

Tiroid ve paratiroid hastalıklarında nöromuskuler sistem bulguları

Neuromuscular system findings in thyroid and parathyroid disease

Güzide Gonca Örük, Mitat Bahçeci

Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Özet

Tiroid ve paratiroid hastalıkları toplumda çok yaygın olarak gözlenmektedir. Laboratuvar tetkiklerinin gelişmesi ve giderek daha da yaygın kullanımı ile ilişkili olarak tiroid ve paratiroid hastalıkları daha kolay tanı almaktadır. Tiroid ve paratiroid hormonu nöromuskuler sistem üzerinde çeşitli etkiler sergiler. Tiroid ve paratiroid hastalıkları sık rastlanan santral ve periferik sinir sistemi, kas-iskelet sistemi ve mental fonksiyonları etkileyen reverzibl nörolojik bulgular ile karşımıza gelmektedir. Hipertiroidi varlığında muskuler ve nörolojik belirtiler hastalığın başvuru yakınmalarından biri olabilir. Nöromuskuler semptomların sıklığı veya ağırlığı oldukça değişkendir ve genellikle hipertiroidinin derecesi ile ilişkilidir. Tirotoksikozlu bir hasta miyopati, spastisite ve çeşitli psikiyatrik belirtiler ile başvurabilir. Tam tersine tiroid hormon yetersizliği durumunda da aynı şekilde kas güçsüzlüğü, kaslarda sertleşme, kramplar, çabuk yorulma yaygın olarak hareket bozuklukları gözlenebilir. Hiperparatiroidiye sekonder gelişen kronik hiperkalsemi durumunda psikiyatrik ve kognitif semptomlara ek olarak reverzibl bir miyopati eşlik edebilir. Kalsiyum yetersizliği ise nöromuskuler irritabilite, parestezi ve tetaniye yol açabilir. Tiroid ve paratiroid ile ilgili endokrinolojik hastalıklar nöromuskuler sistem belirtileri nedeni ile yanlışlıkla nöroloji, psikiyatri, fizik tedavi veya ortopedi kliniklerine başvurabilmekte, eğer uygun tanı konamazsa tedavide gecikme ortaya çıkmakta ve hastalar yanlış tedaviler alabilmektedir. Bu derlemenin amacı tiroid ve paratiroid hastalıklarında en sık rastlanan nörolojik ve muskuler sistem bulgularının özetlenmesi ve bu bulguların varlığında tiroid ve paratiroid hastalıklarının ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekliliğidir.

Pam Tıp Derg 2013;6(2):108-117

Anahtar sözcükler: Tiroid, Paratiroid, Kemik, Nöromuskuler bulgular

Abstract

Thyroid and parathyroid disease is widely observed in the population, and they are diagnosed more easily related with the developing of the laboratory methods and their widespread usage. Thyroid and parathyroid hormone exert various effects on neuromuscular system. Common thyroid and parathyroid disorders present with reversible neurologic signs and symptoms affecting the central and peripheral nervous system, musculature, and mental function. In the presence of hyperthyroidism, muscular and neurological symptoms may be the presenting clinical complaints of the disease. The frequency and severity of neuromuscular complications vary considerably and are probably related to the degree of hyperthyroidism. Patients with thyrotoxicosis may have myopathy, spasticity and multiple psychiatric symptoms. On the contrary, a deficiency of thyroid hormone also causes muscle weakness and may be accompanied by reversible muscle hypertrophy, contractures, fatigue or movement disorders. The chronic hypercalcemia that develops secondary to hyperparathyroidism produces many psychiatric and cognitive symptoms, as well as a reversible myopathy. Calcium deficiency leads to neuromuscular irritability, paresthesias, and tetany. The patients who have symptoms regarding thyroid and parathyroid disease frequently attend to neurology, psychiatry, physical rehabilitation and orthopedics outpatient clinics mistakenly because of neuromuscular system findings, and if the patients are not evaluated and diagnosed appropriately, treatment is delayed or the patients can receive improper treatment. The purpose of this review is to summarize the most common neurological and muscular system findings in thyroid and parathyroid disease and in the presence of these findings, thyroid and parathyroid disease should be kept in mind for differential diagnosis.

Pam Med J 2013;6(2):108-117

Key words: Neuromuscular system findings, thyroid-parathyroid

Güzide Gonca Örük

Yazışma Adresi: *Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir*

e-mail: goncaoruk@gmail.com

Gönderilme tarihi: 10.12.2012

Kabul tarihi: 25.04.2013

Hipertiroidi

Kaslarla ilgili semptomlar hafif bir kas güçsüzlüğünden derin bir kas zayıflığı ve atrofiye kadar değişen derecelerde mevcut olabilir. Kas güçsüzlüğü fizik muayenede uygulanan bazı testler için temel oluşturmaktadır. Eğer sandalyede oturan bir tirotoksik hastadan bir bacağını düz ve horizontal pozisyonda tutması istenirse 25-30 saniye süre bunu yapabilir. normal insanlar bu pozisyonu 60-120 saniye süre ile devam ettirebilir. Topuk üzerinde durma ve basamak çıkma gibi hareketler ile normalde belirgin olmayan kas güçsüzlüğü daha belirgin hale gelebilir. Kas katılımının daha ağır olduğu hallerde kas atrofisi de tabloya eşlik eder. Temporal ve interosseöz kaslar en çok etkilenir, az vakada tüm iskelet kasları etkilenmiş olabilir, bazen tablo çok ilerleyip progresif muskuler atrofiyi taklit edebilir ya da polimiyozit ile karıştırılabilir. Genellikle mevcut olan persistan ince tremor bozulmuş olan nörolojik fonksiyonlara bağlıdır. Fasikülasyonlara çok sık rastlanmaz. Sıklıkla ellerde, bazen ayaklar, çene, dudaklar ve dilde de gözlenir. Kas gevşemesi artmış, refleks zamanı kısalmıştır. Elektromiyogram bir çok vakada normaldir.

