

## PSÖDOHİPOPAPARATIROIDİZM TANILI VAKALARIMIZDA PTH TESTİ VE G<sub>s</sub> PROTEİN DÜZEYİ İLE TİP TAYİNİ VE KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİ

Firdevs BAŞ \*, Feyza DARENDELİLER\*\*, Rûveyde BUNDAK \*\*, Nurçin SAKA \*\*,  
Hülya GÜNÖZ\*\*

### ÖZET

Psödohipoparatiroidizm (PHP) parathormona doku yanıtısızlığına bağlı hipokalsemi, hiperfosfatemi ile karakterize, parathormon vermekle bulgularının düzeltilemediği heterojen bir hastalık grubudur. G<sub>s</sub> protein aktivitesinde düşüklük bulunan Tip 1a PHP'de G<sub>s</sub> proteinin aracılık ettiği diğer hormonlara da direnç ortaya çıkabilmektedir. Kliniğimize konvülziyon geçirme, halsizlik, karpopedal spazm nedeniyle başvuran 3 erkek vaka (sırasıyla 3 ay, 14 yaş, 13.7 yaş) incelendi. Vaka 1'in aynı zamanda uzamış sarılık ve kabızlık yakınması mevcuttu. Fizik muayenede hafif kaba yüz görünümü, vaka 3'de ayrıca ellerde 5. metakarp kısalığı dikkat çekiyordu. Vaka 1 hafif motor geriliğe vaka 2 ve 3 ise mental geriliğe sahipti. Hipokalsemi, hiperfosfatemi, alkali fosfataz ve parathormon yüksekliği mevcuttu. Vaka 3'de bilgisayarlı beyin tomografisinde yaygın kalsifikasyon odakları gözlemlendi. Vaka 1'e ilave olarak primer hipotiroidi eşlik ediyordu. PTH testi ile vaka 1'de tip 2, vaka 2'de ise tip 1 PHP tanısı kesinleşti. G<sub>s</sub> protein aktivitesi vaka 3'de düşük (%70) (N: %85-110) ve tip 1 PHP ile uyumlu bulundu. Vaka 2'nin ise remisyon döneminde bakılabilen G<sub>s</sub> protein aktivitesi normaldi. Vakaların hepsine kalsiyum ve aktif D vitamini, vaka 1'e ilave olarak L-tiroksin yerine koyma tedavisi başlandı. Vaka 2'de izlemin 2. yılında nefrokalsinoz gelişti. Vaka 1 ve 2'de izlem sırasında (sırasıyla 3.5 ve 2.7 yıl) spontan düzelme gözlemlendi, aktif D vitamini tedavisine ihtiyaç kalmadı.

Psödohipoparatiroidizm tanılı vakalarda çoğul hormon direncinin tip 1 vakalarına eşlik ettiğinin bildirilmesine karşın, bizim tip 2 PHP tanılı vakamızda TSH direnci bulunması ve iki vakamızın izlem sırasında spontan düzelme göstermesi ilginç bulundu. Sonuç olarak PHP'li vakaların çoğul hormon direncinin eşlik edebilmesi ve tedavi sırasında nefrokalsinoz gelişebilmesi gibi durumlar açısından yakından izlenmeleri gerekmektedir. Ayrıca PHP'li vakalarda PTH'ya yanıtısızlığın spontan olarak düzelebildiği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Psödohipoparatiroidizm, hipotiroidi, PTH testi, Ellsworth-Howard testi, G<sub>s</sub> protein aktivitesi, kalıtsal Albright osteodistrofisi, mutasyon.

