

Yaygın Serebral Kalsifikasyon ve Nörolojik Bulgularla Seyreden İdiopatik Hipoparatiroidi Olgusu*

Çiğdem ÖZKARA**, Turan ATAY**, Sedat DALBAYRAK***
Baki ARPACI**, Sevim BAYBAŞ**

ÖZET

Hipokalsemi, epileptik nöbetlerin etyolojisinde rol oynayan nedenlerden biri olup, hipoparatiroidizm'de hiperfosfatemi ve bozuk parathormon (PTH) sekresyonu ile birlikte ortaya çıkan major bulgularındandır. Hipoparatiroidizm, çeşitli nedenlere bağlı olarak görülebileceği gibi, idiyopatik olarak sporadik veya familial formlarda ortaya çıkabilir. Bu yazıda, BBT'lerinde yaygın kalsifikasyon görülen ve nörolojik bulguları olan, ikisi kardeş 4 olgu sunuldu. Literatür bilgileri ışığında hastaların tedavileri tartışıldı; özellikle antiepileptik tedavi uygulanmaksızın, kan kalsiyum düzeyinin normale döndürülmesiyle nöbet kontrolünün önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Hipokalsemi, epilepsi, hipoparatiroidi serebral kalsifikasyon.

SUMMARY

Hypocalcemia, which is one of the etiologic factors in epilepsy, is also cardinal manifestation of hypoparathyroidism with hyperphosphatemia and defective parathormone secretion. Hypoparathyroidism may be secondary or idiopathic in familial and sporadic forms. In this article 4 cases of idiopathic hypoparathyroidism with extensive brain calcifications and neurologic dysfunction were presented. The importance of identification the illness in the therapy of convulsive seizures without antiepileptic drugs is stressed.

Key Words: Hypocalcemia, epilepsy, hypoparathyroidism, cerebral calcification.

GİRİŞ

Hipoparatiroidizm (HPT) hipokalsemi, hiperfosfatemi, kalıcı veya geçici olarak bozulmuş endojen parathormon sekresyonu ile karakterize endokrinolojik bir hastalık olup, pek çok nörolojik bozukluğa da yol açmaktadır (29). En sık paratiroid ve tiroid bezlerine uygulanan cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkar; ancak radyoaktif I tedavisi, infiltratif hastalıklar (kanser, hemokromatozis), alkalozim, intestinal emilim bozuklukları, uzun süre aç kalamalarda görülen Mg eksikliği gibi nedenlerde benzer tablolara yol açarlar (5,10,26,29). Tiazid grubu diüretikler de latent hipoparatiroidizm'de semptomları ağırlaştırır (4).

İdiopatik HPT oldukça nadirdir. Sınıflamalar hastalığın başlama yaşına, eşlik eden endokrin anomalisi olup olmamasına, sporadik veya familial oluşuna göre yapılmıştır; ama hiçbiri tam anlamıyla yeterli değildir. Kadın/erkek oranı bir çalışmada 1:1 olarak bildirilmiştir.

2 tip familial form tanımlanmıştır; bunlar daha da nadir görülürler. I.tip, x'e bağlı resesif geçişli olup

en nadir görülenidir, dolayısıyla erkek çocuklar tutulur. HPT bulguları hafif olup başka anomali eşlik etmez (26).

Familial formun II.tipinde ise otosomal dominant veya resesif bir gen suçlanmakta olup, hastalık 30 yaşından önce belirir ve daha şiddetlidir. Mukokutanöz kandidiazis, Addison hastalığı, gonadal yetmezlik, hipotiroidizm, pernisiyöz anemi ve diabetes mellitus gibi diğer bozukluklar sıklıkla eşlik eder (9,26). Kanda paratiroid antikorları gösterilmiştir.

İzole olguların çoğu sporadiktir. Klinik tablo sıklıkla familial tip II'ye benzer; ancak daha ileri yaşlarda görülür.

Bronchial disembiyogenesis (Di George sendromu) ise, timus ve paratiroid bezlerinin yokluğu ile birlikte ağır immun yetmezlik ve diğer anomalilerin görüldüğü, 1-2 yaşlarında ölümlerle sonlanan, familial olmayan nadir bir tablodur (6,26).

