

## کم کاری پاراتیروئید، تظاهراتی نادر از بیماری ویلسون:

### گزارش یک مورد

دکتر اکبر احمدی<sup>۱</sup>

#### خلاصه

دختری ۱۳ ساله به علت دردهای کرامپی، حس گزگز و مورمور در اندام‌ها و سابقه یک بار تشنج در بخش کودکان بیمارستان شماره یک دانشگاه علوم پزشکی کرمان بستری گردید. شروع بیماری از یک هفته قبل از پذیرش با درد در عضلات ساق پاها، خم شدن انگشتان دست و به دنبال آن حمله تشنج بیان می‌شد. در معاینه فیزیکی نکات مهم عبارت بودند از: تشدید رفلکس‌های تاندونی عمقی، مثبت بودن علائم شوستک و تروسو و کبده قابل لمس. از نظر آزمایشگاهی میزان کلسیم یونیزه ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، فسفر ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میزان PTH غیر قابل اندازه‌گیری گزارش گردید. در آزمایش ادرار گلوکوزوری ++ و پروتئینوری خفیف داشت. در بررسی رادیولوژیک به جز استئوپروز خفیف نکته دیگری نداشت. بیمار با تشخیص کم کاری پاراتیروئید تحت درمان با کلسی‌تریول و کلسیم قرار گرفت و یک هفته بعد با حال عمومی خوب و کلسیم و فسفر طبیعی مرخص گردید. ۱/۵ ماه بعد بیمار دچار خون‌مردگی در نواحی ساق و ران هر دو پا شد. در بررسی به عمل آمده PT و PTT طولانی بودند. بیمار تحت درمان با ویتامین K قرار گرفت. با توجه به کم کاری پاراتیروئید، کبده قابل لمس و اختلالات انعقادی، احتمال بیماری ویلسون مطرح و با اندازه‌گیری میزان سرولوبلاسمین سرم، مس ادرار ۲۴ ساعته و معاینه چشم، تأیید گردید. شیوع دقیق کم کاری پاراتیروئید در بیماری ویلسون معلوم نیست اما به نظر می‌رسد یافته نادری باشد. علت نارسایی پاراتیروئید در بیماری ویلسون رسوب مس در این غده است. در مورد اولین تظاهر بیماری ویلسون به صورت کم کاری پاراتیروئید گزارشی در مدلاین وجود ندارد و احتمالاً گزارشی حاضر اولین مورد از تظاهر بیماری ویلسون به صورت کم کاری پاراتیروئید است.

واژه‌های کلیدی: کم کاری پاراتیروئید، بیماری ویلسون، سندرم فانکونی

## مقدمه

بیماری ویلسون به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد و سبب ایجاد تغییرات دژنراتیو مغز، بیماری کبدی، گرفتاری سایر اعضا و پیدایش حلقه کیزر - فلشر (Kaysler-Fleischer) در چشم می‌گردد (۲). به طور طبیعی توازن مس بدن از طریق دفع صفراوی آن صورت می‌گیرد. بیشتر مس موجود در صفرا به صورت غیرقابل جذب ترشح می‌شود. در بیماری ویلسون اختلال در دفع صفراوی مس، اساس ایجاد ضایعه در اعضای مختلف می‌باشد. در این بیماری مس در کبد انباشته می‌گردد و سبب آسیب کبد می‌شود. به تدریج تجمع مس از حد ظرفیت کبد فراتر می‌رود و با خروج آن از کبد سبب صدمه سایر اعضا به ویژه مغز و کلیه می‌شود (۳، ۴، ۵).

بیماری ویلسون می‌تواند تظاهرات بالینی فراوانی داشته باشد. یافته‌های کلاسیک آن عبارتند از بیماری کبدی، گرفتاری عصبی و بیماری کلیوی. گرفتاری کبد ممکن است به صورت هپاتومگالی بدون علامت (با یا بدون اسپنومگالی)، هپاتیت تحت حاد یا مزمن، یا نارسایی برق‌آسای کبد باشد. به علت اختلال عمل کبد ممکن است بیمار دچار تأخیر بلوغ یا اختلال انعقادی گردد. التهاب مفاصل و اختلالات غددی مانند کم‌کاری پاراتیروئید از تظاهرات غیرمعمول بیماری است (۲). یافته‌های بالینی و اتوپسی‌های انجام شده، نارسایی پاراتیروئید در بیماری ویلسون را مشخص نموده‌اند (۳). گزارش حاضر اختلال عمل غدد پاراتیروئید در جریان بیماری ویلسون و نیز امکان ایجاد کم‌کاری پاراتیروئید به عنوان اولین تظاهر بالینی این بیماری را مطرح می‌نماید.

