

Çocukluk çağında ender görülen intrakraniyal kalsifikasyonla giden bir psödohipoparatiroidizm olgusu

A pseudohypoparathyroidism case with rarely seen intracranial calcification in childhood

Özlem KORKMAZ¹, Hazım Alper GÜRSU², Ali KAYA³, Betül ASLANER ALDEMİR³

¹Sivas Numune Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, Sivas

²Sivas Numune Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji, Sivas

³Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Giriş: Psödohipoparatiroidizm (PHPT); parathormon (PTH) salgılanması normal olmasına rağmen, hormona hedef organ direnci olması ile karakterize ender görülen bir klinik tablodur. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tipi vardır. Tip 1 PHPT; a, b ve c olmak üzere 3 alt grupta incelenir.

Olgu: On yaşında erkek olgu ellerde uyuşma ve kasılma yakınması ile kliniğimize başvurdu. Yapılan laboratuvar incelemesinde hipokalsemi, hiperfosfatemi, parathormon yüksekliği saptandı. Fenotipik özellikleri normal olan olgunun çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografik görüntülemesinde çok sayıda yamasal kalsifik alanlar izlendi.

Sonuç: Olgu ön planda PHPT tip 1b veya 2 olarak değerlendirildi. Aktif D vitamini ve kalsiyum tedavisine klinik ve laboratuvar yanıt alındı.

Anahtar kelimeler: hipokalsemi, parathormon, kalsifikasyon

ABSTRACT

Introduction: Pseudohypoparathyroidism (PHPT) is characterized with end-organ resistance to parathormone (PTH) although normal hormone secretion. It is divided into two groups as Type 1 and Type 2. Furthermore, Type 1 PHPT is subdivided into 3 subgroups as 'a', 'b' and 'c'.

Case: A 10-year-old male patient was admitted to our department with numbness and spasm in hands and we have detected hypocalcemia, hyperphosphatemia and increased parathormone levels. Cranial computed tomography revealed patchy calcific areas in phenotypically normal case.

Conclusion: We primarily considered the case as having PHPT Type 1b or Type 2 and started active vitamine D and calcium replacement therapies which improved clinical and laboratory findings.

Key words: hypocalcemia, parathormon, calcification

Alındığı tarih: 02.07.2014

Kabul tarihi: 18.09.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Korkmaz, Sivas Numune Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji, 58040-Sivas

e-mail: ozlem-korkmazz@hotmail.com

GİRİŞ

Psödohipoparatiroidizm; parathormon salgılanması normal olmasına rağmen, hormona hedef organ direnci olması ile karakterize bir klinik tablodur. Laboratuvar incelemelerinde düşük kalsiyum, yüksek fosfor ve PTH düzeyleri saptanır ^(1,2).

Psödohipoparatiroidizm tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1 PHPT; a, b ve c olmak üzere 3 alt grupta incelenir. Tip 1 PHPT de PTH'a cAMP yanıtı yoktur. Tip 2 de ise cAMP'nin böbrek tubulus hücreleri üzerindeki biyolojik etkisi eksik olduğundan fosfatüri yanıtı yoktur ^(1,3).

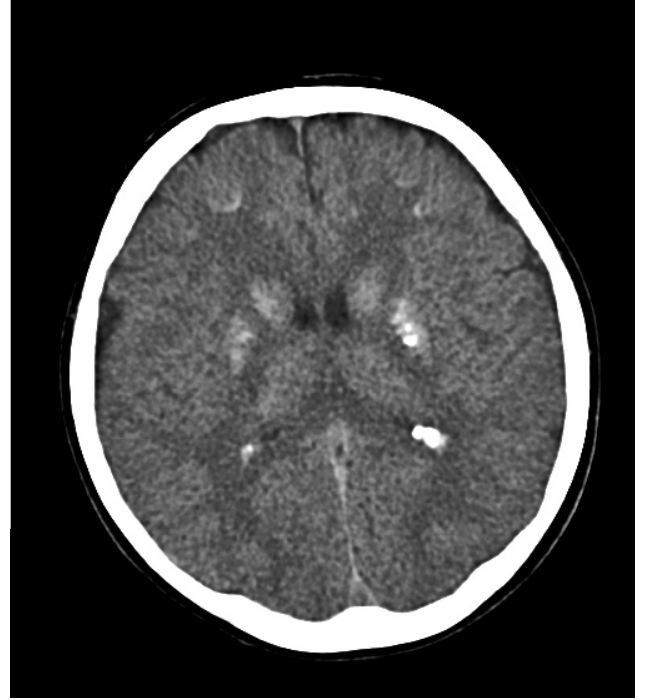
Parathormona duyarlı adenil siklaz sistemi resep-

