

HİPOKALSEMİ İLE BAŞVURAN BİR OTOİMMUN POLİGLANDÜLER SENDROM TIP 1 OLGUSU

A Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 Presenting with Hypocalcemia

Özlem KORKMAZ¹, Samim ÖZEN², Damla GÖKŞEN³, Şükran DARCAN⁴

^{1,2,3,4}Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Endokrinoloji B.D., İZMİR, TÜRKİYE

ÖZ

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (OPS tip 1) oldukça nadir görülen monogenik, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm ve otoimmün adrenal yetmezlikten oluşan major bulguların ikisinin varlığı ile tanımlanır. Sekonder otoimmün bozukluklar farklı şekillerde ve geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. Bu yazıda ilk olarak başvurusunda hipokalsemi saptanması üzerine hipoparatiroidizm tanısı alan ve izleminde otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 olarak değerlendirilen bir olgu sunulmuştur. 14 yaşında kız hastada ilk olarak 8 yaşında iken hipokalsemi ve hipoparatiroidi tespit edilmiş, izleminde kronik mukokutanöz kandidiazis, tiroidit ve hipergonadotropik hipogonadizm saptanmıştır. Otoimmün hipoparatiroidizm OPS tip 1'in başlangıç bulgusu olabilir. Bu nedenle erken yaşlarda hipokalsemi ile başvuran olgular zaman içerisinde ortaya çıkabilecek eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar açısından düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün poliglandüler sendrom tip1, hipoparatiroidi, otoimmün tiroidit

ABSTRACT

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 is a very rare monogenic autosomal recessive disease, defined by the presence of at least two of three major diseases: Chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and autoimmune adrenal failure. The range of these secondary autoimmune disorder is broad and variable. In this paper, we presented a case of autoimmune polyglandular syndrome type 1 whose initial diagnosis was hypoparathyroidism presenting with hypocalcemia. A 14 year old girl presented with hypocalcemia and hypoparathyroidism at the age of 8, and chronic mucocutaneous candidiasis, thyroiditis and hypergonadotropic hypogonadism was detected at follow-up. Autoimmune hypoparathyroidism may a first sign of OPS type 1. Therefore, young patients with hypocalcemia should be followed on regular basis for related other autoimmune disease that may occur over time.

Keywords: Autoimmune polyglandular syndrome type 1, hypoparathyroidism, autoimmune thyroiditis



Yazışma Adresi / Correspondence:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Endokrinoloji B.D., İZMİR, TÜRKİYE

Telefon / Phone: +902323901230

Geliş Tarihi / Received: 23.05.2018

ORCID NO: ¹0000-0001-9093-6205, ²0000-0001-7037-2713

Dr. Özlem KORKMAZ

E-posta / E-mail: ozlem-korkmaz@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 20.02.2019

³0000-0001-6108-0591, ⁴0000-0002-1330-6397

GİRİŞ

Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (OPS tip1); otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal displazi (APECED) olarak da ifade edilen birden fazla organın etkilendiği otoimmün özellikte nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu gen 21. kromozomun uzun kolunda (21q22.3) bulunan otoimmün regülatör AIRE genidir. OPS tip 1; kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm, otoimmün adrenal yetmezlikten oluşan 3 major kriterden en az ikisinin varlığı ile tanımlanır (1). Sendroma; gonadal yetmezlik, tip1 diyabet, hipotiroidizm, alopesi, vitiligo, pernisiyöz anemi, kronik diyare, otoimmün hepatit, keratokonjonktivit gibi çok sayıda diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir (2,3). Hastalarda OPS ile ilgili bulguların klinik olarak ortaya çıkışının değişkenlik göstermesi erken tanıyı güçleştirmektedir. Bu nedenle hastalık genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkmasına rağmen çoğu hasta erişkin döneme kadar tanı alamamaktadır. Özellikle erken çocukluk çağında majör klinik bulgulardan birisi ortaya çıkan olgularda otoimmün poliglandüler sendrom düşünülmeli ve olgular yakın takip edilmelidir (4). Bu yazıda; önce hipoparatiroidi tanısı alan, izlemde kronik mukokutanöz kandidiyazis, otoimmün tiroidit ve gonadal yetmezlik gelişmesi üzerine OPS tip 1 tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