### SUMMARY

*Classification of pseudohypoparathyroidism with pth test and gs protein levels and correlation with the clinical course.* Pseudohypoparathyroidism (PHP), caused by decreased G<sub>s</sub> protein activity, is a rare disease which is characterised by parathormone resistance. In type 1 PHP, the deficiency of other hormones which act by G<sub>s</sub> protein can also be encountered. The patients, who were 3 months, 14 and 13.7 years old, presented with seizures, exhaustion and carpopedal spasm. Case 1 also had extended jaundice and constipation. Case 2 and 3 had mild course facies on physical examination and case 3 had short 5<sup>th</sup> metacarp. Case 2 and 3 had mental retardation and case 1 had mild motor retardation. All three cases had hypocalcemia, hyperphosphatemia, increased alkaline phosphatase and parathormone (PTH) levels. Case 3 had multiple calcification on computerized cranial tomography, Case 1 also had primary hypothyroidism. Diagnosis of PHP was confirmed in case 1 (type 1) and 2 (type 2) by PTH test. G<sub>s</sub> protein activity was found low (70%) (normal range: (85-110%) in case 3, compatible with type 1 PHP. Case 2 had normal G<sub>s</sub> protein activity in remission. The patients were put on calcium and active vitamine D therapy. Nephrocalcinosis was observed in the second year of therapy in case 2. Remission was encountered in case 1 and 2 and the therapy was discontinued.

In conclusion, it is noteworthy that our patient with type 2 PHP had multiple hormone resistance which is frequently observed in type 1 PHP. Spontaneous remission may occur in the natural progress of PHP for which patients should be checked at certain intervals.

**Key words:** Pseudohypoparathyroidism, hypothyroidism, PTH test, Ellsworth-Howard test, G<sub>s</sub> protein activity, Albright hereditary osteodystrophy, mutation.

Mecmuaya geldiği tarih: 15.06.2001

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

## GİRİŞ

Parathormona yamtsızlıkla karakterize psödohipoparatiroidizm (PHP)'de, hipokalsemi ve hiperfosfatemiye, PHP'nin kalıtsal Albright osteodistrofisi [Albright hereditary osteodystrophy (AHO)] olarak isimlendirilen tipinde; boy kısalığı, brakidaktili, obezite, mental retardasyon, yuvarlak yüz görünümü, subkutan kalsifikasyon gibi bulgular eşlik edebilmektedir (4). Parathormon (PTH) etkisini hedef hücre yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla yapmaktadır. Guanin nukleotid bağlayıcı regülatuar protein yani stimulatör G protein (Gs protein), PTH reseptörünün hücre içindeki adenilat siklaz ile etkileşimine aracılık etmektedir. Adenilat siklazın uyarılması ile hücre içi cAMP artışı olmakta ve böylece PTH'nun hedef hücredeki etkileri ortaya çıkmaktadır. PTH'ya yanıt bozukluğunun hücre düzeyindeki yerine göre PHP vakaları tiplere ayrılmaktadır. PHP tipleri Tablo 1'de özetlenmiştir (8,14,17).

PHP vakalarının kesin tanısı ve tip tayini için PTH testi ve Gs protein aktivitesine bakılması gerekmektedir. PTH testinde PTH verilerek cAMP ve fosfatüri yanıtı değerlendirilmektedir (9,18). Gs protein aktivitesine ise eritrosit, trombosit, fibroblast ve lenfositlerde bakılabilmektedir (14). TSH, arginin vazopressin (AVP), gonadotropinler, glukagon gibi hormonlar da PTH'ya benzer şekilde Gs proteini ile etkileştiği için, tip 1a PHP'de bu hormonlara yanıtızsızlık eşlik edebilmekte-

dir (2,11,12,16). PHP klinik bulgularının farklılık göstermesi yanında genetik açıdan da heterojen bir hastalık grubudur. Otozomal dominant kalıtılan tip 1a PHP' de kromozom 20 q 13.11'de yer alan Gs  $\alpha$  alt birim (GNAS1) geninde, farklı mutasyonlar bildirilmiştir (1,13,14,15,19). Ayrıca bazı çalışmalarda, GNAS1 geninin değişik bölgelerinde küçük delesyonlar saptanmıştır (19,20).

Bu çalışmada PHP tanısı ile izlediğimiz 3 vakanın PTH testi ve Gs protein düzeyleri ile tip tayini ve klinik seyir ile ilişkisi bildirilmektedir.

## MATERYAL ve METOD

Konvulziyon geçirme, halsizlik, karpopedal spazm nedeniyle başvuran üç erkek çocuğunun doğum öykülerinde özellik yoktu. Başvuru zamanına kadar tüm vakaların nöromotor gelişimlerinin normal olduğu ifade edildi. Vaka 1'in anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği dışında özellik yoktu. Fizik muayene bulgularında; hipokalsemi klinik bulguları olarak Chvostek ve Trousseau belirtisi pozitifliği dışında, vaka 2 ve 3'de hafif kaba ve yuvarlak yüz görünümü, vaka 3'de 5. metakarp kısalığı dikkat çekiciydi (Resim 1).

