficult breathing without phlegm and was later referred to our hospital with Ca²⁺ 4.2 mg/dL (8.6-10.2). Physical examination revealed typical phenotypic features of Albright's hereditary osteodystrophy such as short stature, round face and short neck. Intact parathyroid hormone was 120 pg/mL (15-65). The patient received treatment with calcium gluconate and calcitriol. It was also found that the eight-year old daughter of the patient also had brachydactyly, round face, short neck, short stature and shortness of the 4th and 5th metacarpal and metatarsal bones. Pseudohypoparathyroidism, which is caused by the lack of response and resistance of the target organs to parathyroid hormone, was discussed with the diagnosis and treatment on the basis of a case report.

Key Words: Pseudohypoparathyroidism; hypocalcemia; mental retardation

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2011;6(2):94-7

Psödohipoparatiroidi (PHP), "National Institutes of Health (NIH)" tarafından nadir hastalıklar arasında sınıflandırılmıştır. PHP'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde 200.000'den az insanı etkilediği bildirilmektedir. Türkiye için yapılmış bir istatistik yoktur. Mental retardasyonun eşlik etmesi nedeniyle erken tanısı önem kazanmaktadır. Tipik Albright herediter osteodistrofisi (AHO) feotipik özellikleri olmasına rağmen

men orta yaş döneminde çok geç tanı almış bir olgu üzerinden hedef organların paratiroid hormona (PTH) yanıtı, direnci olarak tanımlanan PHP, tanısı ve tedavisi ile irdelendi.

OLGU SUNUMU

Kendi bakımını sağlayamayan, algılamasının az olduğu bilinen ve genellikle ajitasyonları olan 44 yaşında kadın olgu son bir aydır devam eden öksürük ve/veya balgamın eşlik etmediği kaba hırıltılı ve zorlu nefes alma yakınması nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurmuş, Ca^{+2} 4.2 mg/dL (8.6-10.2) saptanmış. Bilinç kaybı gelişmesi üzerine hasta kalsiyum infüzyonu başlanarak hastanemize sevk edilmiş. Hasta E1M1V1 skoru ile kabul edildi. Beyin tomografisinde bilateral bazal ganglionlarda belirgin, serebellumda diffüz ve parankimde asimmetrik belirgin kalsifikasyonlar izlendi. Olgunun fizik muayenesinde kısa boy, ellerini yumruk yaptığında dördüncü metakarpalarda belirgin kısalık, brakidaktili, yuvarlak yüz ve kısa boyun gibi klasik AHO fenotipik özellikleri saptandı. Laboratuvar incelemelerinde Ca^{+2} 5.4 mg/dL (8.6-10.2), iP 5 mg/dL (2.3-4.5), Mg^{+2} 3.1 mg/dL (1.5-2.6) saptandı. Trousseau ve Chvostek bulguları vardı. Elektrokardiografide (EKG) QT aralığında uzama saptandı. İntakt PTH (iPTH) 120 pg/mL (15-65), serbest T3 (FT3) 1.79 pg/mL (2.5-3.9), serbest T4 (FT4) 0.62 ng/dL (0.61-1.12), tirotropin (TSH) 7.53 mIU/mL (0.34-5.6) bulundu. Hasta kalsiyum glukonat ve kalsitriol ile tedaviye alındı. İnfüzyonlarla kalsiyum değeri 8.5 mg/dL'nin üzerine yükseltilemeyen olgunun kalsiyum tedavisine oral olarak devam edildi. Hipotiroidisi sebebiyle L-tiroksin başlandı. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi boyutları normaldi, piramidal lob uzanımı ve tiroid bezinin intratorasik uzanımı gözlenmedi. Bez parankimi içinde sağ lob üst uçta 11 x 8 mm, düzgün sınırlı, hiperekoik solid, sağ lob orta bölüm lateralde 10 x 7 mm, santral hipoekoik, periferi hiperekoik, santralinde punktat kaba kalsifikasyon olan, düzgün sınırlı solid, sol lob alt yarı medialde 7 x 2 mm, hiperekoik solid nodül izlendi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi internal juguler vene komşuluk ve hastanın uyumsuzluğu nedeniyle sadece iki kez girilerek yapılabildi. Biyopsi nondiagnostik sitoloji olarak rapor edildi. Tipik fenotipik özellikleri ne-

