



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

20 Haziran 2023

Dr. Esra Koçyiğit

Prof. Dr. Filiz Mine Çizmecioğlu Jones



Olgu (16 yaş 9 aylık)

- Şikayeti:
 - 2 yaş 10/12 aylık erkek hasta
 - Ellerinde kasılma
- Hikayesi:
 - 2-3 gündür ara ara olan ellerinde ve vücudunda kasılma Şikayeti ile başvurdu.

Özgeçmiş&Soygeçmiş

- Prenatal. Özellik yok
- Natal:38 haftalık gebelikten 3100 gr NVY doğmuş
- Postnatal: Bir ay önce ellerinde kasılma şikayeti ile özel bir hastaneye başvurmuş burada IM tedavi uygulanmış şikayetleri geçmiş.
- Anne 48 yaşında sağlıklı
- Baba 45 yaşında sağlıklı
- 3. dereceden akraba evliliği var
- 2 kardeşi ve sağlıklı

Antropometrik Ölçüm&Fizik Muayene

- Boy:92,5 cm (-0,66 SDS)
- Kilo:14 kgr (-0,21 SDS)
- VKI:16,36 (0,27 SDS)
- Hedef Boy:172,8 (-0,5 SDS)
- Tanner Evre I (A1P1T2cc/2cc)
- Hiperpigmentasyonu yok
- Guatr non-palpabl
- Sistem muayenelerinde özellik yok

Olgu Sunumu

- Ön tanı ?
- İstenecek tetkikler



Laboratuvar

- AKŞ:97 mgr/dl
- Na:138 mEq/L
- K:4mEq/L
- Ca:5,5 mgr/dL
- İca:0,51 nmol/L
- Fosfor.8,8 mgr/dL
- Mg:2,2 mgr/dL
- ALP:302 IU/l (44-14

Eko:Normal
Akciğer grafisi timus gölgesi
görüldü

Hipoparatiroidi

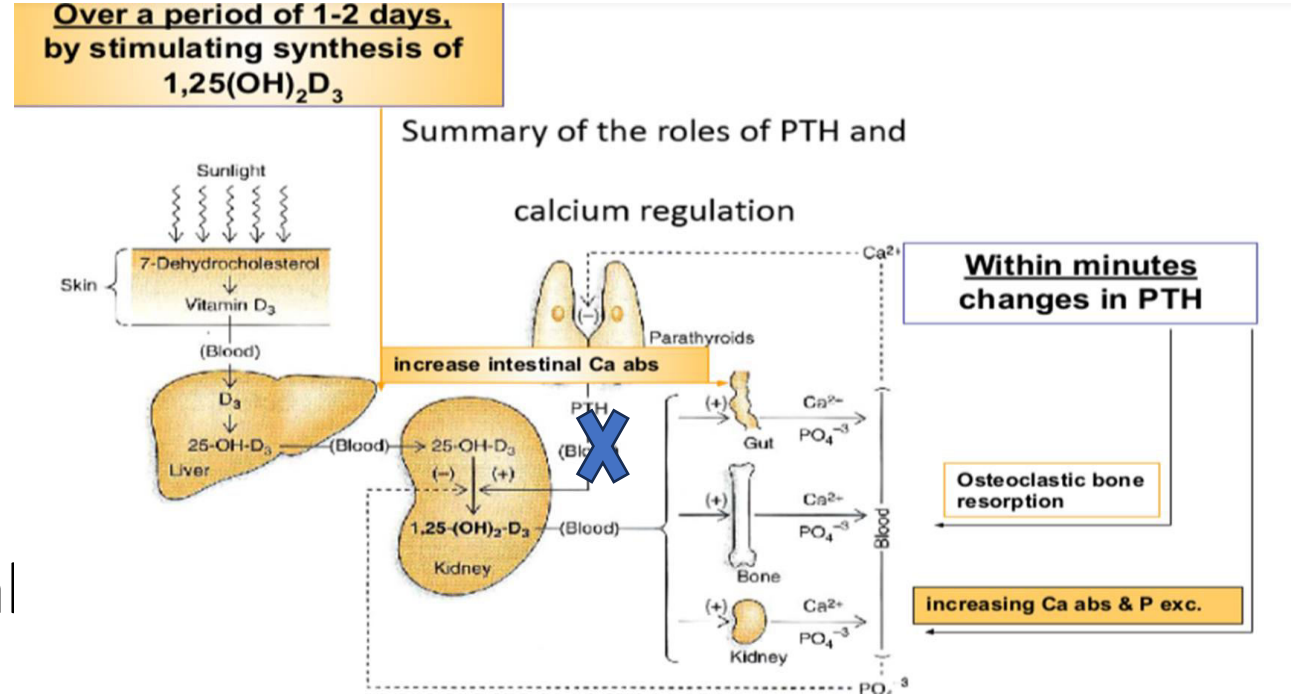
- PTH:2,96 pg/mL (15-65)
- 25 OHDevit:39 IU
- Spot idrarda ca/cre:0,04

Laboratory evaluation hypocalcemia

	PTH	Corrected serum calcium	Phos	Mag	25(OH)D	1,25(OH)2D	Creatinine
Hypoparathyroidism	Low	Low	Elevated	Normal	Normal	Normal or low	Normal
Activating mutation calcium-sensing receptor	Normal or low	Low	Elevated	Normal	Normal	Normal	Normal
Hypomagnesemia	Normal or low	Low	Normal	Low	Normal	Normal	Normal
PTH resistance (pseudohypoparathyroidism)	Elevated	Low	Elevated	Normal	Normal	Normal or low	Normal
Vitamin D deficiency	Elevated	Low or normal	Low or normal	Normal	Low	Normal, high, or low	Normal
Chronic kidney disease	Elevated	Low	Elevated	Elevated or normal	Normal or low*	Low	Elevated

Tedavi

- Hipoparatiroidi
- Iv kalsiyum ve kalsitrol tedavisi başlandı
- 30 ngr/kgr/gün kalsitrol
- 50 mgr/kgr/gün
- Ca:8 mgr/dL çıkınca tedavisi oral olarak düzenlenip taburcu edilmiş



PTH etkisi oluşabilmesi için Vit D3 gereklidir.

