بررسی ۱۰ ساله موارد پسودوهیپوپاراتیروئیدیسم در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

*دکتر فرزانه روحانی I
دکتر فرهاد کیانی‌امین II

چکیده

پسودوهیپوپاراتیروئیدیسم(PHP) به گروهی از بیماریها گفته می‌شود که با مقاومت ارگانهای هدف به هورمون پاراتیرویید(PTH) و در نتیجه، هیپوکلسمی، هیپرفسفاتمی و افزایش ترشح PTH مشخص می‌شود. امروزه انواع مختلف PHP(1A، 1B، 1C و ۲) شناخته شده است که شایعترین نوع آن یعنی ۱A همراه با فنوتیپ آلبرایت(صورت گرد، کوتاهی متاکارپها و متاتارس‌ها و ...) می‌باشد. PHP یک بیماری ارثی است که شیوع انواع مختلف آن در جوامع مختلف متفاوت است. در اینجا این سوالها مطرح است که آیا در کشور ما نیز فنوتیپ آلبرایت در اغلب بیماران PHP دیده می‌شود؟ آیا PHP همیشه با هیپوکلسمی همراه است؟ از آنجائیکه تا کنون مطالعه‌ای در مورد PHP در ایران انجام نشده و با توجه به تفاوتهای احتمالی ویژگیهای بیماران در مناطق مختلف جغرافیایی و جهت پاسخ دادن به سؤالات فوق بر آن شدیم تا علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی و فراوانی فنوتیپ آلبرایت را در بیماران مبتلا به PHP که در ۱۰ سال اخیر به انستیتو غدد و متابولیسم مراجعه کرده بودند به صورت مشاهده‌ای ـ توصیفی بررسی نمائیم. در این مطالعه ۱۰ بیمار مبتلا به PHP شامل ٦ دختر(٦٠٪) و ٤ پسر(٤٠٪) با میانگین سنی ۲/٦۲±۱۳/۸ سال مورد بررسی قرار گرفتند. تظاهرات بالینی بیماران شامل تشنج(۷۰٪)، پارستزی(۳۰٪)، اسپاسم کارپوپدال(۲۰٪)، کرامپ عضلانی(۲۰٪) کلسیفیکاسیون گانگلیون بازال(۲۰٪)، علامت شوستوک مثبت(۱۰٪)، کاتاراکت(۱۰٪)، درد شکم(۱۰٪) و ضعف و بیحالی(۱۰٪) بود. یافته‌های آزمایشگاهی شامل افزایش سطح PTH پلاسما در ۱۰۰٪ موارد(متوسط ۸۵/۵٦±۱۷۲ کیلوگرم در میلی‌لیتر)، هیپرفسفاتمی در ۹۰٪ و هیپوکلسمی در ۷۰٪ موارد (متوسط ۱/۲۳±۷/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بیماران دیده شد. آزمایشهای عملکرد تیروئید در ۹۰٪ از بیماران انجام شده بود که طبیعی بودند. فنوتیپ آلبرایت فقط در یک بیمار(۱۰٪)، کوتاهی قد در ۳۰٪ و چاقی در ۱۰٪ بیماران دیده شد. ۸ بیمار(۸۰٪) بلوغ طبیعی داشتند و در ۲ بیماری که در سن پیش از بلوغ بودند، صفات ثانویه جنسی ظاهر نشده بود. به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت PHP در دختران و در سنین نوجوانی شایعتر است و شایعترین علامت بالینی و یافته آزمایشگاهی در بیماران به ترتیب تشنج و افزایش PTH سرم می باشد. PHP با کلسیم طبیعی در ۳۰٪ بیماران مشاهده شد که ممکن است به علت پاسخ دهی نسبی استخوانها به PTH باشد. فنوتیپ آلبرایت فقط در ۱۰٪ بیماران دیده شد که می‌تواند حاکی از عدم شیوع PHP نوع ۱A در بیماران ما باشد و مطالعات وسیعتر در این زمینه ضروری به نظر می رسد. موردی از مقاومت به TSH یا گنادوتروپینها دیده نشد. بنابراین در هر بیمار تشنجی، اندازه گیری کلسیم خون باید از اقدامات اولیه باشد و PHP باید در تشخیص افتراقی قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – پسودوهیپوپاراتیروئیدیسم ۲ – هیپوکلسمی ۳ – هیپرفسفاتمی

مقدمه

نام پسودوهیپوپاراتیروئیدیسم(PHP) اولین بار در سال ۱۹٤۲ توسط آلبرایت به بیمارانی که هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی به علت مقاومت به هورمون پاراتیروئید (PTH) داشتند گفته شد(۱و ۲). تظاهرات بالینی PHP شامل پارستزی، اسپاسم عضلات، تتانی، تشنج و کلسیفیکاسیون بافت نرم و ... می‌باشد. یافته‌های آزمایشگاهی عبارتند از: سطح بالای PTH سرم، هیپوکلسمی، هیپرفسفاتمی و آلکالن فسفاتاز بالا(۳و ٤). در حال حاضر انواع مختلف PHP (نوع

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر فرهاد کیانی جهت دریافت مدرک دکترای عمومی به راهنمایی خانم دکتر فرزانه روحانی، سال ۱۳۸۱.