tör, adenil siklaz ve G proteini olmak üzere üç kısımdan oluşur. Tip 1a'da (Albright Herediter Osteodistrofisi) Gs protein aktivitesinde düşüklük vardır. Olgularda obezite, kısa ense, kısa boy, yuvarlak yüz, özellikle 4. ve 5. metakarp ve metatarslarda kısalık, distal falanksalarda kısalık ve kalınlık gibi tipik fenotipik özellikler vardır. Zekâ geriliği, psikotik özellikler ve intrakraniyal kalsifikasyonlar tabloya eşlik edebilir. Tip 1b ve 2'deki olgular normal fenotipik özelliklere sahiptir. Tip 1b PHPT'de G protein aktivitesi normaldir. Hedef dokularda PTH'a direnç varken diğer hormonlara yoktur. Tip 1c PHPT'de G protein aktivitesi normal ancak diğer hormonlara karşı direnç vardır ve Albright herediter osteodistrofisi bulguları olabilir (4,5).

OLGU

On yaşında erkek olgu son bir yıldır devam eden ellerde uyuşma ve kasılma yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde biri beş, diğeri yedi yaşında olmak üzere iki kez geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık yoktu. Olgunun motor ve mental gelişimi yaşıyla uyumlu olarak değerlendirildi. Fizik muayenede, boy: 140 cm (25-50 p), ağırlık: 42 kg (25-50 p), genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, oryante, baş, boyun, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve batin muayenesi normaldi. Puberte A1P1 testis boyutları 3+3 ml saptandı. Nörolojik bakı olağan, Chowastek ve Trousseau bulguları pozitif. Laboratuvar incelemelerinde; Glukoz: 96 mg/dl (70-100), Ca: 5.65 mg/dl (8.6-10.2), PO4: 10.74 mg/dl (2.5-4.5), Mg:2 mg/dl (1.59-2.1) ALP: 257 U/L (40-130), PTH: 443 pg/mL (15-68.3), 25-OH D vitamin: 12 ng/ml (10-70) saptandı. Hemogram, tiroid fonksiyonları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olarak değerlendirildi. Kan gazında Ph:7.36 (7.35-7.45), pCO₂:37 mmHg (35-45), pO₂:97 mmHg (80-100), HCO₃:23 mEq/L (22-26), iyonize Ca:0.8 mmol/L (1.1-1.35) olarak bulundu. Mevcut bulgularla PHPT olarak değerlendirilen olgunun çekilen kranial bilgisayarlı tomografik görüntüleme bilaterale

kaudat nükleus, globus palliduslar, putamen ve her iki frontal subkortikal beyaz cevherde yamasal kalsifik alanlar izlendi (Resim 1, 2). Katarakt açısından bakılan göz dibi normal olarak değerlendirildi. Normal fenotipe sahip olan hastada ön planda PHPT tip 1b veya 2 düşünüldü. Olguya Ca laktat 50 mg/



Resim 1. Kranial BT'de intrakraniyal kalsifikasyon görünümü.



Resim 2. Kranial BT'de intrakraniyal kalsifikasyon görünümü.

kg/g ve aktif D vitamini 20 ng/kg/g dozunda başlandı. Tedavinin 2. gününde Aktif D vitamini ve kalsiyum tedavisi ile olgunun yakınmalarının geçtiği, latent tetani göstergesi olan Chowastek ve Trousseau bulgularının kaybolduğu ve laboratuvar bulgularında düzelme olduğu gözlemlendi (Tablo 1). Takibinde, tedavi altında iken patolojik bulgu gelişmediği görüldü.

Tablo 1. Laboratuvar parametrelerinin tedavi süresince değişimi.

Laboratuvar parametreleri	Tedavi öncesi	Tedavinin 12. saati	Tedavinin 24. saati	Tedavinin 1. haftası
Serum Ca (mg/dL)	5.65	6.2	6.8	8.7
Serum PO ₄ (mg/dL)	10.74	9.1	8.7	4.9
ALP (U/L)	257	253	243	217

Ca: Kalsiyum, PO₄: Fosfor, ALP: Alkalen fosfataz

TARTIŞMA

Hipokalsemi çocukluk yaş grubunda hipoparatiroidi, D vitamini yetersizliği, alım eksikliği, hiperkalsüri, hipomagnezemi, hiperfosfatemi, hipoproteinemi, kronik böbrek yetersizliği ve ilaç alımı (furasemid, kalsitonin, mitramisin) gibi nedenlere bağlı olarak görülebilmektedir. Akut hipokalsemi konvülsiyon ve laringospazm ile kliniğe yansıyabilirken kronik hipokalsemide hafif irritabilite görülebilir veya tamamen asemptomatik olabilir (6,7).

