

Psödohipoparatiroidi ile ilişkili ciddi geç neonatal hipokalsemi: bir olgu sunumu

Pseudohypoparathyroidism associated with severe late-neonatal hypocalcemia: case report

Enver Şimşek(*), Ayten P.Uyan(**), Meltem Karabay(***), Kenan Kocabay(****)

Özet

Psödohipoparatiroidizm (PHP) terimi biyokimyasal olarak hipoparatiroidizm (hipokalsemi ve hiperfosfatemi), paratiroid hormonun (PTH) yüksek ve PTH'nun biyolojik etkilerine hedef organlarda yanıtızlık ile karakterize bir grup hastalığı tanımlar. Burada generalize konvulsiyon ile getirilen 7 günlük kız yeni doğanda, başvurduğu anda yapılan tetkiklerinde hipokalsemi (4,8 mg/dL), hiperfosfatemi (7,2 mg/dL), yüksek alkalin fosfataz (1142 IU/mL) ve yüksek PTH (intact) (118 pg/mL; normal: 10-65 pg/mL) bulguları olan psödohipoparatiroidi olgusu sunuldu. Hastanın hipokalsemisi sürekli kalsiyum infüzyonu ve 1 α - (OH) vitamin D (one-alpha) ile düzeltilebildi. Bildiğimiz kadarıyla, hastamız 1 α - (OH) vitamin D ve devamlı kalsiyum infüzyonu ile tedavi edilen literatürdeki ilk yeni doğan PHP olgusu özelliğini taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: psödohipoparatiroidi, yeni doğan, 1 α - (OH) vitamin D

Summary

The term pseudohypoparathyroidism (PHP) includes a group of disorders characterized by biochemical hypoparathyroidism (i.e., hypocalcemia and hyperphosphatemia), increased secretion of parathyroid hormone (PTH), and target tissue unresponsiveness to the biological actions of PTH. In this paper, we report a female case of pseudohypoparathyroidism associated with generalized convulsion at the age of 7 days who had hypocalcemia (4.8 mg/dL), hyperphosphatemia (7.2 mg/dL), hyperphosphatasia (1142 IU/mL), and high PTH level (118 pg/mL; normal 10-65 pg/mL) on admission. Her serum calcium was stabilised only after continuous calcium infusion (10% calcium gluconate) and 1 α - (OH) vitamin D (one alpha) therapy. To our knowledge, she is the first neonatal case in the literature of pseudohypoparathyroidism whose hypocalcemia was improved by continuous calcium infusion and 1 α - (OH) vitamin D therapy.

Key words: pseudohypoparathyroidism, newborn, 1 α - (OH) vitamin D

Giriş

Psödohipoparatiroidi (PHP) ilk olarak Fuller Albright ve ark.(1) tarafından tanımlanmıştır. PHP klinik olarak kısa boy, kısa ekstremiteler ve parmaklar, obezite gibi somatik özellikler yanında, biyokimyasal

olarak hipoparatiroidiyi (HP) taklit eden (hipokalsemi, hiperfosfatemi), paratiroid hormon (PTH) salgılanımının yüksekliği ile karakterizedir. Klasik PHP "Albright herediter osteodistrofi" (AHO) olarak da bilinir. Psödohipoparatiroidi kesin tanısı ve sınıflaması sentetik human paratiroid hormonu

(*) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Kliniği, Yard.Doç.

(**) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Kliniği, Doç.

(***) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Kliniği, Asistan

(****) Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Kliniği, Prof.

Yazışma adresi: Yard.Doç.Dr. Enver Şimşek, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce. Tel: 0380 541 41 07 - 0532 384 03 06 e-mail: esimsek@ibuduzce-tip.edu.tr

