

Sevim GÜLLÜ¹

GİRİŞ

Psödohipoparatiroidizm (PHP), hipokalsemi, hiperfosfatemi ve paratiroid hormon (PTH) yüksekliliği ile seyreden bir hastalıktır(1-3). Hedef dokuların PTH'ya yanıt vermemesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. PTH reseptörünün adenilil siklazı aktive edebilmesi için ara bağlayıcı protein olarak heterodimerik G proteinine ihtiyaç vardır. PTH direnci GNAS gen bozukluğu ve stimulan G proteinin alfa-subünitesi (Gsa) ile birleşen reseptörlerin hormonal sinyalizasyonunu azaltan moleküler bozukluklar sonucu gelişmektedir (4-11).

PHP Tip 1A, Tip 1B, Tip 1C ve PHP Tip 2 şeklinde farklı klinik tablolar olarak karşımıza çıkabilmektedir¹⁻¹¹. Bazı hastalarda hormon direnci olmadan Albright herediter osteodistrofi (AHO) görülebilir ve psödopsödohipoparatiroidizm (PPHP) şeklinde isimlendirilirler(1-6).

PHP'nin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Değişik gruplarda tahmini prevalans % 0,34 ile % 1,1 olarak bildirilmiştir (8,9).

İlk olarak 1942 yılında Fuller Albright, hipokalsemi, hiperfosfatemi, yüksek PTH seviyeleri ve normal renal fonksiyonları olan bir hasta tanımla-

mış ve PTH direnci olduğunu belirterek hastalığa psödohipoparatiroidi ismini vermiştir(12). AHO özelliklerini taşıyan ancak PTH direnci olmayan bir durum da yine Albright tarafından bildirilmiş ve psödopsödohipoparatiroidi (PPHP) olarak tanımlanmıştır(13,14).

1980'lerde yapılan sınıflamada dışarıdan verilen PTH'ya cAMP cevabı esas alınmıştır. PHP1'de körelmiş cAMP yanıtı ve azalmış fosfatürik yanıt saptanırken, PHP2'de üriner cAMP atılımında artış olmasına rağmen fosfatürik etkinin bozukluğu söz konusudur. PPHPde ise AHO özelliklerinin varlığı, hormonal direncin olmaması ve azalmış Gsa aktivitesi söz konusudur(1-3). Tablo 1'de sık kullanılan bu sınıflama ve genel özellikleri verilmiştir. Bu makalede bu sınıflama esas alınmıştır.

Son yıllarda yukarıda tanımlanan sınıflamanın yetersiz olduğu düşünülerek farklı sınıflamalar da kullanılmaktadır. Avrupa konsorsiyumu 2016 yılında benzer klinik özelliklere neden olan ortak mekanizmaları paylaşan yeni bir sınıflama önermiştir(15-19). Bu sınıflama «inactivating PTH/PTHrP signaling disorder» (iPPSD) başlıklarını içermektedir ve tablo 2'de verilmiştir.

¹ Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., sevim.gullu@temd.org.tr

yol açabileceği ankilozu engellemek için düzenli ekstremite hareketleri ve fizyoterapi sıklıkla gerekir. Komplikasyonların önlenmesi için cilt bakımı da öğretilmelidir. Yaygın osifikasyonların tedavisinde nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, steroidler veya bisfosfonatlar vaka takdimlerinde bildirilmiştir ancak bunların etkinliğini değerlendirmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır(1-5,7-9,17,43,44).

Brakidaktili için erken bebeklik döneminden itibaren ellerin ve ayakların klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi tanı açısından önemlidir. Brakidaktili ince motor becerileri azaltabilir. Bazı hastalarda iş ve uğraşı terapisi ve/veya uygun özel ayakkabılar ve ortopedik tabanlıklar gibi destekler gerekebilir. Karpal tünel sendromu, Madelung deformitesi, spinal stenoz gibi diğer deformiteler fonksiyonel kapasiteyi etkiliyorsa multidisipliner yaklaşımla uygun tedaviler ve gerekiyorsa ortopedik cerrahi uygulanmalıdır(7-9,17,43,44).