## گزارش مورد

دختر ۱۳ ساله‌ای به علت دردهای کرامپی، حس گزگز و مورمور اندام‌ها و سابقه یک بار تشنج در بخش کودکان بیمارستان شماره ۱ بستری گردید. از یک هفته قبل از پذیرش، بیمار دچار درد عضلات ساق پاها، خم شدن انگشتان دست و به دنبال آن حمله تشنج شده که حدود ۵ دقیقه طول می‌کشید. بیمار به یکی از بیمارستان‌های شهر برده می‌شود و با تشخیص هیپوکلسمی تحت درمان با کلسیم داخل وریدی قرار می‌گیرد و ۲۴ ساعت بعد مرخص می‌گردد. سه روز بعد مجدداً دچار سستی و درد عضلات و خم شدن انگشتان می‌شود و به اورژانس کودکان بیمارستان شماره یک مراجعه می‌نماید.

در تاریخچه بیمار نکته قابل ملاحظه‌ای وجود نداشت. بیمار فرزند سوم خانواده است و دو برادر و والدینش سالم می‌باشند.

والدین نسبت فامیلی دوری دارند. ذکر این نکته ضروریست که سطح فرهنگی خانواده بیمار چندان بالا نبود و هیچ‌کدام از افراد خانواده به منظور کنترل وضعیت سلامتی (checkup) مراجعه پزشکی نداشته‌اند. در معاینه فیزیکی، فشار خون و سایر علائم حیاتی در حد طبیعی بودند. وزن ۳۲/۵ کیلوگرم (روی صدک ۳) و قد ۱۴۶ سانتی‌متر (روی صدک ۱۰) بود. یافته‌های بالینی عبارت بودند از: هپاتومگالی حدود ۲-۱ سانتی‌متر، تشدید رفلکس‌های تاندونی عمقی، مثبت بودن علائم تتانی نهفته (latent tetany) شامل علائم شوستک (Chvostek)، تروسو (Trousseau) و نازک‌نی (pronail)، عدم وجود صفات ثائویه جنسی (BI, PII)، و فقدان ضایعات کاندیدی در دهان و ناخن‌ها. صحبت کردن بیمار سلیس و روان بود و اندام‌ها حرکات غیرارادی مانند لرزش یا حرکات کره مانند نداشت. در بخش اورژانس، بیمار دچار تشنج شد که با تزریق داخل وریدی کلسیم کنترل گردید.

نتایج آزمایش‌های بدو ورود عبارت بودند از: هموگلوبین ۱۳/۶ گرم در دسی‌لیتر، فرمول شمارش گلبولی طبیعی، قند خون ۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، سدیم ۱۳۹ میلی‌اکی والان در لیتر، پتاسیم ۴/۵ میلی‌اکی والان در لیتر، کلسیم یونیزه ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، فسفر ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، منیزیم ۲/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و آلکالن فسفاتاز ۴۸۷ (۵۶۰-۱۳۰)، ترانس آمینازها، BUN، کراتینین و تجزیه گازهای خون شریانی در حد طبیعی بودند.

در آزمایش ادرار که در دو نوبت انجام شد گلوکوزوری +۲ و پروتئینوری خفیف وجود داشت. غلظت پروتئین تام و آلبومین خون و میزان کورتیزول طبیعی (۱۸ میکروگرم در دسی‌لیتر) و میزان PTH خون غیرقابل اندازه‌گیری گزارش شد. در آزمایش ادرار ۲۴ ساعته هیپرفسفاتوری و هیپرکلسیوری وجود نداشت یعنی میزان کلسیم ادرار بیش از ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم/۲۴ ساعت و میزان فسفر ادرار بیش از ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/۲۴ ساعت نبود. در بررسی رادیولوژیک علامتی از راشی تیسیم و افزایش دانسیته در ناحیه متافیزها دیده نشد. در رادیوگرافی نیم‌رخ جمجمه کلسیفیکاسیون در ناحیه گانگلیون‌های بازال وجود نداشت و فقط استئوپروز خفیف گزارش گردید.

