

# Psödohipoparatiroidizm ve Santral Erken Puberte Birlikteliği

## The Association of Pseudohypoparathyroidism and Central Precocious Puberty

Gamze ÇELMELİ,<sup>a</sup>  
Yusuf ÇÜREK,<sup>a</sup>  
Sema AKÇURİN,<sup>a</sup>  
İffet BİRCAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Endokrinolojisi BD,  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Antalya

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Gamze ÇELMELİ  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinolojisi BD, Antalya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
gcelmeli@hotmail.com

**ÖZET** Psödohipoparatiroidizm (PHP) adenilat siklazı uyaran (cAMP) sinyal proteini Gs (G $\alpha$ s)'ın alfa zincirini kodlayan GNAS1 genindeki mutasyon sonucu, bu reseptör ile etkileşen birçok hormon direnci (PTH, TSH, gonadotropinler, büyüme hormonu salgılatıcı hormon) ile karakterize bir hastalıktır. On yaş, 6 aylık erkek hasta hipokalsemi semptomları ile başvurdu. Muayenesinde boy yaşının takvim yaşından 2,5 yıl önde olması ve pubertal gelişiminin Tanner evre 5 olması dikkat çekiciydi. Yapılan tetkikler sonucu hastaya psödohipoparatiroidizm ve santral erken puberte tanıları koyuldu. Psödohipoparatiroidizm ve hipogonadizm birlikteliği daha sık olmakla birlikte, PHP'e eşlik edebilen bir durum olan santral erken pubertenin fizyopatolojik temeli henüz aydınlatılmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Psödohipoparatiroidizm, GNAS1, puberte

**ABSTRACT** Pseudo-hypoparathyroidism (PHP) is a disease which is characterized with multiple hormone resistance (PTH, TSH, gonadotropins, and GHRH) due to the GNAS1 gene mutation which encodes the cAMP stimulant G protein (G $\alpha$ s). A 10,5 years old boy referred with the symptoms of hypocalcemia. It was striking that his height age was 2.5 years ahead of the chronological age and his pubertal development was Tanner stage 5 on examination. PHP and central precocious puberty was diagnosed as the result of laboratory examination. As it is more often the association of PHP and hypogonadism, pathophysiological basis of association of PHP and central precocious puberty is not well understood yet.

**Key Words:** Pseudohypoparathyroidism, GNAS1, puberty

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S38-S40**

Psödohipoparatiroidizm (PHP), paratiroid hormonun biyolojik etkilerine hedef organ cevapsızlığı ile karakterize, heterojen bir grup hastalıktır. PHP ilk kez 1942'de Albright ve ark. tarafından hipokalsemi, hiperfosfatemi ve artmış paratiroid hormon (PTH) düzeylerine kısa boy, yuvarlak yüz, burun kökü basıklığı, obezite, mental retardasyon, iskelet deformitleri (brakidaktili, kubitus valgus, koksa vara, genu valgum) ve heterotopik kalsifikasyonun eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Albright'ın herediter osteodistrofisi (AHO) olarak adlandırılan bu durum günümüzde PHP tip1a olarak bilinmektedir. PHP tip 1a'da PTH yanında diğer hormonlara (TSH, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, gonadotropinler) da direnç görülebilmektedir.<sup>2</sup>

PHP sinyal proteini Gs ( $G\alpha s$ )'ın alfa zincirini kodlayan ve 20q13.3 bölgesinde yer alan *GNAS* genindeki inaktive edici mutasyonlar, epigenetik defektler veya  $G\alpha s$  ile ilişkili cAMP ileti yolağındaki defektler sonucu gelişmektedir. Böbrek dokusunda sadece maternal *GNAS* alleli eksprese edilmektedir. Genomik damgalanma (imprinting) sayesinde hastalığın biyokimyasal tablosu sadece maternal kalıtılan *GNAS* mutasyonlarında oluşur.<sup>3,4</sup>