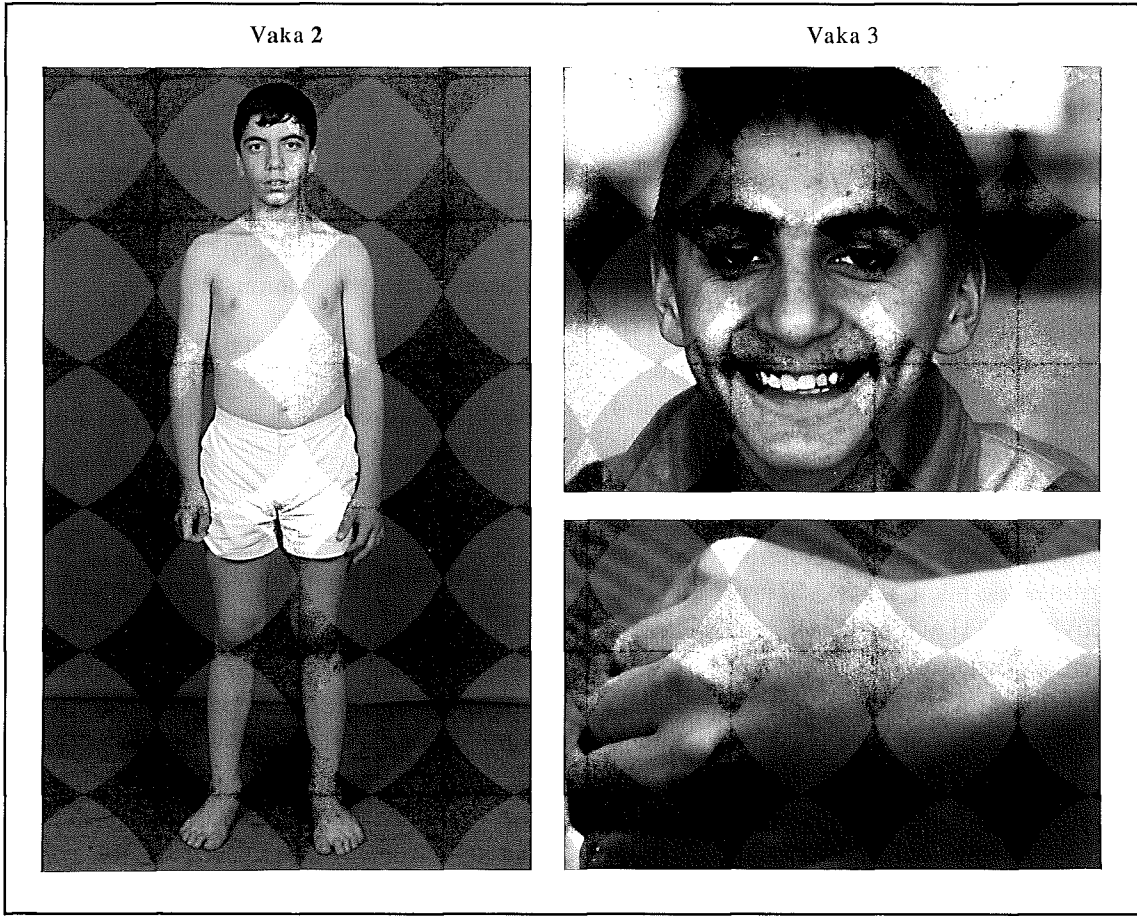
Vakalara psikometrik testler uygulandı. Kemik yoğunluğu DEXA yöntemi ile tayin edildi. Hormon düzeyleri radioimmunoassay