Kısa boy sıklıkla büyüme plaklarının erken kapanması ve büyüme hormonu eksikliğinin birlikteliği nedeniyle gelişir. Etkilenen çocuklarda 3-6 yaştan başlayarak büyüme hızı, iskelet maturasyonu ve büyüme hormonu salınımı düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Yeterli gelişim eğrisi göstermeyen veya büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda prepubertal evrede büyüme hormonu tedavisi verilebilir ancak bu konuda çok veri yoktur. Bu çocuklarda erişkin boyu artırmak için puberte geciktirici tedavilerin uygulanması ile ilgili de yeterli veri yoktur(1-5,7-9,17,43,44).

PHP tanısı konduktan sonra hastalar obezite gelişimi açısından beden kitle indeksleri ve yeme alışkanlıkları yakın ve düzenli takip edilmelidir-

ler. Obezitenin gelişiminin engellenmesi için aile bireylerine ve hastalara eğitim verilmelidir. Obezite beslenme tedavisi ve egzersiz ile tedavi edilmelidir. Uyku apnesi şüphesi varsa polisomnografi yapılmalıdır. PHP'li bireylerde kan basıncı, glukoz ve lipid parametreleri düzenli olarak takip edilmelidir(1-5,7-9,17,43,44).

Nörokognitif bozukluklar için özgün tedavi yoktur. PHP ve ilişkili hastalıklar olan bireyler nörokognitif ve davranış değerlendirmeleri için nöroloğa ya da psikiyatriste yönlendirilmelidir. Çocukların çoğunun özel eğitim gerektirdiği akıldaki tutulmalıdır(7-9,17,43,44).

TSH direncinin tedavisi diğer hipotiroidiler ile benzerdir. Gonadotropin direnci açısından hastalar seksüel gelişim, testiküler inme ve yerleşimi yönünden düzenli değerlendirilmelidir. Gonadal durumun biyokimyasal değerlendirilmesi klinik gereklilik yoksa önerilmemektedir. Kriptorşidizm ve hipogonadizm varsa standart tedaviler uygulanmalıdır. PHP'li bireylerde fertilitate korunmuş olabilir. Hastalık geçiş riski olduğu başlangıçta anlatılmalıdır. Gebelik süresince biyokimyasal bozukluklar kılavuzlara göre düzenlenmeli ve takip edilmelidir. Pelvis küçüklüğü ve lokal osifikasyonlara bağlı kalça hareket kısıtlılığı nedeniyle normal vajinal doğum kontrendikedir. Yeni doğanlar hastalık açısından değerlendirilmelidir. Süt vermenin sakıncası yoktur ama bebek hastalık riski açısından klinik olarak takip edilmelidir. Postmenopozal dönemde artmış osteoporoz ya da kırık riski bildirilmemektedir. Bu konuda da genel kurallar geçerlidir ve hasta bu doğrultuda takip ve gerekirse tedavi edilmelidir(1-5, 7-9,17,43,44).

KAYNAKLAR

1. Bastepe, M. (2016) Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, and progressive osseous heteroplasia: disorders caused by inactivating GNAS mutations. In: L.J. DeGroot, J.L. Jameson, (Eds). *Endocrinology. Vol. 1*, (7th ed. pp.1147-1159).W.B. Saunders Company
2. Levine, M. (2005). Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In: L.J. DeGroot, J.L. Jameson, (Eds) *Endocrinology*. (5th ed.) W.B. Saunders Co
3. Hendy, G.N., Cole, D.E.C., Bastepe, M. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. In: K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W.W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrière, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, C. A. Stratakis, D. L. Trencze, D. P. Wilson, (Eds). *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Feb