deniyle istenen el ve ayak grafiplerinde dördüncü ve beşinci metakarp ve metatarslarda kısalık ve yumuşak dokularda kalsifikasyonlar saptandı. Kronik hipokalsemiye bağlı dilate kardiyomyopati açısından yapılan ekokardiografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %25, posterior duvar çevresinde minimal perikardiyal sıvı, anterior-inferior-apexleri hipokinetik, septum akinetik saptandı. Yetmezlik tedavisi başlanan hasta kompanse konjestif kalp yetmezliği olarak değerlendirildi. Kronik hipokalseminin diğer end organ hasarlarını değerlendirmek üzere yapılan incelemelerinde bilateral katarakt operasyonu geçiren olguda sol gözde optik disk atrofik olarak değerlendirildi. Kulak-burun-boğaz muayenesinde tonal odyometri de bilateral 30 desibel düzeyinde nörosensoriyel işitme kaybı saptandı.

Otozomal dominant kalıtmıli herediter psödohipoparatiroidi nedeniyle olgunun birinci derece yakınları çağırıldı. İki kız kardeşinde ve annesinde tipik fenotip saptanmadı, kan kalsiyum ve fosfor değerleri normaldi. Bir kız kardeşte PTH yüksek saptanarak ileri tetkikleri istendi. Babası myokard infarktüsü nedeniyle eksitus olduğu için değerlendirilemedi. Hastanın sekiz yaşındaki kızında da kendisinde mevcut olan brakidaktili, yuvarlak yüz, kısa boyun, kısa boy ve dördüncü ve beşinci metakarp ve metatarslarda kısalık saptandı. İstenen kan kalsiyumu düşük, fosforu yüksek saptandı ve çocuk endokrinolojisine yönlendirildi.

Hastanın PHP'ye bağlı tipik fenotipik görünümü olması, laboratuvar bulgularının da bunu desteklemesine rağmen hastada PTH direncinin gösterilmesi ve PHP subtipinin kesin belirlenmesi amacıyla PTH infüzyon testi (Ellsworth-Howard Testi) yapıldı. Ekzojen PTH uygulaması öncesi ve sonrasında radyoimmünassay ile idrarda bakılan siklik adenozin monofosfat önce 2.71 μ mol/l (2.00-10.00) sonra 0.70 μ mol/l olarak ölçüldü. Ekzojen PTH yanıtı olmadığı doğrulandı ve tip 1A PHP tanısı konuldu. Maddi nedenlerle GNAS mutasyonu bakılmadı.

Hastamızda laboratuvar ve klinik olarak hipokalsemi mevcuttu. Hipokalseminin ayırıcı tanısı için hipoparatiroidi, D vitamini eksikliği, hiperfosfatemi, hipomagnezemi, hipoalbuminemi, akut pankreatit,

ilaç kullanımı (bifosfonatlar, cinacalcet, siklofosfamid, 5-FU, leukovorin, foskarnet, antikonvülzanlar), malignite (osteoblastik metastaz), kronik böbrek yetmezliği ve HIV enfeksiyonu dışlandı. Hastamızda total ve iyonize kalsiyumun düşük olması, fosforun yüksek olması, magnezyumun, total protein ve albumin değerlerinin normal olması ve PTH'nin yüksek olması nedeniyle PHP düşünüldü.

