

Konvülziyon ve Karpopedal Spazm ile Acil Servise Başvuran Tip 1 Otoimmün Poliglandüler Sendrom ve heliotropik Raş Birlikteliği

Müferret Ergüven¹, Ümit Akyüz², Şirin Güven³, Fuat Laloğlu¹, Olcay Bilgiç¹

1 Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

2 Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

3 Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi : Ağaoğlu My City A1/11 İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 632 18 18 **Cep:** 0 532 297 54 61 **e-mail:** sirin_guven@yahoo.com

ÖZET :

Adolesan dönemde hipokalsemik konvülziyon ile başvuran hastalarda nadir olmakla beraber Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) görülebilir. Otoimmün poliglandüler sendrom, birden fazla endokrin organın disfonksiyonu ile seyreden bir sendromdur. Üç tip OPS tanımlanmıştır.

Olgu: konvülziyon ve karpopedal spazm ile başvuran 15 yaşındaki kız çocuğunda hipokalsemi nedeni ile yapılan ileri tetkikler sonucunda Tip 1 OPS tanısı konuldu. Hastada bir-iki yıldır tekrarlayan mukokütanöz kandidiazis enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesi heliotropik raş dışında normal idi. Hastanın kan kalsiyum: 5.8 mg/dl, fosfor: 11.9 mg/dl, ALP: 350 UI/L, PTH: 5.57 pg/ml (N: 15-65 pg/ml), 25(OH)D3: 10,3 ng/ml (Normal: 19-57,6 ng/ml, antitiroglobulin antikorları: 75 IU/ml (N: <70 IU/ml) değerlerde bulundu. İlk 3 gün parenteral kalsiyum tedavisi ile hastanın konvülziyonları kontrol altına alındı. Tedaviye oral kalsiyum ve kalsitriol (aktif D3) ile devam edildi. Sonuç. Adolesan çocuklarda gelişen hipokalsemik konvülziyonlarda OPS nadir de olsa düşünülmelidir. Septom vermeyen otoantikor birlikteliyle seyreden endokrin tutulumlar araştırılmalıdır. Zaman içinde otoimmün hastalıkların gelişmesi nedeni ile düzenli ve dikkatli bir izlem gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: konvülziyon, otoimmün poliglandüler sendrom, heliotropik raş, hipokalsemi

SUMMARY :

A Case of Type 1 Autoimmune Polyglandular Syndrom admitted to emergency service with convulsion and carpopedal spasm

Autoimmune polyglandular syndrome is a group of disorders in which multiple endocrine glands secrete insufficient or excess amounts of hormones. Signs and symptoms depend on which glands are affected. Three types: type I, type II, also known as Schmidt syndrome and type III have been described. The 3 major components of PGA-I are chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, and autoimmune adrenal insufficiency. We present the case of a 15 year-old girl admitted to our emergency service with convulsion and carpopedal spasm. Physical examination except heliotropic rash was normal. Laboratory findings were: hypocalcemia-5.8 mg/dl, hyperphosphatemia-11.9 mg/dl, low serum PTH level-5.57 pg/ml (N: 15-65 pg/ml), low 25(OH)D3-10,3 ng/ml (Normal: 19-57,6 ng/ml), antithyroglobulin antibodies 75 IU/ml (N: <70 IU/ml). The diagnosis was sustained with motor focal epilepsy and idiopathic hypoparathyroidism and the child was treated with calcitriol and calcium salts. We applied parenteral calcium and then continued with oral calcium supplementation and vitamin D3.

Conclusions: In autoimmune polyglandular syndrome, the immune system mistakenly attacks the endocrine system and endocrinological disturbances might increase and the patient should be carefully and regularly followed.

Key words: convulsion, Autoimmune Polyglandular Syndrom, heliotropic rash, hypocalcemia, adenocarcinoma was the most common histologic type in our series in accordance with the literature. We observed that as Ca 125 increased, the peritoneal involvement had also increased.