Vit D3 PTH sinyal iletim yolağındaki enzimleri indükler.

Klinik izlem(5 yaş 1 ay)

- Soluk görünümde
- Alopesi areata (3 ay önce başlayan)
- Sol el 1. parmak tırnağında

TSH:6,08 mIU/L
T4:1,23 ng/dL
Anti- TPO:500 IU/mL
Anti-TG:226 IU/mL
Kortizol:14 ug/dL
ACTH:23qg/mL
Ca:8 mgr/dL
P:6,3 mgr/dL

Tiroid us:
Sağ lob:6x7x29 mm
Sol lob:6x7x25 mm
Paramkim Heterojen
Volüm SDS:-1,52

Eutrox 1x25 mcgr

- Halsizlik
- Kıvrım yerlerinde özellikle jenerelize hiperpigmentasyonu
- Oksipital bölgede alopesi areatası
- Her iki ayak tırnağında candida enfeksiyonu

← Klinik izlem (8 yaş 7 aylık)

APECED

Otoimmün poliendokrinopati

- Hipoparatiroidi
- Hashimoto tiroiditi
- Adrenal yetersizlik

Kronik mukokutanöz kandidiazis
Ektodermal displazi

Ca:12,1 mgr/dL
P:7,8 mgr/dL
Na:134mEq/L
K:3,45mEq/L
Kortizol :15,65qg/dL
ACTH:33,4pq/dL

Hastaya 8,5 mgr/m²/gün dozunda Hidrokortizon tedavisi başlandı

Adrenal yetmezlikte hiperkalseminin nedeni?

- Glukokortikoidler intestinal Ca absorpsiyonunu ↓
- Adrenal yet → GC eksikliği
- İntestinal Ca absorpsiyonu ↑
- Hiperkalsemi







Daha önce stabil hipoparatiroidili bir hastada hiperkalsemi ortaya çıktığında

Adrenal yetmezlik!!!

Klinik İzlem(11 yaş 5 aylık)

- TY:11 yaş 5 ay
- KY:9 yaş
- A1P1T3cc/3cc
- IGF-1:-2,5 SDS
- IGFBP3:-2,3 SDS
- Yıllık uzama hızı 1,1 cm
- Klonidin BH pik yanıt:0,698
- L-DOPA BH pik yanıt:1,62
- 12 yaş 8. ayda
- 0,025 mcgr/kg/gün dozunda BHRT tedavisi başlandı

Klinik İzlem(15 yaş)

- HK  12 mgr/m²/gün
- Kalsitrol  55 mcgr/kg/gün
- Kalsiyum  80 mgr/kgr/gün
- BHRT  0,020 mgr/kgr/gün

Ototimmün Poliglandüler
Sendrom Tip I



Klinik izlem(16 yaş 9 ay)

- Boy:162,7 (-1,74 SDS)
- Kilo:45,66 (-2,17 SDS)
- BMI:17,2 (-2,22 SDS)
- A2P4 T25cc/25cc
- Kařları ve kirpikleri yok (alopesi areata)
- Bir hafta olan ve birkaç gün süren ishal
- Kalsiyum:6,25 mgr/dL
- Fosfor:6,77 mgr/dL



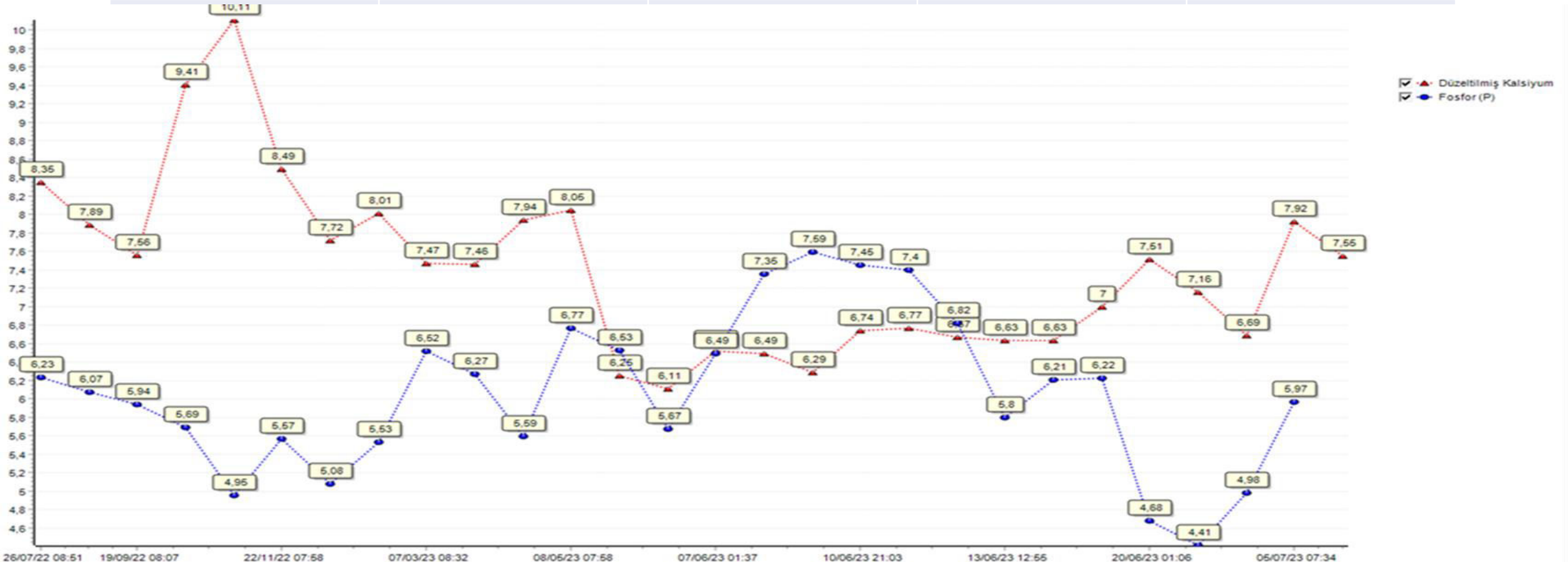
Yatırıldı
Kalsitrol tedavisi 43 mgr/kgr/gün
Kalsiyum 87 mgr/kgr/gün