PHP'nin çoklu hormon direnci görülen bazı alt gruplarında hipogonadizm beklenen bir olgu olmakla birlikte, erken ergenlik ile seyreden az sayıda PHP tip1a ve tip1b olgusu bildirilmiştir.<sup>5-7</sup> Bu hasta grubunda pubertal seyrin nasıl olduğuna dair geniş olgu serileri ve yeterli veri yoktur. Bu yazıda PHP ve santral erken puberte tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

On yaş altı aylık erkek hasta bilinç kaybı ve vücutta kasılma şikayetleri ile başvurduğu dış merkezden hipokalsemi ve hiperpotasemisi olması üzerine bölümümüze sevk edildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Hedef boyu: 178cm, hedef boy standart deviasyon skoru (sds): +0,71 idi. Muayenesinde Boy: 155 cm (boy sds: +2,29), boy yaşı: 13 yaş, vücut ağırlığı: 55 kg (vücut ağırlığı sds: +0,59), vücut kitle indeksi (VKİ): 22,89 (VKİ sds: +1,69), bilateral testis hacmi: 20-25 ml, pubik kıllanması Tanner evre 4-5 ile uyumluydu. Tetkiklerinde serum  $Ca^{+2}$ : 5,96 mg/dl (8,7-10,4), fosfor: 8,71 mg/dl (2,4-5,1), alkalen fosfataz: 751 U/L (0-300), iyonize  $Ca^{+2}$ : 0,51 mmol/L (1-1,3), PTH-intakt: 850,3 pg/ml (15-65) ve 25-OH D3: 6,27 ng/ml (25-80) olarak saptandı. İdrar Ca/Cr, serum albumin ve magnezyumu normaldi. Bazal LH: 0,5 mIU/ml, FSH: 0,88 mIU/ml, total testosteron: 0,85 ng/ml, LH-RH uyarı testinde pik LH: 21,37 mIU/ml olarak saptandı. Kemik yaşı: 14 yaş (D + 3,5 yıl), öngörülen boy: 171,2 cm (D - 6,8 cm), hipofiz ve beyin MRI normal sınırlardaydı. Direkt grafilerinde metakarp kısalığı ve ektopik ossifikasyon yoktu. Hastaya psödohipoparatiroidizm ve santral puberte prekoz tanıları ile 1500 mg/gün elementer kalsiyum, 2 µg/gün kalsitriol ve GnRH analogu tedavisi başlandı.

Hastanın ailesinden aydınlanmış onam belgesi alınmıştır.

## TARTIŞMA

Psödohipoparatiroidizm PTH'nin hedef organdaki yanıtına göre (AHO fenotipinin olması, biyolojik olarak aktif PTH'a idrarda cAMP ve fosfor yanıtının olması veya bu durumları olmaması) ve eşlik eden diğer hormon dirençlerine göre alt gruplara ayrılmaktadır.<sup>4</sup> PHP tip 1a'da AHO fenotipi ve çoklu hormon direnci görülür. PTH'a yanıt olarak idrarda cAMP ve fosfor atılımı azalır. *GNAS1* gen mutasyonu maternal geçişlidir ve  $G\alpha s$  ekspresyonunda %50 azalma vardır. Mutasyonun paternal kalıtılması durumunda psödopsödohipoparatiroidizm (PPHP) gelişir. PPHP'de AHO fenotipi görülür iken hastalığın biyokimyasal bulguları yoktur.<sup>2,4,8</sup> PHP tip 1b PTH'a böbrek dokusu direncinin olduğu durumdur ve AHO görülmez. Çoğu vaka sporadiktir. Hem sporadik hem de ailesel formlarında  $G\alpha s$  ekspresyonu normaldir, *GNAS*'ta maternal geçişli epigenetik defektler (metilasyon defekti) mevcuttur. Bu hastalarda TSH direnci de görülebilmektedir.<sup>2</sup> PHP tip 1c, tip 1 a'ya benzer şekilde AHO fenotipi ve PTH ile çoklu hormon direncinin görüldüğü bir alt gruptur. Bu grupta da *GNAS1* aktivitesi normal saptanmıştır. Bu durum sinyal iletimindeki bir defekti düşündürmektedir. PHP tip 2'de AHO fenotipi yoktur ve klinik olarak PHP tip 1b'ye benzer. PHP tip 1b'den farklı olarak PTH verilmesi ile idrarda cAMP atılımında normal bir artış olur. Genetik veya ailesel bir temeli yoktur. Ağır D vitamini eksikliği eşlik edebilir.<sup>7</sup>