Pseudohipoparatiroidizm ise hipoparatiroidi'nin semptom ve bulgularını gösteren, iskelet anomalileri ve morfolojik bozukluklarla seyreden herediter bir tablodur. Serumda immunoreaktif PTH düzeyi yük-

(*) III. Türkiye Nörolojik Bilimler Kongresinde sunulmuştur.

(**) Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2.Nöroloji Kliniği

(***) Kartal Devlet Hastanesi Nöroşirürji Kliniği

sek bulunur; ancak periferik bir cevapsızlık söz konusudur. Pseudopseudohipoparatiroidizm bir morfolojik olarak PHP semptomları gösterirken, laboratuvar anomalisine rastlanmaz (9,17,26).

HPT'de immunoreaktif PTH düzeyleri saptanamaz veya düşük bulunur (15,26); pseudohipoparatiroidizm'de ise normal veya yüksek bulunur. Nadir olarak yayınlanmış bazı HPT olgularında, yüksek immunoreaktif PTH düzeyleri elde edilmiş ve bunlar pseudoidiopatik HPT olarak adlandırılmışlardır (5,15,22). Bu gibi durumlarda dolaşımdaki PTH immunolojik olarak efektif, ancak biyolojik olarak ineftiktir şeklinde düşünülebilir.

HPT'de gözlenen klinik bulguların çoğunluğu hipokalsemi ile ilişkilidir. Serumda iyonize CA düzeyinin düşmesi, periferik ve santral sinir sisteminde yapılarında hiperekstabilite durumuna yol açmaktadır. En belirgin klinik menifestasyonları epilepsi nöbetleri ve tetanidir (6,12,13,23,24). Ayrıca ekstrapiramidal semptomlar, psikotik reaksiyonlar, optik nörit, demans, pseudotümör serebri tabloları görülebilir (3,11,19,20,30). Uzun süre tedavisi kalan olgularda kutanöz monilia enfeksiyonu, kuru deri, alopesi, katarakt ve ektopik kalsifikasyonlar görülebilir (29).

Intraserebral kalsifikasyonlara %69-93 oranında sık olarak rastlanır. EKG'de Q-T aralığında uzama belirlenmiştir (29).

Tedavide hedef, serum kalsiyum düzeyini fizyolojik sınırlara yükseltmektir. Oral Ca preparatları ve diyetin yanısıra D vitamini 1-25 (OH)₂D₃ şeklinde önerilmektedir (7,18,28,29).

Olgu 1: K.K. 27 yaşında erkek hasta. Nöbet geçirme ve başağrısı yakınmalarıyla başvuran hastanın, birkez dokuz yıl ve iki kez de 15 gün önce generalize tonik-

klonik konvülsiyon geçirdiği, sık sık el ve ayaklarında kasılmalar ve uyuşmalar olduğu, diş etlerinin kanadığı ve 4-5 yıldır da enseden başlayan başağrısı olduğu öğrenildi.

Fizik ve nörolojik muayanesinde Chvostek ve Trousseau pozitifliği dışında patolojik bulguya rastlanmadı.

EEG: Her iki hemisfer postero-temporal bölgele- rinde hafif biyoelektrik aksama.

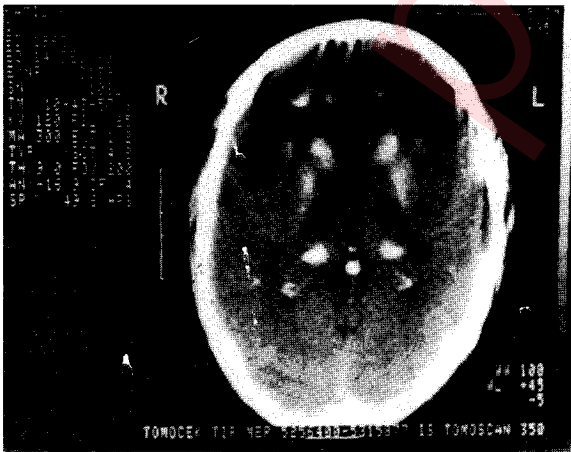
BBT: Yaygın serebral, serebellar ve basal gangli- on kalsifikasyonları (Resim 1).

Olgu 2: E.K. 30 yaşında erkek hasta. İlk hastanın kardeşi olan bu olgumuz, davetimiz üzerine geldi ve sadece ara sıra kasılmaları olduğunu belirtti. Bu kasılmaların, ortaokul döneminden itibaren hafif çekil- melere dönüştüğü öğrenildi. Nöbet veya başka bir yakınması yoktu.