Hipertiroidi nedenlerinden biri olan tirotoksik periyodik paralizi ender ancak korkutucu bir acil durumdur. Daha çok erkeklerde saptanır, tedavi edilmemiş hipertiroidi semptomları ile birlikte hastalar gece ya da sabah flask paralizi ile uyanır. Tipik olarak öyküde yoğun ekzersiz, ve/veya yüksek karbohidrat içeren bir öğün alımı mevcuttur. Paralizi alt ekstremitelerden başlayarak yukarı doğru ilerler, üst ekstremiteler de tabloya eklenir. Yüz ve solunum kasları genellikle korunmuştur. Proksimal kaslar distal kaslara göre daha çok etkilenir. Barsak ve mesane gibi duysal fonksiyonlar bozulmamıştır. Derin tendon refleksleri baskılanmış veya yoktur. Birlikte olabilen hipokalemiye bağlı olarak tablo kardiyak artımı ile komplike olabilir [1].

Kemiklerin röntgen ile incelenmesinde sıklıkla dekalsifikasyon belirtileri gözlenir. Mikrodansitometri ile tüm yaşarda ve her iki cinsiyette de bu durum mevcuttur. Tiroid hormon düzeylerinde hafif artışlarda dahi hastaların kemik kaybettiği gösterilmiştir. Özellikle hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal bayanlarda bu durum daha belirgindir. Uzun yıllardır tirotoksikoz öyküsü olan bireylerde ağır

ve prematür osteoporoz tablosuna rastlanabilir. Kronik olarak tirotoksik postmenapozal bayanlarda en sık karşılaşılan tablo ise vertebra çökme kırıklarıdır ancak laboratuvar tetkiklerinin daha yaygın kullanımı, erken tanı ve tedavi ile fraktürler artık çok sık gözlenmemektedir. Tedaviden sonra iskelet kitlesi artar, ancak genç hastalarda dansite düzelerken yaşlı bireylerde düzelmez [2]. Yapılan çalışmalar da daha çok kadınlarda tiroid hormonlarının kemik dansitesi üzerindeki etkilerini araştırılmış, fakat erkeklerde de hafif zararlı etkileri olabileceği gösterilmiştir [3]. Hipertiroidinin kemik frajilitesine yol açtığını ispatlayan 289 çalışmayı içeren bir metaanalizde, tedavi edilmemiş hastalarda fraktür riskinin arttığı, hipertiroid hastalarda kemik dansitesinin azaldığı ve tedaviden sonra normale döndüğü gösterilmiştir [4].

Omuz ekleminde periartrit (subakromiyal bursit) bazı durumlarda tirotoksikoz seyrinde gözlenebilir. Lineer kemik büyümesi çocuklarda hızlanmıştır. Epifiz kapanma zamanı hızlanmış ve kemik yaşı kronolojik yaştan ileri olabilir. Kemik kalsiyum ve kollajen döngüsü hızlanmıştır. Tirotoksik hastalarda histolojik olarak artmış osteoklastik aktivite, fibrozis ile birlikte osteitis fibrozayı anımsatan bir görünüm mevcuttur, osteoblast sayısı da artmıştır. Tetrasiklin ile yapılan histomorfometrik çalışmalar hem spontan hipertiroidi de hem de aşırı dozda tiroid hormonu ile tedavi edilen kadınlarda hızlanmış kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu göstermiştir [5]. Kemik biyopsi örneklerinde osteoporozun ince trabekülleri gözlenir. Serum kalsiyum düzeyi genellikle normal olmakla birlikte, bazen yükselip bulantı kusmaya yol açabilir, ender olarak renal hasar oluşturabilir.

Serum osteokalsin düzeyi hormon düzeyleri ile paralel olarak artmıştır. Alkalen fosfataz (AF) düzeyi yükselmiş olabilir, kemik ve karaciğer izoenzimleri eşit dağılım gösterir. Kalsiyum ve AF düzeylerindeki değişiklikler serum T3 düzeyleri ile korele seyreder. Tedaviden sonra AF düzeyleri artmaya eğilimlidir, iskelet onarımına bağlı olarak, kemik izoenzimleri baskın hale geçer [6]. Fekal ve üriner kalsiyum atılımı anlamlı ölçüde artmıştır, ancak renal taş oluşumu ender olarak gözlenir. Bu durum aynı zamanda kalsiyumu stabilize eden kolloid artışının da artmış olmasından kaynaklanmaktadır. Üriner hidroksiprolin ve dipiridinolin çapraz bağları da artmıştır, tedavi

ile birlikte normal sınırlar içerisine döner [5]. Serum karboksi-terminal-1-telopeptid ve serum osteokalsin düzeyleri ve üriner osteokalsin atılımı aynı şekilde artmıştır, tedavi ile normale döner [7]. Serum fosfor düzeyi normal sınırlar içerisinde veya baskılanmıştır. Renal fosfor rezorpsiyonu normal veya yükselmiştir. Bazı gözlemler hiperparatiroidi varlığını akla getirirse de, değişiklikler tiroid hormonunun direk metabolik etkilerini yansıtmaktadır ve paratiroid bezleri histolojik olarak normaldir. Hatta PTH düzeyleri yükselmiş kalsiyum düzeylerine yanıt olarak hipertiroide baskılı olmaya eğilimlidir. 1,25-dihidroksi vitamin D3 düzeyleri normalin %40 altındadır [8]. Hipoparatiroidiye özgü olan fraksiyonel tübüler rezorpsiyondaki artış, azalmış PTH düzeylerine bağlı olarak aynı şekilde tirotoksikozda da gözlenir.