**Tablo 1.** Psödohipoparatiroidizm tipleri, bazı klinik ve laboratuvar özellikleri

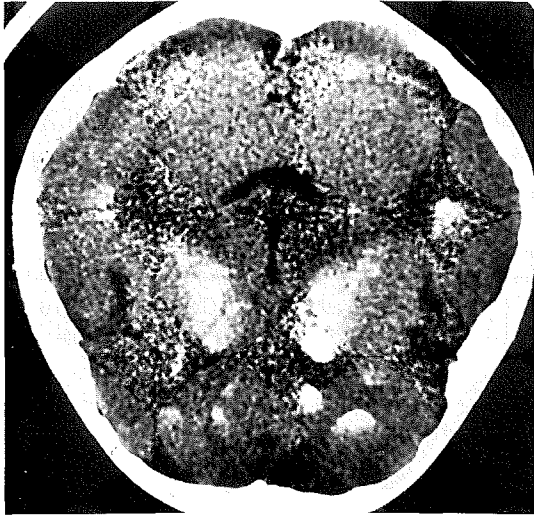
TİP	Ca	P	PTH	Çoğul hormon direnci	TSH	AHO* bulguları	PTH'ya yanıt	Gs $\alpha$ protein aktivitesi	Gs $\alpha$ mutasyonu
Tip 1 PHP	↓	↑	↑	(+)	↑	(+)	İdrarda cAMP ve P artışı yok	↓	(+)
Tip 1 b PHP	↓	↑	↑	(-)	N	(-)	İdrarda cAMP ve P artışı yok	N	(-)
Tip 1 c PHP	↓	↑	↑	(-)	N	(-)	İdrarda cAMP ve P artışı yok	N	(-)
Psödo PHP	N	N	N	(-)	N	(+)	İdrarda cAMP ve P artışı normal	↓	(+)
Tip 2 PHP	↓	↑		(-)	N	(-)	İdrarda cAMP artışı normal, P artışı yok	N	(-)

\*AHO: Kalıtsal Albright osteodistrofisi N: Normal, ↓ Azalmış, ↑ Artmış

Resim 1. Vakaların fotoğrafları. Vakalarda kaba yüz görünümü ve vaka 3'de 5. metakarp kısaltığı dikkat çekici.



Resim 2. Vaka 3'ün bilgisayarlı beyin tomografisi. Yaygın kalsifikasyon odakları var.



yöntemi ile değerlendirildi. Vaka 2 ve 3'ün mental geriliği (sırasıyla IQ 70 ve 81) mevcuttu. Vakaların bazı klinik ve laboratuvar

bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. EKG'de hipokalsemi bulgusu olarak QT uzunluğu, radyografilerinde orta derecede yaygın osteoporoz ve lamina dura kaybı mevcuttu. Vaka 3'ün bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) yaygın kalsifikasyon odakları izlendi (Resim 2). Vaka 3'ün ise hipokalsemi döneminde EEG' de yaygın dalga-diken şeklinde aktivite bozukluğu belirlendi. Kemik yoğunluğu vaka 2 ve 3'de belirgin olarak düşük bulundu. Vaka 1'in tiroid hormonları [ $T_4$ : 0.13  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (N: 4.5-12.5),  $T_3$ : 0.2 ng/ml (N: 0.76-1.8)] düşük, TSH [52  $\mu\text{U}/\text{ml}$  (N: 0.35-5.5)] yüksek bulundu ve bu sonuçlar primer hipotiroidi ile uyumluydu. Tiroid ultrasonografisinde (USG) tiroid dokusu görüldü ve parankim ekojenitesi normaldi. Tiroglobulin düzeyi 25 ng/ml (N: 0-30 ng/ml) bulundu. L-tiroksin yerine koyma tedavisine başlandı ve ilaç dozu tiroid hormonların dü-

Tablo 2. Hastaların bazı klinik ve laboratuvar bulguları

Vaka No	Başvuru sırasında											Son muayenede			
	Yaşı	Tartı	Boy	Puberte Durumu	Ca	P	AF	PTH	AHO bulguları	TSH	PHP Tipi	Yaş	Tartı	Boy	Puberte Durumu
1 (YS)	0.25	6.2 (97P)	62.5 (90P)	(-)	6.8	9.3	912	59.3	(-)	↑	2	5.8	22.6 (50-75P)	120 (75-90P)	(-)
2 (SS)	14	41 (10-25P)	150 (10-25P)	(+)	7.7	7.1	1645	114.8	(+)	N	1a	18.7	69 (50-75P)	174.6 (25-50P)	Erişkin
3 (RK)	13.7	38.8 (10P)	150 (10-25P)	(+)	6.1	6.8	667	420.2	(+)	N	1a	16.4	46.6 (3-10P)	153.6 (3-10P)	Erişkin