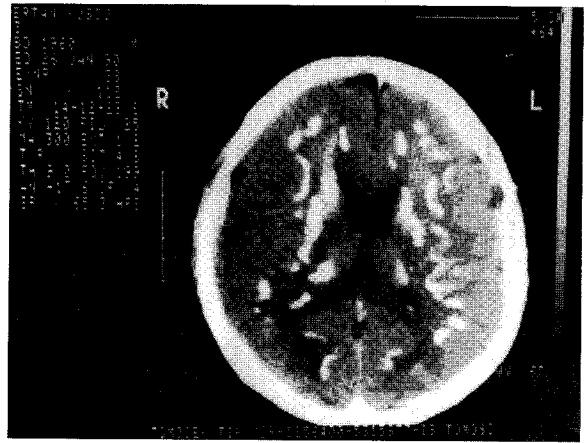
Fizik ve nörolojik muayanesinde serebellar test- lerde hafif beceriksizlik ve Trousseau pozitifliği dı- şında bir özellik yoktu.

BBT'sinde yaygın intraserebral ve serebral kalsi- fikasyonlar gözlemlendi (Resim 2).

Olgu 3: M.İ. 49 yaşında kadın hasta. Nöbet geçirdi- ği için kliniğe yatırılan hastanın ilk yakınmalarının, 19 yıl önce laktasyon döneminde başladığı belirtildi. Tüm kaslarda sertleşme, uyku bozukluğu, saç dökül- mesi, tırnaklarda kırılma gibi yakınmaları ve genera- lize konvülsiyon geçirmesi dolayısıyla daha önce de bir süre hospitalize edildiği, antiepileptik ilaç tedavi- sine karşı nöbetlerinin sürdüğü öğrenildi. 10 yıl ön- ce bilateral katarakt operasyonu da geçirmiş olan hastaların yapılan fizik muayanesinde kaba-cansız saçları, geniş ve yuvarlak yüzü, ince tırnakları oldu- ğu gözlemlendi. Nörolojik muayanesinde anlamasının



Resim 1



Resim 2

yavaş, konuşmasının monoton, yöneliminin hafif derecede bozulmuş olmasının yanısıra bradimimi, bradikinezi, tonus artışı, emniyetsiz yürüme ve mental retardasyon saptandı.

Klinikte yattığı süre içinde zaman zaman ajitasyon gösterdiği, hezeyan ve halüsinasyonları olduğu izlendi.

EKG'sinde Q-T mesafesi uzamış bulundu (0,42 sn).

EEG'de ön ve orta bölgelerde belirgin biyoelektrik aksama belirlendi.

BBT'sinde bazal ganglion ve serebellum'da kalsifikasyonlar mevcuttu (Resim 3).

Olgu 4: F.E. 59 yaşında kadın hasta. 15 yıldır kasılmaları olduğunu, 1 yıldır bu yakınmalarının sıklaştığını, son 2 aydır da nöbet geçirmeye başladığını belirten hasta, ardarda gelen generalize konvülsiyonlar-

la kliniğimize yatırıldı. Hipokalsemisi daha önceden saptanmış olduğu için uzun süredir Ca preparatları kullanılmaktaydı.

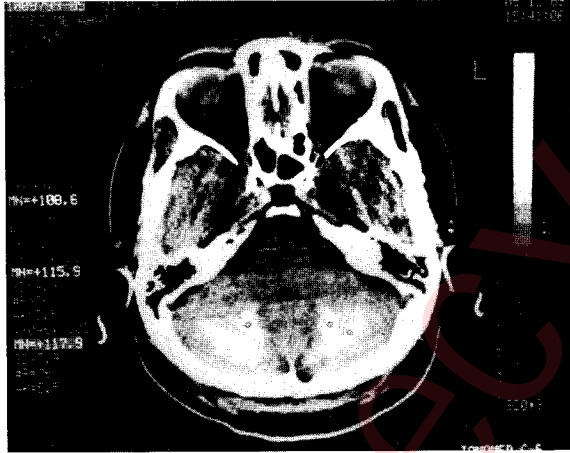
Fizik muayanasında saç ve tırnaklarının ince olduğu gözlenirken, nörolojik muayanasında ikili emirleri yerine getiremediği, belleğinin bozuk, serebellar testlerde beciksiz olduğu ve sağ elinde sürekli tetanik kasılmaları bulunduğu saptandı.