I) استادیار گروه کودکان، فوق تخصص بیماریهای غدد کودکان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول).
II) پزشک عمومی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

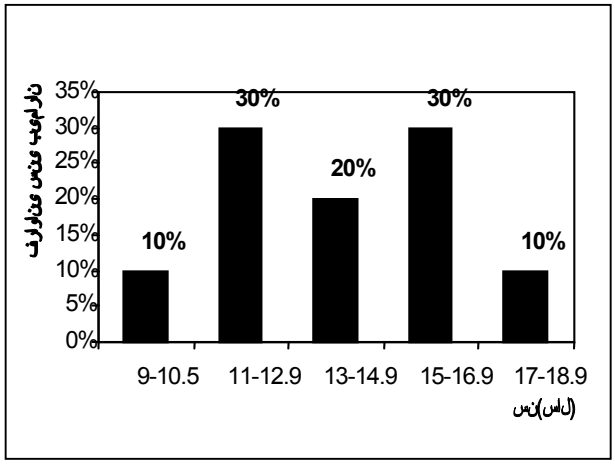
۱A، ۱B، ۱C و ۲) قابل تشخیص است که شایعترین نوع آن یعنی ۱A همراه با فنوتیپ آلبرایت(صورت گرد، کوتاهی متاکارپها ومتاتارسها و ...) می باشد(۱، ۵و ۶). تشخیص و درمان زودرس PHP بسیار مهم است زیرا درمان دیررس به کلسیفیکاسیون مغزی و در نتیجه اختلالات نورولوژیک و عقب‌ماندگی ذهنی منجر می‌شود. PHP یک بیمار ارثی است که شیوع انواع مختلف آن در جوامع مختلف متفاوت است. این مطالعه برای پاسخ به این سوالها که آیا در کشور ما نیز فنوتیپ آلبرایت در اغلب بیماران PHP دیده می‌شود؟ آیا PHP همیشه با هیپوکلسمی همراه است؟ آیا موارد نورموکلسمیک PHP نیز وجود دارد؟ از آنجائیکه اغلب مطالعات انجام شده در مورد PHP مربوط به سایر کشورها است و با توجه به تفاوتهای احتمالی ویژگیهای بیماران در مناطق مختلف جغرافیایی و جهت پاسخ دادن به سؤالات فوق بر آن شدیم تا مطالعه فوق را جهت بررسی علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و فراوانی فنوتیپ آلبرایت انجام دهیم. علاوه بر آن داشتن اطلاع دقیق از تظاهرات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی PHP می‌تواند در انتخاب رویکردهای مناسب تشخیص و درمانی موثر باشد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مشاهده‌ای ـ توصیفی (observational descriptive) در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم (مرکز فعال و دارای سابقه در زمینه بیمارهای غدد) انجام شده است. روش نمونه‌گیری غیر احتمالی ساده (nonprobability convenience sampling) بود و جامعه مورد بررسی بیماران مراجعه کننده به انستیتو غدد و متابولیسم در ۱۰ سال اخیر (۱۰ بیمار) بودند که بر اساس علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی مانند کلسیم پایین یا حداقل طبیعی، فسفر بالا یا حداکثر طبیعی در حضور PTH بالا، تشخیص PHP آنها قطعی شده بود. مواردی که اطلاعات تشخیصی پرونده‌ها ناقص بود از مطالعه حذف شدند. تمام بیماران توسط یک فوق تخصص بیمارهای غدد داخلی اطفال ویزیت شدند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، تظاهرات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی ۱۰ بیمار پس از استخراج از پرونده‌ها در فرمهای اطلاعاتی، طبقه‌بندی شد و داده‌ها با نرم‌افزارSPSS و شاخصهای آماری فراوانی، میانگین، انحراف معیار و ... تجزیه و تحلیل گردید. اطلاعات مربوط به بیماران فقط به منظور انجام طرح تحقیقاتی جمع‌آوری شد و اطلاعات خصوصی پرونده‌ها، محرمانه تلقی در نظر گرفته شده است.

نتایج

در این مطالعه ۱۰ بیمار مبتلا به PHP شامل ۶ دختر(۶۰٪) و ٤ پسر با میانگین سنی ۲/۶۲±۱۳/۸ سال مورد بررسی قرار گرفتند(نمودار شماره ۱).



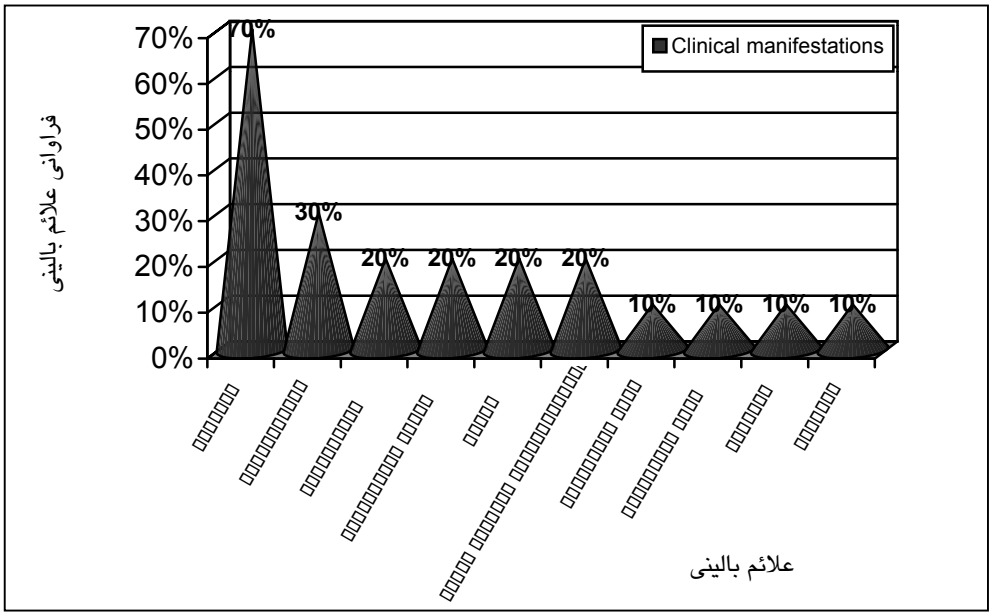
نمودار شماره ۱– درصد فراوانی سنی بیماران مبتلا به PHP