- 19, 2017.
4. Levine MA. Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14, 1255-1260.
 5. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3020-3030
 6. Mantovani G, Elli FM. PTH resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2021; 531, 111311
 7. Linglart A, Silve C, Rothenbuhler A. Multiple hormonal resistances: Diagnosis, evaluation and therapy. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76, 98-100
 8. Mantovani G. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients. *Horm Res Paediatr.* 2020; 93(3): 182-196.
 9. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 865-888.
 10. Bastepe M. GNAS mutations and heterotopic ossification. *Bone* 2018;109,80-85.
 11. Jüppner H. Molecular Definition of Pseudohypoparathyroidism Variants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106 (6), 1541-52
 12. Albright F, Burnett CH, Smith CH, et al. Pseudohypoparathyroidism: an example of "Seabright-Bantam syndrome". *Endocrinology* 1942; 30, 922-932.
 13. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudopseudo-hypoparathyroidism. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1952; 65, 337-350.
 14. Wilson LC, Trembath RC. Albright's hereditary osteodystrophy. *J. Med. Genet* 1994; 31, 779-784.
 15. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175, 1-17.
 16. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 32, 639-656
 17. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nature Rev, Endocrinology* 2018; 14, 477-500
 18. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of Pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(6): 443-451
 19. Mantovani G, M. Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. *Front Horm Res.* Basel, Karger, 2019; 51, 147-159
 20. Mosca M, Bernardor J, Lemoine S, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J. Rare diseases of phosphate and calcium metabolism: Crossing glances between nephrology and endocrinology. *Annales d'Endocrinologie* 2021; 82, 30-35
 21. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic Mechanisms. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021; 44:245-253
 22. Mazoni L, Apicella M, Saponaro F, et al. Pseudohypoparathyroidism: Focus on Cerebral and Renal Calcifications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106(8), e3005-e3020
 23. Mantovani G, Elli F. Pseudohypoparathyroidism type Ib in 2015. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76, 101-104
 24. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest* 2017; 40,347-356
 25. Turan S, Bastepe M. GNAS spectrum of disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13(3): 146-158.
 26. Elli FM, Pereda A, Linglart A, et al. Parathyroid hormone resistance syndromes - Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 32, 941-954
 27. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, et al. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001;22:675-705.
 28. Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res* 2003;60(Suppl 3):87-95.
 29. Unluturk U, Harmanci A, Babaoğlu M, et al. Molecular diagnosis and clinical characterization of pseudohypoparathyroidism type-Ib in a patient with mild Albright's hereditary osteodystrophy-like features, epileptic seizures, and defective renal handling of uric acid. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336, 84-90.
 30. Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, et al. Genetic and epigenetic defects at the GNAS locus lead to distinct patterns of skeletal growth but similar early-onset obesity. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8),1480-1488.
 31. Turan S, Thiele S, Tafaj O, et al. Evidence of hormone resistance in a pseudo-pseudohypoparathyroidism patient with a novel paternal mutation in GNAS. *Bone.* 2015;71(2),53-57.
 32. Turan S, Bastepe M. The GNAS complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene. *Horm Res Paediatr* 2013;80:229-41.
 33. Giovanna M, Francesca Marta E. Multiple hormone resistance and alterations of G-protein-coupled receptors signaling. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:141-54.
 34. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 1969; 48, 1832-1844
 35. Hayward BE, Moran V, Strain L, et al. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:15475-80.
 36. Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and Gsa-cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12 (6), 347-356.
 37. Kayemba-Kay's S, Tripon C, Heron A, Hindmarsh P. Pseudohypoparathyroidism type 1A- subclinical hypothyroidism and rapid weight gain as early clinical sig-

- ns: a clinical review of 10 cases. *J. Clin. Res.Pediatr. Endocrinol.* 2016; **8**, 432–438
38. Virágh, K. et al. Gradual development of brachydactyly in pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2014; **99**, 1945–1946.
 39. Shoemaker AH, Jüppner H. Nonclassic features of pseudohypoparathyroidism type 1A. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):33-38.
 40. Long DN, McGuire S, Levine MA, Weinstein LS, Germain-Lee EL. Body mass index differences in pseudohypo-parathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of Galpha(s) in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3),1073-1079.
 41. Mouallem M, Shaharabany M, Weintrob N, et al. Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsalpha. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2),233-239.
 42. Takatani R. Analysis of Multiple Families With Single Individuals Affected by Pseudohypoparathyroidism Type Ib (PHP1B) Reveals Only One Novel Maternally Inherited GNAS Deletion. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(4): 796–805
 43. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31,537–549
 44. Wémeau JL. Monitoring of hypo- and pseudohypo-parathyroidism. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76, 185–186