Hiperkalsemi tiroid hormonunun kemik metabolizması üzerindeki direk etkisine bağlı gibi gözükmektedir ve barsaktan kalsiyum emilimi genellikle azalmıştır. Kemikte hem katabolizma hem de anabolizma hızlanmıştır. Negatif kalsiyum dengesi bazen kalsiyum uygulaması ile düzelebilir. Bazı hastalarda propranolol tedavisi ile hiperkalsemi normale dönebilir. Tirotoksikozun yol açtığı osteopenide pamidronat ve kalsitonin uygulaması ile kemik döngüsü azaltılabilir [9].

Anksiyete, ajitasyon, huzursuzluk, disfori, uykusuzluk, depresyon ve psikoz hipertiroidi ile birlikte gözlenen davranış problemleridir. Hipertiroidili hastalar yanlılıkla psikiyatri polikliniklerinde bipolar bozukluk ve anksiyete bozukluğu tanılarını alabilmektedirler. Hipertiroidili bir hasta grubunda yapılmış bir prospektif çalışmada %14 hastada his kaybı ve parestezi, %19 hastada ayak bileği refleksinde baskılanma ile birlikte distal duyu bozukluğu gösterilmiştir. Tedavi ile duysal bozukluklar yedi ay içerisinde gerilemiştir [10]. Hipertiroidinin ender gözlenen bir belirtisi de koredir, bazen başvuru semptomu olabilir, tipik olarak 40 yaşından önce ortaya çıkar, beta blokerlere iyi yanıt verir, ötiroidizme ulaşıldığında kendiliğinden düzelir [11]. Fokal ya da jeneralize nöbetler ender olmakla birlikte tirotoksikozda ait hastaneye başvuru nedenlerinden biri olabilir. Bir seride tirotoksikoz tanısı ile hastaneye yapılan başvuruların % 9'da nöbet saptanmıştır [12].

Hipotiroidi

Primer hipotiroidinin en sık rastlanan nedeni otoimmünitedir (Hashimoto tiroiditi). Kadınlarda yılda 3.6/1000 kişi, erkeklerde 0.8/1000 kişi gözlenir. Diğer nedenler arasında santral hipotiroidi (pitüiter adenom, Sheehan Sendromu), postpartum tiroidit, ilaçlara bağlı (lityum), iyot yersizliği yer alır. Miyalji, kas güçsüzlüğü, kaslarda sertleşme, kramplar, çabuk yorulma yaygın olarak gözlenmektedir [13]. Hipotiroidili hastalarda oluşan bir prospektif kohort çalışmasında %79 hastada kas disfonksiyonunu düşündüren kas yakınmaları gözlenmiştir, proksimal miyopati en sık rastlanan bulgulardan biridir ve manuel yoldan yapılan kas gücü testinde bir ya da daha fazla kas grubunda zayıflık %38 hastada gözlenmiştir. Nörofizyolojik testlerde %33 hastada miyopatik değişiklikler saptanmış, serum kreatinin kinaz (CK) %37 hastada yüksek olarak bulunmuş, ancak güçsüzlük ve CK, TSH, T3, T4 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir [14]. Hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanılan statinler hipotiroidiye bezer şekilde kas semptomlarına yol açar, aynı zamanda CK düzeylerini yükseltebilirler. Hipotiroidi hem CK yüksekliği hem de hiperkolesterolemi ile birlikte seyretmesi nedeni ile, hiperkolesterolemik hastalarda statin başlamadan önce tiroid fonksiyon testleri ve CK düzeylerinin bakılmasında yarar vardır.

Hipotiroidi semptomları soğuğa maruz kalmakla daha da artar. Cerrahi ya da 131 radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ani bir şekilde hipotiroidinin başlaması ile aynı şekilde semptomlar belirginleşir. Mitokondrial oksidatif metabolizmanın bozulması bu yakınmalar için bir biyokimyasal substrat oluşturur. İstirahat eden kasta inorganik fosfat/ATP oranının artması ve işlev gören hipotiroid kasta fosfokreatinin düzeyinde önemli bir azalma olması kontrollere göre intrasellüler pH'da daha fazla düşmeye yol açacaktır [15]. Miksödemde gözlenen elektromiyogram normal olabilir ya da miyotoni ve diğer kas hastalıklarında gözlenen değişikliklerden farklı bulgular sergileyebilir. Polifazik aksiyon potansiyelleri, hiperirritabilite, tekrarlayan deşarj, düşük voltaj, kısa süreli motor ünite potansiyelleri tarif edilmiştir. Jeneralize muskuler hipertrofi, kolay yorulma, hareketlerde yavaşlama bazı kreten, miksödemli çocuklarda (Kocher-Debré-Sémélaigne sendromu) ve

erişkinlerde (Hoffmann sendromu) gözlenir. Bu hastalarda miyotoninin klasik elektromiyografik bulguları gözlenmez.