olan, PTH (1-34) infüzyonu ile yapılan uyarı testi-ne böbreklerin cAMP ve fosfatüri yanıtına bakılarak yapılır (2-4). Tip Ia klasik olarak tanımlanan PHP olup, AHO somatik özelliklerinin olması, PTH'ya böbrek cAMP, fosfatüri yanıtının olmaması ile karakterizedir. PTH dışında etkilerini cAMP üzerinden gösteren glukagon, tiroid stimulan hormon (TSH) ve gonadotropinlere de reseptör düzeyinde direnç olabilir (5). Psödohipoparatroidi tip Ib'de tip Ia'da olduğu gibi sentetik PTH'ya yanıt olarak böbrek cAMP ve fosfat atılımında artış yoktur. Tip Ib'nin tip Ia'dan ayırtedici özellikleri ise AHO somatik özelliklerinin olmaması, hiperparatroidide olduğu gibi, kemik yanıtının olması nedeniyle alkalen fosfatazın yüksek bulunmasıdır (6). Bu yazıda geç neonatal hipokalsemiye bağlı konvulsiyon geçirme yakınması ile getirilen ve kemik yanıtı olan, bir haftalık PHP olgusu sunuldu.

Olgu sunumu

Yedi günlük kız yeni doğan, iki gün devamlı kasılmalarının olması üzerine hastanemize getirildi. Kasılmalarının 30 saniye kadar sürdüğü, tüm vücudu içine alacak biçimde, her yarım saatte tekrarladığı, kasılmalarının dışında herhangi bir semptomunun olmadığı, aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı eşlerin birinci çocuğu olduğu, doğumunun normal olduğu, doğar doğmaz ağladığı ve anne sütü ile beslendiği, ek vitamin almadığı öğrenildi. Fizik muayenede; vücut sıcaklığı 37.5 °C, nabız dakikada 120, tansiyon arteriyel 70/45 mmHg, ağırlığı 3300 gr, boy 52 cm, genel durumu iyi, aktif, ışığa ve sese karşı reaksiyon veriyordu. Muayene sıra-

sında ekstremitelerinde kasılması dışında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Hastanın yatışında bakılan rutin biyokimyasal tetkikleri sonucu patolojik bulgu olarak kalsiyum; 4,8 mg/dL, fosfor;7.2 mg/dL, alkalen fosfataz; 1142 U/L (normal, 145-450 U/L) bulundu. Neonatal hipokalsemi etyolojisine yönelik anne ve çocuktan tetkikler istendi (Tablo I). Önce 6 saatte bir %10'luk kalsiyum glukonattan 2 ml/kg intravenöz aralıklı kalsiyum tedavisi verildi. Serum kalsiyum değeri bu tedavi şekli ile bir günde 6,5 mg/dl üzerine çıkmayınca, 100 mg/kg/gün elementer kalsiyum alacak şekilde %10'luk kalsiyum glukonat %5 dekstrozu ile 1/10 oranında dilüe edilerek intravenöz infüzyon tedavisine geçildi. Bu sırada etyolojiye yönelik spesifik tetkiklerin sonuçları da alındı (Tablo 1). Hastanın "psödohipoparatroidi" olabileceği düşünüldü. Tedaviye intravenöz 1 α -(OH) vitamin D (one-alpha, 1 μ g/mL) eklendi. "One-alpha" vitamin D 0,25 μ g/gün yükleme dozunda, daha sonraki günlerde 0,01 μ g/gün idame dozu ile tedaviye devam edildi. Tedavinin 3. gününde serum kalsiyumu 8,5 mg/dl olunca intravenöz infüzyon tedavisi kesilerek oral kalsiyum laktat (0.5 g/kg/gün, 4 dozda) tedavisine geçildi.

Altı saatlik açlık periyodunu takiben kan glikozu 55 mg/dL iken, 0.25 mg glukagon intramusküler yapıldı. Kan glikozu glukagon yapılmasını takiben 30 dk içerisinde 85 mg/dl'ye yükseldi. Hastada glukagona yanıt olduğu gösterildi. Tiroid fonksiyon testleri normal bulundu.

Hastanın kalsiyum değeri bir hafta süresince düşme eğilimi göstermeyince oral kalsiyum ve vitamin D analogu olarak süspansiyon kalsitriol [1,25

Tablo I. Hastanın ve annesinin "geç neonatal hipokalsemi" etyolojisine yönelik tetkik sonuçları