قد ۳ بیمار(۳۰٪) زیر صدک پنجم. ٤ بیمار(٤۰٪) بین صدک دهم تا پنجاهم و ۳ بیمار(۳۰٪) بالای صدک نودم برای سن و جنس قرار داشت. وزن ۲ بیمار(۲۰٪) زیر صدک پنجم، ۱ بیمار(۱۰٪) بین صدک دهم تا بیست و پنجم و بقیه بیماران(۷۰٪) بالای صدک پنجاهم برای سن و جنس قرار داشت. BMI(Body Mass Index) فقط در یکی از بیماران(۱۰٪) بیشتر از ۲۵ بود، ۳ بیمار(۳۰٪) BMI ۲۵-۲۰ داشتند، BMI سایر بیماران(۶۰٪) زیر ۲۰ بود. ۸ بیمار(۸۰٪) بلوغ طبیعی داشتند و در ۲ بیمار که در سن پیش از بلوغ بودند، صفات ثانویه جنسی ظاهر نشده بود. از نظر علائم بالینی، تشنج بیشترین شیوع(۷۰٪) و کاتاراکت،

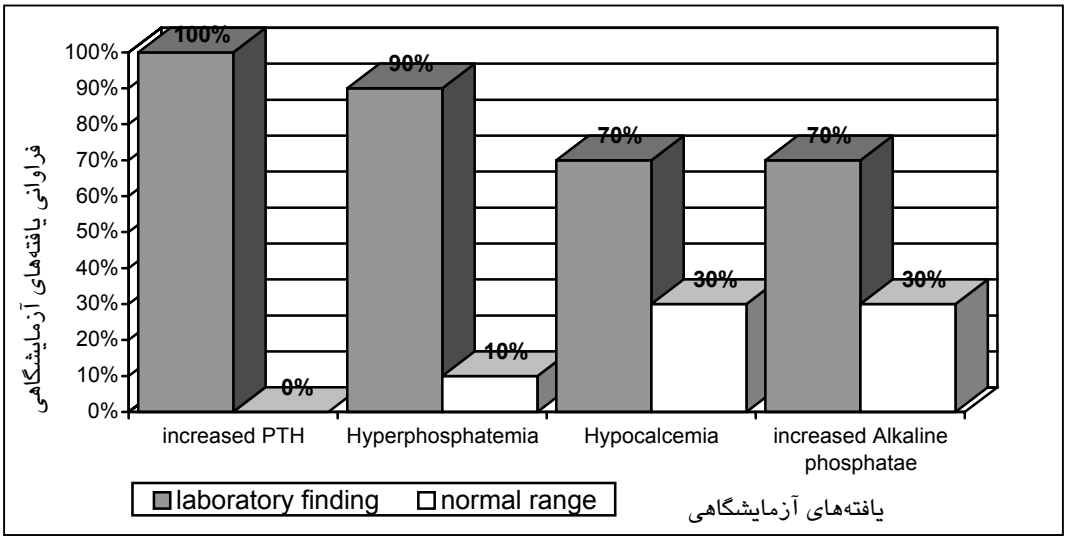
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

درد شکم و ضعف وبیحالی هر کدام کمترین شیوع(۱۰٪) را داشتند. درصد فراوانی علائم بالینی در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است.

دسی‌لیتر)، ۷ بیمار هیپوکلسمی (متوسط ۱/۲۳±۷/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و ۷ بیمار آلکالن فسفاتاز بالا (متوسط ۷/۳IU/L) داشتند(نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۲- درصد فراوانی علائم بالینی بیماران مبتلا به PHP



نمودار شماره ۳- درصد فراوانی یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به PHP

فنوتیپ آلبرایت (صورت گرد، کوتاهی متاکارپ و متاتارس چهارم) در یک بیمار مشاهده شد که قد وی روی صدک بیست و پنجم و وزن وی بین صدک پنجاهم و هفتاد و پنجم برای سن و جنس قرار داشت (BMI:۱۶/۶ $\frac{\text{کیلوگرم}}{\text{متر}^2}$).

از نظر یافته‌های آزمایشگاهی همه بیماران PTH بالاتر از میزان طبیعی(متوسط ۸۵/۵۶±۱۷۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر)، ۹ بیمار هیپرفسفاتمی (متوسط ۶/۳ میلی‌گرم در

T_4(میانگین ۱/۱۴±۷/۳۲میکروگرم بر دسی‌لیتر) و TSH(میانگین ۰/۵۷±۱/۵۶ mIU/l) در ۹۰٪ بیماران اندازه‌گیری شده بود که در محدوده طبیعی قرار داشت. کراتینین سرم (میانگین ۰/۲۳±۰/۶۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در ۹۰٪ بیماران و منیزیم سرم(میانگین ۰/۱۶±۱/۸۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در ۷۰٪ بیماران اندازه‌گیری شده بود که در تمام موارد در محدوده طبیعی قرار داشتند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

بحث

پسودوهیپوپاراتیروئیدیسم (PHP) به یک گروه هتروژن از بیماریها گفته می‌شود که با مقاومت محیطی به عملکرد هورمون پاراتیروئید(PTH) و به دنبال آن هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی و سطح بالای PTH پلاسما مشخص می‌شود(۷). PHP اولین بیماری انسانی بود که به علت کاهش پاسخ‌دهی ارگانهای هدف به هورمون شناخته شد(۸).

PHP بیماری شایعی نیست و در مورد شیوع آن و شیوع جنسی آن اطلاعات دقیقی در دست نمی‌باشد(حتی در کتب مرجع بیماریهای غدد هم ذکر نشده است). در مطالعه Nakamura و همکارانش در سال ۱۹۹۷ در کشور ژاپن ۲۰۳ بیمار مبتلا به PHP مورد بررسی قرار گرفتند که Period prevalence آن ۳/٤ در هر میلیون نفر در ژاپن گزارش شده است(۹). گزارش ۱۰ مورد PHP در بررسی ۱۰ ساله در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم در مقایسه با شیوع ریکتز (۲۰ مورد)(۱۰) و هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه (٦ مورد)(۱۱) در مرکز فوق در مدت مشابه قابل توجه است. در این مطالعه، مانند مطالعه Bednarek و همکارانش(۱۲)، PHP در زنان شایعتر و سن متوسط زمان مراجعه بیماران ۱۳/۸±۲/٦۲ سال بود. در حالی که در مطالعات کتب مرجع بیماریهای غدد(۱و ٦) در ۸ سالگی و midchildhood ذکر شده است. به دلیل نامشخصی اغلب بیماران PHP برای چندین سال نورموکلسمیک می‌مانند(۱).