Hipotiroidide gözlenen miyopati bazı hastalarda kaslarda hipertrofi gelişmiş olmasına rağmen güçsüzlük ile birlikte dir. Artmış kas volümü ile birlikte kronik hipotiroid miyopati ender olarak tuzak sendromlarına yol açar [16]. Kas kontraktilesindeki intrensek değişikliklere bağlı olarak refleks kontraksiyon ve relaksasyon zamanı uzamıştır. Sinir ileti zamanı da aynı şekilde uzamıştır. Refleks relaksasyon zamanı gecikmiştir ve hastalığa özgüdür. Kas gevşemesinde hız kısıtlayıcı basamak sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum reuptake'dir. İskelet kasında bu işlem kalsiyum ATPaz içeriğine bağlıdır. Kalsiyum ATPaz aktivitesindeki azalma hipotiroidinin en sık rastlanan klinik belirtilerinden biri olan derin tendon reflekslerindeki gecikmeyi açıklar .

Lif tiplerinin hızlıdan yavaş doğru olan değişikliği aynı zamanda gecikmiş kontraksiyon ve gevşemeye katkıda bulunur. Miyozin ağır zincir gen formlarındaki değişiklikler kas tarafından enerji kullanımında değişikliklere yol açabilir . Bozulmuş glikojenoliz de tabloya katkıda bulunabilir. Hipotiroidinin aynı zamanda rabdomiyoliz için eşiği düşürdüğü gösterilmiştir [17].

Hipotiroidili hastalar; artralji, eklemlerde katılık, efüzyon, karpal tunel sendromu gibi romatolojik bir hastalığı düşündüren bulgular ile de karşımıza çıkabilir [18]. Bunun yanı sıra semptomlar aynı zamanda polimiyalji romatika, veya primer miyozit gibi hastalıkları da düşündürülebilir. Hipotiroidi semptomlarının romatoid artrit veya osteoartrit ile benzerliği ağır hipotiroidinin parestезisi ile birleştiğinde, bu semptomlar ile başvuran hastalarda otomatik olarak hipotiroidiyi akla getirmelidir. Karpal tünel sendromlu (KTS) hastaların %5-10'da primer hipotiroidi neden olabilir. Higroskopik glikozaminoglikanların interstisyel aralığa toplanması ile median sinirin sıkışması sonucu karpal tünel sendromu ortaya çıkar. Elektrodagnostik çalışmalar KTS tanısında altın standarttır. Bilateral KTS hipotiroidide bildirilmiştir. Altta yatan hipotiroidinin tedavisinin KTS seyrini düzelttiği bir çok çalışmada gösterilmiştir [19]. Düzeltilmeyen vakalarda medikal (kortikosteroid enjeksiyonu) ya da

cerrahi tedavi seçenekleri de mevcuttur.

Kalsiyum, fosfat, ve kemik dansitesi genellikle hipotiroidide normaldir, ancak kemik döngüsünün azaldığına ve PTH'nun etkilerine karşı bir rezistans olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle PTH yükselir [20]. Bu durum tahminen 1,25 (OH)₂ Vitamin D3 düzeylerinde yükselmenin nedenidir [21]. 25-OH-Vitamin D3 düzeyleri normaldir. PTH ve Vitamin D düzeylerinde artış kalsiyum emilimini artıracaktır. Glomerüler filtrasyon oranında ve kemik döngüsündeki azalma üriner kalsiyum ve hidroksiprolin düzeylerini azaltacak ve normalin altında alkalin fosfataz (AF), osteokalsin, ve IGF-1 düzeylerine yol açacaktır. AF kemik büyümesine bağlı olarak çocuklarda normalde yüksektir, bu nedenle çocukda AF azalmış olması özellikle anlamlıdır. Çocuklarda gecikmiş lineer büyüme, kısa boy hipotiroidinin iyi bilinen bulgularıdır. Ayrıca epifizeal disgenезi, kalsifikasyon bölgelerinin infant ve çocuklarda gecikmiş olarak ortaya çıkması hipotirodi için karakteristiktir.

Periferik nöropati hipotiroidide sık rastlanan bir durumdur ve tipik olarak eldiven-çorap tarzında his kaybıparestezi ve ağırlı dizestezi şeklinde ortaya çıkar. Bir seride %64 hasta çoklukla parestezi olmak üzere nöropatik semptomlardan yakınır iken, %33 hastada nöropati ile uyumlu bulgular saptanmış, en çok da derin tendon reflekslerinde kayıp gözlenmiş, nörofizyolojik testlerde ise %72 hastada polinöropati bulguları belirlenmiştir [22]. Daha yakın zamanda yapılmış nörolojik olarak asemptomatik hipotiroid hastaların %52' de temel olarak motor demiyelinizan bir model saptanmıştır. Bu sonuçlar motor nöropatinin olabileceğini, ancak durumun daha ender bildirildiğini ve daha az semptomatik olduğunu düşündürmektedir [23]. Klinik hipotiroidinin ayrıca depresyon ve kognitif bozukluk ile birlikte seyrettiği bilinmektedir, ancak sublinik hipotiroidide durum tartışmalıdır. Ampirik olarak başlanan levotiroksin tedavisi özellikle TSH>10 mu/l ve pozitif tiroid antikörleri olan sublinik hipotiroidili ve depresyonlu hastalarda antidepresan gereksinimini ortadan kaldırabilir [24].

Primer hiperparatiroidi (PHPT)

Hücre dışı kalsiyum ve fosfat kartilaj kemiğin mineralizasyonu için temel maddedir.

Kemik mineralizasyonunun sürdürülmesi ve yeterli doruk kemik kitlesinin kazanılabilmesi için, hücre dışı kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal sınırlarda olması gerekir. Serum kalsiyumunu düzenlemeden sorumlu ana organ paratiroid bezidir. Paratiroid hormon (PTH) hem kemik yapımını, hem de yıkımını artırmaktadır.