Laboratuvar bulgularının normal değerleri

Kalsiyum (Ca)	: 8.5 - 10.5 mg/dl
Fosfor (P)	: 2.7 - 6.7 mg/dl
Alkali Fosfataz (AF)	: 138 - 65 U/L
Parathormon (PTH)	: 9-55 pg/ml
P	: Persantil
TSH	: Tirod stimulan hormon
AHO	: Kalıtsal Albright Osteodistrofisi

zeylerine göre ayarlandı. Vakaların hepsinde bazal kortizol, prolaktin, kalsitonin düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Vaka 3'ün göz muayenesinde lensde yer yer opasite alanları saptandı.

PHP kesin tanısı ve tip tayini için PTH testi (9,18) yapıldı ve Gs protein aktivitesi (14) ölçüldü. PTH testi 2 vakaya uygulanabildi, Gs protein aktivitesi ise 3 vakada değerlendirildi. PTH testi için vakalar gece en az 10 saat aç bırakıldı ve sonra sabah teste başlandı. Önce 2 saatlik idrar toplandı. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), kreatinin (Cr), cAMP tayini yapıldı. Ca, Cr, P, PTH, cAMP tayini için basal kan örneği alındıktan sonra 100 İU 1-34 human PTH (Parathar, Rorer) infüzyonuna başlandı ve 1-2 dakikada 25 ml %09 NaCl içinde verildi. PTH verildikten sonra 5.,10. ve 30.dakikalarda Ca, P, Cr ve cAMP tayini için kan alındı. 0-30, 30-60, 60-120 dakikalar arasında Ca, P, Cr ve cAMP tayini için 3 ayrı idrar örneği toplandı. Ca, P, Cr tayini standart laboratuvar yöntemleri ile değerlendirildi. cAMP tayini plasma ve idrarda radioimmunoassay yöntemi ile yapıldı. Tubuler fosfor reabsorpsiyonu (TRP) hesaplandı (Tablo 3). Normal kişilerde ve hipoparatiroidili hastalarda PTH verildikten son-

Tablo 3. Vakaların parathormon testi sonuçları

		Vaka 1 (YS)	Vaka 2 (SS)
Plasma cAMP (UMOL/L)	0 dk	2.35	3.89
(N:13.88-22.52)	5 dk	-	7.33
	10 dk	1.74	3.49
	30 dk	8.77	8.45
İdrar cAMP (UMOL/L)	0 dk	1.34	0.6
(N:2-6)	30 dk	<b>54.8</b>	<b>3.4</b>
	60 dk	-	2.5
	90	6.2	2.1
TRP* (%)	0 dk	<b>96.2**</b>	<b>98.9**</b>
(N:85-95)	30 dk	-	97.4**
	60 dk	-	97.7**
	90 dk	<b>96.9**</b>	<b>98.2**</b>

$$*TRP = (1 - \frac{\text{idrar P} \times \text{plasma kreatinini}}{\text{idrar kreatinini} \times \text{plasma P}}) \times 100$$

\*\*TRP'de başlangıçtan sonraki zamanlarda azalma, yani fosfor atılımında artış yok.

ra plasma ve idrar cAMP düzeyi 10-20 kez, idrarda P atılımı ise en az iki kat artmaktadır. Normal kişilerde tubuler fosfor reabsorpsiyonunda başlangıç düzeyinden %4-11.3'lük bir azalma olmaktadır. Tip 1 PHP'de idrarda hem cAMP hemde P artışı yani TRP'de azalma, tip 2'de ise idrarda

cAMP artışı olmasına karşın P artışı olmamaktadır (9,18). Vakalarda, anne, baba ve kardeşlerinde eritrosit membranında Gs protein aktivitesi tayini heparinli kan örneğinde, Fransa'da Centre Henri Becquerel'de yapıldı. İnsan ve hindi eritrositlerinde ATP ve magnezyum varlığında cAMP oluşumu ölçüldü. Ölçümler RIA yöntemi (ERIA Pasteur RIA<sup>R</sup> kit) ile yapıldı. Hasta ve yakınlarının yaş grubuna uyan 15 kontrol vakasında da Gs protein aktivitesine bakıldı. Laboratuvarın Gs protein aktivitesi normal sınırları %85- 115 arasında idi (14).

