



Case Report

## Pseudohypoparathyroidism and seizures

A. Filiz KOÇ , Hacer BOZDEMİR , Abdurrahman SÖNMEZLER

Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

### Abstract

Pseudohypoparathyroidism is a very rare disease characterized by an inadequate response to the parathyroid hormone although it is present in normal amounts. Symptoms are related to low levels of calcium. Clinical findings characterised by seizures, headache, tetany, cataracts, dental abnormalities. Low serum calcium, elevated serum phosphorus and parathormone levels were determined in laboratory analyses. Calcification of basal ganglia were seen in MRI or CT scan.

An 18-year-old male was accepted with seizures. Biochemical disturbances were determined such as hypocalcemia, hyperphosphatemia. Parathormon level was high. Diffuse calcifications were seen in the basal ganglia, subcortical areas, thalamic and dentate nucleus in CT scan.

Key words: Pseudohypoparathyroidism, seizures, calcification.

### GİRİŞ

Psödohipoparatiroidi (PHP), hipokalsemi, hiperfosfatemi, artmış parathormon düzeyi ile karakterize hastalıkların heterojen bir grubudur (2). İlk kez 1942 yılında Albright F. ve ark. tarafından parathormona dirençli hipokalsemi ve hiperfosfatemisi olan bir olguda tanımlanmıştır (1). Klinik bulgular herhangi bir yaşta görülebilir. Kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür. Prevalansı tam bilinmemekle birlikte Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada idyopatik hipoparatiroidi prevalansı 7.2 (5.5-8.8)/milyon iken psödohipoparatiroidizm de 3.4 (2.6-4.2)/milyon olarak bulunmuştur (8). Klinik bulgular başağrısı, tetani, kramplar, parestezi, karpopedal spasm, nöbet ile

karakterizedir. Bu makalede nöbetin eşlik ettiği psödohipoparatiroidismi olan bir erkek hasta klinik ve laboratuvar bulgularıyla sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Onsekiz yaşındaki erkek hasta nöbet yakınması ile polikliniğe kabul edildi. Kan bağı olmayan anne babanın 4. çocuğu olarak normal vajinal yolla evde doğmuş. Prenatal ve natal gelişim basamakları normal olan olgunun yaşlılarına göre motor ve mental gelişiminin geri olduğu, 2.5 yaşında yürümeye başladığı ve sık sık düştüğü bildirildi. Beş yaşında iken ayda 3-4 kez, 2 dakika süren, genellikle uyanıklık periodunda ortaya çıkan bilinç kaybının eşlik ettiği jeneralize tonik klonik nöbetlerinin

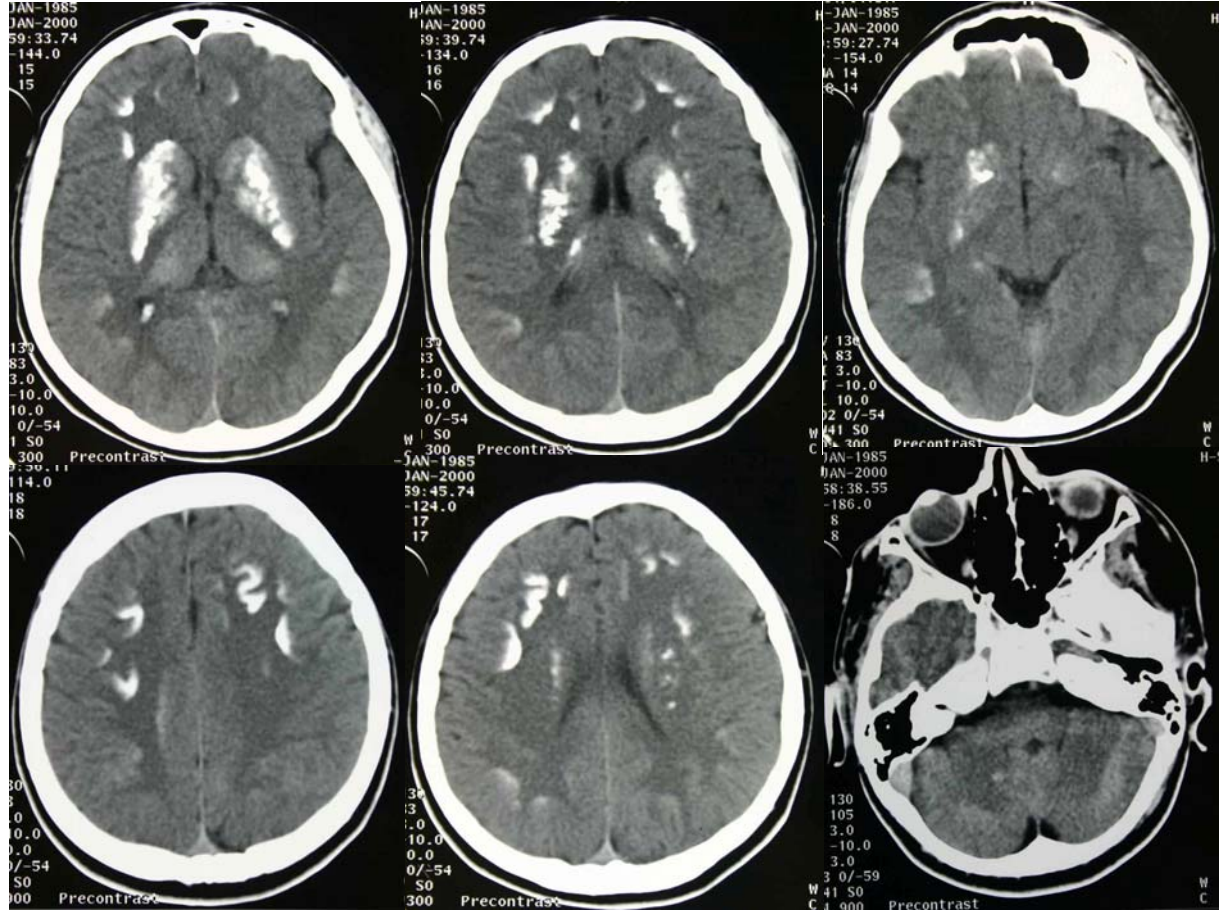
olmaya başladığı, difenilhidantoin 300 mg/gün başlandığı dört yıl nöbetsiz dönemin akabinde aynı antiepileptik ilaca 200 mg/gün ile devam edildiği, ilacı düzenli kullanmadığı dönemlerde benzer nöbetlerinin olduğu belirlendi. Sekiz yaşında el ve ayaklarında kasılma, katılaşma nedeniyle yürüyemediğinin farkedildiği, bu dönemde hipokalsemi saptandığı kalsiyum replasmanı ile benzer yakınmaların azaldığı ifade edildi.

