

Tip I Poliglandüler Sendrom Olgu Sunumu

TYPE I POLYGLANDULAR SYNDROME CASE REPORT

Dr.Bilgin YÜKSEL*, Dr.Naime GÖKAY**

* Doç., Öğretim Üyesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma BD,
** Uz., SSK Adana Hastanesi, ADANA

Özet

Tip I Poliglandüler sendrom hipoparatiroidi, mukokütanöz kandidiazis, Addison hastalığı ile karakterize olup; bunlardan ikisinin olmasıyla tanı konulabilir. Alopesi, vitiligo, gonadal yetersizlik, pernisiyöz anemi, insüline bağımlı diyabetes mellitus, kronik aktif hepatit ve Hashimoto tiroiditi daha az sıklıkta görülebilir.

İlk kez 3 yaşında tırnak mantarı tanısı alan ve ardından hipoparatiroidi saptanan bir çocuk hasta 6 yaşındayken halsizlik, yorgunluk ve kusma yakınmalarıyla başvurdu ve yapılan incelemelerde bazal serum kortizol düzeyi ve ACTH testi sonrasındaki serum kortizol değerleri oldukça düşük bulundu. Bu belirti ve bulgularla adrenal yetmezlik düşünüldü, hidrokortizon tedavisine başlandı ve semptomlar hızla düzeldi. Hastada Tip I Poliglandüler sendrom düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Hipoparatiroidi, Adrenal yetersizlik, Tip I poliglandüler sendrom

T Klin Pediatri 2000, 9:106-108

Summary

Type I polyglandular syndrome is characterized by the triad of chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and Addison disease. At least two of the three condition must be present. Other manifestations included alopecia, vitiligo, gonadal failure, pernicious anemia, chronic active hepatitis, Hashimoto thyroiditis, insuline dependent diabetes mellitus.

A 6-year-old male patient who had taken diagnosis of hypoparathyroidism and candidiasis for three years ago was admitted because of weakness, fatigue and vomiting. It was found that the basal and post-ACTH serum cortisol level was very low. These findings and symptoms were consistent with adrenal failure. The symptoms were improved by hydrocortisone replacement. It was considered Type I polyglandular syndrome in this patient.

Key Words: Hypoparathyroidism, Adrenal failure, Type I polyglandular syndrome

T Klin J Pediatr 2000, 9:106-108

İlk kez 1929 yılında tanımlanan Tip I poliglandüler sendrom hipoparatiroidi, Addison hastalığı, mukokütanöz kandidiazis ve daha az sıklıkla pernisiyöz anemi, alopesi, primer hipogonadizm, kronik aktif hepatit, insüline bağımlı diyabetes mellitus ile karakterize olup, bugüne kadar 140'ın üzerinde olgu bildirilmiştir (1,2). Otozomal resesif geçişli olan bu sendromda ilk klinik bulgu genellikle çocukluk yaş grubunda ortaya çıkar ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde diğer komponentler gelişir (3,4). Son yıllarda yapılan bir çalışmayla bu sendromun patogenezinin sorumlu gen 21q22.3 pozisyonunda klonlandı ve R257X mutasyonunun Finlandiyalı Tip I Poliglandüler sendromlu olguların %82'sinden sorumlu olduğu gösterildi (5). Nadir görülmesi nedeniyle Tip I poliglandüler sendromlu bir olguyu bildirmek istedik.

Geliş Tarihi: 06.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Bilgin YÜKSEL
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Balcalı Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Balcalı, ADANA

Bu yazı 8-10 Eylül 1999 da Ankarada yapılan V. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Olgu Sunumu

6 yaşında erkek hasta ilk kez 3 yaşında tırnaklarında şekil ve renk değişikliği nedeniyle gittiği hastanede mantar tanısıyla tedavi edilmiş. Bir yıl sonra ateşsiz dönemde üç-dört kez havale geçirmiş. Bu nedenle tekrar hastaneye başvuran hastanın yapılan incelemelerinde elektroensefalografi ve bilgisayarlı beyin tomografisi normal olarak değerlendirilmiş. Serum kalsiyum düzeyi 3 mg/dl, serum fosfor düzeyi 7.5 mg/dl, alkalin fosfat düzeyi 180 U/L bulunmuş. Bu bulgularla hipoparatiroidi tanısıyla hastaya, intravenöz kalsiyum glukonat başlanmış, daha sonra oral kalsiyum laktat ve kalsitriol tedavisi verilmiş. İki yıl süreyle bu tedaviyi alan hastanın hiç konvulziyonu olmamış. Son 3 aydır halsizlik, yorgunluk ve kusma yakınmaları nedeniyle başvuran hastanın yapılan fizik incelemesinde ağırlık 18 kg (10-25 persentil), boy 118 cm (50-75 persentil), kan basıncı 110/70 mm/Hg, genel durumu iyi, bilinci açık, sistem bulguları normal olup, tiroid bezi nonpalpabil idi. Genital incelemesi prepubertal olarak değerlendirildi.