## BULGULAR

Tablo 3'de görüldüğü gibi vaka 1 PTH uyarısı ile idrarda cAMP artışı olmasına karşın fosfor atılımında artış olmaması ile tip 2, vaka 2 ise hem cAMP artışı hem de idrarda fosfor atılımında artış ortaya çıkmaması nedeniyle tip 1 ile uyumluydu. Vaka 1 ve 3'ün remisyon döneminde bakılan Gs protein aktivitesi normaldi (Tablo 4). Vaka 3'ün Gs protein aktivitesi düşük ve tip 1 ile uyumlu bulundu. Ayrıca diğer aile bireylerinde de Gs protein aktivitesi alt sınırlarda (Tablo 4), ancak Ca, P, AF (alkali fosfataz) düzeyleri normal sınırlar içindeydi. 25 hidroksi D<sub>3</sub> vitamini ve 1,25 dihidroksi D<sub>3</sub> vitamini düzeyleri normaldi.

## Tedavi ve İzlem

Vakaların tümüne ilk olarak intravenöz yolla kalsiyum verilip, Ca düzeyleri normal sınırlar içine getirilince, ağızdan kalsiyum (30-60 mg/kg/gün- 2-3 doz), ve aktif D vitamini [1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] (0,5-2 µg/gün, 1-2 doz) verilmeye başlandı. Ortalama 8-12 hafta sonra kalsiyum tedavisi kesilebildi.

Aktif D vitamini dozu 8-12 hafta sonra %50 azaltılabilir. Vaka 2'de tedavinin 2.yılında nefrokalsinoz gelişti, bunun üzerine aktif D vitamini dozu daha da azaltılınca nefrokalsinoz geriledi. Diğer vakalarda herhangi bir

**Tablo 4.** Vakaların ve yakınlarının Gs protein aktivitesi\*

Gs protein aktivitesi (normal %85-110)					
	Çocuk	Ane	Baba	Kardeşi	Kardeş2
Vaka 1 (YS) (%)	88	88	95	110	96
Vaka 2 (SS) (%)	123	103	135	121	134
Vaka 3 (RK) (%)	70	83	83	80	89

\*Eritrositlerde Gs protein aktivitesine vaka 1 ve vaka 2'de izlem sırasında, remisyonunda iken ve vaka 3'de ise başvuru sırasında bakılabildi.

yan etki gözlenmedi. Vaka 1'in tedavisi izleminin 3,5.yılında, vaka 2'nin tedavisi takibin 2,7. yılında sonlandırıldı. Vaka 1 ve 2 tedavisiz olarak izlenmekte ve halen biyokimyasal değerleri normal sınırlar içinde seyretmektedir. Vaka 3'ün tedavisi ise halen devam etmektedir (Tablo 2).

## TARTIŞMA

PHP vakalarına 3 ay gibi erken veya 15 yaş gibi geç dönemde tanı konabilmektedir. Tip 1a vakalarının tanı yaşı ortalamasının 6.3 yıl (sınırları: 3 ay-15 yaş), tip 2 vakalarının ise 15 yaş gibi daha geç olduğu, kız/erkek oranının ise 2/1 olduğu bildirilmektedir (14). Bizim tip 1a PHP'li vakalarımız sırasıyla 14 ve 13.7 yaşlarında başvurmuşlardı. Tip 2 PHP tanılı vakamız ise literatürde bildirilen yaşlardan daha erken dönemde, 3 aylık iken başvurmuştu. Vaka 1'de herhangi bir somatik bulgu bulunmamasına karşın, vaka 2'de yuvarlak, kaba yüz görünümü, mental retardasyon, vaka 3'de ise bu bulgulara ilave olarak katarakt ve 5.metakarp kısalığı gibi kalıtsal Albright osteodistrofisi bulguları tip 1a PHP' yi destekliyordu. Literatürde bizim 3.vakamızdakine benzer şekilde PHP'li vakalarda özellikle bazal ganglionlarda olmak üzere intraserebral kalsifikasyon bildirilmektedir (20).