بیمار با تشخیص کم‌کاری پاراتیروئید تحت درمان با نوع فعال ویتامین D (calcitriol) به میزان ۰/۲۵ میکروگرم دو بار در روز و کلسیم به میزان یک گرم روزانه قرار گرفت. پس از یک هفته بیمار با رضایت شخصی و با دستورات دارویی لازم مرخص گردید. در هنگام ترخیص میزان کلسیم یونیزه ۴/۵ میلی‌گرم در

بیماری ویلسون است و معمولاً توأم با سایر اجزاء سندرم فانکونی است (۳). بیمار معرفی شده هیپرفسفاتوری و هیپرکلسمیوری نداشت اما گلوکزوری و پروتئینوری که می‌تواند نشانه شروع ضایعه توپول‌های کلیه و یا احتمالاً سندرم فانکونی باشد، در وی مشاهده شد. استنوپروز (۴،۱۲) تظاهر کاملاً شناخته شده بیماری ویلسون می‌باشد که در بررسی رادیولوژیک بیمار ما نیز به طور خفیف وجود داشت.

میزان بروز (incidence) بیماری ویلسون ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده است (۴). شیوع دقیق کم‌کاری پاراتیروئید در بیماری ویلسون معلوم نیست و به نظر می‌رسد یافته نادری باشد (۱،۲،۳،۵) و در مورد اولین تظاهر بیماری ویلسون به صورت کم‌کاری پاراتیروئید گزارشی وجود ندارد. از این رو شانس ایجاد کم‌کاری پاراتیروئید به صورت اولین تظاهر بیماری ویلسون بسیار کم است و با توجه به عدم مراجعات پزشکی منظم به منظور ارزیابی وضعیت سلامتی، احتمالاً بیمار ما اولین موردی است که بیماری ویلسون او به صورت کم‌کاری پاراتیروئید تظاهر نموده است.

استریکلند (Strickland) ولو (Leu) ۴ مورد هیپوکلسمی در یک گروه ۴۰ نفره مبتلا به بیماری ویلسون گزارش کرده‌اند و آن را به هیپرکلسمیوری نسبت داده‌اند (۱۲). در سال ۱۹۳۶ در یک پسر ۱۵ ساله مبتلا به بیماری ویلسون تثنی ناشی از کمبود کلسیم شرح داده شده است و با وجودی که نویسنده مقاله احتمال وجود نارسایی پاراتیروئید را مطرح ساخته اما برای اثبات آن اطلاعات بالینی و پاتولوژیکی بیشتری ارائه نداده است (۳). دلایل مبنی بر کم‌کاری پاراتیروئید در بیمار ما عبارتند از غیرقابل اندازه‌گیری بودن میزان PTH و طبیعی شدن میزان کلسیم و فسفر ضمن درمان با ویتامین D و کلسیم. برای تأیید کم‌کاری پاراتیروئید می‌توان از آزمایش‌های دیگری مانند غیرقابل اندازه‌گیری بودن میزان PTH ایمنونورآکتیو ضمن هیپوکلسمی ایجاد شده ناشی از تزریق داخل وریدی (infusion) سیرتات، غیرقابل اندازه‌گیری بودن PTH ایمنونورآکتیو ضمن و بعد از تزریق داخل وریدی منیزیوم (۳) استفاده نمود که انجام این آزمایش در مطالعه حاضر مقدور نبود. در بیمار مورد مطالعه کار غدد آدرنال طبیعی بود و علامتی از ضایعه کاندیدایی جلدی - مخاطی وجود نداشت، این مطلب نمایانگر این است که کم‌کاری پاراتیروئید جزئی از بیماری اتوایمیون پلی آندوکراین (polyendocrine autoimmune disease) نبوده است.

ممکن است نارسایی پاراتیروئید در بیمار ما ثانویه به اثرات سمی مس باشد. در بیماری ویلسون مس به مقدار زیاد در کبد،

دسی‌لیتر و میزان فسفر ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. ۱/۵ ماه بعد بیمار دچار خون‌مردگی در نواحی ساق و ران هر دو پا شد. در آزمایش‌های انجام شده PT و PTT طولانی بودند و بیمار تحت درمان با ویتامین K قرار گرفت.

