



Nietypowy obraz kliniczny rzekomej niedoczynności przytarczyc współistniejącej z chorobami autoimmunologicznymi

Atypical clinical presentation of pseudohypoparathyroidism coexisting with autoimmune disorders

Robert Krysiak¹, Dariusz Kajdaniuk^{2,3}, Bogdan Marek^{2,3}, Bogusław Okopień¹, Janusz Kapustecki⁴

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

³II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

⁴Oddział Neurologii, Szpital Wojewódzki, Częstochowa

Streszczenie

Rzekoma niedoczynność przytarczyc jest heterogenną grupą schorzeń, które przypominają pierwotną niedoczynność tego narządu, różniąc się od niej istnieniem oporności na parathormon. Dotychczas zidentyfikowano kilka postaci tej choroby, z których najlepiej poznano typ 1a. W wielu przypadkach u podłoża rzekomej niedoczynności przytarczyc leży heterozygotyczna mutacja inaktywująca podjednostki α stymulującego białka Gs. W niniejszej pracy opisano przypadek 51-letniego mężczyzny z objawami klinicznymi nietypowej postaci rzekomej niedoczynności przytarczyc. Równoczesne występowanie przewlekłego zapalenia tarczycy i niedokrwistości Addisona-Biermera przemawia za możliwym udziałem procesów autoimmunologicznych w powstawaniu oporności na parathormon u tego chorego.

(Endokrynol Pol 2007; 58 (4): 344–347)

Słowa kluczowe: rzekoma niedoczynność przytarczyc, choroby autoimmunologiczne, oporność na parathormon

Abstract

Pseudohypoparathyroidism includes a genotypically diverse group of syndromes that resembles primary hypoparathyroidism but is caused by primary resistance to parathormone. Several variants of pseudohypoparathyroidism have been identified, and pseudohypoparathyroidism type 1a is the best understood form of the disease. In many but not all patients, the disease results from heterozygous inactivating mutations of Gs α , the α -subunit of the heterotrimeric stimulatory G-protein. In this article, we describe the case of a 51-year-old male with clinical picture of atypical pseudohypoparathyroidism. The coexistence of this disorder with chronic thyroiditis and pernicious anemia suggested that autoimmune processes were involved in the mechanism of resistance to parathormone in this patient.

(Pol J Endocrinol 2007; 58 (4): 344–347)

Key words: pseudohypoparathyroidism, autoimmune disorders, resistance to parathyroid hormone

Wstęp

Rzekoma niedoczynność przytarczyc jest heterogenną grupą schorzeń, dla których charakterystyczne są: hi-

pokalcemia, hiperfosfatemia, zwiększone stężenie parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*) we krwi oraz niewrażliwość na efekty biologiczne powyższego hormonu [1]. Opisuje się ją bardzo rzadko, ponieważ częstość występowania tej choroby ocenia się na 3 przypadki/milion osób, przy czym 2-krotnie częściej dotyczy ona kobiet niż mężczyzn [1, 2]. W części przypadków towarzyszą jej charakterystyczne cechy fenotypowe, takie jak: niski wzrost, okrągła twarz, skrócenie 4. lub 5. kości śródrezcza, niekiedy również innych kości dłoni i stóp, otyłość, hipoplazja zębów oraz zwapnienia w tkankach



Dr med. Robert Krysiak
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej,
Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
tel./faks: (032) 208 85 12
e-mail: r.krysiak@poczta.onet.pl, r.krysiak@pharmanet.com.pl

miękkich [1, 2]. W większości przypadków u podłoża powyższego schorzenia leży mutacja białka GNAS1, kodującego podjednostkę α aktywującego białka Gs [3]. U niektórych chorych oporności na PTH towarzyszy oporność na działanie innych hormonów, takich jak: hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid stimulating hormone*), wazopresyna, gonadotropiny, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) czy somatoliberyna [3].

Rzekoma niedoczynność przytarczyc może przebiegać w sposób nietypowy [2]. U niektórych chorych nie stwierdza się obecności wyżej wymienionych objawów wynikających z anomalii genetycznych [1, 3], co przemawia za tym, że patomechanizm powyższego schorzenia jest złożony i nie do końca poznany. W niniejszej pracy autorzy opisują nietypową prezentację kliniczną rzekomej niedoczynności przytarczyc, w powstawaniu której pewne znaczenie mogły odgrywać mechanizmy autoimmunologiczne.

Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 51 lat przekazano z oddziału neurologii, na który został przyjęty z powodu kilkukrotnych napadów drgawkowych uogólnionych. W wywiadzie zanotowano występujące od 13. roku życia zaburzenia napadowe w postaci utraty przytomności z kurczami tonicznymi kończyn oraz krótkotrwałe epizody zaburzeń świadomości, bez objawów ruchowych. Napady początkowo występowały bardzo rzadko, z kilkuletnimi okresami przerwy. Jednak od około 5 lat ich częstość narastała i w okresie bezpośrednio poprzedzającym hospitalizację występowały one nawet kilka razy w tygodniu. Chorego leczono karbamazepiną, początkowo nieregularnie, a od 5 lat lek ten pobierał systematycznie — ostatnio w dawce 2 x 600 mg/dobę. W badaniu neurologicznym stwierdzono spowolnienie ruchowe oraz cechy deficytu funkcji poznawczych (w krótkiej skali oceny stanu psychicznego [MMSE, *mini-mental state examination*] wynik wynosił 23 pkt), bez innych objawów patologicznych, w tym tężyczkowych i bez nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym układu kostnego. Stwierdzono natomiast zmiany troficzne paznokci i skóry oraz łysienie, zaś w badaniu okulistycznym — obustronną zaćmę. W tomografii komputerowej głowy wykazano obecność symetrycznych zwapnień w płatach czołowych, w istocie białej okołokomorowej, w jądrach podkorowych oraz w półkulach mózdzku, co jest typowym obrazem zmian w przypadku zespołu Fahra [4] oraz występowanie zaniku korowego w płatach czołowych. W ocenianej jako dodatnia elektromiograficznej próbie tężyczkowej (zapis z mięśnia międzykostnego pierwszego) wykazano patologiczną czynność spoczynkową w postaci potencjałów

o charakterze multipletów, utrzymującą się przez 10 minut. W patologicznym zapisie EEG dominował rytm niskonapięciowy α z nakładającym się rytmem szybkim β , na tle którego pojawiały się serie fal ostrych o częstotliwości 5 Hz i amplitudzie 40 μ V, zlokalizowane w lewej okolicy czołowo-ciemieniowej oraz pojedyncze fale ostre w prawej okolicy skroniowo-potylicznej. W RTG rąk obserwowano zanik kostny kości obu rąk dużego stopnia, liczne drobne geody i nadżerki w kościach tworzących stawy międzypaliczkowe dalsze i bliższe niektórych palców obu rąk, jak również nadżerki na krawędziach brzeżnych kości czworobocznej większej ręki prawej oraz zwiększoną sklerotyzację na powierzchniach stawowych stawu nadgarstkowo-promieniowego obu rąk. W zapisie EKG obserwowano lewogram, wydłużenie odcinka QT oraz spłaszczenia załamków T w odprowadzeniach kończynowych i w V_4-V_6 . Największą jednak uwagę zwracały odchylenia laboratoryjne w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej — głęboka hipokalcemia (wapń całkowity: 1,09–1,14 mmol/l, wapń zjonizowany: 0,50–0,55 mmol/l), hiperfosfatemia (1,83–1,91 mmol/l), hipokalcemia i hiperfosfaturia (wydalanie wapnia i fosforanów z moczem w ciągu doby odpowiednio: 0,26–0,56 mmol [norma 2,1–2,6] oraz 14,16–14,78 [norma 0,85–1,45]). Stężenie we krwi 25(OH)hydroksycholekalcyferolu pozostawało w normie (27,1 ng/ml, norma 11–54). Dwukrotne oznaczenie stężenia natywnego PTH za każdym razem dawały wynik nieprawidłowo wysoki (212 pg/ml oraz 156,3 pg/ml). Z innych odchyleń od normy zwracały uwagę cechy przewlekłego zapalenia tarczycy (podwyższone miano przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej — 103,3 j.m./ml [norma do 12]) oraz cechy niedokrwistości megaloblastycznej spowodowanej chorobą Addisona-Biermera (potwierdzoną niskim stężeniem witaminy B_{12} w surowicy (88 pg/ml, norma: 150–800) oraz obecnością przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym). Z racji powyższych schorzeń współistniejących choremu podawano L-tyroksynę (w dawce 25 μ g/d.) zapewniającą stan eutyreozy oraz witaminę B_{12} (1000 μ g/miesiąc). Po zakończeniu diagnostyki choremu włączono preparat węglanu wapnia (Calperos) w dawce 3 x 1 g oraz dihydroksycholekalcyferol (Rocartrol) w dawce dobowej 1 μ g. W wyniku zastosowanego leczenia stan kliniczny pacjenta poprawił się, a ponadto uzyskano powolną normalizację zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Dyskusja

Opisany przez nas przypadek chorego jest pierwszym, w którym stwierdzono występowanie zespołu klinicznego o obrazie zbliżonym do rzekomej niedoczynności przytarczyc, współistniejącego z autoimmunologicz-

nym zapaleniem tarczycy i niedokrwistością Addisona-Biermera.