PHPT'li hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Birçoğu kadın ve postmenapozal dönemdedir. Bu hastalarda kalsiyum düzeyleri normal olabileceği gibi, genellikle hiperkalsemi mevcuttur, kalsiyum normalin 1 mg/dl üzerinde saptanır ve parathormon (PTH) düzeyleri yükselmekle birlikte sıklıkla immunoradyometrik veya immunokemiluminometrik yöntem ile normalin iki katını aşmaz. Serum fosfor düzeyi normalin alt sınırında, üriner kalsiyum atılımı normalin üst sınırındadır [25]. Hastalarda sıklıkla nöromuskuler hastalık belirtisine veya spesifik bir yakınmaya rastlanmaz. Klinik hiperparatiroidi tablosuna (osteitis fibrosa cystica, kafatasında tuz- karabiber görünümü, subperiostal kemik rezorbsiyonu, osteoklastom-brown tümör, kemik kistleri) artık sıklıkla rastlanmamaktadır. PHPT'de klasik kemik bulgusu olan osteitis fibrosa cystica'yı göstermede en duyarlı ve özgün radyolojik bulgu kortikal kemikteki subperiostal rezorbsiyondur. En iyi yüksek rezolüsyonlu falanks filmlerinde gösterilir. Kafa graflerinde devam eden süreç ise tuz ve biber görünümü olarak adlandırılır. Kemik kistleri ve brown tümör osteolitik lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Dental graflerde ise diş lamina durasında kayıp mevcuttur [26].

PHPT'de spesifik radyolojik belirtilerin sıklığı Cope serisinde bildirilen %23'lük orandan Silverberg ve ark.nın bildirdiği % 2'lik oranlara azalmıştır [27]. Hatta aşikar bir kemik hastalığı artık o kadar enderdir ki, klasik X- ray görüntüleme yöntemlerine artık başvurulmamak tadır.

Ancak asemptomatik hastalarda iskeletin hiçbir şekilde etkilenmemiş olduğu iddia edilemez. Artık elimizde mevcut bulunan duyarlı teknikler ile iskelet sistemini takip edebilmekteyiz.

Kemik dansitometresi (BMD)'nin osteoporozda temel tanı aracı olarak kullanıma girmesi primer hiperparatiroidi klinik profilinin semptomatik bir hastalıktan asemptomatik bir

hastalığa dönüştüğü faza denk gelmiştir. Aşikar radyolojik belirtilerin yokluğuna rağmen, BMD ölçümleri ile PHPT'de iskelet katılıma ait tipik belirtiler gösterilebilir. PTH'nun kortikal kemik bölgesinde katabolik olduğu bilinmektedir. PHPT'de özellikle distal 1/3 radius bölgesinin en çok etkilendiği düşünülerek bu bölge ölçümlerinin alınması önerilmektedir. Çeşitli çalışmalarda distal radius 1/3 kısmında kemik dansitesinin azaldığı gösterilmiştir. PHPT'de kemik kortikal kompartmanın azalmış olduğuna dair gözlemler daha yeni yüksek rezolüsyonlu periferel kompüterize tomografi gibi non- invaziv yöntemler ile de gösterilmiştir [28].

PTH'nun bir diğer fizyolojik özelliği ise lomber omurga gibi süngerimsi kemik bölgelerinde anabolik olmasıdır. Lomber omurga bölgesinde kemik mineral dansitesi yaş ile uyumlu ortalama değerlerin %5 sınırlar içerisinde minimal olarak azalmıştır. Kalça bölgesi kortikal ve süngerimsi kemiği eşit oranda içerir, kemik dansitesi de kortikal ve süngerimsi kemik bölgeleri arasında orta derecede bir dansite sergilemektedir. Bulgular PTH'nun sadece kortikal kemikte katabolik olduğunu göstermekle kalmayıp, belirli durumlarda süngerimsi kemik için anabolik olabileceğini desteklemektedir. Postmenapozal kadınlarda da aynı model gözlenmektedir [29]. Primer hiperparatiroidili postmenapozal kadınlarda postmenapozal östrojen eksikliği ile tipik olarak ortaya çıkan süngerimsi kemikteki kayıp geriye dönmektedir. Gözlemler PHPT'nin postmenapozal kadınları östrojen yetersizliğine bağlı kemik kaybından koruyabileceğini göstermektedir. PHPT'de öncelikle etkilenen kortikal kemik olmakla birlikte vertebral kırık riski artmıştır. Omurga bölgesinde iskelet kitlesinin korunduğu ve kortikal radyus bölgesinde azaldığı şeklindeki dansitometrik profil PHPT'de her zaman gözlenmeyebilir. PHPT'li hastaların yaklaşık%15'inde tanı anında vertebral osteopeni olabileceği bildirilmiştir [30].

PHPT'de kemik biopsi örneklerinin histomorfometrik analizi kortikal inceleme, süngerimsi kemik volümünün devamı, yüksek kemik döngüsü ile seyreden çok dinamik bir süreç, sergilemektedir. Kemik dansitometri sonuçlarını destekler şekilde süngerimsi kemik volümü PHPT'de net bir şekilde korunmuştur. Hatta bazı çalışmalarda normal vakalar ile karşılaştırıldığında PHPT'de süngerimsi

kemiğin artmış olduğu gösterilmiştir [31,32]. PHPT'li hastalarda trabeküler sayısı veya ayrılması ile yaş arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir, bu da gerçek trabeküler plak ve bağlantılarının zaman içerisinde normal yaşlanan bireylere göre daha etkin bir şekilde korunduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle primer hiperparatiroidi trabeküler kayıp ile ilişkili yaşa bağlı süreçleri geciktiriyor gibi gözükmemiştir. PHPT'de süngerimsi kemiğin korunduğunu gösteren mekanizmalardan biri, birbiri ile bağlantılı trabeküler plakların idamesidir. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalar PHPT'de süngerimsi kemik üzerinde PTH'un yararlı etkilerini doğrulamıştır [33].