	Normal değerler	Hasta	Anne
Kalsiyum	(9,0-10,9 mg/dL) ¹ (8,4-10,2 mg/dL) ²	4,8	9,2
Fosfor	(3,8-6,5 mg/dL) ¹ (2,7-4,7 mg/dL) ²	7,2	4,5
Alkalen fosfataz	(145-450 U/L) ¹ (50-130 U/L) ²	1142	112
Magnezyum	(1,2-2,6 mg/dL) ¹ (1,5-2,5 mg/dL) ²	1,2	1,9
PTH (intact)	(10-65 pg/mL) ^{1,2}	114	32
25-OH vitamin D	(1,9-33,4 ng/mL) ¹ (8-40 ng/mL) ²	18	29
1,25-(OH) ₂ vitamin D	(25-45 pg/mL) ¹ (15-60 pg/mL) ²	2	32
Serum kreatinini	(0,3-1,0 mg/dL) ¹ (0,6-1.2 mg/dL) ²	0.4	0,9

¹, hastanın yaş grubuna göre normal değerler
², erişkin normal değerleri

(OH)₂ D₃] 10 ng/kg/gün, iki dozda alacak şekilde tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. İki haftada bir yapılan kontrollerinde kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz normal sınırlar içerisinde bulundu. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı < 0.20 olarak seyretti. Hastanın üç aylık olduğu dönemde kalsitriol preparatı ilaç temin edilemediği için 10 gün kullanılmadığı, tekrar konvulsiyon geçirdiği ve gittikleri hastanede kalsiyumunun düşük bulunduğu, parenteral kalsiyum tedavisi aldığı öğrenildi. Kontrol magnezyum değeri 2.2 mg/dl bulundu. Kalsitriol tedavisini düzenli alırken konvulsiyonu tekrarlamadı. Halen 7 aylık olup, kalsiyum değerleri normal sınırlar içerisinde seyretmektedir.

Tartışma

Yeni doğan dönemi çocukluk yaş grubu içerisinde konvulsiyonların sık görüldüğü dönemdir. Neonatal konvulsiyonların en sık nedeni ilk 24-48 saat içerisinde hipoksik-iskemik ensefalopati, hipoglisemi olup, takip eden günlerde hipokalsemi, hipomagnezemi, santral sinir sistemi enfeksiyonları, toksinler, ilaç kesilmesi sendromu ve metabolik hastalıklara sekonder olabilir. Hastamızda konvulsiyon nedeni olarak hipokalsemi saptandı. Serviste izleminde ekstremitelerinde belirgin olan tetanisi vardı. Neonatal hipokalseminin kardinal bulgusu nöromusküler eksitabilitede artıştır (7). Generalize veya fokal konvulsiyonlar, ön kol ve ellerinde titreme, iritabilite ve ekstremitelerde kasılmalar yeni doğanlarda hipokalseminin başlıca klinik bulgularıdır. Yeni doğanlarda 5 ile 10. günler arasında görülen hipokalsemiye "geç neonatal hipokalsemi" denir. Geç neonatal hipokalsemi matür yeni doğanlarda prematürelere göre daha sık görülür ve genellikle doğum travması veya asfiksi ile ilişkili değildir. Neonatal dönemde hiperfosfatemi ile birlikte görülen hipokalsemi nedeni olarak yeni doğanın böbrek matüritesindeki gecikme, diyetdeki fosfat yükü veya dolaşımda geçici PTH düşüklüğü düşünülebilir. Hastamızın inek sütü almıyor olması, alkalin fosfataz ve PTH'nın yüksek oluşu yukarıda sayılan nedenleri ekarte etmek için yeterli bulgulardır. Anne de kalsiyum metabolizması ile ilgili bir patoloji saptanmaması (Tablo 1) maternal nedenleri ekarte ettirmektedir. Hastanın ilk bakılan magnezyumunun normalin alt sınırında olması karşısında PTH fonk-