Fizik muayenede: Boy: 1.65 cm, kilo: 70 kg. Yuvarlak yüzlü, hafif obez. Açıklığı sağa bakan skolyozu mevcut. TA: 110/75 mmHg, nabız:70/dk, akciğer ve kalp oskültasyonu normal. Organomegali yok. Batın serbest. Hipogonadizm bulgusu yok.

Nörolojik muayene: Mental retarde, Kranyal çiftler intakt. Motor defisit yok. Serebellar testler doğal. Derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde hipoaktif, altta ise yitik. Patolojik refleks yok. Fundoskopi: Hasta koopere olamadığı için değerlendirilemedi.

Laboratuvar: Beyaz küre, hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, serum elektrolit düzeyleri normaldi. Albumin: 4.30 gr / dl (normal:3.80-5.40). Ardışık bakılan serum kalsiyum düzeyi düşük, inorganik fosfat düzeyi ise yüksekti. Serum kalsiyum düzeyi: 5.30 - 6.41 mg/dl (normal: 8.8-10.2) ve iyonize kalsiyum: 0.84 mmol/L (normal: 1.16-1.38), inorganik fosfat: 8.30 -

7.52 mg/dL (normal: 2.7-4.5). Spot idrar kalsiyumu: 2.15 mg/dl. Parathormon: 233 pg/ml (normal: 10-69). Kalsitonin: 0.01 pg/mL (normal:0-10). 25-OH. Vit. D3: 19.8 ng/mL (normal: 14-75). 1.25-OH vit. D3: 19.6 pg/mL (normal:18.7-47.7). Osteokalsin düzeyi yüksek [36.08 ng/mL (0-26.3)]. sT3: 4.51 pg/mL (normal: 2.3-4.2), sT4:1.29 ng/dL (normal: 0.89-1.8), TSH: 1.45 mIU/L (normal:0.35-5.5). Growth hormon, testosteron düzeyleri normaldi. Her iki el iki yönlü grafilerinde özellikle I., metakarpda belirgin IV., ve V. metakarpda minimal kısalık mevcuttu. Özellikle metakarpofalangial eklemlere komşu metafiz bölgelerinde daha belirgin olmak üzere el kemiklerinde yoğunluk azlığı mevcuttu. EEG: Zemin ritmi 50-80 mikrovolt amplitüdü, çoğunluğu teta ve arada delta yavaş aktivitesi ve süperpoze beta aktivitesi karışımından oluşmuş olup yaygın yavaş aktiviteden oluşun zemin ritm düzensizliği göstermiştir. BBT'de bilateral tüm bazal ganglionlarda ve her iki hemisferde subkortikal bölgelerde yaygın ve yoğun, her iki talamus ve bilateral serebellumda nukleus dentatusda amorf özellikle kalsifikasyonlarla uyumlu hiperdens kalsifikasyonlar yanı sıra kranyumda vertekse yakın kalınlaşma gözlendi (Resim 1). Porteus Kent IQ testine hasta uyum sağlayamadı.