سن بالای بیماران در این مطالعه ممکن است به علت دیرتر ظاهر شدن علائم بالینی در آنها یا عدم مراجعه به موقع بیماران یا تشخیص دیرتر آنها باشد. امروزه انواع مختلف PHP(۱A، ۱B، ۱C و ۲) پسودوهیپوپاراتیروئیدیسم (PPHP) قابل تشخیص است(جدول شماره ۱).

PHP نوع 1A: با هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی، نقص در پروتئین $G_s\alpha$(۱۳و ۱٤)(ساب یونیت α از پروتئین G تحریکی) فنوتیپ آلبرایت و مقاومت به PTH و سایر هورمونها مشخص می‌شود. در اغلب بیماران PHP، اختلال اصلی در ترکیب پروتئین G_s- آدنیل سیکلاز می‌باشد. بنابراین نوع 1A شایعترین زیر گروه PHP می‌باشد(۱و ٥). انواع دیگر غیر از 1A نادر بوده و کمتر تشخیص داده شده‌اند. انتقال نوع 1A به صورت اتوزومال غالب می‌باشد. در این بیماران پاسخ کلیه، در افزایش cAMP (آدنوزین مونوفسفات حلقوی) ادراری و فسفر ادراری، به PTH مختل شده است. بیماران نوع 1A ظاهر غیر طبیعی شامل صورت گرد، کوتاهی قد، چاقی، براکی داکتیلی، استخوان‌سازی زیر جلدی و هیپوپلازی دندانی(۱۷-۱٥) دارند که بنام فنوتیپ آلبرایت(AHO) شناخته شده است. عقب ماندگی ذهنی نیز ممکن است دیده شود. همراهی نقایص مادرزادی قلبی نیز با AHO گزارش شده است(۱۸). تظاهرات کلینیکی فنوتیپ آلبرایت متفاوت بوده و تمام این نشانه‌ها ممکن است در یک مورد مشاهده نشود(۱۹).

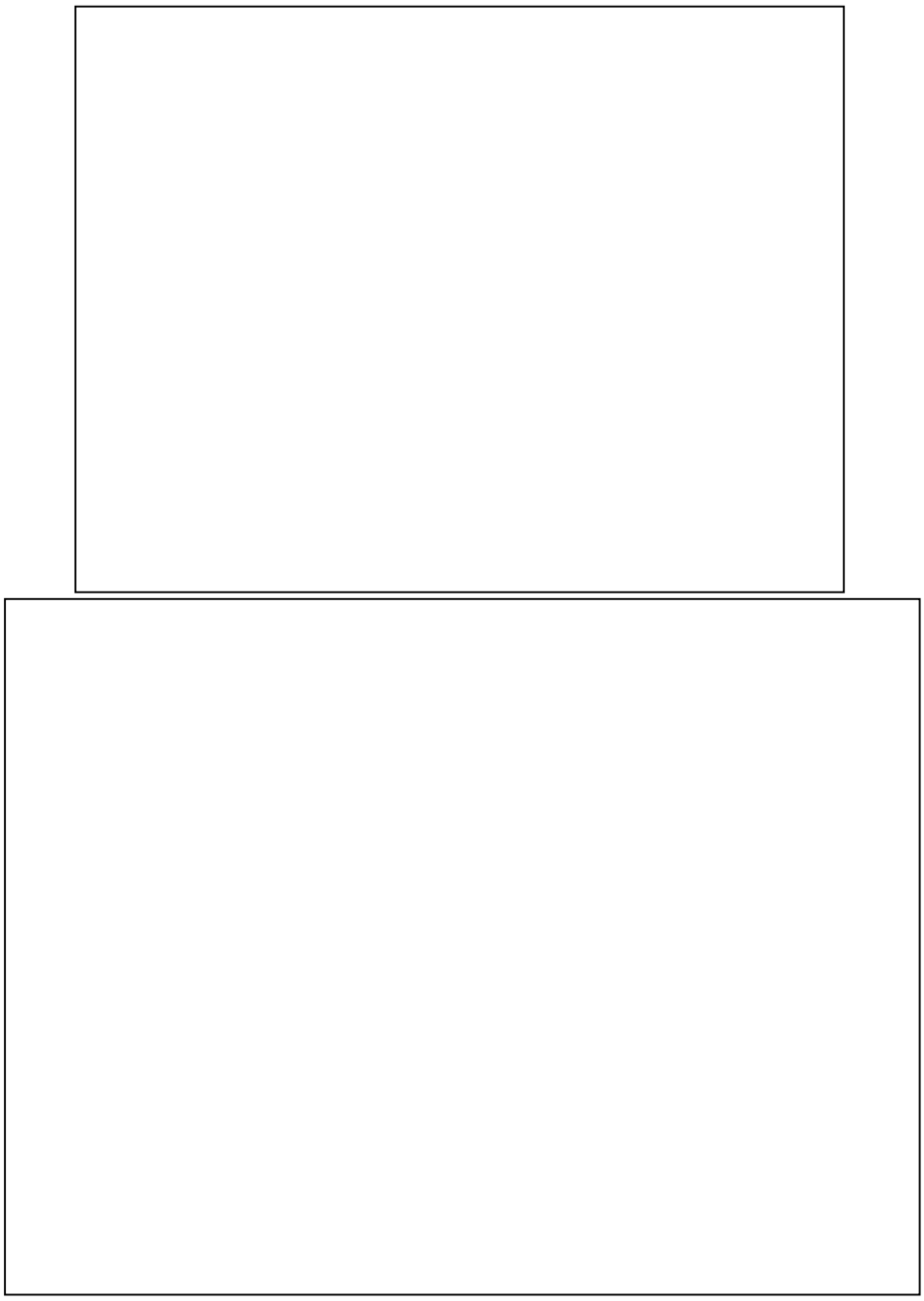
جدول شماره ۱- طبقه‌بندی انواع پسودوهیپوپاراتیروییدیسم (PHP) بر اساس تابلوی کلینکی، بیوشیمیایی و ژنتیک