BMD kırık riskinin önemli bir belirleyicisi olması nedeni ile, PHPT'de dansitometrik veriler kırık insidansı konusunda bazı beklentileri aklı getirmektedir. Verilere dayanarak ön kolda kırık riski artar iken, lomber omurgada azalacağı tahmin edilebilir. Khosla ve ark. [34] vertebral kırıkların artmış olduğunu gösterir iken [34], diğer çalışmalarda aynı bulgular gözlenmemiştir [35].

Vertebral kırıklar değerlendirildiğinde primer hiperparatiroidiye ender olarak rastlanır, fakat yeni tanı almış osteoporozlu vakaların muayenesinde birçok kişi tarafından serum kalsiyum düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Daha fazla uzun kemik kırıklarını tahmin etmek mantıklı gibi gözükmeyle birlikte, şu anda elde mevcut veriler önkol gibi kortikal kemik bölgelerinde artmış olması beklenen kırık riskini desteklemektedir. Khosla ve ark. [34] 1965-1992 yılları arasında 28-yıllık süreçte PHPT'de kırık insidansını retrospektif olarak değerlendirdiklerinde 407 PHPT'li vakada ön kol kırık riskini artmış olarak buldular [34]. Vignali ve ark. [36] ise PHPT'li postmenapozal kadınlarda morfometrik vertebral kırıklarda artış bildirdi.

Kalça kırıklı hastalarda yapılan serilerde PHPT dominant bir özellik değildir. PHPT'de kırık riski hakkındaki beklentiler PTH'nun kemik kalitesine katkıda bulunan iskelet ile ilgili diğer etkilerini de dikkate almalıdır. Kemik dansitesi kemik gücünü açıklayan faktörlerden sadece biridir [37]. Yukarıda belirtildiği gibi, PTH'nun süngerimsi kemikte mikromimariyi korumak için ortaya koyduğu etkiler PTH'nun

aynı şekilde sorumlu olduğu kortikal incelmeyi etkisiz hale getirebilir. Bir başka önemli etki de kemik boyutlarıdır. Kortikal incelmeye PTH'nun periosteal büyümeyi artıran etkisi ile kompanze edilir, böylece kesitsel çapta artışa yol açar [38]. Çaptaki bu artış PTH'nun korteksi inceltene etkisinden bağımsız olarak kemik gücünü artıracaktır. Bu nedenle primer hiperparatiroidide bazı iskelet özelliklerinin birbiri ile yarıştığı söylenebilir: kortikal incelmeye kırık riskinde bir artışa yol açar iken, kemik büyüklüğündeki artış ve korunmuş iskelet mikromimariyi kırık riskinde azalmaya neden olur. Tüm bu sonuçlar toplu olarak değerlendirildiğinde, PHPT'de bölgelere göre kırık insidansını ortaya koyan prospektif çalışmalara gerek olduğu ortaya çıkmaktadır.

Kesinleşmiş primer hiperparatiroidizmde cerrahiye klinik belirti, bulgular ve laboratuara göre karar verilir. Cerrahi gerekliliğini gösteren veriler; kortikal kemik kaybına bağlı gelişen osteoporoz, renal taş hikâyesi, serum kalsiyum düzeyinin normalin üst sınırını 1 mg/dl aşması, kreatinin klirensinin 60 ml/dk altına düşmesi olarak sayılabilir [39]. Başarılı paratiroid cerrahisi sonrasında lomber omurga, kalça, ve daha geç dönemde distal 1/3 radius bölgesinde BMD'de artış olduğu gözlenmiştir. Paratiroidektomi sonrasında BMD'de gözlenen global artış 15 yıl kadar devam etmiştir [40]. 10 yıllık bir kohort çalışmasında da cerrahinin kırık riski üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve kontroller ile karşılaştırılmış, cerrahi olan vakalarda kırıksız yaşam süresi cerrahi olmayanlara göre anlamlı bir şekilde iyileşmiştir [41].

PHPT ile ilişkili klasik nöromuskuler disfonksiyon belirtilerine aynen kemik bulguları gibi artık sık rastlanılmamaktadır. Birçok hasta ve yakınları anksiyete, depresyon, kognitif güçlükten yakınabilir, ancak bu bulgular nonspesifiktir ve kronik hastalıkların çoğunda gözlenmektedir. Rao ve ark. [42] PHPT'li hastalar ile normal vakalar arasında bazal SF-36 skorları arasına bir farklılık saptamadılar. Ancak cerrahi sonrasında sosyal fonksiyonlarda ve emosyonel rol fonksiyonlarında anlamlı gelişmeler olduğunu, ancak depresyon, somatizasyon, agresyon, obsesyon-kompulsiyon, paranoid düşünce, psikotizm gibi ölçütlerde bir farklılık olmadığını bildirdiler. Walker ve ark. [43] başarılı paratiroid cerrahisi sonrasında nörokognitif fonksiyonların bir kısmında gelişme olduğunu

bildirdiler. Roman ve ark. [44] da depresyon ve anksiyete semptomları kadar verbal hafızada olumlu değişiklikler saptadılar. Ancak bulgular çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ve sabit değildir.