**Resim 1.** Bilateral tüm bazal ganglionlarda ve her iki hemisferde subkortikal bölgelerde, talamus ve serebellumda nukleus dentatusda kalsifikasyonlar.

## TARTIŞMA

Paratiroid hormonu (PTH), paratiroid glandlarından salınan kanda kalsiyum ve fosfat seviyesini düzenleyen bir hormondur (2). PTH etkileri iskelet, böbrek, kas, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemini içeren pek çok sistem üzerinde görülür. Parathormonun yetersiz salınımında hipoparatiroidi gelişir. Serum PTH hormon, kalsiyum düzeyi düşük, buna karşın fosfat düzeyi yüksektir. Psödohipoparatiroidide ise PTH hormon düzeyi yeterlidir fakat vücut PTH yeterli yanıt vermez başka bir deyişle hedef organ resistansı vardır. Laboratuvar incelemesinde PTH düzeyi normal veya yüksek bulunur, serum kalsiyum düzeyi düşük fosfor düzeyi ise yüksektir (2,8,7). PHP'in iki farklı tipi vardır. Tip 1, Tip 1a, 1b ve 1c olmak üzere üç subgruba ayrılır. Hastalığın tüm formlarında Gsa'yı kodlayan GNAS1 genindeki defekt sorumlu tutulmaktadır (6,11).

Tip 1a'da çoğunlukla protein Gs-adenyl cyclase kompleksinde hata vardır. Otozomal dominant geçişlidir (6,11). Karakteristik olan fenotipik özelliklerinin bütününe Albright'ın herediter osteodistrofisi (AHO) denir (3). AHO, kısa boy, yuvarlak yüz, kısa boyun, obezite, dental hipoplazi, kısa metakarpal ve metatarslar, subkutan ossifikasyon ve kalsifikasyon, primer hipotiroidizm ve üreme anomalileri ile karakterizedir. Hipokalsemi çocukluk ve adolesan döneminde genellikle asemptomatiktir. Hastalarda parestezi, kas krampları, tetani, karpopedal spasm ve nöbetler görülebilir. Koku, tad, görme ve işitme bozulabilir. Olguların çoğunda hipotiroidizm görülür. Kadınlarda gecikmiş puberte, oligomenore ve infertilite olaya eşlik eder. Erkeklerde ise testis matürasyonu ve inguinal kanaldan inişi gecikmiş olup fertilité azalır. Bazı hastalarda osteopeni ve raşitizm görülebilir. Tip 1a'lı olguların yaklaşık yarısında mental retardasyon vardır. Kısa ulna, genu varum, genu valgum, kubitus

valgus gibi iskelet deformiteleri görülebilir (2,3). Ender olmakla birlikte neonatal hipotiroidizm, parkinson hastalığı ve spinal kord kompresyonu gelişebilir (9,12,10,5).

Tip 1b; AHO'ya ait bulgular olmaksızın hipokalsemi ile prezente olur. Kemikte PTH'a normal yanıt alınmasına rağmen böbrekteki iletide defekt vardır. Bu tablo böbrek reseptörlerinde fonksiyon ya da ekspresyon bozukluğu olduğunu düşündürür. Normal zeka ve görünümde dirler, fakat kısa boy bu grupta yaygındır. Tip 1c'de Gsα aktivitesi normal olup multiple hormon direnci ve AHO vardır. PHP II ise normal üriner cAMP cevaba rağmen fosfatürik yanıt bozuktur (5).

PHP'de yukarıda belirttiğimiz grupların kesin tanısı ve sınıflaması Ellsworth-Howard testi ile yapılır. Olguya 200 ünite parathormon (PTH) intravenöz (I.V) olarak verilir. İdrarla atılan fosforun ve cAMP'nin miktarına bakılır. Tip II'de ise sentetik PTH'a fosfatürik yanıt alınamazken cAMP atılımı artmıştır. Tip 1a ve 1b'de I.V PTH'a böbrek cAMP, fosfatüri yanıtı yoktur (11). Tip 1b'nin Tip 1a'dan ayırdedici özellikleri ise AHO somatik özelliklerinin olmaması, kemik yanıtının olması nedeniyle alkalem fosfatazın yüksek bulunmasıdır (4). Merkezimizde cAMP düzeyi bakılmadığı için olgumuzda Ellsworth-Howard testi yapamadık. Fakat olgumuz mental retardasyon, yuvarlak yüz, iskelet deformitelerinin varlığı, alkalem fosfataz değerinin ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması olaya epileptik nöbetlerin eşlik etmesi, osteopeninin varlığı, kranyal kalsifikasyonların varlığı nedeniyle Tip 1a olarak değerlendirilmiştir.