	PHP تیپ I_a	PPHP	PHP تیپ I_b	PHP تیپ I_c	PHP تیپ ۲
ظاهر فیزیکی	استئودیستروفی ارثی آلبرایت بطور تیپیک، اما ممکن است خفیف بوده یا بندرت وجود نداشته باشد.	استئودیستروفی ارثی آلبرایت بطور تیپیک، اما ممکن است خفیف بوده یا بندرت وجود نداشته باشد.	طبیعی	استئودیستروفی ارثی آلبرایت	طبیعی
پاسخ به PTH					
cAMP ادرار	معیوب	طبیعی	معیوب	معیوب	طبیعی
فسفر ادرار	معیوب	طبیعی	معیوب	معیوب	معیوب
سطح کلسیم سرم	پایین یا(بندرت) طبیعی	طبیعی	پایین	پایین	پایین
مقاومت هورمونی	ژنرالیزه	ندارد	محدود به بافتهای هدف PTH	ژنرالیزه	محدود به بافتهای هدف PTH
فعالیت Gsα	کاهش یافته	کاهش یافته	طبیعی	طبیعی	طبیعی
وارثت	AD		AD(بیشتر موارد)	ناشناخته	ناشناخته
نقص مولکولی		موتاسیون هتروزیگوت در ژن GNAS1	ناشناخته	ناشناخته	ناشناخته

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

بیماران با فنوتیپ AHO ممکن است قد و وزن طبیعی داشته باشند، اما ٦٦٪ بچه‌ها قدشان زیر صدک دهم متناسب با سن و جنس بود. چاقی تابلوی شایع AHO بوده و حدود $\frac{1}{3}$ همه بیماران AHO با وجود کوتاهی قد، وزن بالای صدک نودم برای سن خود دارند(۲۰و ۲۱). براکی‌داکتیلی (کوتاهی استخوانهای متاکارپ و متاتارس)(تصویر شماره ۱). قابل اعتمادترین علامت تشخیصی AHO است و ممکن است قرینه یا غیرقرینه باشد(۳).

PHP نوع 1B: توسط Peterman، Garvey و همکارانش تشریح شده است و با هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی مقاوم به PTH، بدون شواهد AHO مشخص می‌گردد(۲۲و ۲۳). نوع 1B به نظر می‌رسد که دومین نوع شایع PHP باشد(۱). بیماران ظاهر و هوش طبیعی دارند(۲٤) و مقاومت هورمونی محدود به PTH است. کوتاهی قد شایع است(۲۵) و مقاومت به PTH محدود به کلیه می‌باشد اما پاسخ استخوانها به PTH طبیعی است(۲و ٦).



تصویر شماره ۱- کوتاهی متاکارپها و متاتارسها در بیمار مبتلا به PHP

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

PHP نوع 1C: بیماران این گروه مشابه بیماران نوع 1A هستند اما اختلال واضحی در فعالیت $G_s\alpha$ مشاهده نمی‌گردد(۶و ۲۶).

PHP نوع ۲: حداقل ۲۰ بیمار مبتلا به این نوع، گزارش شده‌اند. در این بیماران cAMP ادراری در پاسخ به هورمون PTH، بطور طبیعی افزایش می‌یابد اما پاسخ فسفاتوری به PTH مختل است(۲۷).

۲ بیمار با مقاومت انتخابی و محدود استخوان به PTH گزارش شده‌اند که شاید فرم جدیدی از PHP یا نوع ۳ آن باشد(۲۸).

در یک مطالعه چند مرکزی(۲۹)، ۷۱ بیمار از نظر فعالیت $G_s\alpha$ بررسی شدند و براساس فعالیت $G_s\alpha$ و علائم کلینیکی و هورمونی، نوع PHP تعیین شد.

در این بیماران نوع IA ۷۳/۸٪، نوع IB ۱۳/۱٪، نوع IC ۹/۸٪ و نوع 2 ۳/۳٪ بیماران را تشکیل می‌داد.

متاسفانه جهت تعیین نوع PHP، امکان بررسی فعالیت $G_s\alpha$، اندازه‌گیری cAMP ادراری و تست تحریکی PTH در کشور ما وجود ندارد. بنابراین باید براساس علائم بالینی، نوع PHP را تعیین کرد.

فنوتیپ آلبرایت شامل صورت گرد، کوتاهی متاکارپ و متاتارس چهارم در یک بیمار(۱۰٪) دیده شد که قد وی روی صدک بیست و پنجم و وزن وی بین صدک پنجاهم و هفتاد و پنجم برای سن و جنس قرار داشت.

در بررسی قد، ۳۰٪ بیماران کوتاهی قد (قد زیر صدک پنجم برای سن و جنس) داشتند.

همان‌طور که گفته شد کوتاهی قد در نوع IA و IB دیده می‌شود. در بررسی وزن، ۷۰٪ بیماران وزن بالای صدک پنجاهم برای سن و جنس خود داشتند اما چاقی (BMI>۲۵) فقط در یک بیمار (۱۰٪) دیده شد.

فراوانی فنوتیپ AHO(۱۰٪) و چاقی (۱۰٪) که از علائم نوع IA هستند با شایع بودن نوع IA در جامعه مورد مطالعه ما مغایرت دارد و شاید بتوان گفت که در جامعه ما نوع IB شایعتر است و ممکن است تفاوت نژادی بین جوامع، علت این اختلاف باشد که البته جهت اثبات آن مطالعات وسیعتر همراه با بررسی فعالیت $G_s\alpha$ و cAMP ادراری در کشور ما ضرورت دارد.