Olgunun başvurudaki klinik özellikleri PHP tip 1b'nin sporadik formu ve PHP tip 2 ile uyumluydu. Ülkemizde idrarda cAMP düzeyi çalışılmadığı için PTH infüzyon testi yapılamadı. Ayırıcı tanı için moleküler genetik analiz planlandı.

Liri T. ve ark. 1994'te *GNAS1*'deki bir mutasyonun (ekson 13'teki missense mutasyon, A366S) ısı duyarlı  $G\alpha s$  ekspresyonuna neden olduğunu; leydig hücrelerinde (32°C) aktive olarak testotoksikoza, böbrek ve kemik gibi dokularda (37°C) inaktive olarak PHP tp 1a'ya neden olduğunu göstermiştir.<sup>9</sup> Rossodivita A. ve ark. buradaki olgu ile

benzer şekilde PHP tip 1b ve PHP tip 2 ayırıcı tanısı yapılamamış bir erkek hastada santral puberte prekoz birlikteliğini bildirmişlerdir.<sup>5</sup> Kinoshita K. ve ark. bildirdikleri 10 olguluk seride (PHP tip 1a tanılı 2 erkek, 2 kız ve PHP tip 1b tanılı 3 erkek, 3 kız) PHP tip 1 a'da hastaların çocukluk çağında başlayan büyüme hızındaki yavaşlama ile erişkin boylarının hedef boylarından kısa kaldığını göstermişlerdir.<sup>6</sup> PHP tip 1b tanılı erkek hastaların çocukluk çağında boylarının normal sınırlarda seyrettiği ancak erken pubertal büyüme hızlanması

ile erişkin boylarının hedef boydan daha hafif düzeyde geri kaldığını; PHP tip 1b'li kız hastaların ise tamamen normal büyüme paterni gösterdiğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; PHP'li hastalarda pubertal seyir ile ilgili bilgiler yetersizdir. PHP tip 1a ve 1c'de çoklu hormon direncine bağlı hipogonadizm beklenen bir bulgu olmakla birlikte literatürdeki erken puberte ile seyreden PHP olguları fizyopatolojisini aydınlatacak ileri ve daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudohypoparathyroidism: an example of Seabright-bantam syndrome. *Endocrinology* 1942;30:922-32.
2. Mantovani G. Clinical review: pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3020-30.
3. Root AW, Diamond Jr FB. Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p.745-6.
4. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. In: Wilkins JF, ed. *Genetic imprinting*. Vol. 626. 1th ed. New York: Springer Science+Business Media; 2008. p.27-40.
5. Rossodivita A, Miceli Sopo S, D'Alessio E, Valentini P. Gonadotropin-dependent sexual precocity in a boy affected by pseudohypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 1):845-7.
6. Nakamoto JM, Zimmerman D, Jones EA, Loke KY, Siddiq K, Donlan MA, et al. Concurrent hormone resistance (pseudohypoparathyroidism type 1a) and hormone independence (testotoxicosis) caused by a unique mutation in the G alpha s gene. *Biochem Mol Med* 1996;58(1):18-24.
7. Kinoshita K, Minagawa M, Anzai M, Sato Y, Kazukawa I, Shimohashi K, et al. Characteristic height growth pattern in patients with pseudohypoparathyroidism: comparison between Type 1a and Type 1b. *Clin Pediatr Endocrinol* 2007;16(1):31-6.
8. Cesur Y. [Hypocalcemia-hypercalcemia]. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar BN, Abacı A, et al., editörler. *Çocuk Endokrinolojisi*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2014. p.545-6.
9. Iiri T, Herzmark P, Nakamoto JM, van Dop C, Bourne HR. Rapid GDP release from Gs alpha in patients with gain and loss of endocrine function. *Nature* 1994;371(6493):164-8.