Yapılan laboratuvar incelemelerinde kan şekeri 90 mg/dl, BUN 11mg/dl, SGOT 27 U/L, SGPT 25 U/L, hepatit "marker"ları (-), serbest T3:3.81 pg/dl (2.30-4.20 pg/dl), serbest T4:1.66ng/dl (0.89-1.80ng/dl), TSH:2.27 mIU/ml (0.47-5.01mIU/ml), anti mikrozomal antikor (-), serum kalsiyum 10 mg/dl, serum fosfor 6.4 mg/dl, alkalin fosfat 184 U/L, serum sodyum 120mEq/L, serum potasyum 5.6 mEq/L, serum klor 88 mEq/L bulundu. Hastaya yapılan sodyum defisit tedavilerine karşın serum sodyumu düşük bulununca hastadan serum kortizol değeri istendi ve 2-3 kez bakılan sabah saat 08.00 deki serum kortizol değerleri oldukça düşük bulundu (0.12 mg/dl, 0.02mg/dl). Sabah saat 08.00 de serum ACTH değeri 135 pg/ml (N:10-120 pg/ml) bulundu. Hastaya 3 günlük Synacthen 1mg im verilerek ACTH testi yapıldı ve yanıt alınamadı (Test öncesi serum kortizolü 0.1mg/dl, test sonrası serum kortizolü 1mg/dl). Bu bulgularla hastada primer adrenal yetersizlik olduğu düşünüldü. Hastanın serum aldosteron düzeyi 2.4 pg/ml (N:29.4-161.5), serum renin düzeyi 37.3 pg/ml (N:2.4-21.9) bulundu. Hastaya yapılan sürrenal ultrasonografi ve sürrenal tomografi incelemelerinde sürrenal bezler normal olarak değerlendirildi. Hastaya 20 mg/m²/gün oral hidrokortizon ve 100mg/gün 9-fludrokortizon baş-



Şekil 1. Olgunun tırnaklarındaki renk ve şekil bozukluğu.

landı. Bu tedaviye başladıktan 10 gün sonra hastanın halsizliği, yorgunluğu, kusmaları geçti; serum sodyum düzeyleri normale geldi. Hastanın devam eden tırnak şekil ve renk bozukluğu için yapılan dermatolojik incelemelerinde mantar saptandı ve tedavi verildi (Şekil 1).

Tartışma

Poliglandüler Tip I sendrom, otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED) olarak da bilinmekte olup, mukokütanöz kandidiazis, otoimmün hipo paratiroidi ve Addison hastalığı ile karakterizedir (1,2) Tanı için bu üç kriterden ikisinin olması yeterlidir (1,6). Otozomal resesif geçişli olan bu sendromun önceleri HLA doku gruplarıyla ilişkili olmadığı düşünülmüyordu (7). Takiben yapılan çalışmalarda HLA-28 in bu olgularda kontrollere göre daha sık görüldüğü anlaşıldı (8). Kız ve erkeklerde görülme oranı değişik çalışmalarda 0.8-2.4 arasında bildirilmiştir (3,4,6). İlk kez 1929 yılında tanımlanan bu sendrom genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Kronik mükokütanöz kandidiazis sıklıkla ilk bulgu olup, 0-3 yaş içinde ortaya çıkar; bunu hipoparatiroidi ve adrenal yetmezlik izler. Hipoparatiroidi en sık 5 yaş dolayında görülürken, adrenal yetmezlik sıklıkla 10 yaş tan sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak yeni komponentler herhangi bir yaşta gelişebilir (6). Literatürdeki en geniş seride 3 tüm olgularda mukokütanöz kandidiazis görülürken; hipoparatiroidi %79, adrenal yetmezlik %72, üç komponentin bir arada olması %51, go-

nadal yetmezlik kadınlarda %60 erkeklerde %14, diş şekil bozuklukları %77, alopesi %29, vitiligo %13, intestinal malabsorbsiyon %18, pernizyöz anemi %13, kronik aktif hepatit %12, Hashimoto tiroiditi %4 oranlarında bildirilmektedir. Tip I Diyabetes mellitus çocuklarda nadirdir; erişkinlerde %12 oranında görülebilir. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarla (5,9) bu sendromdan sorumlu genin ve mutasyonların saptanmasıyla hastalığın prenatal tanısı ve tedavisinde yeni yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Olgumuzda HLA ve diğer genetik çalışmalar yapılamamıştır.