14 yaş kız olgunun ilk kez 8 yaşında iken ellerde kasılma yakınmasıyla başka bir merkeze başvurusunda bakılan tetkiklerinde kalsiyum: 7.6 mg/dL (8.8-10.8 mg/dL), fosfor: 6.7 mg/dL (4.5-5.5 mg/dL) ve paratiroid hormon: 4.5 pg/mL (15-65 pg/mL) saptanmış olup hipoparatiroidi tanısıyla aktif D vitamini ve kalsiyum tedavileri başlandığı öğrenildi. Olgunun öyküsünde düzenli olarak takiplere devam etmediği ve 12 yaşında iken el ve ayak tırnaklarındaki distrofik değişimlerin ortaya çıkması nedeniyle çeşitli

dermatologlar tarafından değerlendirilerek mantar enfeksiyonlarına yönelik tedavi aldığı ifade edildi. Özgeçmişinde miadında 3200 gr S/C ile doğum öyküsü olan olgunun motor-mental gelişimi yaşıyla uyumlu olarak değerlendirildi. Soygeçmişinde anne-baba arasında akrabalık belirtilmedi. Olgunun gelişinde yapılan fizik muayenesinde ağırlık: 61 kg (84.8 persentil) (Standart deviasyon skoru (SDS): 1.03), boy: 163 cm (67 persentil) (SDS: 0.44), vücut kitle indeksi: 22.9 (79.9 persentil) (SDS: 0.84), pubertal gelişim Tanner evrelemesine göre yapıldığında telarş evre 4, pubik kıllanma evre 4, aksiler kıllanma (+) idi. Puberte bulguları 9 yaşında başlamasına rağmen halen menstrüasyon görmediği belirtilen olgu primer amenore olarak değerlendirildi. Olgunun tiroid bezi muayenesinde evre 1a guatrı mevcuttu. Her iki el ve ayak tırnaklarında ektodermal distrofik değişiklikler izlendi. APECED ön tanısıyla istenen laboratuvar tetkiklerinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık plazma glikozu, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, magnezyum düzeyleri normal sınırlarda saptandı (Tablo 1). İdrar kalsiyum atılımı normal sınırlardaydı. Paratiroid hormon düzeyi: <3 pg/mL (10-65 pg/mL) saptandı. Adrenal yetmezlik açısından bakılan kortizol: 15 µg/dL (4.82-19.5 µg/dL), adrenokortikotropik hormon (ACTH): 28 pg/mL (<46pg/mL) ile normal sınırlardaydı. Eşlik edebilecek endokrinopatiler açısından bakılan serbest tiroksin: 1.27 ng/dL (0.89-1.76 ng/dL), tiroid stimüle edici hormon: 3.60 mIU/L (0.35-5.5 mIU/mL) ile normal sınırlarda saptanmakla birlikte anti-tiroglobulin antikor: >500 IU/mL (<46 IU/mL), anti-mikrozomal antikor: 294 IU/mL (<60 IU/mL) bulundu. Greulich - Pyle atlasına göre yapılan kemik yaşı tayini 13 yaş ile uyumlu idi. Tiroid ultrasonografisi otoimmün tiroidit ile uyumlu saptandı. Folikül stimüle edici hormon: 71 mIU/mL (1.5-11.7 mIU/mL), lüteinizan hormon: 21 mIU/mL (0.4-11.7 mIU/mL), östradiol: 20 pg/mL (40-180pg/mL) olan olguda hipergonadotropik hipogonadizm saptandı. Hipergonadotropik

hipogonadizme yönelik olarak steroid sentez bozukluklarının ayırıcı tanısı için istenen 17-hidroksiprogesteron, androstenedion, serbest ve total testesteron ile dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri normal sınırlardaydı (Tablo 2). Çekilen pelvik ultrasonografide uterus uzun aksı 30 mm (>35-40 mm), sağ over volümü 1.8 cm³ (>2.5cm³), sol over volümü 1.7 cm³ (>2.5 cm³) idi. Karyotip analizi 46 XX ile uyumluydu. Olgu hipoparatiroidi, kronik mukokutanöz

kandidiyazis ve eşlik eden tiroidit, hipergonadotropik hipogonadizm bulguları ile OPS tip1 olarak değerlendirildi. Başlanmış olan aktif D vitamini 10 ng/kg/gün ve kalsiyum 50 mg/kg/g tedavilerine devam edildi. Hipergonadotropik hipogonadizme yönelik cinsiyet steroidleri ile (Siklik östrojen + progesteron) hormon replasman tedavisi başlandı. Olgunun ailesinden onam alınmıştır.