شایعترین علامت بالینی در بیماران ما تشنج (۷۰٪) و سپس پارستزی(۲۰٪)، اسپاسم کارپوپدال(۲۰٪) انقباض عضلانی (۲۰٪) و ... بود، در حالی که تظاهرات هیپوکلسمی مزمن(۳۰) شامل پارستزی، اسپاسم عضلانی، اسپاسم کارپوپدال و در شکل شدید آن اسپاسم حنجره و تشنج می‌باشد.

در مطالعه فوق تشنج شایعترین علامت بالینی بوده است که می‌تواند نشان دهنده اهمیت ندادن به علائم زودرس هیپوکلسمی از جمله پارستزی و اسپاسم عضلات از طرف بیمار و تشخیص دیررس PHP از طرف پزشک باشد. مواردی از تشنج دوره نوزادی همراه با PHP گذرا، گزارش شده است(۳۱).

یکی از بیماران ما نیز سابقه تشنج نوزادی را ذکر می‌کرد اما اطلاع دقیقی از علت آن در پرونده وجود نداشت.

از نظر علائم آزمایشگاهی در تمام موارد افزایش PTH پلاسما مشاهده شد که علامت ثابت تشخیصی برای PHP می‌باشد این علامت و در ۹۰٪ موارد با هیپرفسفاتمی و ۷۰٪ با هیپوکلسمی همراه بود.

میزان کلسیم سرم در ۳ بیمار (۳۰٪) طبیعی بود. البته در یک بیمار در محدوده حداقل مقدار طبیعی قرار داشت و بیمار سابقه تشنج را ذکر می‌کرد. اما در ۲ بیمار دیگر، PHP بطور تصادفی براساس آزمایشهای درخواستی در یک بیمار به علت شکستگی استخوان و در دیگری به علت کبودی زیر چشم تشخیص داده شده بود.

در هر سه بیمار، فسفر، آلکالن فسفاتاز و PTH، بالا و رادیوگرافی دست(از نظر ریکتز) و کراتینین سرم (جهت رد کردن نارسایی کلیه) طبیعی بود.

معمولاً در PHP انتظار می‌رود بیماران هیپوکلسمیک باشند اما در مقالات و کتابهای مرجع غدد، موارد منفردی از PHP همراه با نورموکلسمی گزارش شده است که علت آن را پاسخ‌دهی نسبی استخوانها به PTH(۳۲و ۳۳)، مقادیر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

طبیعی یا افزایش یافته $25(OH)D_3$ و $1(34)$ و افزایش حساسیت کلیه‌ها نسبت به PTH اندوژن(۱و ۳۵) ذکر کرده‌اند. بعضی از بیماران نوع 1A مقاومت به سایر هورمونها که از طریق cAMP عمل می‌کنند(۵و ۳۶)، از جمله TSH (هیپوتیروئیدیسم) (۳۷و ۳۸) و گنادوتروپینها (هیپوگنادیسم)(۳۵) را نشان می‌دهند.

عقب‌ماندگی ذهنی(۳۴) نقص بویایی(۳۹) و کاهش پاسخ cAMP کبدی به گلوکاگون(۲۵) در بعضی از بیماران دیده می‌شود اما کاهش پرولاکتین کمتر شایع است(۴۰).

موارد منفردی از مقاومت به هورمون ضد ادراری(۴۱)، ACTH(۴۲)، هیپرکلسی تونینمی(۴۳)، بلوغ زودرس(۴۴) و کمبود هورمون رشد(۴۵و ۴۶) نیز گزارش شده است.

در بیماران ما موردی از هیپوتیروئیدیسم، بلوغ زودرس، نقص بویایی و هیپوگنادیسم (البته ۲ بیمار هنوز در سن قبل از بلوغ هستند که از نظر ظاهر شدن علائم بلوغ بایستی پیگیری شوند) مشاهده نشد.

PHP در دختران و سنین نوجوانی شایعتر بود و شایعترین علامت بالینی نیز تشنج و مهمترین یافته آزمایشگاهی افزایش PTH بود.

فراوانی فنوتیپ آلبرایت در ۱۰٪ بیماران دیده شد که ممکن است حاکی از عدم شیوع PHP نوع 1A در بیماران ما باشد.

PHP همراه با نورموکلسمی در ۳۰٪ بیماران دیده شد. با توجه به اینکه شایعترین علت مراجعه بیماران تشنج بوده است، در برخورد با هر بیمار تشنجی اندازه‌گیری کلسیم خون باید از اقدامات اولیه باشد و PHP در تشخیص افتراقی قرار گیرد.

محدودیتها و پیشنهادها

عدم امکان انجام تست PTH و اندازه‌گیری cAMP، ادراری و بررسی فعالیت پروتئین $G_s\alpha$ جهت تعیین نوع PHP از محدودیتهای عمده این مطالعه بوده است.

عدم شیوع فنوتیپ آلبرایت در بیماران ما، حاکی از عدم شیوع PHP نوع 1A بوده که ممکن است به علت اختلافات نژادی بین جوامع باشد بنابراین مطالعات ژنتیکی وسیعتر در کشورمان ضروری به نظر می‌رسد.

منابع

1- David L., Garabedian M., balsan S., Disorders of calcium and phosphate metabolism. In: Bertrand J., Rappaport R., Sizonenko PC., Pediatric endocrinology, 2 nd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, PP: 514-515.

2- Jan De Beur SM., Streeten EA., Levin MA., Hypoparathyroidism and other cause of hypocalcemia. In: Becker kenneth L., Principles and practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams and wilkins 2001, PP: 592-597.

3- Levin MA., Aurbakh GD., Pseudehypoparathyroidism. In: Degroot, Lesiele larry jameson J. Endocrinology, Philadelphia, W.B.Saunders C.O. 1989, PP; 1065-1077.