Tip 1 PHP' ye %47-75 oranında, nedeni tam olarak açıklanamayan, hafif-orta derecede

mental retardasyon eşlik edebilmektedir (5). Vaka 2 ve 3'e de orta-hafif derecede mental gerilik eşlik ediyordu. Tip 1 PHP vakalarında Gs protein aktivitesindeki düşüklük ve cAMP anormalliklerinin mental retardasyon gelişmesinde etkili olduğu, tüm dokularda olduğu gibi serebral dokuda da Gs protein eksikliği ve cAMP düşüklüğü bulunduğu ve buna bağlı olarak da mental gelişimin etkilendiği ileri sürülmektedir. Hipokalsemi ve hipotiroidinin mental retardasyon gelişiminde primer etkili olmadığı belirtilmektedir. Ancak günümüzde de halen tip 1 PHP' de mental retardasyonun gelişme mekanizması konusunda açıklığa kavuşmamış noktalar vardır (5,14).

Vakalarımızda hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH yüksekliği yanında alkali fosfataz da yüksekti. Vakalarımızın bulguları PTH'ya böbrek düzeyinde yanıt olmadığı halde, kemik düzeyinde yanıt olduğunu gösteriyordu. PTH'ya direncin dokular düzeyinde farklılık gösterebildiği, böbrek yanıtı, kemik yanıtı vakaların olduğu bildirilmektedir (4). Gs protein eksikliğinin direkt olarak kemik bozukluklarını etkilediği ileri sürülmekte ise de kemik bozukluklarının oluşumunda "PTH related protein" (PTHrP)'e direnç olmasının daha fazla etkili olduğu sanılmaktadır (15).

Kesin tanı ve tip tayininin yapılması vakaların izlem ve tedavinin yönlendirilmesi yanında eşlik edebilecek ilave bozukluklar açısından da yol gösterici olabilmektedir (14). PHP'de PTH'ya yanıtınsızlığın hücre düzeyindeki yerine göre PTH verildikten sonra cAMP ve fosfatüri yanıtı birlikte veya yalnızca fosfatüri yanıtı bozuk bulunmaktadır (9,18) (Tablo1).

Katarakt, işitme kaybı, kolesterol yüksekliği ve faktör XII eksikliğinin PHP vakalarına eşlik ettiği bildirilmektedir (14). Yağ dokusunda Gs protein aktivitesinde ve cAMP yanıtında düşüklüğün lipolizin azalmasına ve obeziteye yol açtığı ileri sürülmektedir (12).

Bizim vakalarımızın ikisinde puberte başlamıştı ve izlemde normal ilerleme görüldü. 3 aylık iken başvuran vaka 1'e tip 2 PHP tanısı konmasına rağmen primer hipotiroidinin eşlik etmesi ilginçti. Tip 1 PHP' ye hipotiroidi eşlik edebilmesine karşın tip 2 PHP' de hipotiroidi beklenen bir bulgu değildi. Tip 1 PHP vakalarının 1/3'üne hafif-orta derecede TSH direncine bağlı hipotiroidi eşlik edebilmektedir (6,7). Hatta hipokalsemi ortaya çıkmadan süt çocuğu döneminde ilk bulgu olarak hipotiroidi ortaya çıkabilmektedir (10).

PHP'de PTH'ya tubuler düzeyde dirence bağlı sekonder 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği olduğu ileri sürülmekte ve tedavide aktif D vitamini kullanılması önerilmektedir (3). Uzun süreli kalsiyum tedavisi genellikle gerekli olmamaktadır (8). Tedavi sırasında bizim bir vakamızda olduğu gibi hiperkalsemi, hiperkalsüri, nefrokalsinoz gelişebilmekte, aktif D vitamini dozu azaltıldığında veya kesildiğinde bu yan etkiler kaybolmaktadır (3,14). Vakalarımıza aktif D vitamini 0.5-1 µg/gün olarak başlandı, 0.25-0.5 µg/gün olarak tedaviye devam edildi. Aktif D vitamini tedavisi sırasında düzelme olabilmekte ve ilaç ihtiyacı ortadan kalkabilmektedir (8).