Klinik İzlem(16 yaş 9 ay)

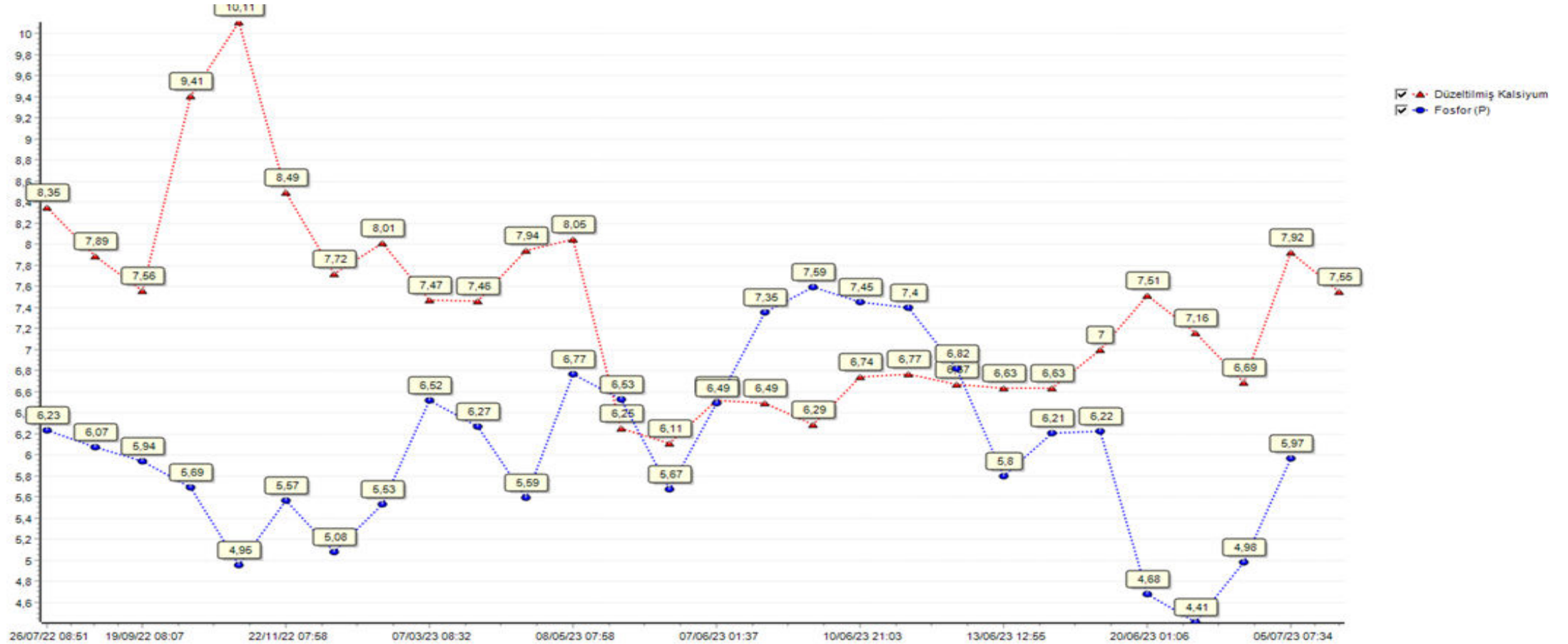
Ca/cre:0,06 (0,01-0,24)
Renal us:Nefrokalsinozis yok