4- Root A.W, Daimond FB JR., Disorders of calcium metabolism is the child and adolescent. In: Mark A sperling, Pediatric endocrinology, 2 nd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co. 2002, PP: 633-634.

5- Doyal DA., DiGeorge AM., Disordes of the parathyroid gland. In: Behrman kliegman. Nelson text book of pediatrics, 16 th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co. 2000,PP: 1718-1719.

6- Kruse K., Disordes of calcium and bone metabolism. In: Brook CGD. Clinical pediatric Endocrinology, 3 th ed., Oxford, Rockwell seience, 1997, PP: 748-751.

7- Kerr D., Hosking DJ., Pseudohypoparathyroidism: clinical expression of PTH resistance, QJM, 1987, 247: 889.

8- Verhoven GFM., Wilson JD., The syndromes of primary hormone resistance, Metabolism, 1979, 28: 253.

9- Nakamura Y., Matsumoto T., Tamakoshi A., Kawamura T., Seino Y., Kasuga M., et al., Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism in Japan, J Epidemiol,2000 Jan, 10(1): 29-33.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

۱۰- پورآدینه ـ مهری، روحانی ـ فرزانه، فراوانی تظاهرات بالینی ریکتز و پاسخ به درمان در بیماران مراجعه کننده به انسیتو غدد و متابولیسم در سالهای ۱۳۸۰-۱۳۷۰. پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۸۱، صفحه ۱۰۰.

۱۱- دولتشاهی ـ عزتا...، روحانی ـ فرزانه، بررسی ده ساله موارد هیپوپاراتیروئیدیسم در انستیتو غدد و متابویسم در سالهای ۱۳۸۰-۱۳۷۰، پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۸۱، صفحه ۵۳.

12- Bednarek, Tupikowska G., Szymczak J., Szymczak A., Pseudohypoparathyroidism, Przegl lek, 2000, 57(1): 45-7.

13- Farfel Z., Brickman AS., kaslow HR., Brothers VM., Bourne HR., Defect of receptor-cyclase coupling protein in Pseudohypoparathyroidism, N Engl J Med, 1980, 303: 237-242.

14- Farfel Z., Brothers VM., Brickman AS., Neer R., Bourne HR., Pseudohypoparathyroidism: inheritance of deficient rceptor cyclase coupling activity, Proc Nalt Acad Sci USA, 1981, 78: 3098-3102.

15- Mann JB., Alterman S., Hills AG., Albrigh's hereditary osteodystrophy comparing hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism with a report of two cases representing the complete syndrom occuring in successive generations, Ann Intern Med, 1962, 56: 315-342.

16- Albright F., Forbes AP., Henneman PH., Pseudohypoparathyroidism, Trans Assoc Am Physicians, 1952, 65: 337-350.

17- Croft LK., Witkop CJ., Glas JE., Pseudohypoparathyroidism, Oral surg Oral Med Oral pathol,1965, 20: 758-770.

18- Piciche M., Castriota scanderbeg A., Chiariello L., Levato ME., Tomai F., Pellegrino A., Atrial septal defect associated with Albright's hereditary osteodystrophy and other anomalies: a clinical case. G Ital Cardiol, 1998, Sep: 28(9): 1012-6.

19- Faull CM., Welbury RR., Paul B., Kendall taylor P: Pseudohypoparathyroidism: It's phenotypic variablity and associated disorders in a large family, QJ Med, 1991, 78: 251-264.

20- Fitch N., Albrigh's hereditary osteodystrophy: A review, Am J Med Genet, 1982, 11: 11-29.

21- Ong KK., Amin R., Dunger DB., Pseudohypoparathyroidism another monogenic obesity syndrome, Clin Endocrinol (oxf), 2000 Mar, 52(3); 389-91.

22- Murat Bastepe, Harald Jupper: Pseudohypoparathyroidism, new nisights into an old disease, Endocrinology & metabolism clinics of north American,2000 sep,29(3):569-85.

23- Silve C., Santora A., Breslau N., Moses A., Spiegel A., Selective resistance to parathyroid hormone in cultured skin fibroblasts from patients with Pseudohypoparathyroidism type Ib, J clin Endocrinol Metab, 1986 Apr, 62(4): 640-4.

24- Farfel Z., Friedman E., Mental deficiency in Pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency, Ann Inter Med, 1986, 105: 197.

25- Levine MA., Downs RW Jr., Moses AM., Breslau NA., Marx SJ., Lasker RD., et al., Resistance to multiple hormones in patients with Pseudohypoparathyroidism, Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein, Am J Med, 1983 Apr, 74(4): 545-56.

26- Izraeli S., Metzker A., Horeu G., et al., Albright's herediary psteodysrophy with hypothyroidism, normocalcemia and normal G_s protien activity, Am J Med, 1992, 43: 764-767.

27- Drezner MK., Neelon FA., Lebouitz HE., Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal, N Engl J Med, 1973, 280: 1056.

28- Tucci JR., Chronic hypocalcemia due to selective resistance to parathyoid hormone, Clin Endocrinol(oxf), 2001 Dec, 55(6): 815-8.

29- Marguet C., Mallet E.,Basuyau JP., Martin D.,Leroy M.,Brunelle P.,Clinical and biological heterogeneity in Pseudohypoparathyroidism syndrome.Results of a multicenter study,Horm Res,1997,48(3):120-30.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

30- Potts JT Jr., Disease of the parathroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. In: Braunwaid E., Fauci A., Kasper DL., Hauser SL., Longo D., Jamson JL., Harrison's principles of Internal Medicine, 15 th ed., NewYork, McGraw Hill, 2001, PP; 2220-2221.

31- Manzar S., Transient Pseudohypoparathyroidism and neonatal seizure, Trop pediatr, 2001 Apr,47(2): 113-4.

32- Ish-Shalom S., Rao LG., Levine MA., Fraser D., Kooh SW., Josse RG., et al., Normal parathyroid hormone responsiveness of bone-derived cells from a patient with Pseudohypoparathyroidism, J Bone Miner Res, 1996 Jan, 11(1): 8-14.