Zmiany troficzne skóry i paznokci, obustronna ząć oraz zwapnienia podstawy mózgu łącznie z zapisami multipletów w próbie tężyczkowej sugerowały podejrzenie pierwotnej niedoczynności przytarczyc. Przeciwno takiemu podłożu zgłaszanych przez chorego dolegliwości przemawiało jednak podwyższone, i to w dwóch niezależnych pomiarach, stężenie natywnego PTH.

W części przypadków leki przeciwdrgawkowe mogą wpływać na gospodarkę wapniowo-fosforanową [5, 6]. Karbamazepina, podobnie jak niektóre inne leki przeciwpadaczkowe, jest silnym induktorem enzymatycznym mogącym powodować rozkład 1,25-dihydroksycholekalcyferolu do nieaktywnych metabolitów i tym samym hamować wchłanianie wapnia [5, 6]. Takie podłoże nie tłumaczy jednak zmian troficznych, ząć i zwapnień w mózgu, których obecność jest charakterystyczną cechą samej niedoczynności lub rzekomej niedoczynności przytarczyc, nie zaś hipokalcemii [7]. Możliwość jatrogennego podłoża dolegliwości chorego nie wyjaśnia również bardzo dużej hiperfosfaturii, ponieważ w przypadku niedoboru aktywnej postaci witaminy D wydalanie fosforanów nie ulega zmianie lub obserwowane zmiany są bardzo niewielkie [8]. Należy jednak podkreślić, że choć samo stosowanie karbamazepiny nie było najprawdopodobniej odpowiedzialne za obraz kliniczny chorego, mogło jednak nasilić i prawdopodobnie nasiliło, istniejącą u chorego hipokalcemię, co może częściowo tłumaczyć fakt bardzo niskiego stężenia wapnia (zarówno całkowitego, jak i zjonizowanego).

U chorego nie stwierdzano jakichkolwiek wykładników uszkodzenia nerek oraz dolegliwości mogących sugerować występowanie zespołu upośledzonego trawienia i/lub wchłaniania. W diagnostyce kory nadnerczy (rytm dobowy kortyzolu, kortyzol w dobowej zbiórce moczu, stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu) nie wykazano również jakichkolwiek wykładników zespołu Cushinga. Powyższe dane przemawiają jednoznacznie przeciwko istnieniu wtórnej nadczynności przytarczyc na tle powyższych chorób. Z drugiej strony ewentualne rozpoznanie krzywicy fosfaturycznej nie tłumaczy tak niskiego stężenia wapnia w surowicy oraz hiperfosfatemii. Ponadto schorzenie to ujawnia się we wczesnym okresie życia i towarzyszy mu krzywica, która nieleczone doprowadza do ciężkich deformacji układu kostnego, zjawiska nieobserwowanego u prezentowanego chorego [9]. Brak cech krzywicy, mimo niestosowania wcześniej witaminy D₃ oraz prawidłowe stężenie 25(OH)cholekalcyferolu, przemawiają ponadto przeciwko izolowanemu niedoborowi 1 α -hydroksylazy, zaś poprawa w wyniku podawania 1,25 dihydroksycholekalcyferolu wyklucza defekt receptora dla tej witaminy.

Ze znanych jednostek nozologicznych obraz pacjenta odpowiadał najbardziej obrazowi rzekomej niedoczynności przytarczyc typu Ib lub typu II. W przeciwieństwie do typów Ia i Ic nie stwierdzano bowiem istnienia typowych cech fenotypowych (niski wzrost, otyłość, krępa budowa ciała, skrócenie kości śródreżca). Jedyną zwracającą uwagę różnicą w stosunku do manifestacji klinicznej typów Ib i II było odmienne zachowanie się wydalania fosforanów z moczem. U opisywanego chorego utrata fosforanów tą drogą przekraczała kilkakrotnie górną granicę normy, natomiast w typowych postaciach rzekomej niedoczynności przytarczyc fosfaturia jest obniżona wskutek oporności nerek na PTH, który fizjologicznie poprzez wpływ na receptor nerkowy zwiększa utratę fosforanów z moczem [1, 2].