Tarih	Kalsiyum	Fosfor	Mg:
05/06	6,25	6,77	

mg/kg
Ca:87mgr/kg7gün

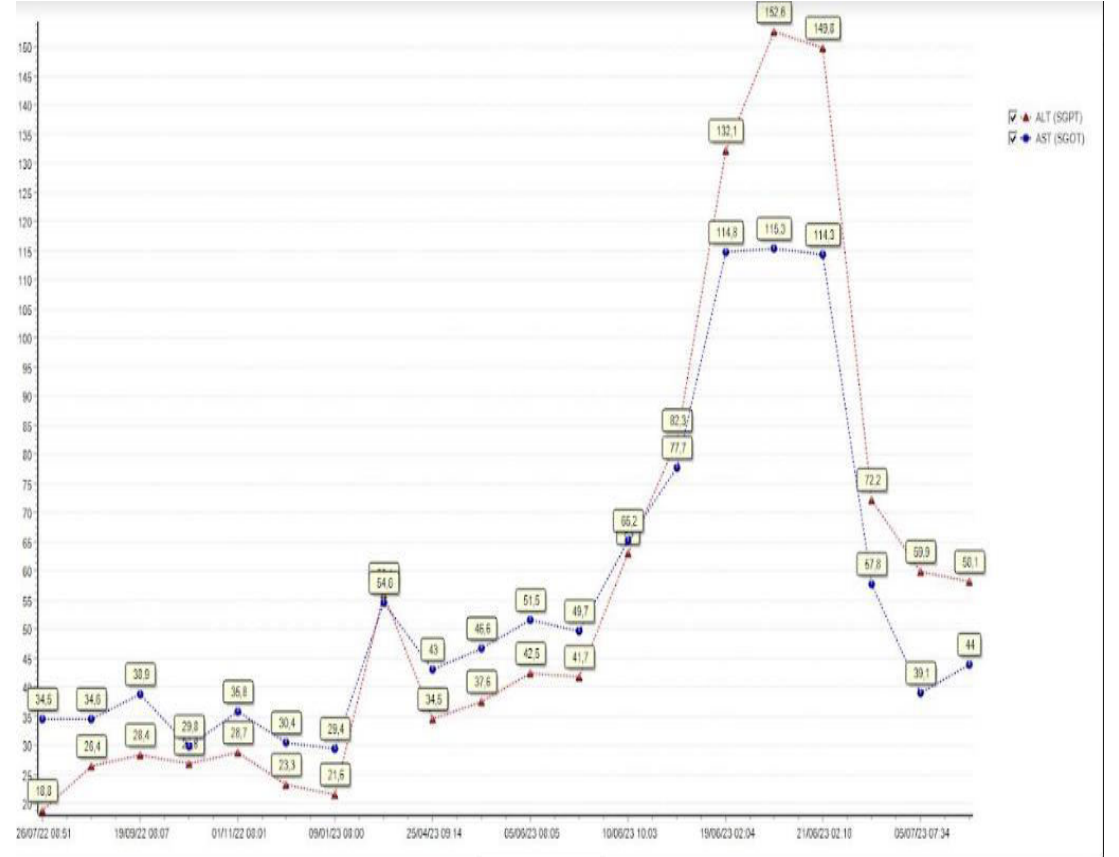


Kalsiyum-Fosfor

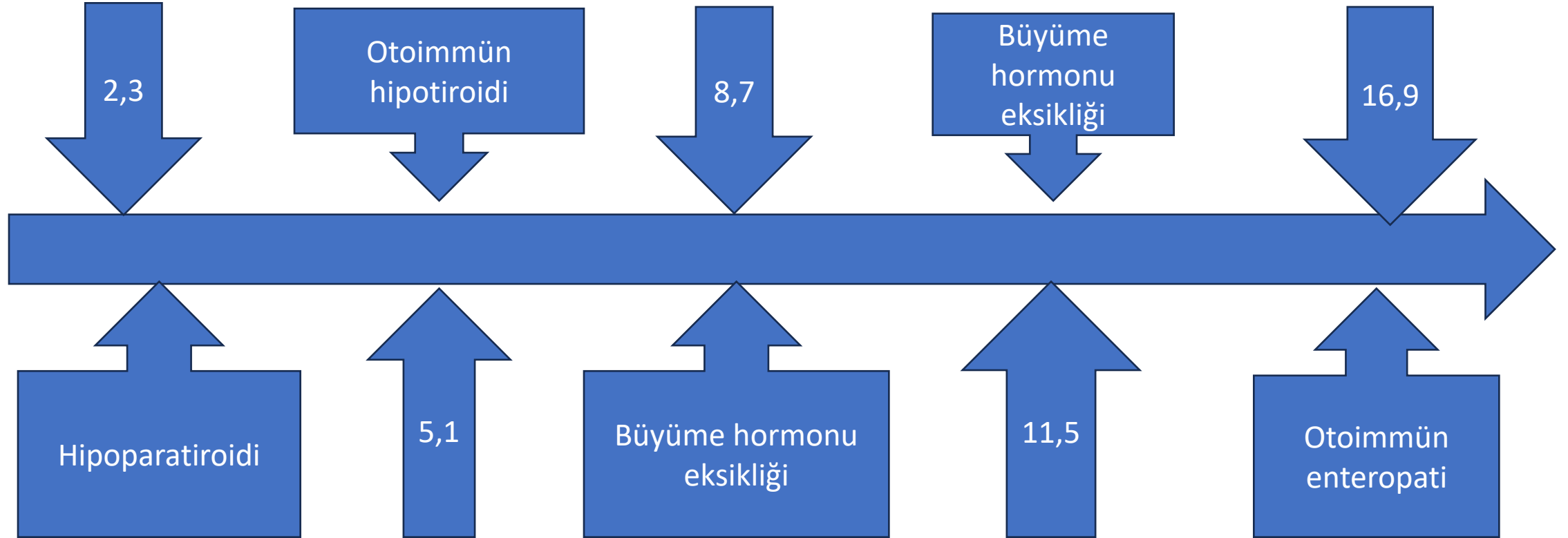


Klinik İzlem

Tarih	AST	ALT
05/06	46,6	37,6
10/06	65,2	63
13/06	77,2	82,3
19/06	114,8	132,1
20/06	115,3	152,6
21/06	114,3	149,3



Klinik izlem



Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS-1)