33- Kanatani M., Sugimoto T., Kaji H., Ikeda K., Chihara K., Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in Pseudohypoparathyroidism, Eur J Endocrinol, 2001 Mar, 144(3): 263-9.

34- Ozbey N., Pseudohypoparathyroidism with normocalcemia, J Endocrinol Invest, 2001, sep, 24(8): 642-3.

35- Breslau NA., Notman DD., Canterbury JM., Moses AM., Studies on the attainment of normocalcemia in patients with Pseudohypoparathyroidism, Am J Med, 1980 Jun, 68(6): 856-60.

36- Bringhurst FR., Demay MB., Kronenberg HM., Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Wilson. Foster. Kronenberh. Williams textbook of endocrinology, 9 th ed., Philadelphia, Saunders, 1998, PP; 1187-1188.

37- Levine MA., Jap TS., Hung W., Infantile hypothyroidism in two sibs: an unusual presentation of Pseudohypoparathyroidism Type Ia, j Pediatr, 1985, 107: 919-922.

38- Weisman Y., Golander A., Spirer Z., Farfel Z., Pseudohypoparathyroidism, J Pediatr, 1985, 107: 413-415.

39- Weinstock RS., Wright HN., Spiegel AM., Levine MA., Moses AM., Olfactory dysfunction in humans with deficient guanine nucleotide-binding protein. Nature, 1986 Aug, 14-20, 322(6080): 635-6.

40- Carlson HE., Brickman AS., Bottazzo GF., Prolactin defeciency in Pseudohypoparathyroidism, N Engl J Med, 1977, 269: 140-144.

41- Brickman AS., Weitzman RE., Renal resistance to arginine vasopressin in Pseudohypoparathyroidism, Clin Res, 1977, 26: 164.

42- Ridderskamp P., Schlaghecke R., Pseudohypoparathyroidism und nebennierenrindeninsuffizienz, Klin Wochenschr, 1990, 68: 927-931.

43- Vlaeminck Guillem V., D'herbomez M., Pigny P., Fayard A., Bauters C., Decoulx M., et al., Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia, J Clin Endocrinol Metab, 2001 Jul, 86(7): 3091-6.

44- Rossodivita A., Miceli Sopo S., D'Alessio E., Valentini P., Gonadotropin dependent sexual precocity in a boy affected by Pseudohypoparathyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000 Jul, 13 Suppl 1: 845-7.

45- Kaji M., Umeda K., Ashida M., Tajima T., A case of Pseudohypoparathyroidism type la complicated with growth hormone deficiency: recovery of growth hormone secretion after vitamin D therapy, Eur J Pediatr, 2001 Nov, 160(11); 679-81.

46- Scott DC., Hung W., Pseudohypoparathyroidism type Ia and growth hormon deficiency in two siblings, J Pediatr Endocrinol Metab, 1995 Jul-Sep, 8(3): 205-7.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

THE STUDY OF PSUDOHYPOPARATHYROIDISM PATIENTS WHO REFERRED TO THE INSTITUTE OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISEM DURING 10 YEAR

*F. Roohani, MD [I] F. Kiani Amin, MD [II]

ABSTRACT

Pseudohypoparathyroidism (PHP) refers to a spectrum of disorders which is characterized by resistance of target organ to parathyroid hormone(PTH) followed by hypocalcemia, hyperphosphatemia and hypersecretion of PTH. Nowadays different types of PHP (1A, 1B, 1C, 2) can be distinguished; the most common type among them is type 1A accompanied by Albright's phenotype (round faces, shortening of metacarpals & metatarsals, …). PHP is an inherited disease and prevalence rate in different societies is variable. Can Albright's phenotype be identified in most patients with PHP in our country? Is PHP always accompanied by hypocalcemia? As there has not been any study on PHP in our country, and considering possible differences among patients with PHP in different geographical regions, and in an effort to answer aforementioned questions, we decided to study clinical manifestations, laboratory findings and frequency of Albright's phenotype in patients with PHP, who referred to the Institute of endocrinology and metabolism during past 10 years in an observational descriptive manner. 10 patients with PHP including 6 girls (60%) and 4 boys (40%) with the mean age of 13.8 ± 2.62 years were examined. Clinical manifestations of patients consisted of seizure(70%), paresthesia (30%), carpopedal spasm (20%), muscle cramps (20%), basal ganglion calcification (20%), chvostek's sign (10%), cataract (10%), abdominal pain (10%) and malaise (10%). Laboratory findings consisted of increased plasma PTH level in 100% (mean 172±85.56 pg/ml), hyperphosphatemia in 90% and hypocalcemia in 70% (mean 7.3 ± 1.23 mg/dl) of patients were observed. Thyroid function tests done in 90% of patients were normal. Albright's phenotype was identified in one patient (10%). Short stature in 30% and obesity in 10% of patients was observed. 8 patients (80%) had normal puberty and in 2 prepubertal patients (20%) secondary sexual characters had not appeared. PHP was common in females & adolescents. The most common clinical manifestations & laboratory findings were seizure & increased plasma PTH level respectively. PHP with normocalcemia was identified in 30% of patients. This may be due to the relative response of bones to PTH. Albright's phenotype was identified in just 10% of the patients which can be attributed to the non prevalence of PHP type 1A in our patients and this neccessitates conducting more studies in this regard. There was not any case of resistance to TSH and gonadotropines. As seizure is the most common clinical sign in PHP patients; therefore, measuring the level of serum calcium should be considered as a priority in each patient with seizure and PHP should be subjected to differential diagnosis.

Key Words: 1) Pseudohypoparathyroidism 2) Hypocalcemia 3) Hyperphosphatemia

---

This article is the summary of the thesis of F.Kiani,MD under supervision of F.Roohani,MD, 2002.

I) *Assistant professor of pediatrics, Endocrinology, Hazrat Ali-Asghar Hospital, Zafar Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Correponding author).*

II) *General Physician.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]