Obserwacje pacjentów z rzekomą niedoczynnością przytarczyc typu Ib, w patogenezie którego defekt receptora dla PTH dotyczy wyłącznie lub prawie wyłącznie nerek [2, 3], przemawiają za heterogennością w budowie powyższego receptora [10]. Prawidłowa fosfaturia przy innych wykładnikach klinicznych rzekomej niedoczynności przytarczyc u naszego chorego może więc wskazywać, że defekt dotyczył receptora pozanerkowego lub — w przypadku obecności co najmniej dwóch podtypów receptora dla PTH w nerkach — podtypu receptora nieodgrywającego znaczenia w regulacji wchłaniania fosforanów. Powyższa hipoteza tłumaczyłaby zwiększoną fosfaturię, która byłaby wynikiem prawidłowego działania dużych stężeń PTH na poziomie prawidłowo funkcjonującego receptora (lub podtypu receptora) w nerkach.

Bardzo interesującym odkryciem dotyczącym opisywanego pacjenta było dodatkowe występowanie przewlekłego zapalenia tarczycy oraz niedokrwistości Addisona-Biermera. Oba powyższe schorzenia mają bowiem podłoże autoimmunologiczne i ogólnie wiadomo, że współwystępują one znacznie częściej niż wynikałoby to z przypadkowego ich skojarzenia [11]. Z dostępnych nam danych wynika, że dotychczas nie opisywano występowania którejkolwiek z powyższych chorób u osoby z rzekomą niedoczynnością przytarczyc. Chociaż ich współwystępowanie może mieć charakter przypadkowy, jest również prawdopodobne, że upośledzone działanie PTH na poziomie receptorowym nie wynikało z wrodzonego defektu powyższego receptora, ale z obecnych u chorego przeciwciał przeciwko receptorowi dla PTH, których możliwość występowania i rolę w patogenezie rzekomej niedoczynności przytarczyc potwierdzają nieliczne dane z piśmiennictwa [11, 12]. Za takim tłumaczeniem przemawia obecność aż dwóch schorzeń o podłożu autoimmunologicznym: późne ujawnienie się zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz ujemny wywiad rodzinny. Ponieważ oznaczenie przeciwciał przeciw receptorowi dla PTH

jest niemożliwe do przeprowadzenia w Polsce, jedyną metodą weryfikacji powyższej hipotezy byłaby próba potwierdzenia rozpoznania *ex iuvantibus*. W przypadku opisywanego chorego jednak uznano ją za nieetyczną, ponieważ: 1) steroidy mogłyby, hamując wchłanianie wapnia i potęgując jego utratę nerkową, nasilać i tak już ciężką hipokalcemię; 2) przewlekłe zapalenie tarczycy ani niedokrwistość Addisona-Biermera nie stanowią wskazania do steroidoterapii; 3) zastosowane leczenie solami wapnia i aktywną pochodną witaminy D₃, spowodowało poprawę (ewentualne potwierdzenia autoimmunologicznego tła choroby i włączenie przewlekłej steroidoterapii przyniosłoby porównywalny efekt terapeutyczny, jednak okupiony kosztem znacznie poważniejszych działań niepożądanych tej formy leczenia).

Opisany przypadek chorego potwierdza, że rzekoma niedoczynność przytarczyc może charakteryzować się złożoną manifestacją kliniczną. Współistnienie chorób o udowodnionym podłożu autoimmunologicznym może przemawiać za tym, że u niektórych chorych do powstawania obrazu rzekomej niedoczynności przytarczyc mogą przyczyniać się mechanizmy autoimmunologiczne.

Piśmiennictwo

1. Levine MA. Clinical spectrum and pathogenesis of pseudohypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 265–274.
2. Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 569–589.
3. Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 501–513.
4. Manyam BV. What is and what is not “Fahr’s disease”. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 73–80.
5. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (supl. 2): S42–S48.
6. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (supl. 2): S30–S35.
7. Beers MH, Porter RS. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Wyd. 18. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories. 2006; 1252–1253.
8. Nield LS, Mahajan P, Joshi A i wsp. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician* 2006; 74: 619–626.
9. DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 591–609.
10. Mannstadt M, Juppner H, Gardella TJ. Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Am J Physiol* 1999; 277 (5 Pt. 2): F665–F675.
11. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003; 74: 9–33.
12. Blecher M. Receptors, antibodies, and disease. *Clin Chem* 1984; 30: 1137–1156.