EKG'sinde Q,.T mesafesi uzamış bulundu (0.44 sn).

EKG'sinde her iki hemisferde hafif biyoelektrik aksama vardı.

BBT'sinde serebellum ve bazal ganglionlarda yaygın kalsifikasyonlar gözlemlendi (Resim 4).

Her 4 olgunun laboratuvar bulguları ise Tablo 1'de gösterilmiştir.



Resim 3



Resim 4

Tablo 1

	Olgu 1		Olgu 2		Olgu 3		Olgu 4	
	T.Ö	1 ay sonra	T.Ö	1 ay sonra	T.Ö	1 ay sonra	T.Ö	1 ay sonra
Ca (%8.1-10.4 mg)	5.8	8.5	5.5	7.2	6.8	9.3	4.5	9.0
P (%2.5-5.0 mg)	5.3	4.9	6.6	4.9	7.0	5.5	9.0	4.9
İonize Ca (%4.2-5.8 mg)	3.1	3.8	2.4	3.3	2.7	4.1	2.8	3.9
İdrar Ca (%100-500 mg)	13	55	11	100	15.6	125	22.5	109
PTH (0-27 ng/dl)	34	-	10	-	14	-	0.4	-

TARTIŞMA

HPT oldukça seyrek görülen hormonal bir bozukluktur, familial formlarının çok ender olduğu bildirilmektedir. Sunduğumuz ilk iki olgu, familial tip I'e uymaktadır. Ancak yaşamın ilk yıllarında manifest olması beklenirken, hastalarımızda semptomların puberte döneminde belirdiği öğrenildi. Nörolojik bulguların hafif olması, eşlik eden başka patolojilerin bulunmayışı da tanıyı desteklemekteydi (26).

Diğer iki hasta ise oldukça ağır, zengin semptomlu ve uzun süreli tablolar halinde olup, ailevi özellik saptanmadı ve sporadik formda olduklarına karar verildi.

HPT'de görülen klinik bulguların çoğu hipokalsemiyle ilişkilidir. Serumda iyonize kalsiyum düzeyinin düşmesi gerek periferik gerekse santral sinir sistemi yapılarında hipereksitabliteye yol açmaktadır. Hipokalseminin en belirgin semptomları ise tetani ve epileptik nöbetlerdir. Sunulan 4 olgunun tümünde tetani ve/veya epilepsi, birincil bulgular olarak gözlenmiştir.

Nadir de olsa görüldüğü söylenen ekstrapiramidal semptomların basal ganglion kalsifikasyonlarına bağlı olduğu düşünülmekte ve tedaviye dirençli olgular bildirilmektedir (11,30). Bizim de 3 olgumuzda Parkinsonien semptomlar gözlenmiş ve tedaviye karşın önemli bir düzelme sağlanamamıştır (1,11,13,23,27).

Muhtemelen lenslerde kalsiyum birikimine bağlı olduğu düşünülen katarakt ve yine hipokalseminin sonucu olan saç ve tırnak bozukluklarına, özellikle idiyopatik HPT'de rastlandığı belirtilmektedir. Bizim 3. olgumuz da genç yaşta bilateral katarakt operasyonu geçirmişti (3,13,14,23,24).

Hipokalseminin tipik EKG bulgusu olan Q-T mesafesinde uzama, bizim olgularımızda da mevcuttu. Ayrıca çeşitli aritmilerin de görülebileceği ve bunların dijital refrakter oldukları bildirilmektedir (26).

HPT'de intrakranyal kalsifikasyonun görülme sıklığı BBT ile giderek artmış ve %69-93 oranına ulaşmıştır. İdiopatik HPT'de, sekonder nedenlerle gelişenlerden daha çok görülmektedir; bu da zaman faktörünün önemli olduğunu düşündürmektedir. Buradaki nöropatolojinin kalsiyum, fosfor, demir gibi minarellerin basal ganglionlar, serebrum ve serebellum'da önce kapiller veya venüllerin duvarına oturup, daha sonra da arteriyel alanlara ve ekstrasvasküler bölgeye yayılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Ancak hücre kaybının olmadığı belirlenmiştir. En sık globus pallidum, n.dentatus, hipokampus ve kortikal girusların derin bölgelerinde görülür (5,8,9,16,19,21,27).