Bizim olgumuzda ilk bulgular 3 yaşında tırnaklarda başlamış olup, 4 yaşında hipoparatiroidi ve 6 yaşında adrenal yetmezlik geliştiği gözlemlendi. Literatür bilgilerine göre olgumuzdaki adrenal yetmezliğin erken ortaya çıktığı görülmektedir; genellikle 10 yaştan sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir. Hastamızda anti-adrenal antikorlar ölçülemedi. Ek bulgular açısından hastamızda kronik aktif hepatit, hipotiroidi, pernizyöz anemi, malabsorbsiyon, alopesi, vitiligo ve diyabetes mellitus saptanmadı. Bir çalışmada Poliglandüler sendrom Tip I'in ilave bir özelliği olarak kolelithiazisin bu olgularda görülebileceği bildirilmektedir (10). Bizim olgumuz da bu yönden incelendi; kolelithiazis saptanmadı. Cinas ve arkadaşları (11) hipoparatiroidi, Hashimoto tiroiditis ve adrenal yetmezliği olan 16 yaşında bir kız olguyu tanımlarken, Kendirci ve arkadaşları (12) da keratopati, vitiligo, oral moniliazis, hipoparatiroidi, subklinik adrenal yetmezlik ve tırnak şekil bozukluklarıyla giden ve sepsis sonucu eksitus olan 10 yaşında bir kız olgu bildirmişlerdir. Bu olgularla kıyaslayınca bizim olgumuzun daha küçük yaşta olması ve adrenal yetmezliğin daha erken dönemde ortaya çıkmasının dikkat çekici olduğunu düşünüyoruz.

Bu bulgularla hastamızda Poliglandüler Tip I sendromu düşünüldü. Hastamız halen anti-fungal tedavi, kalsitriol, hidrokortizon ve 9-fludrokortizon tedavileri almaktadır.

Birçok endokrin ve nonendokrin ilerleyici bulgularla seyreden bu sendromun izleminde bizim hastamızda olduğu gibi adrenal yetmezliğin daha

erken yaşlarda ortaya çıkabileceği unutulmamalı, bu komponentler açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Eisenbarth GS and Verge CF. Immunoendocrinopathy syndromes. In: Wilson JD, Foster DW, Kronberg HM, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1651-61.
2. Forest MG. Adrenal Steroid Deficiency States. In: Brook CHD, ed. Clinical Pediatric Endocrinology, 3th ed. London: Blackwell Science, 1995: 453-4498.
3. Ahonen P, Myllarmiemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermmal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. N Eng J Med 1990; 322:1830-36.
4. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical Review 93 Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(4):1049-55.
5. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. Nat. Genet 1997; 17(4):393-8.
6. 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.
7. Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and or DR4, except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 455-9.
8. Ahonen P, Koskimes S, Lokki ML, Tiilikainen A, Perheentupa J. The expression of autoimmune polyglandular disease type 1 appears associated with several HLA-antigens but not with HLA-DR*. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 1152-57.
9. Chen QY, Loi MS, She JX, Maclaren NK. The gene responsible for autoimmune polyglandular syndrome type I maps to chromosome 21q22.3 in US patients. J Autoimmun 1998; 11(2):177-83.
10. Friedman TC, Thomas PM, Fleisher TA, Feuillar P, Parker RI, Cassorla F, et al. Frequent occurrence of asplenism and cholelithiasis in patients with autoimmune polyglandular disease type I. Am J Med 1991; 91:625-30.
11. Cinas P, Bideci A, Haznedaroğlu A, Ezgü FS, Ağaoğlu Ö, Kürşaklıoğlu S. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type I. Turk J Pediatr 1997; 39:271-5.
12. Kendirci M, Kurtoğlu S, Üzüm K, Yavuz İ. Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip I. Ulusal Endokrinoloji Derg 1993; 3(3):257-62.