Tablo 1. Hastanın tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Referans aralığı
Kalsiyum (mg/dL)	7.6	8.8	8.8-10.8
Fosfor (mg/dL)	6.7	4.7	4.5-5.5
Alkalen Fosfataz(U/L)	467	265	70-230
Magnezyum (mg/dL)	2.1	2.3	1.9-2.5
Albumin (g/dL)	4.1	4.3	4-5.3

Tablo 2. Hastanın hormon düzeyleri sonuçları

	Sonuç	Referans aralığı
Paratiroid hormon (pg/mL)	<3	10-65
25(OH) D3 vitamini (ng/dL)	21	20-80
Kortizol (µg/dL)	15	4.82-19.5
ACTH (pg/mL)	28	<46
Serbest T4 (ng/dL)	1.27	0.89-1.76
TSH (mIU/mL)	3.60	0.35-5.5
Anti-Tg (IU/mL)	>500	<46
Anti-TPO (IU/mL)	294	<60
FSH (mIU/mL)	71	1.5-11.7
LH (mIU/mL)	21	0.4-11.7
E2 (pg/mL)	20	40-180
17-OH-Progesteron (ng/mL)	0.8	0.11-1.55
Serbest testesteron (pg/mL)	0,6	0,99-4.30
Total testesteron (ng/dL)	11.2	10.7-15.6
DHEA-S (mcg/dL)	116	58-260
Androstenedion (ng/mL)	0.63	0.47-2.08

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, Serbest T4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikor, Anti-TPO: Anti-mikrozomal antikor, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinizan hormon, E2: Östradiol, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat.

TARTIŞMA

APECED sendromlu olguların çoğunda klinik bulgular tipik bir kronolojik sıraya göre ortaya çıkar. Genellikle ilk bulgu olan kandidiyazis çoğu olguda 5 yaşından önce bulgu verir. Sonrasında 10 yaşından önce hipoparatiroidizm, en son olarak da adrenal yetmezlik tablosu genellikle 15 yaşından önce görülür (5). Klasik triadın görüldüğü vakalar tüm vakaların %57' sini oluşturmaktadır (6). Hipoparatiroidizm ile kandidiyazis arasındaki ilişki ilk olarak 1929 yılında tanımlanmış olup 1946 yılında adrenal yetmezlik ile olan ilişkisi belirlenmiştir. Kronik mukokutanöz kandidiyazis vakalarının yaklaşık %73-100'ünde, hipoparatiroidizm %73-90'ında, Addison hastalığı da %60-100'ünde gözlenir (2,6). Bizim olgumuzda belirtilen 3 major klinik bulgudan kronik mukokutanöz kandidiyazis ve hipoparatiroidizm saptanmış olup adrenal yetmezlik gelişim açısından olgu takip edilmektedir. İlk bulgu olarak hipoparatiroidizmin saptanan olgumuzda el ve ayak tırnaklarındaki distrofik değişimlerin yaklaşık 12 yaşında ortaya çıktığı ve bu nedenle çeşitli dermatologlar tarafından değerlendirilerek tırnaklardaki mantar enfeksiyonlarına yönelik antifungal tedavi verildiği belirtilmiştir. Deri, tırnak, oral, anal ve genital bölgeyi içeren, tekrarlayan *Candida* enfeksiyonları OPS tip 1'in major kriterlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Ektodermal displazi terimi; tırnak anormallikleri, diş minesi hipoplazisi, alopesi, vitiligo ve keratopatiji içermektedir. Bu bulguların tüm OPS tip 1 olgularında görülmesi şart değildir. Bununla birlikte, alopesi ve vitiligo spesifik otoimmünitelerden kaynaklanırken, tırnak deformitelerinin kronik *Candida* enfeksiyonlarından kaynaklandığı bilinmektedir. Diş minesi hipoplazisinin OPS tip 1 olgularındaki görülme nedeni ise henüz tam olarak belirlenememiştir (7,8). Olgumuzda bu bulgulardan sadece el ve ayak tırnaklarında değişiklikler mevcuttu.

APECED sendromuna neden olan moleküler genetik anormalliklerin tanımlandığı AIRE geni; fetal karaciğer, periferik kan hücreleri ile dalak, lenf nodları ve timusta eksprese olmaktadır. Timusta T hücre toleransının gelişmesinde AIRE proteini rol oynamaktadır (7). OPS tip 1 hastalarında T hücre aracılı immün tolerans kaybının erken bir belirteci olarak, hastalığa bağlı organa özgü otoantikolar ortaya çıkabilir ve sıklıkla etkilenen organlarda anahtar fonksiyonlara sahip olan hücre içi proteinleri hedef alabilir. Hastalığın bir bulgusu olan *Candida* enfeksiyonlarından korunmada T hücre aracılı immün yanıtın etkili olduğu belirtilmektedir. Bu olgularda *Candida albicans* antijenlerine karşı IL-17F ve IL-22 yanıtının bozulduğu gösterilmiştir (9).