Son kontrolünde istenen Ca^{+2} 9 mg/dL, FT3 2.78 pg/mL (2-4.4), FT4 1.05 ng/dL (0.93-1.7), TSH 0.39 mIU/mL (0.27-4.2), kalsitonin 27.7 pg/mL (0-10) ve iPTH 58.78 pg/mL (15-65) saptandı. Düzenli kalsiyum replasmanı ile Ca^{+2} ve PTH normalizasyonu sağlandı. Hastanın iki yıldır izlemine sorunsuz olarak devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Psödohipoparatiroidi hedef organların (kemikler ve böbrekler) PTH'ye yanıtızsızlığı, direncidir. Biyokimyasal olarak hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH düzeyi ile karakterizedir. İlk kez 1942'de Fuller Albright, Seabright Bantam Sendromu ismi ile tanımlamıştır.¹ PHP'nin alt tipleri iskelet anormallikleri, mental retardasyon ve diğer hormonlara da dirençle ilişkilidir. AHO denilen bu fenotipte kısa boy, brakidaktili, yuvarlak yüz, kısa boyun, obezite, gelişme geriliği ve subkutan kalsifikasyonlar vardır.¹⁻⁴ Hastaların yaklaşık yarısını oluşturan tip 1A PHP'de ekzojen verilen PTH'a azalmış idrar cAMP yanıtı, $Gs\alpha$ 'yı kodlayan GNAS1 geninde mutasyon ve AHO'si vardır.⁵ $Gs\alpha$ aktivitesi %50 oranında azalmıştır. G protein bağımlı diğer hormonlara da (TSH, LH, FSH, GnRH) kısmi bir direnç olabilir.⁶⁻⁸ Otozomal dominant kalıtılır. Tip 1B PHP'de de hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH yüksekliği vardır, ancak fenotipik olarak AHO'si yoktur. $Gs\alpha$ aktivitesi normaldir. GNAS1 regülatuar elemanında mutasyon vardır, direkt GNAS1 gen mutasyonu yoktur.⁹ Tip 1C PHP, G proteinin PTH'a bağlantısını etkileyen mutasyonların bir alt grubunu ifade eder. Adenil siklaz uyarma yeteneği sağlam kalır ama PTH reseptörüne bağlanamaz.¹⁰ Fenotipik olarak AHO'si mevcuttur. Tip 2 PHP, AHO fenotipik özelliklerini taşımaz. Ekzojen PTH uygulanmasından sonra idrar cAMP konsantrasyonu normal kalır veya artar, ancak eş zamanlı fosfatüri görülmez.

Nöromusküler irritabilitede artış, Trousseau ve Chovostek belirtileri, parestezi, laringospazm, karın ağrısı, senkop, psikoz, konvülsiyon, elektroensefalogramda yüksek voltaj ve yavaş dalga aktivitesinin görülmesi ve EKG'de QT aralığının uzaması hipokalseminin klasik bulgularıdır. Subkapsüler katarakt, papil ödemi, yumuşak doku kalsifikasyonu ve egzozozlar uzamış hipokalsemi belirtileri sayılır.^{2,11}

Hastamızda beyin tomografisinde özellikle bazal ganglionlarda olmak üzere beyinde yaygın kalsifikasyonlar mevcuttu. Bazal ganglion kalsifikasyonları hipoparatiroidi, toksoplazmozis, tuberoskleroz gibi bazı hastalıklarda da görülmesine karşın hastamızda bahsedilen hastalıklara ait başka hiçbir bulgu olmadığından düşünülmemiştir.

Olgumuzda en çarpıcı bulgu el grafisinde dördüncü metakarpal kemikte kısalık saptanmış olmasıdır. Bu durum PHP'de, Turner sendromunda, Noonan sendromunda ve diğer bazı sendromlarda görülebilir.¹²⁻¹⁴ Hastamızda fenotipik olarak herhangi bir kromozomal hastalık düşünülmemiş ve sitolojik tetkikler de normal bulunmuştur.

Hipokalseminin süresi uzadıkça bazal ganglion kalsifikasyonu insidansı artar. Kalsiyum ve D vitamini replasmanı metabolik anormalliği düzeltir ve klinik progresyonu geciktirebilir.¹⁵

Bazal ganglion ve serebellum gibi bazı yapıların kalsiyum ve diğer minerallerin birikmesine neden bu kadar hassas olduğu bilinmemektedir. Bunun nedeni özellikle bazal ganglion gibi yapıların metabolizmasının çok hızlı olması ile açıklanabilir. Kalsiyum ve diğer mineral depoları kapiller, arteriol, küçük venler ve perivasküler alanlarda birikir.¹⁶⁻¹⁹ Bu birikimlerin etrafında nöronal dejenerasyon ve gliozis bildirilmiştir.^{16-18,20}

Hastamızdan multipl tiroid nodülleri nedeniyle medüller tiroid karsinomu açısından istenen kalsitonin değerinin de yüksek çıkması psödohipoparatiroidide beklenen bir bulgudur. Pentagastrin testinin de yalancı pozitif çıkma olasılığı yüksektir. Literatür incelendiğinde psödohipoparatiroidide kalsitonin yüksekliği olabileceği ve pentagastrin testi ile de yükseklebileceği görülmüştür.²¹⁻²³ Hastamızın 2 yıllık takibinde medül-

ler tiroid karsinomu ile ilgili belirti saptanmamıştır. Patolojik pentagastrin yanıtının nedeni uzun süreli hipokalsemidir.