Olgularımızın tümünün BBT'lerinde yaygın, simetrik serebral, serebellar ve özellikle basal ganglionlarda ileri boyutta kalsifikasyona rastlanmış ve fa-

milyal olgularda genç yaşta bu düzeye ulaşmış kalsifikasyonların, tetani ve konvülsiyon hariç nörolojik bulgu vermeyişi ilginç bulunmuştur.

Hastaların tedavisinde oral kalsiyum preparatları ve dietle günde 1 gr CA almaları sağlanmış ve Vi-D₃ amp. ile birlikte 1-25(OH)D₃ (Rokatrol) günaşırı 0.25µgr uygulanmıştır. Ayrıca nöbetler sırasında IV kalsiyum verilmiştir. Tedaviye dramatik yanıtlar alınmış ve tüm hastaların 1 ay sonraki kontrol laboratuvar analizlerinde, sonuçların normal düzeylerde olduğu gözlenmiş, nöbetler ve tetanik kasılmalar kısa sürede tamamen kaybolmuştur. Ancak kognitif fonksiyonlarda belirgin bir düzelme saptanmazken, 3.olguda gözlemiş olduğumuz psikotik semptomların ortadan kalkması dikkat çekiciydi. Tek başına Ca preparatları vermek, HPT tedavisinde yetersiz kalmakta, yalnızca geçici ve kısa süreli iyileşme sağlamaktadır. Literatürdeki tedavi planı da uyguladığımız şekilde olup, Rokatrol'un ömür boyu kullanılması önerilmektedir. D vitamininin intestinal Ca emilimini arttırdığı, 25(OH) vit D'nin; 1,α25 dihidroksi vit D₃'e dönüşümünde bir bozukluk olması nedeniyle ayrıca mutlaka verilmesi gerektiği belirtilmektedir (2,7,18,28,29).

Bunun yanında hastaların 24 saatlik idrar Ca atılımının takibi de, oluşması muhtemel renal taşları önlemek açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Adams, R.D., and Victor, M.: The acquired Metabolic Disorders of the Nervous System; In Principles of Neurology, Mc Graw Hill Book Co. 1989.
- 2- Bainbrige, R., Mughal, Z., Mimani, F., Tsory, R.C: Transient Congenital Hypoparathyroidism; How transient it? J. Pediatr. Dec. 866-868, 1987.
- 3- Bajantas, F. J., and Smith, J.L.: Optic Neuritis in Hypoparathyroidism. Neurology, 26: 451-454, 1976.
- 4- Bashey, A., Mac Nee, W.: tetany induced by Furoceme in Latent Hypoparathyroidism. br. Med. J. 295; 960-961, 1987.
- 5- Baybaş, S., Özekmekçi, S., Mumoğlu, S., Denктаş,F.; Bazal Ganglion Kalsifikasyonları-Hipoparatiroidizm. Yeni Symposium, 1-2, 60-67, 1988.
- 6- Bernstein,D.S and Thom,G.W.: Hypoparathyroidism. In Harrison's Principles of Internal Medicine; Mc Graw hill Book Co. 1974, 1958-1962.
- 7- Chan, J., Young, R., Harlenberg,M., Chinchili, V.: Calcium and Phosphate Metabolism in Children with Idiopathic Hypoparathyroidism or Pseudohypoparathyroidism-Effect of 1,25-dihydroxyvit. D₃. J.Pediatr;421-426, 1985.
- 8- Cohen,C., Duchesneau,P.M. and Weinstein, M.A.: Calcification of the Basal Ganglia as Visualised by Computed Tomography. Radiology 134, 97-99, 1980.
- 9- Eaton,M., Haines,S.: Parathyroid Insufficiency with Symmetrical cerebral Calcification. JAMA; 749-753, 1989.
- 10- Felig,P., Baxter,J., Broadus,A., Frohman,L.; Endocrinology and Metabolism, Mc Graw Hill book Co., 1981, p:1057-1074.
- 11- Friedman, J., Chiucchini,I., Tucci,J.; Idiopathic Hypoparathyroidism with Extensive Brain Calcification and Persistent Neurologic Dysfunction. Neurology. 37: 307-309, 1987.
- 12- Geffner,I., Murgatroyd, J.: Tetany; Brit. Dent.J., 264, 1980.
- 13- Griggs,R.C., Satrant,R.: metabolic Encephalopathy. In Rosen-