Olguya kalsiyum ve rocatrol tab başlandı. Difenilhidantoin 200 mg/gün ile antiepileptik sağaltımın idame ettirildi. Oldukça ender görülen bu metabolik tablo özellikle dirençli epilepsi ile polikliniğe başvuran olgularda mutlaka kalsiyum ve fosfor düzeylerinin irdelenmesi gerektiğini vurgulamak için sunulmuştur.

## Psödohipoparatiroidizm ve Nöbet

### ÖZET

Psödohipoparatiroidizm, parathormonun yeterli miktarda olmasına rağmen hormona yanıtı ile karakterize çok nadir bir hastalıktır. Semptomlar kalsiyum düşüklüğüne bağlıdır Klinik

bulgular, nöbet, başağrısı, tetani, katarakt, dental anormallikler ile karakterizedir. Laboratuvar analizinde düşük serum kalsiyum, serum fosfor ve parathormon düzeylerinde artış saptanır. MRG ve BBT'de bazal ganglionlarda kalsifikasyon görülür.

Onsekiz yaşındaki erkek hasta nöbet yakınması ile kliniğe kabul edildi. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi gibi biyokimyasal bozukluklar saptandı. Parathormon düzeyi yüksekti. BBT'de bazal ganglionlar, subkortikal alanlar, talamik ve dentat nukleusta diffüz kalsifikasyon gözlemlendi.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:**  
Psödohipoparatiroidizm, nöbet, kalsifikasyon.

### KAYNAKLAR

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH. Pseudohypoparathyroidism: an example of "Seabright-Bantam syndrome." *Endocrinology* 1942;30: 922-932.
2. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM: *Hormones and disorders of mineral metabolism*. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. WB Saunders Company; 1998: 1155-1209.
3. Davies SJ, Hughes HE: *Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy*. *J Med Genet* 1993;30:101-103. [[MedLine-Abstract](#)]
4. 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. [[MedLine-Abstract](#)]
5. Kutilek S, Kabicek P, Nedvidkova J, Bayer M. *Pseudohypoparathyroidism type IA and II with severe neuropsychic manifestations*. *Turk J Pediatr*. 2001;43:70-75. [[MedLine-Abstract](#)]
6. Levine MA, Ahn TG, Klupt SF, Kaufman KD, Smallwood PM, Bourne HR, Sullivan KA, Van Dop C. *Genetic deficiency of the α subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy*. *Proc*

*Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 617-621.  
[\[MedLine-Abstract\]](#)

7. Levine MA: Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In: DeGroot, Jameson, et al eds. *Endocrinology*. 4th ed. WB Saunders Company; 2001: 1133-1153.
8. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, Yanagawa H, Ohno Y.: Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol* 2000;10:29-33. [\[MedLine-Abstract\]](#)
9. Pearson DW, Durward WF, Fogelman I, Boyle IT, Beastall G: Pseudohypoparathyroidism presenting as severe Parkinsonism. *Postgrad Med J* 1981;57:445-447. [\[MedLine-Abstract\]](#)
10. Pohlenz J, Ahrens W, Hiort O. A new heterozygous mutation (L338N) in the human G $\alpha$  (GNAS1) gene as a cause for congenital hypothyroidism in Albright's hereditary osteodystrophy. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:463-468. [\[MedLine-Abstract\]](#)
11. Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES, Spiegel AM. Mutations of the G $\alpha$ -subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 8287-8290. [\[MedLine-Abstract\]](#)
12. Yamamoto Y, Noto Y, Saito M, Ichizen H, Kida H. Spinal cord compression by heterotopic ossification associated with pseudohypoparathyroidism. *J Int Med Res*. 1997 ;25:364-368. [\[MedLine-Abstract\]](#)

### Correspondence

A. Filiz Koç MD  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
E-mail: [zaferkoc@superonline.com](mailto:zaferkoc@superonline.com)

### The Online Journal of Neurological Sciences (Turkish) 1984-2005

Received by: 14.10.2004

Accepted: 01.01.2005

Peer-reviewers: 3

### The Online Journal of Neurological Sciences (Turkish) 1984-2005

This e-journal is run by Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Neurological Surgery, Bornova, Izmir-35100TR as part of the Ege Neurological Surgery World Wide Web service.

Comments and feedback:

E-mail: [norolbil@med.ege.edu.tr](mailto:norolbil@med.ege.edu.tr)

URL: <http://www.med.ege.edu.tr/norolbil> Journal of Neurological Sciences (Turkish)

ISSNe 1302-1664