Sonuç olarak, artık primer hiperparatiroidinin genellikle asemptomatik olduğu söylenebilir. İlerleyen tanı yöntemleri ile ağır iskelet bulguları olan hastalar görmemekteyiz. Hatta intermitten medikal teriparatid tedavisi gibi bazı özel durumlarda PTH'nun kemik için koruyucu ve anabolik özellikleri olduğu söylenebilir.

Hipoparatiroidi

Primer hipoparatiroidi yetersiz paratiroid hormon (PTH) salgısına bağlı olarak ortaya çıkan hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile seyreden heterojen bir tablodur. En sık cerrahi esnasında paratiroid bezlerin çıkartılması ya da paratiroid bezlere hasar verilmesi sonucu ortaya çıkar. Ancak sonradan kazanılmış olan formlarda otoimmün etioloji de önemli rol oynamaktadır.

Hipoparatiroidi belirtileri hipokalsemiye bağlı latent ya da overt nöromuskuler hiperirritabilite tablosudur. Hastalar ağız çevresinde hissizlik, distal ekstremitelerde parestezi veya kas krampları, miyalji ve kaslarda sertlikten yakınabilir. Bu durum karpopedal spazm ve tetani tablosuna kadar ilerleyebilir. Hatta laringospazm, bronkospazm ve baygınlık da ortaya çıkabilir. Daha az spesifik belirtiler yorgunluk, iritabilite ve kişilik bozukluklarıdır [45].

Artmış nöromuskuler iritabilite Chvostek ve Trousseau testleri ile ortaya konabilir. Chvostek belirtisi kulak ön tarafında yanak üzerine parmak ucu ile vurulduğunda yanıt olarak uzamış refleks kontraksiyonuna bağlı olarak yüz kaslarında kasılma olmasıdır. Diğer tüm hiperrefleksi durumlarında olduğu gibi normal bireylerin %20 kadarında benzer şekilde hafif bir pozitif reaksiyon olabilir. Trousseau belirtisi ise, tansiyon aletinin sistolik kan basıncının 20 mmHg üzerinde 3 dakika süre ile şiş olarak bırakılması ile karpopedal spazm tablosunun ortaya çıkmasıdır. Bu yanıt basınç iskemisine maruz kalan sinirlerde iritabilitenin artmasını yansıtmaktadır.

Hipokalsemi ayrıca fokal ya da jeneralize kasılmalara yol açabilir. Diğer sinir sistemi bulguları pseudotümör serebri, papilödem, konfüzyon, organik beyin sendromudur. Uzun süreli hipoparatiroidisi olan vakalarda bazal ganglion kalsifikasyonu sonucu hareket bozuklukları ortaya çıkabilir.

Hipoparatiroidide serum kalsiyum düzeyleri azalmış, fosfat düzeyleri artmıştır. PTH düzeyleri normal veya düşüktür ya da tespit edilemez. Genellikle serum 1,25-dihidroksivitamin D düşüktür, ancak alkalin fosfat aktivitesi normaldir. Kalsiyumun fraksiyonel atılımındaki artışa rağmen, intestinal kalsiyum emilimi ve kemik rezorpsiyonu her ikisi de baskılı ve 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı azalmış, nefrojen siklik-AMP atılımı düşük, fosforun renal tubuler reabsorpsiyonu yükselmiştir.

Pseudohipoparatiroidi

PTH'a end-organ rezistansının olduğu klinik durumlar pseudohipoparatiroidi olarak tanımlanmaktadır. Hipokalsemi, hiperfosfatemi, artmış PTH düzeyleri ile birlikte [46]. Hormona karşı hedef organ yanıtı sonucunda fosfat düzeyleri artmaz, bazı durumlarda PTH uygulamasına yanıt olarak cAMP atılımında artma gözlenmez.

Fuller Albright ilk kez PHP'deki hipoparatiroid durumun hedef doku yanıtı olduğunu fark etmiştir. Birçok hastada end-organ direncine spesifik fizik bulgular eşlik eder, bu durum Albright herediter osteodistrofi (AHO) olarak adlandırılır. Tipik olarak hastaların boyu kısa, yüzleri yuvarlak, obezdirler, brakidaktili ve ektopek yumuşak doku, ya da dermal ossifikasyon (osteoma kütis) mevcuttur. Kalvaryumda bu tablo hiperostozis frontalis interna olarak karşımıza çıkar [47]. İntrakranial kalsifikasyon, katarakt, band keratopati, subkutan kalsifikasyonlar ve dental hipoplazi uzun süreli hipoparatiroid hipokalseminin bir sonucudur. Metakarp ya da metatars kemiklerin dördüncü ve beşinci diğerlerine göre daha kısadır, genellikle ikinci metakarp korunmuştur [48]. Brakidaktilin değerlendirilmesinde radyografik inceleme yararlı olabilir .

Hastalar erişkin olarak genellikle kısa olmalarına rağmen, çocuk olarak kemik yaşları ilerlemiş ve büyüme hızlanmış

Tablo 1. Hipoparatiroidi ve pseudohipoparatiroidizm biyokimyasal özellikleri

Defekt	Serum PO ₄	PTH	25(OH)D	1,25(OH)2D	UPO4*	Multipl Endokrin Defektler
Hipoparatiroidizm	↑	↓	-	↓	-	Evet/Hayır**
Pseudohipoparatiroidizm						
Tip 1a	↑	↑	-	↓	↓	Evet
Tip 1b	↑	↑	-	↓	↓	Hayır/Evet#
Tip 1c	↑	↑	-	↓	↓	Evet
Tip 2	↑	↑	-	↓	↓	Hayır

↑,artmış;

↑,azalmış;

-,normal;

*PTHinfüzyonunayanıt

**,etiyojijyebağlıolarak.

#, tiroid ve somatotropin aksında değişken, hafif defektler gözlenebilir.

olabilir. AHO'lu hastalar büyük bir olasılıkla hipertansiyona maruz kalacaklar [49], ileti tipinde veya sensorinöral işitme kayıpları olacak, spinal anomalilere bağlı spinal kord kompresyon belirtileri ortaya çıkacak, bazal ganglion kalsifikasyonuna bağlı hareket kusurları gözlenecektir [50].