- berg, R.N.(ed): The Clinical Neurosciences, Churchill Livingstone, 1983, p: 161-163.
- 14- Hatemi, H., Urgancıoğlu, I., Seyahi, V., Kapıcıoğlu, I., Ozan, S.: İç Hastalıkları Kürsüsü Endokrinoloji Hasta Materyalinin İncelenmesi; İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Nükleer Tıp Enst., Yayın2, Rekortlük No:2925, İst.1982, s:18.
- 15- Hochman, H.I.; Idiopathic(Pseudoidiopathic.) Hypoparathyroidism, Am.J.Dis.Child., 435-436, 1979.
- 16- Illum, F., Dupont, E.: Prevalences of CT-detected Calcification in the Basal Ganglia in Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. Neurorad. 27: 32-37, 1985
- 17- Kageyama, Yo, Kawamura, Jun, Ajisawa, A., Yamodo, T., Ikuni, K.; A Case of Pseudohypoparathyroidism Type I; Associated with Gonadotropin Resistance and Hypercalcitoninemia; Jpn.J.Med: 2,207-210, 1988.
- 18- Kooh, S.W., Fraser, D., De Luco, H., et al.: Treatment of Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism with Metabolites of Vit.D: Evidence for Impaired Conversion of 25-hydroxyvit.D to 1, 25-dihydroxyvit. d; New Engl. J.Med.17, 841-843, 1973.
- 19- Larsen, T.A., Dunn, H.G., Jan, J.E., Calne, D.B.: Dystonia and Calcification of the Basal Ganglia; Neurol. 35: 533-537, 1985.
- 20- Mateo, D., Rolden, S.G.: Dementia in Idiopathic Hypoparathyroidism. Arch. Neurol, 39: 424-425, 1982.
- 21- Mousa, A.M., Muhtaseb, S.A., Reddy, R.R., et al.: The High Rate of Prevalence of CT-detected Basal Ganglia Calcification in Neuropsychiatric (CNS) Brucellosis. Acta Neurol. Scan. 76: 448-456, 1987.
- 22- Nakano, T., Masuoka, H., Hamaguchi, K.: Pseudoidiopathic Hypoparathyroidism, Report of a Case and Review of the Literature in Japan. Jpn.J.Med.26: 2, 226-229, 1987.
- 23- O'Doherty, D.S., Canary, C.F.: Neurologic Aspects of Endocrine Disorders. In Baker, A.B. (ed)-Clinical Neurology, Harper Row 1973: 3,43: 3-7.
- 24- Özekmekçi, S., Ozan, S., Baybaş, S. ve Hatemi, H.: Hipoparatiroidi Vak'alarında EEG; Haseki Tıp Bülteni. 23:3, 225-230, 1985.
- 25- Powers, J.M.: Metabolic Disorders of the Nervous System. In Rosenberg, R.N.(ed), The Clinical Neurosciences. Churchill Livingstone 1983, 3: 483.
- 26- Robin, D., Mc Kenne, T.J.; Clinical Endocrinology and Metabolism, Principles and Practice, Edited by Dietsch J.M., The Science and Practice of Clinical Medicine, Grune Stretton, 9, p: 355-361.
- 27- Sachs, Ch., Sjöberg, H.E., Ericson, K.: Basal Ganglia Calcifications on CT: Relation to Hypoparathyroidism. Neurol. 32: 779-782, 1982.
- 28- Santos, F., Chan, J.: Idiopathic Hypoparathyroidism; A Case Study on the Interactions Between Exogenous Parathyroid Hormone Infusion and 1, 25-dihydroxyvit.D; Ped, 78: 6, 1139-1141, 1986.
- 29- Sharp, C., Singer, F., Krieger, D.T., Bardin, C.W.: Current Therapy in Endocrinology 1983-1984, Philadelphia, The CV Mosby Co, 1984. p:266-272.
- 30- Saga, T., Onuma, T., Naknishi, Sn., et al.: Two Cases of Idiopathic Hypoparathyroidism with Epileptic Seizures and Psychotic Symptoms. Folia Pyschiatrica et Neurol. Japonica. 34:3, 390-391, 1980.