- Otoimmün poliglandüler sendrom OPS-1, *AIRE gen* mutasyon
- neden olduğu nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.
- Klinik olarak üç ana hastalık bileşeninden ikisinin varlığı ile tanımlanır:
 - Kronik mukokutanöz kandidiyazis,
 - Primer adrenal yetmezlik
 - Hipoparatiroidizm .
 - Hipogonadizm, otoimmün tiroid hastalığı, tip-1 diyabet, otoimmün gastrit ve enteropati, otoimmün hepatit görülebilir

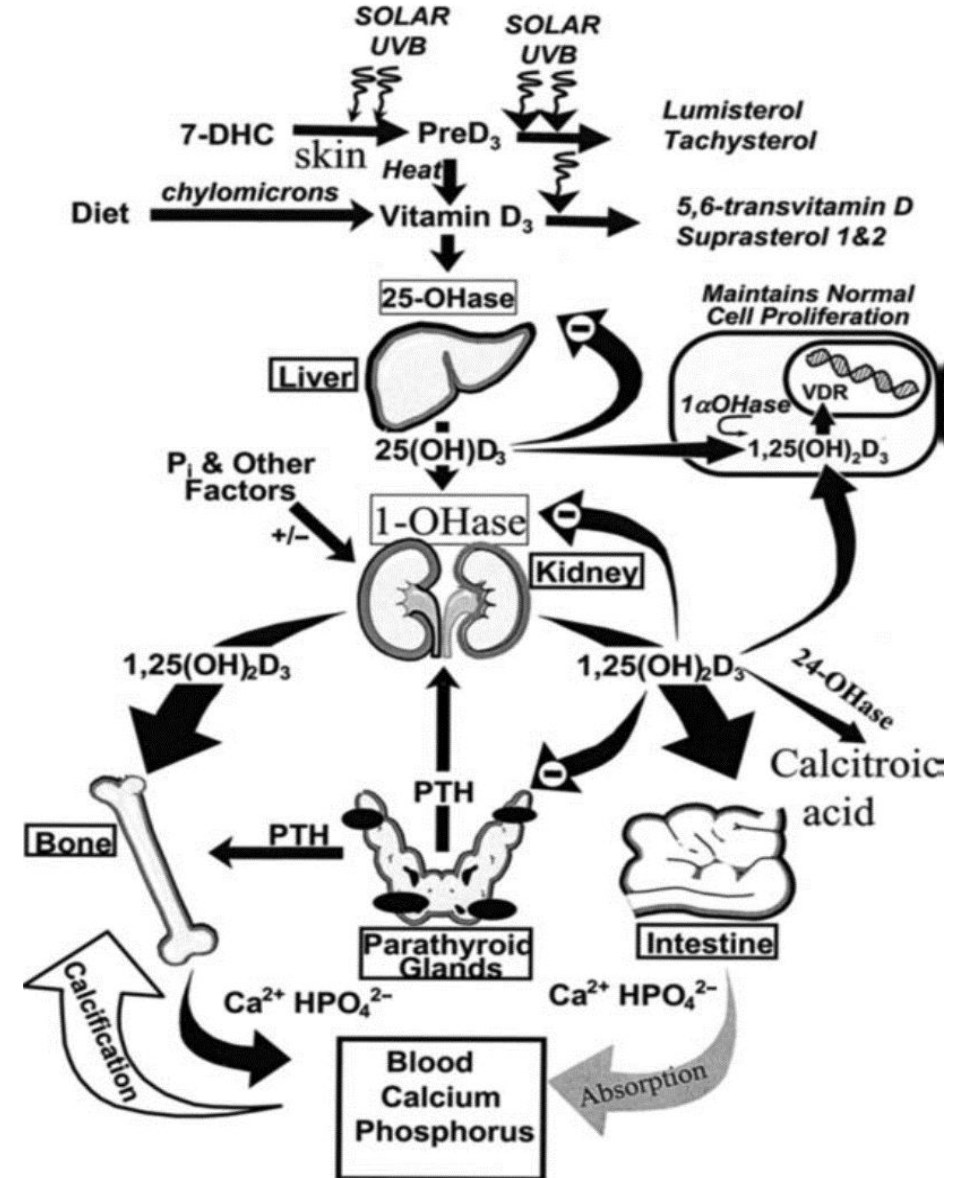
OPS-1

- İnsidansı yaklaşık 1:90.000-200.000 kişi
- Kromozom 21q22.3 ile ilişkili otoimmün regülatör genindeki (AIRE) mutasyonlardan kaynaklanır.
- Normal antijen ekspresyon mekanizmasının bozulmasına ve bağışıklık hücrelerinin anormal klonlarının oluşumuna yol açar ve organlarda otoimmün hasara neden olabilir.
- Klinik olarak ortaya çıkışının değişkenlik göstermesi erken tanıyı güçleştirmektedir.
- Hastalık genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkmasına rağmen erişkin döneme kadar tanı alamayan hastalar da mevcut.
- Özellikle erken çocukluk çağında majör klinik bulgulardan birisi ortaya çıkan olgularda otoimmün poliglandüler sendrom düşünülmeli ve olgular yakın takip edilmelidir

Hipoparatiroidi

PTH fizyolojik etkileri:

- Kemikte direk etki
– demineralizasyon
- Böbrekte direk etki
– Ca^{2+} reabsorpsiyonu
- Barsakta indirek etki
– vitamin D uyararak



Hipoparatiroidi

- Paratiroid bezinin immünolojik yıkımı ve CaSR'ye karşı oluşan otoantikörlerin hipoparatiroidizme neden olduğu bildirilmiştir.
- Bu antikörler dokuda yıkıma neden olarak paratiroid hormonu (PTH) sekresyonunu azaltır.