GİRİŞ

Metabolik nedenler, çocukluk çağı konvülziyonlarının sık görülebilen

nedenlerindedir. Metabolik nedenler içerisinde hipokalsemik konvülziyonlar önemli bir yer

tutar. Hipokalsemik konvülziyon tanısı alan adolesanlarda Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS), nadir görülmesine rağmen düşünülmelidir. OPS'da, birden fazla endokrin organın disfonksiyonu görülmektedir. Neufeld ve arkadaşlarının sınıflamasında 3 tip OPS tanımlanmaktadır (1,2,3). Adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm ve 3 aydan uzun süren mukokütanöz kandidiazis Tip 1 OPS'un ana komponentlerini oluşturur. Bugüne kadar 140'ın üzerinde olgu bildirilmiştir (4,5,6,7). Günümüzde Tip1 OPS APECED (otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal displazi) olarak adlandırılmaktadır (10,12). Tip 2 OPS' da (Schmidt sendromu) adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı veya insüline bağımlı diabetes mellitus görülmektedir, Tip 3'te ise tiroid disfonksiyonuna diğer endokrinopatiler eşlik etmektedir (3,4,12). OPS'un etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Tip 1 genellikle süt çocuğu döneminde mukokütanöz kandidiazis ve hipoparatiroidi ile bulgu verir, daha büyük çocuklarda adrenal yetmezlik bu tabloya eklenir. Tip 1 her iki cinste eşit bulunurken, Tip 2 ve Tip 3 kızlarda daha sık görülmektedir. En sık Tip 3 görülür ve genellikle insüline bağımlı diabetes mellitus veya pernisiyöz anemi ile ortaya çıkar(11). OPS ile gelen olgularda endokrin (over disfonksiyonu, diabetes insipidus) ve diğer sistem bozuklukları (alopesi, kronik aktif hepatit, çöliak hastalığı, malabsorpsiyon) eşlik edebilir. Bu yazıda, nadir görülmesi nedeniyle Tip 1 otoimmün poliglandüler sendromlu bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Acil servisine konvülziyon ve karpopedal spazm ile başvuran 15 yaşındaki kız çocuğunda hipokalsemik konvülziyon tanısı konuldu. Bir kaç ay önce iki farklı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine konvülziyon ile başvurduğu ve hipokalsemi tanısı ile kalsiyum tedavisi uygulandığı öğrenildi. Bir-iki yıldır tekrarlayan mantar enfeksiyonu nedeni ile cildiye polikliniğinde takip edilen hastanın ellerinde uyuşma şikayeti de olduğu öğrenildi. Fizik muayenede: ağırlık 43 kg (25 persentil), boy 152 cm (50 persentil), kan basıncı 120/75 mm/Hg, genel durumu iyi, sistem bulguları

normal idi. Göz kapaklarının her ikisinde heliotropik raş mevcuttu. Üst ve alt ekstremitelerde kas gücü 4/4. Cinsel gelişim Tanner evre 4 ile uyumlu bulundu. Laboratuvar bulguları: Hemogram ve akut faz reaktanları normal sınırlarda olan hastanın kan kalsiyum:5.8 mg/dl, fosfor:11.9 mg/dl, ALP:350 UI/L, PTH:5.57 pg/ml(N:15-65 pg/ml), 25(OH)D3:10,3 ng/ml (Normal:19-57,6 ng/ml), antitiroglobulin antikorları: 75 IU/ml (N:<70 IU/ml) değerlerde bulundu. Kan üre, kreatin, ALT, AST, Na, K, Cl, kortizol, TSH, free T3, freeT4, ACTH, insulin, HbA1C, folik asid, B12 vitamin, immunglobulinler, C3, C4, endomisyum antikorları, anti mitokondrial antikorlar, anti-nükleer antikorlar, LKM-1 antikorları, anti sentromer, anti Jo-1, anti Scl-70 antikorları normal sınırlardaydı. EMG, EKG bulguları normalidi. Ayırıcı tanı fokal epilepsi ve idiopatik hipoparatiroidizm ile yapıldı. İlk 3 gün parenteral kalsiyum tedavisi ile hastanın konvülziyonları kontrol altına alındı. Tedavisine oral kalsiyum ve kalsitriol (aktif D3) ile devam edildi. Takibinde oral kalsiyum kesilerek, kalsiyumdan zengin diyet ve kalsitriol ile yaklaşık 2 yıldır izlemde olan hastanın kan kalsiyum değerleri normal sınırlarda seyretti.