Hastamızda olduğu gibi ciddi hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH yüksekliği olan olgularda ilk olarak düşünülen olasılıklar kronik böbrek yetersizliği ve psödohipoparatiroidizmdir. Ancak, hastamızda üre, kreatinin değerlerinin ve kan gazının normal olması nedeniyle kronik böbrek yetersizliği ekarte edilerek ön planda PHPT düşünüldü. Fenotipik bulguların olmaması nedeniyle Tip 1a PHPT (Albright Herediter Osteodistrofisi) ekarte edilen olgu ön planda tip 1b veya 2 olarak değerlendirildi. Psödohipoparatiroidizm kesin tip ayrımı için hastanın Rekombinant Teriparatid'e (PTH 1-34) verdiği idrarda fosfat ve cAMP atılımı yanıtının değerlendirilmesi ile yapılabilir (8). Ancak, PTH 1-34 temin edemediğimizden bu

ayrımı olgumuzda yapamadık.

Psödohipoparatiroidizmde görülen nörolojik bulgulardan hipokalsemi ve/veya hipomagnezemi gibi iyon değişiklikleri sorumludur (4,9). İyon değişiklikleri parestezi, kas seyirmeleri, el ve ayakta spazmlar ve konvülsiyonlara yol açabilmektedir. Hastamızın öyküsündeki ellerde uyuşma ve kasılmaların yanı sıra latent tetani göstergeleri olarak bilinen Chowastek ve Trousseau bulgularının da pozitif saptanması nöromusküler uyarılabilirlikteki artışın göstergeleridir (10,11). Psödohipoparatiroidizmde, mekanizması halen günümüzde tam olarak açıklanamamakla birlikte, kronik hipokalsemi ve hiperfosfatemiye bağlı olarak sıklıkla beyin, subkutan doku ve kalpte olmak üzere birçok dokuda kalsifikasyon gözlenebilmektedir. Erişkin dönemdeki olguların hemen hemen tümünde beyinde bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar görülmektedir (12,13). Olgumuzda da bilateral kaudat nükleusta, globus palliduslarda, putamende ve her iki frontal subkortikal beyaz cevherde yamasal kalsifik alanlar izlendi (Resim 1, 2).

Olgumuzu erken yaşta intrakranial kalsifikasyon oluşan ender bir PHPT olgusu olması nedeniyle sunduk.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Goswami M, Verma M, Singh A, Grewal H, Kumar G. Albright hereditary osteodystrophy: a rare case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2009;27:184-188. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-4388.57101>
3. Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, Elli FM, Bollati V, Vaira V, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:651-658. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0176>
4. Spiegel AM. Hypercalcemia and Hypocalcemia. In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). The Parathyroid Glands, Philadelphia, Saunders Company 1992, 1418-20.
5. Sachs C, Sjoberg HE, Ericson K. Basal ganglion calcification on CT:relation to hypoparathyroidism. *Neurology* 1982;32:779-782. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.32.7.779>
6. Berberoğlu M. Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. *Pediatric Endokrinoloji*.

- Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara, 2003, 507-74.
7. Diaz R. Calcium disorders in children and adolescents. Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology, Informa Healthcare, New York, 2007, 475-96.
 8. Todorova-Koteva K, Wood K, Imam S, Jaume JC. Screening for parathyroid hormone resistance in patients with nonphenotypically evident pseudohypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2012; 1-21.
 9. Kaminski HJ, Ruff RL. Neurologic Complications of Endocrine Disease. In Riggs JE (eds). Neurologic Manifestations of Systemic Disease, Philadelphia, Saunders Company 1989, 495-6.
 10. Shane E, McClane KA, Olarte MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism and elevated muscle enzymes. *Neurology* 1980;30:192-195.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.30.2.192>
 11. Krause K, Scheunemann W, Schaub J. Hypocalcemic myopathy in idiopathic hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr* 1982;138:280-282.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF00441220>
 12. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:664-673.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000400012>
 13. Faissolle P, Wagner-Mahler K, Mas JC, Moreigne M, Khalfi A, Léonetti V, et al. A cause of intracerebral calcifications that should be known: pseudohypoparathyroidism Ib. *Arch Pediatr* 2008;15:1433-146.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.06.016>