Hipoparatiroidi

- Düşük veya uygun olmayan normal hipokalsemi
- Fosfor seviyesi yükselmiştir
- 25-hidroksivitamin D (25 [OH] D) normal
- 1,25-dihidroksivitamin D (1,25D) konsantrasyonlarına normal veya düşük (PTH'nin 1,25D'lik böbrek üretimini uyarma kapasitesinin azalması nedeniyle)
- Magnezyum ve kreatinin normal

Hipoparatiroidi

Hastanın serum düşük kalsiyum ve serum PTH saptanamaz, düşük veya normal

Sendromik yoksa non sendromik mi?, ailevi mi yoksa ailevi olmayan mı

Genç yaşta ortaya çıkan Hipoparatiroidizm
Ailede hipoparatiroidizm, akrabalık veya otoimmünite öyküsü
Diğer endokronopatilerin ortaya çıkması
Diğer metabolik anormallikler, endokrin olmayan hastalıkların ortaya çıkışı

Evet sendromik

Hayır nonsendromik

APECED
AIRE

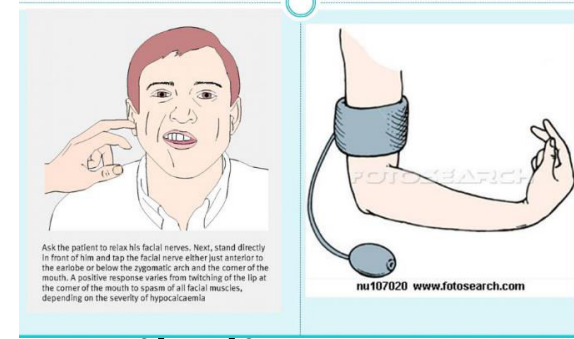
Digeorge
CHARGE
Kenny-caffe
Saniad-Sakati

HDR
GATA3

MELAS
KSS
MTPD

izole
(GCM2,PTH,Xê
bağlı SOX3

ADH ve Barther
sendromu



Hipoparatiroidi

- SSS:Nöbet, kalsifikasyon
- Nöropsikiyatri:Anksiyete, depresyon
- Oftalmojik sistem:Katarakt, papil ödem
- Kardiyovasküler sistem:Kardiyak aritmi, hipokalsemi ile ilişkili dilate kardiyomiyopati

- Dermatoloji:Kuru cilt, onikoliz, kaba ince saçlar,
- Renal :Nefrokalsinozis
- Kas-iskelet sistemi:

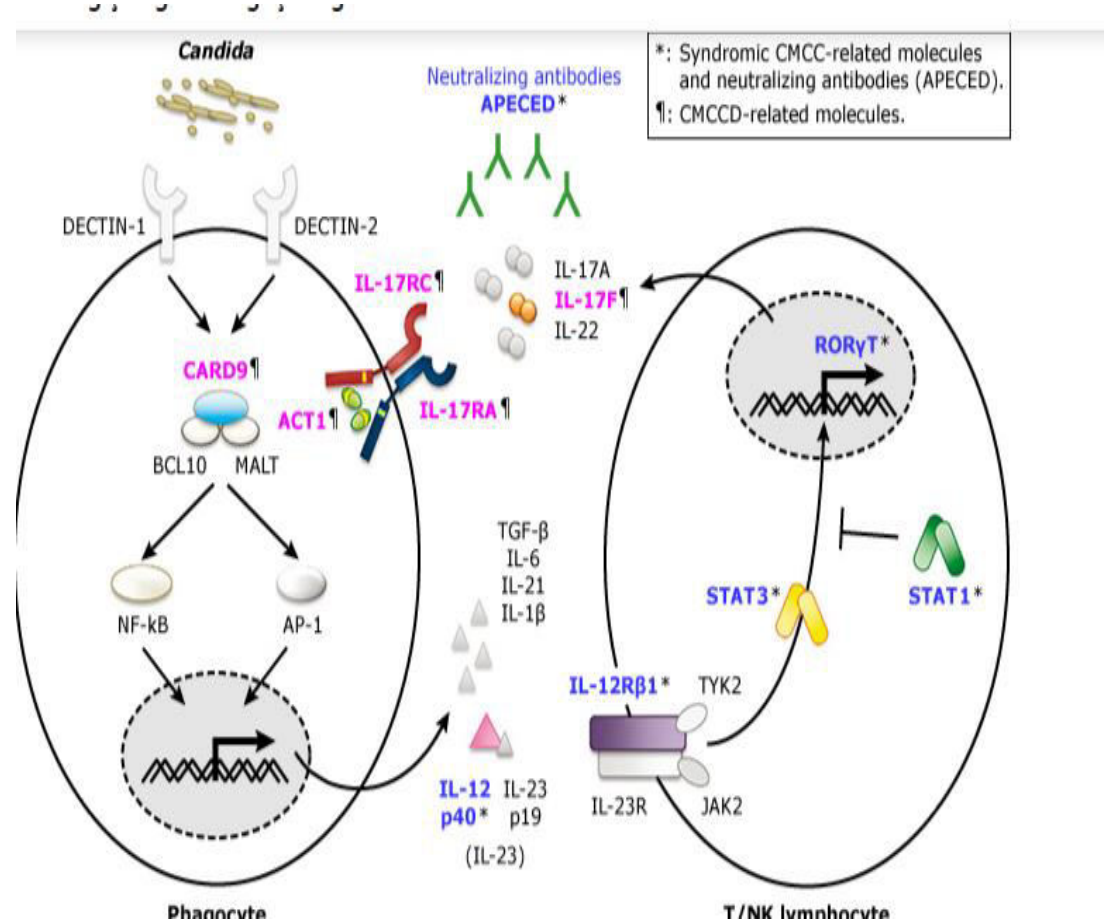
Tedavi

- Hipoparatiroid' de 1 alfa hidroksilasyon olumsuz etkilendiđi için kalsitriol tedavisi daha uygun
- Kalsitriol 20-40 ng/kg/gün (0,25-0,75 gr/gün iki dozda)
- Oral kalsiyum 50-75 mgr/kg/gün
- Hipokalsemi de asemptomatik de olsa pretermde 6mgr/dl , termde 7 mgr/dl altında ise tedavi başlanmalı, semptomu yoksa oral alımını artırılmalıdır!!!