TARTIŞMA

OPS Tip 1 nadir rastlanan otozomal resesif kalıtım gösteren bir sendromdur. İlk defa 1929 yılında hipoparatiroidizm ve kandidiazis arasındaki birliktelik tanımlanmıştır (1). 1946 yılında idiopatik adrenal yetersizlik ile birlikte bu iki hastalık arasındaki ilişki rapor edilmiştir (2). 1980 yılında Neufeld ve ark. tarafından otoimmün poliglandüler sendromun (OPS) klinik sınıflaması yapılmış ve 3 tip tanımlanmıştır (3, 4). Tip 1 OPS 25.000'de 1 görülmekte olup, hastalık prevalansı Finlilerde ve İran Yahudi'lerinde daha fazla olduğu bilinmektedir. İtalyada sadece birkaç vaka rapor edilmiştir (3, 4,8,10,11). 1997 yılında, 21q22.3 lokalizasyonunda bulunan otoimmün regülatör (AIRE) gendeki mutasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir(10,13). Tip 1 poliglandüler sendromda hipoparatiroidizm ana komponentlerden biridir. Olgumuzda OPS, hipoparatiroidiye bağlı olarak hipokalsemik konvülziyon ile ortaya çıkmaktadır. Öyküde, mukokütanöz kandidiazisin varlığı Tip 1 OPS

tanısını desteklemektedir. Mukokütanöz kandidiazis, OPS'un ana komponentlerinden biridir ve hastaların % 60'ında başlangıç semptomudur. Otoimmün tiroid hastalığı Tip 1 OPS'de % 8 oranında görülmektedir, olgumuzda antitiroglobulin antikorlarının tespit edilmesine rağmen, tiroid disfonksiyonu bulguları bulunmamaktadır. Antikor pozitifliği olsa bile, olguların sadece bir kısmı klinik bulgu vermektedir. Tüm OPS gruplarında diğer otoimmün hastalıklara da rastlanabilir (10,11). Hastamızda heliotropik raşın varlığı bir otoimmün hastalık olan dermatomyozit birlikteliğini düşündürdü. Ancak yapılan tetkikler ile desteklenmedi. Literatürde heliotropik raş ile OPS birlikteliği olgularına rastlamadık. Olgumuz bu özelliği ile de farklıdır. Adrenal yetmezlik hastalığının daha geç dönemlerinde görülmektedir. Ancak Yüksel ve arkadaşları erken yaşta ortaya çıkan bir olguyu bildirmektedir (6). Olgumuzda adrenal yetmezlik araştırıldı, ACTH ve kortizol düzeyleri normal değerlerde saptandı. Yine de adrenal yetmezliğin daha erken yaşlarda ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hastaların bu yönden dikkatle incelenmesi ve takip edilmesi gerekmektedir. Tip1 OPS'da malabsorbsiyon, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, alopesi gibi endokrin olmayan hastalıklar olabilmektedir. Olgumuzda bu yönde yapılan araştırmada, bu tanılardan herhangi birine rastlanmadı. Tip1 olgularda gonadal otoantikorların gelişmesi sonucunda gonadal yetmezlik eşlik etmektedir. Olgumuzda Tanner skorlaması yaş ile uyumlu olarak bulundu.

SONUÇ

Hipokalsemik konvülziyonla başvuran olgularda OPS tip 1 düşünülmelidir. Klinik bulgu vermeyen otoantikor birlikteliyle seyreden endokrin tutulumlar araştırılmalıdır. Daha geç yaşlarda otoimmün hastalıklar gelişebilir, bu nedenle OPS'lu olgular düzenli ve dikkatli izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Thorpe ES, Handley HE. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged 4 and half years. *Am J Dis Child.* 1929;38:328–338.

2. Leonard MF. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946; 6:493–495.

3. 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; 357–365.

4. Neufeld M, MacLaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine.* 1981;60:355–362.

5. Ersoy CO. Otoimmün poliglandüler sendromun bir komponenti olarak diabetes mellitus. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007,3(3):44-48.

6. Yuksel B, Gokay N. Tip1 poliglandüler sendrom olgu sunumu. *T Klin Pediatri* 2000, 9:106-108.

7. Gökalp D, Arıkan Ş, Bahçeci M, Tuzcu AK, Kaplan M. Hipokalsemi ile başvuran otoimmün poliglandüler sendrom Tip 1 olgusu. *Turkiye Klinikleri J Endocri* 2008, 3:26-28.

8. Bereket A, Lowenheim M, Blethen SL, Kane P, Wilson TA. Intestinal linfangectasia in a patient with autoimmune polyglandular disease type I and steatorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:933–935.

9. Betterle C, Caretto A, Zeviani M, Pedini B, Salviati G. Demonstration and characterization of anti-human mitochondria autoantibodies in idiopathic hypoparathyroidism and in other conditions. *Clin Exp Immunol.*1985; 62:353–360.

10. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. autoimmune polyglandular syndrome TYPE I. *J.Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1049-1055.

11. Brun JM. Juvenile autoimmune polyendocrinopathy. *Horm Res.* 1982; 16:308–316.

12. 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; 322:1829–1836.

13. 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