Sonuç olarak tiroid ve paratiroid hastalıklarının bir çok nöromuskuler belirtisi mevcuttur. Bu semptomlar nedeni ile hastalar farklı polikliniklere başvurabilmektedirler. Halsizlik, güçsüzlük, kas-eklem bulguları, hareket bozuklukları ve psikiyatrik rahatsızlıklar nedeni ile hastaların başvurularında rutin tetkiklerin planlanmasında tiroid fonksiyonları, kalsiyum, fosfor düzeyleri ve paratiroid hormon fonksiyonlarının da incelenmesi uygun olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar:

1. Kung AWC. Thyrotoxic periodic paralysis:a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2490.
2. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4278-4289.
3. Jodar E, Martinez-Diaz-Guerra G, Azriel S, Hawkins F. Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease. Calcified Tissue International 2001;69:84-87.
4. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk, a meta-analysis. Thyroid 2003;13:585.

5. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:1189-1194.
6. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH: Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1979;90:164.
7. Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:753-759.
8. Bouillon R, Muls E, DeMoor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:793.
9. Rosen HN, Moses AC, Gundberg C, et al. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:664-669.
10. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction:a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:750-755.
11. Kung AW. Neuromuscular complications of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol 2007;67:645-650.
12. Jabbari B, Huott AD. Seizures in thyrotoxicosis. Epilepsia 1980;21:91-96.
13. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics:National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). Thyroid 2007;17:1211-1223.
14. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:750-755.
15. Kaminsky P, Robin-Lherbier B, Brunotte F, et al. Energetic metabolism in hypothyroid skeletal muscle,

- as studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:124-129.
16. Hsu I-H, Thadhani RI, Daniels GH. Acute compartment syndrome in a hypothyroid patient. *Thyroid* 1995;5:305-308.
 17. Halverson PB, Kozin F, Ryan LM et al. Rhabdomyolysis and renal failure in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1979;91:57-58.
 18. Bland JH, Frymoyer JW. Rheumatoid syndrome of myxedema. *N Engl J Med* 1970;282:1171.
 19. Chisholm JC Jr. Hypothyroidism: a rare cause of the bilateral carpal tunnel syndrome—a case report and a review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1981;73:1082–1085.
 20. Bouillon R, De Moor P. Parathyroid function in patients with hyper or hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:999.
 21. Bouillon R, Muls E, De Moor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxy vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:79
 22. Beghi E, Delodovici MI, Bogliun G. et al. Hypothyroidism and polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1420-1423.
 23. El-Salem K, Ammari F. Neurophysiological changes in neurologically asymptomatic hypothyroid patients: a prospective cohort study. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:568-572.
 24. Mistry N, Wass J, Turner MR. When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic. *Pract Neurol* 2009;9:145-156.
 25. Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:451-464.
 26. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D. Metabolic bone disease. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th Edition, Gardner D, Shoback D. Mc Graw Hill Medical, USA: 2011;246.
 27. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 2nd Edition, (Wass JAH, Stewart PM, eds) Oxford University Press, Oxford, England: 2011;653-664.
 28. Beck HS, Jensen JE, Rasmussen L, Hauge EM, Brixen K. Effects on bone geometry, density and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: a case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res* 2010;25: 941-1947.
 29. Hock JM, Canalis JM, Raisz LG. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic on bone and interactions with growth factors. In Bilezikian, JP (ed.). *The Parathyroids: Basic and clinical concepts*. San Diego: Academic Press, 2001;183-198.
 30. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4007-4012.
 31. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:930-938.
 32. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1562-1566.
 33. Dempster DW, Müller R, Zhou H, et al. Preserved three-dimensional cancellous bone structure in mild primary hyperparathyroidism. *Bone* 2007;41:19-24.
 34. Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL: Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population based study. *J Bone Min Res* 1999;14:1700-1707.
 35. Rao DS, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM: Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Intern Med* 1988;109:959-962.
 36. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2306-2312.
 37. Seeman E. Bone quality-the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;26:1-8.
 38. Chen Q, Kaji H, lu M-F, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4655-4658.
 39. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-339.
 40. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3462-3470.
 41. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *Ann Int Med* 2004;255:108-114.
 42. Rao DS, Philips ER, Divind GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery vs no surgery in patients with mild PHPT. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5415-5422
 43. Walker MD, Silverberg SJ. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: improves "bones" but not "psychic moans." *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1613-1615.
 44. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, Mayes L. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological

- and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. 2011;Ann Surg 253:131-137.
45. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008;359: 391-403.
 46. SpiegelAM, Weinstein LS. Pseudohypoparathyroidism. In "The metabolic and molecular basis of inherited disease", 8th ed. (Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D eds.), New York: McGraw-Hill, 2001;4205-4221.
 47. Wilson LC, Trembath RC. Albright's hereditary osteodystrophy. J Med Genet 1994;31:779-784.
 48. De Sanctis L, Vai S, Andreo MR, et al.. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroid type 1a patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1650-1655
 49. Brickman AS, Stern N, Sowers JR. Hypertension in pseudohypoparathyroidism type I. Am J Med 1988;85:785-792.
 50. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50:664-673.