Sonuç olarak, ileri yaşta, tipik fenotipik özelliklerine ve mental retardasyonuna rağmen tanı al-

ması gecikmiş bir psödohipoparatiroidi olgusu ile sekiz yaşındaki kızının eğitimi yönlendirilmiş oldu. AHO özellikleri daha iyi tanıdıkça erken yaşlarda, uzun süreli hipokalsemi semptomları gelişmeden tanı koymak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudo-hypoparathyroidism: an example of 'Seabright-Bantam syndrome': report of three cases. *Endocrinology* 1942;30:922-32.
- Bricman AS. Disorders of calcitropic hormones in adults. In: Lavin N, ed. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. Boston: Litle, Brown Co; 2009. p.275-99.
- Mimouni F, Tsang RC. Parathyroid and vitamin D-related disorders. In: Kaptan SA, ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p.427-53.
- Hughes IA. Calcium, parathyroid, vitamin D. *Handbook of Endocrine Investigations in Children*. 1st ed. London: Wrihgt; 1989. p.72-8.
- Bastepe M, Juppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res* 2005; 63(2):65-74.
- Levine MA, Downs RW Jr, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983;74(4):545-56.
- Carlson HE, Brickman AS. Blunted plasma cyclic adenosine monophosphate response to isoproterenol in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(6): 1323-6.
- Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20(4): 501-13.
- Bastepe M, Fröhlich LF, Hendy GN, Indridason OS, Josse RG, Koshiyama H, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest* 2003;112(8):1255-63.
- Farfel Z, Brothers VM, Brickman AS, Conte F, Neer R, Bourne HR. Pseudohypoparathyroidism: inheritance of deficient receptor-cyclase coupling activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(5):3098-102.
- Breleau NA. Calcium homeostasis. In: Griffin JE, Ojeda SR, eds. *Textbook of Endocrine Physiology*. 2nd ed. New Work: Oxford University Press; 1992. p.276-308.
- Edeiken J, Hodes PJ. Chromosomal abnormalities. In: Robins LL, ed. *Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone*. 4th ed. Baltimore: Williams &Wilkins Co; 1989. p.307-13.
- Edeiken J, Hodes PJ. Metabolic and dystrophic disease. In: Robins LL, ed. *Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone*. 4th ed. Baltimore: Williams Wilkins; 1989. p.471-6.
- Fulop M, Zeifer B. Case report: extensive brain calcification in hypoparathyroidism. *Am J Med Sei* 1991;302(5):292-5.
- Stelmasiak Z, Tarach JS, Nowicka-Tarach BM, Mitosek-Szewczyk K, Drop A. Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcifications and dominant skin manifestations. *Med Sci Monit* 2000;6(1):145-50.
- Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism and Relat Disord* 2005;11(2):73-80.
- Hanağası H, Hanağası F, Bilgiç B. [Clinical spectrum of bilateral striopallidodental calcinosis]. *Turkish Journal of Neurology* 2004;10 (5):430-7.
- Ramonet D, de Yebra L, Fredriksson K, Bernal F, Ribalta T, Mahy N. Similar calcification process in acute and chronic human brain pathologies. *J Neurosci Res* 2006;83(1):147-56.
- Lammie GA, Kelly PA, Baird JD, Smith W, Chatterjee S, Frier BM, et al. Basal ganglia calcification in BB/E rats with diabetes. *J Clin Neurosci* 2005;12(1):49-53.
- Duckett S, Galle P, Escourolle R, Poirier J, Hauw JJ. Presence of zinc, aluminum, magnesium in striopallidodentate (SPD) calcifications (Fahr's disease): electron probe study. *Acta Neuropathol* 1977;38(1):7-10.
- Zwermann O, Piepkorn B, Engelbach M, Beyer J, Kann P. Abnormal pentagastrin response in a patient with pseudohypoparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110 (2):86-91.
- Kageyama Y, Kawamura J, Ajsawa A, Yamada T, Iikuni K. A case of pseudohypoparathyroidism type 1 associated with gonadotropin resistance and hypercalcitoninaemia. *Jpn J Med* 1988;27(2):207-10.
- Vlaeminck-Guillem V, D'herbomez M, Pigny P, Fayard A, Bauters C, Decoulx M, et al. Pseudohypoparathyroidism 1a and hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3091-6.