Sonuç olarak PHP'de klinik bulgular farklılık gösterebilmektedir. Tip 1a PHP vakalarına çoğul hormon direnci eşlik edebildiği gibi tip 2 PHP vakalarına da TSH direnci eşlik edebilir. Vakalar çoğul hormon direnci açısından izlenmelidir. Aktif D vitamini tedavisi ile bulgulara düzelme olabilmekte, ancak tedavi sırasında hiperkalsüri ve nefrokalsinoz gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca PHP'li vakaların spontan remisyona da girebilecekleri akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ahmet SF, Dixon PH, Bonthron DT, Stirling HF, Barr DGD, Kelnar CJH, Thakker RV: GNAS1 mutational analysis pseudohypoparathyroidism. Clin Endocrinol 49:525 (1998).
2. Amino N: Receptors in disease: An overview. Clinical Biochemistry, 23:31 (1990).

3. Chan JCM, Young RB, Hartenberg MA, Chinchilli VM: Calcium and phosphate metabolism in children with idiopathic hypoparathyroidism or pseudohypoparathyroidism : Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3. *J Pediatr* 106: 421 (1985).
4. Dabbagh S, Chesney RW, Langer LO, DeLuca HF, Gilbert EF, Deweerd JH: Renal-nonresponsive, bone-responsive pseudohypoparathyroidism. *AJDC* 138: 1030 (1984).
5. Farfel Z, Friedman E: Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. *Ann Intern Med* 105:197 (1986).
6. Foull CM, Welbury RR, Paul B, Kendall-Taylor P: Pseudohypoparathyroidism : Its phenotypic variability and associated disorders in a large family. *Q J Med*; 78:251 (1991).
7. Kaartinen JM, Kaar ML, Ohisalo JJ: Defective and stimulation of adipocyte adenylate cyclase, blunted lipolysis, and obesity in pseudohypoparathyroidism Ia. *Pediatr Res* 35: 594 (1994).
8. Kerr D, Hosking DJ: Pseudohypoparathyroidism: Clinical expression of PTH resistance. *Q J Med*; 65: 886 (1987).
9. Kruse K, Kracht U: A simplified diagnostic test in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism type I with synthetic 1-38 fragment of human parathyroid hormone. *Eur J Pediatr* 146:373 (1987).
10. Levine MA, Jap TS, Hung W: Infantile hypothyroidism in two sibs: an unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Pediatr* ; 107:919 (1985).
11. Levine MA, Jap TS, Mauseth RS, Downs RW, Spiegel AM: Activity of stimulatory guanine nucleotide-binding protein Is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism: Biochemical, endocrine, and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab*; 62: 497 (1986).
12. Levine MA, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, Rizzoli RE, Aurbach GD, Spiegel AM: Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. *Am J Med* 74: 545 (1983).
13. Mantovani G, Romoli R, Weber G, De Menis E, Beccio S, Beck-Peccoz P, Spada A: Identification of two novel mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4243 (2000).
14. Marguet C, Mallet E, Basuyau JP, Martin D, Leroy M, Brunelle P: Clinical and biological heterogeneity in pseudohypoparathyroidism syndrome. *Horm Res* 48:120 (1997).
15. Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA: Clinical implications of genetic defect in G proteins. The molecular basis of Mc Cune-Albright syndrome and Albright Hereditary Osteodystrophy. *Medicine* 75:171 (1996).
16. Schuster V, Eschenhagen T, Kruser K, Gierschik P, Kreth HW: Endocrine and molecular biological studies in a German family with Albright hereditary osteodystrophy. *Eur J Pediatr*, 152:185 ( 1993).
17. Silve C: Pseudohypoparathyroidism syndromes: the many faces of parathyroid hormone resistance. *Eur J Endocrinol*. 133:145 (1995).
18. Sohn HE, Furukawa Y, Yumita S, Miura R, Unakami H, Yoshinaga K: Effect of 1-34 fragment of human parathyroid hormone on plasma adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) concentrations and the diagnostic criteria based on the plasma cAMP response in Ellsworth-Howard test. *Endocrinol Japon* 31:33(1984).
19. Yu Dawen, Yu S, Schuster V, Kruse K, Clericuzio CL, Weinstein LS: Identification of two novel deletion mutations within the Gs( gene (GNAS1) in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3254 (1999).
20. Weisinger JR, Mogollon A, Lander R, Bellorin-Font E, Riera R, Abadi I, Paz-Martinez V: Massive cerebral calcifications associated with increased renal phosphate reabsorption. *Arch Intern Med* 146: 437 (1986).