Klasik bulgulara eşlik eden sekonder otoimmün hastalıkların görülme sıklıkları heterojen ve çok farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilmektedir. Olgumuz ötiroid durumda olmasına rağmen tiroid otoantikör pozitifliği ve ultrasonografi bulguları kronik otoimmün tiroidit ile uyumlu bulunmuştur. OPS olgularında kronik otoimmün tiroidite sahip olan hastaların çoğunun ötiroid olduğu belirtilmekle birlikte hipotiroidizm veya hipertiroidizmin de nadir olarak gelişebileceği rapor edilmiştir. Anti-tiroid peroksidaz yüksek oranda pozitif olan olguların hipotiroidizm yönünden yakın izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (10-12). Kadınlarda total veya parsiyel olabilen hipogonadizm, OPS tip 1'e eşlik eden sık görülen otoimmün endokrinopatilerden biridir. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Ovaryan yetmezliğin, adrenal kortekste steroid hormon salgılayan hücrelere, testislerin leydig hücrelerine, granulosa/teka hücrelerine, korpus luteuma karşı otoantikörlerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (13). Otoantikörlerin hastalığın ortaya çıkmasından yıllar önce saptanabildiği ve hastalığın erken bir belirteci olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Ancak otoimmün patolojik süreci başlatan olaylar net olarak belirlenememekle birlikte

genetik ve çevresel etkenlerin rolü olduğu belirtilmektedir (14). Otoimmün ooforitinin adrenal yetmezlik gelişiminden birkaç yıl önce ortaya çıktığı ve bu olguların %3'ünde asemptomatik adrenal yetmezlik geliştiği rapor edilmiştir (15). Olgumuzun adrenal yetmezlik açısından bakılan kortizol ve ACTH düzeyleri normal sınırlardaydı. Ovaryan yetmezliğin çoğunlukla gençlerde veya erken yetişkinlik döneminde bulgu verdiği belirtilmiştir. Olgularda duraklamış pubertal gelişim, primer amenore veya prematür menapoz görülebilir ve ilerleyen dönemlerde infertilite gelişebilir (12). Bizim olgumuzun puberte bulguları 9 yaşında başlamış olmasına rağmen halen menstrüasyon görmediği öğrenildi. Bu nedenle olgu primer amenore olarak değerlendirildi. Bakılan laboratuvar tetkikleri hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu saptandı. Hipergonadotropik hipogonadizme yönelik olarak steroid sentez bozukluklarının ayırıcı tanısı için istenen 17-hidroksiprogesteron, androstenedion, serbest ve total testosteron ile dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri normal sınırlardaydı. Karyotip analizi 46 XX ile uyumluydu. Olguya cinsiyet steroidleri ile hormon replasman tedavisi başlandı.

Sonuç olarak, hipokalsemi nedeniyle başvuran olgularda OPS tip 1'in ilk bulgusu olabileceğini, eşlik eden diğer patolojiler açısından olguların ayrıntılı olarak ele alınması gerektiğini ve zaman içerisinde ortaya çıkabilecek bulgular yönünden dikkatli izlemin önemini vurgulamaya çalıştık.

Çıkar Çatışması: Yazarlar finansal destek veya çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2002;31(2):295-320.
2. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G et al. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidosis-Ectodermal Dystrophy Syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3146-8.
3. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1114-24.
4. Bruserud O, Oftedal BE, Landegren N. A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):2975-83.
5. Owen CJ, Cheetham TD, Pearce SHS. Polyglandular Syndromes. Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, eds. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* 6th ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell. 2009:327-42.
6. Brun JM. Juvenile autoimmune polyendocrinopathy. *Horm Res.* 1982;16(5):308-16.
7. Husebye SE, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378:1132-41. Doi: 10.1056/NEJMra1713301.
8. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1018-28.
9. Puel A, Doffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med.* 2010; 207(2): 291-7.
10. Betterle C, Zancetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes. *Acta Biomed.* 2003;74(1):9-33.
11. Dilek E, Iscan B, Ekuklu G, Tutunculer F. Retrospective evaluation of the cases diagnosed

- as Hashimoto's Thyroiditis. J Child. 2000;11(2):73-7.
12. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2843-50.
13. Maclaren N, Chen QY, Kukreja A, Marker J, Zhang CH, Sun ZS. Autoimmune hypogonadism as part of an autoimmune polyglandular syndrome. J Soc Gynecol Investig. 2001;8(1):52-4.
14. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev. 2002;23:327-64.
15. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod. 2002;17(8):2096-100.