siyonlarına direnç olabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan 3 aylıkken kalsitriol tedavisinin kesintiye uğradığı dönemde magnezyumun normal olması (2,2 mg/dL), hipokalseminin tekrarlaması, hastada hipomagnezeminin ekarte edilmesini sağlamıştır. Ciddi hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH'nın yüksek bulunması karşısında düşünülebilecek iki olasılık; kronik böbrek yetersizliği ve PHP'dir. Hastanın serum kreatinininin normal olması nedeniyle PHP tanısı ön plana çıktı. Psödohipoparatiroidi kesin tip ayrımı için hastanın sentetik insan PTH (1-34)'na verdiği idrarda fosfat ve cAMP atılımı yanıtının değerlendirilmesi ile yapılabilir. İnsan PTH (1-34) temin edemediğimizden bu testi yapamadık. Olgumuzda klinik olarak AHO bulgularının olmaması, alkalin fosfatazının yüksek olması nedeniyle PHP tip la olamayacağını düşünmekteyiz. Psödohipoparatiroidi tip Ib olgularında AHO'nin karakteristik özellikleri ve diğer hormonlara (TSH, glukagon gibi) yanıtı yoktur (5). Psödohipoparatiroidi tip Ib'de kalsiyum ve fosfor değerleri klasik hipoparatiroidi ile benzerlik gösterirken, alkalin fosfataz ise hiperparatiroidide görüldüğü gibi yüksek bulunmaktadır (9,10). Hastada PTH'ya kemik yanıtının olduğunun delili olarak alkalin fosfataz yüksekliği, tanının PHP tip Ib olabileceğini göstermektedir. Psödohipoparatiroidi tedavisi hipoparatiroidi tedavisine benzer şekilde kalsiyum ve vitamin D analogları (kalsitriol veya ergokalsiferol) ile yapılmaktadır (11). Tetani var ise %10'luk kalsiyum glukonattan 1-2 ml/kg intravenöz yavaş infüzyon şeklinde verilmektedir. Ek olarak 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) başlanması önerilmektedir. Sunulan olguda aralıklı %10'luk kalsiyum glukonat infüzyonları ile semptomatik hipokalseminin 24 saatte normal değerlere getirilemediği için sürekli infüzyon tedavisine geçildi. Vitamin D analogu olarak 1 α -(OH) vitamin D tedaviye ilave edildi. Kalsiyum ve fosfor değerleri oral kalsiyum laktat ve 1 α -OH vitamin D ile normal sınırlarda iken, alkalin fosfataz ise 650 U/L'ye kadar düştü. Oral süspansiyon kalsitriol (Rocaltrol, 1 μ g/mL, Roche Pharmaceuticals) temin edilip 0.01 mg/gün iki dozda alacak şekilde tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. Ciddi hipokalsemi ile seyreden, neonatal dönemde psödohipoparatiroidi tanısı alan olgunun 1 α -(OH) vitamin D (One-alpha) tedavisine yanıtı ve

psödohipoparatiroidinin yenidoğan döneminden itibaren tedaviye dirençli hipokalsemilerde ayırıcı tanıda yer alması vurgulanmak istendi.

Kaynaklar

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH. Pseudohypoparathyroidism: an example of "Seabirght-Bantam syndrome." *Endocrinology* 1942; 30: 922-32.
2. Kruse K, Kracht U. A simplified diagnostic test in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism type I with synthetic 1-38 fragment of human parathyroid hormone. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 373-77.
3. Malette LE. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 fragment for diagnostic testing. *Ann Intern Med* 1988; 109: 800-4.
4. Drezner MK, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 1973; 280: 1056-60.
5. Levine MA, Downs RW Jr, Moses AM, et al. Resistance multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983; 74: 545-56.
6. Kidd GS, Schaaf M, Adler RA, Lassman MN, Wray HL. Skeletal responsiveness in pseudohypoparathyroidism. A spectrum of clinical disease. *Am J Med* 1980; 68: 772-81.
7. Hillman LS, Haddad JG. Hypocalcemia and other abnormalities of mineral homeostasis during the neonatal period. In: Health DA, Marx SJ, eds. *Calcium disorders: clinical endocrinology*. London, Butterworths International Medical Reviews, 1982: 248-76.
8. Carpenter TO. Neonatal hypocalcemia. In: An official publication of The American Society for Bone and Mineral Research. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 235-8.
9. Dabbagh S, Chesney RW, Langer LO, DeLuca HF, Gilbert EF, DeWeerd JH Jr. Renal-nonresponsive, bone-responsive pseudohypoparathyroidism. A case with normal vitamin D metabolite levels and clinical features of rickets. *Am J Dis Child* 1984; 138:1030-3.
10. Tollin SR, Perlmutter S, Aloia JF. Serial changes in bone mineral density and bone turnover after correction of secondary hyperparathyroidism in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1412-6.
11. Neal JM. *Basic Endocrinology; an Interactive Approach*. London: Blackwell Science, 2000: 172-87.