Açıklanamayan nöbetlerde Plasma Ca düzey ve AKŞ her zaman ölçülmelidir (ateş olsa ve febril konvülyondan şüphesi varsa bile)

Kronik mukokutanöz kandidiyazis

- Kronik mukokutanöz kandidiyazis (KMCC), deri, tırnak ve mukoza zarlarının kronik noninvaziv tedaviye direçli *Candida* enfeksiyonudur.
- Mutasyona uğramış AIRE geni bozulmuş T klonal delesyonla neden olur, böylece T hücrelerinde (reseptörleri TCR) eksprese eder ve otoimmüniteyi indüklemesine neden olur
- AIRE genindeki patojenik varyantlar çoklu organ otoimmünitesine yol açar. En sık endokrin sistem tutulur. Enflamasyonun şiddeti ve hedeflenen organlar/sistemler genetik arka plana göre değişir
- AIRE eksikliği olan hastaların serumunda interlökin (IL) 17 ve IL-22'ye karşı otoantikorlar tanımlanmıştır, bu da *Candida* enfeksiyonlarına duyarlılığın da otoimmün bir temele sahip olduğunu düşündürmektedir



Kronik mukokutanöz kandidiyazis

- Ağız boşluğunun, tırnakların ve cildin ve daha az sıklıkla yemek borusu, vajina ve gastrointestinal sistemin kronik veya bazen tekrarlayan kandida enfeksiyonu
- Hastaların yüzde 60'ında ortaya çıkan özelliştir ve 40 yaşına geldiklerinde tüm hastaları etkiler.
- Deri lezyonları sıklıkla görülür ve bazen şekil değiştirir.
- Etkilenen tırnak yatakları yapısal olarak hatalı biçimlendirilmiş tırnaklara neden olur.
- Bu değişiklikler muhtemelen enfeksiyon ve abartılı inflamatuvar (otoimmün) yanıtın bir kombinasyonundan kaynaklanmakta

Kronik mukokutanöz kandidiyazis

- Kronik kandidiyazisli tüm hastalar şüpheli primer immün yetmezlik açısından değerlendirilmelidir.
- Tam bir kan sayımı, immünoglobulin E (IgE) düzeyini içeren immünoglobulin düzeyleri; T, B ve doğal öldürücü (NK) hücre alt kümeleri; ve T hücre fonksiyonu değerlendirilmelidir.

Otoimmün adrenal yetmezlik (adrenalitis)

- Hücresel immüniteye bağlı, immün mekanizmalar ile adrenal bezin yıkımına bağlı
- Halsizlik yorgunluk anoreksi kilo kaybı hipoglisemi hipotansiyon sık rahatsızlanma hiperpigmentasyon
- Adrenal bezde ciddi yıkıma bağlı olarak hiponatremi hiperpotasemi görüldüğü mineralkortikoid yetmezliğe de sebep olmakta, başlangıçta veya glukortikoid eksikliğine bağlı olarak da görülmekte
- Otoimmün primer adrenal yetmezlik hastaların yaklaşık %90 21 hidroksilaz enzimine karşı antikor saptanabilmekte

Otoimmün adrenal yetmezlik (adrenalitis)

- Sabah erken saatte alınan kortizol ve ACTH ile taranmalıdır.(08:00)
- Plazma kortizolü <5 nmol/dL ve plazma ACTH düzeyinin yüksekliği normal değerinin 2 katından daha yüksek ise >100 pg/dL ise primer AY
- >300 ng/dL ise serum kortizolü normal olsa bile adrenal yetmezlik
- $>18-20$ ng/dL ise AY olması düşüktür.
- < 2 yaş altı HPA ve sirkadyen aks tam olgunlaşmamıştır.
- Kortizol değeri 5-15 nmol/dL ise tanı konması amacıyla test yapılır

Gastrointestinal bulgular

- Gastrointestinal (Gi) bulgular APECED hastalarının yaklaşık %25'inde görülür ve yaklaşık %10'unda başvuru semptomudur. GIS semptomları malabsorpsiyon, kabızlık, sulu ishal veya steatoreden oluşur
- APECED'in bir parçası olarak otoimmün enteropati (AIE) ilk kez 1982 yılında tanımlanmıştır. AIE'de GIS semptomlara yol açan mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır.
- GIS kanalı boyunca enteroendokrin (EE) hücreleri bulunur ve bağırsak endokrin sistemini oluşturur. Farklı EE hücre tipleri farklı bağırsak hormonları üretir
- EE hücrelerin azalması veya yokluğunun intestinal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir

Gastrointestinal bulgular

- EE hücreleri, bağırsakların büyümesi, kan akımı, motilite, pankreas enzimlerinin salgılanması, safra ve bikarbonattan zengin sıvı gibi GIS yolunun çeşitli fonksiyonlarını düzenler.
- Otoimmün poliglandüler sendromda EE hücrelerinin yokluğu dışında intestinal histoloji normaldir.
- İntestinal biyopsilerde kromogranin A (CgA) boyama ile duodenal ve ince barsak mukozasında EE hücrelerinin kaybı gösterilir.
- GIS bulgularını takiben tekrarlayan kalıcı, şiddetli hipokalsemi atakları, intestinal malabsorbsiyonun bir sonucu olduğunu düşünülmektedir.
- EE hücrelerinin en yaygın tipi, esas olarak serotonin salgılayan ve GIS sistemi boyunca dağılmış olan enterokromaffin hücresidir.
- Serotonin, triptofanın hidroksilasyonu ve dekarboksilasyonu ile sentezlenir ve triptofan hidroksilaz, APECED'de bağırsak otoantijeni olarak tanımlanmıştır; ayrıca anti-triptofan hidroksilaz antikoru otoimmün GI tutulumu için oldukça spesifik bir belirteçtir.



Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients

S. Garelli^{1,2} · M. Dalla Costa^{1,3} · C. Sabbadin¹ · S. Barollo¹ · B. Rubin¹ · R. Scarpa¹ · S. Masiero¹ · A. Fierabracci⁴ · C. Bizzarri⁵ · A. Crinò⁵ · M. Cappa⁵ · M. Valenzise⁶ · A. Meloni⁷ · A. M. De Bellis⁸ · C. Giordano⁹ · F. Presotto² · R. Perniola¹⁰ · D. Capalbo¹¹ · M. C. Salerno¹² · A. Stigliano¹³ · G. Radetti¹⁴ · V. Camozzi¹ · N. A. Greggio¹⁵ · F. Bogazzi¹⁶ · I. Chiodini¹⁷ · U. Pagotto¹⁸ · S. K. Black¹⁹ · S. Chen¹⁹ · B. Rees Smith¹⁹ · J. Furmaniak¹⁹ · G. Weber²⁰ · F. Pigliaru²¹ · L. De Sanctis²² · C. Scaroni¹ · C. Betterle¹

Received: 8 March 2021 / Accepted: 29 April 2021 / Published online: 18 May 2021
© The Author(s) 2021

Otoimmün bağırsak disfonksiyonu; İki OPS-1 hastası (%1.3), OPS-1'in başlangıcında ishal veya inatçı kabızlık Biri 1 yaşında AİD tanısı aldı, diğeri 32 yaşında başvurdu ve diğer koşullarla ilişkili AİD'ye sahipti. İshal veya inatçı kabızlığı olan sekiz otoantikör pozitif hastada mide ve duodenum biyopsileri, enterokromafin hücrelerinin azalmış

10 yaşında hipoparatiroidi tanısı konan 18 yaşında tekrarlayan şiddetli inatçı hipokalsemi atakları olan laboratuvar analizleri, görüntüleme ve biyopsi ile endoskopi dahil olmak üzere olası malabsorpsiyon için kapsamlı GIS araştırmaları yapılan hasta biyopsi de kromogranin A (CgA) immün boyaması, duodenum ve ince bağırsakta enteroendokrin hücrelerin tamamen kaybolduğunu göstererek AİE tanısı konmuş

Case Report: Severe Hypocalcemic Episodes Due to Autoimmune Enteropathy

Inbal Halabi^{1,2}, Marie Noufi Barohom^{1,2,3}, Sarit Peleg⁴, Phillippe Trougouboff⁵, Ghadir Elias-Assad^{1,6}, Rhanja Agbaria⁷ and Yardena Tenenbaum-Rakover^{1,6*}

¹ Pediatric Endocrine Institute, Ha'Emek Medical Center, Afula, Israel, ² Pediatric Health Center, Clalit Health Services, Naharia, Israel, ³ Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Safed, Israel, ⁴ Pediatric Health Center, Clalit Health Services, Hadera, Israel, ⁵ Tissue Diagnosis and Cancer Research Department, Ha'Emek Medical Center, Afula, Israel, ⁶ The Ruth & Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel, ⁷ Pediatric Gastroenterology Unit, Ha'Emek Medical Center, Afula, Israel

Gastrointestinal manifestations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) patient: major effect on treatment and prognosis

Taieb Ach^{1,3}, Ben Yamna Hadami^{1,2}, Nadia Ghariani^{1,3,4}, Randa Said ElMabrouk^{1,3,4}, Asma Ben Abdelkrim^{1,3}, Maha Kacem^{1,3}, Mohamed Denguezli^{1,3,4} and Koussay Ach^{1,3}

¹Department of Endocrinology, University Hospital of Farhat Hached Sousse, Tunisia, ²University of Tunis, Faculty of Medicine of Tunis, Tunis, Tunisia, ³University of Sousse, Faculty of Medicine of Sousse, Sousse, Tunisia, and ⁴Department of Dermatology, University Hospital of Farhat Hached Sousse, Tunisia

Correspondence
should be addressed
to T Ach
Email
ach.taieb@gmail.com

17 yaşında adrenal yetmezlik hipoparatiroidi mukokünoz
Takiplerinde mide ağrısı ve hipokalseminin olması ne
artırılmak zorunda kalınmış ve magnezyum tedavisi

İnce bağırsak ve esas olarak duodenum,
1.25-dihidroksivitamin D tarafından
uyarılan aktif taşıma yoluyla kalsiyum
emiliminden birincil olarak sorumludur
Epitelyal enteroendokrin hücrelerin kaybı,
bu hastalarda hipokalseminin
şiddetlenmesine neden olan malabsorptif
ishale yol açar