با توجه به کم‌کاری پاراتیروئید، بزرگی کبد و اختلال انعقادی احتمال بیماری ویلسون مطرح شد. در معاینه چشم توسط چشم‌پزشک وجود حلقه کیزر - فلشر (Kayser-Fleischer) مشخص گردید. میزان سرولوپلاسمین سرم ۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (میزان طبیعی ۴۶-۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و دفع ۲۴ ساعته مس از طریق ادرار ۲۷۲ میکروگرم (میزان طبیعی کمتر از ۴۰ میکروگرم در روز) گزارش گردید.

هرچند که وجود حلقه کیزر - فلشر برای بیماری ویلسون جنبه تشخیصی دارد (علامت pathognomonic بیماری) (۱۱)، برای اطمینان بیشتر، میزان مس ادرار ۲۴ ساعته پس از مصرف ۱ گرم پنی‌سیلامین اندازه‌گیری شد و مقدار آن به ۱۳۵۰ میکروگرم افزایش یافت. در موارد مشکوک استفاده از این روش ارزش تشخیصی دارد و در افراد مبتلا میزان دفع ادراری مس را به ۲۰۰۰-۱۲۰۰ میکروگرم در روز می‌رساند (۲). بررسی والدین و برادران بیمار از نظر بیماری ویلسون منفی بود. با توجه به نحوه تظاهر بیماری چنین نتیجه گرفته شد که نارسایی پاراتیروئید ناشی از بیماری ویلسون و ثانویه به رسوب مس در غدد پاراتیروئید می‌باشد. لازم به تذکر است که نارسایی پاراتیروئید در جریان بیماری ویلسون نادر است (۱،۲،۳،۵) و از سال ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۶ هیچ‌گونه مقاله‌ای در این مورد وجود ندارد. در حال حاضر بیمار تحت درمان با پنی‌سیلامین به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز، کلسی‌تریول ۰/۲۵ میکروگرم در روز و کلسیم خوراکی ۱ گرم در روز می‌باشد و از ۸ ماه قبل تاکنون تشنج نداشته و وارد مرحله بلوغ شده است (H2, PH2).

## بحث

در بیماری ویلسون اختلالات غددی و متابولیکی بسیاری از جمله غیرطبیعی بودن پاسخ TSH به TRH، کاهش گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های تیروئید، عدم تحمل گلوکز (۹)، تأخیر در بلوغ و آمنوره (۲)، هیپرفسفاتوری و راشی‌تسم توأم با سندرم فانکونی گزارش شده است (۳). اکثر مبتلایان به بیماری ویلسون، اختلال عمل توپول‌های کلیوی را به درجات مختلف نشان می‌دهند و برخی تابلوی کامل سندرم فانکونی از جمله آمینواسیدوری، گلیکوزوری، ادرار قلبایی و راشی‌تسم را دارند (۴). هیپرکلسمیوری متوسط تا شدید تظاهر شناخته شده

مبتلایان به تالاسمی، در مبتلایان به بیماری ویلسون علی‌رغم طبیعی بودن میزان کلسیم، آزاد شدن PTH ممکن است دچار اختلال باشد.

هنوز مشخص نیست که آیا کم‌کاری پاراتیروئید در بیماری ویلسون قابل برگشت می‌باشد یا خیر. عیوب کلیوی، گرفتاری کبدی و مشکلات عصبی در صورت پیشرفته نبودن بیماری با درمان به موقع به وسیله پنی‌سیلامین بهبود می‌یابند (۴) اما نجات بیمارانی که به نارسایی پیشرفته کبد مبتلا می‌باشند یا دچار هپاتیت برق‌آسا شده‌اند بسیار مشکل است (۸). در بیماران تالاسمیک مبتلا به هموسیدوز با استفاده به موقع از دفروکسامین (Deferoxamine) می‌توان از بروز بعضی از اختلالات غددی جلوگیری نمود (۳). ارزیابی دراز مدت بیمار حاضر و بیماران مبتلا به کم‌کاری پاراتیروئید ناشی از تالاسمی، اطلاعات بیشتری را در مورد اثر درمان بر نارسایی پاراتیروئید توأم با این اختلالات در اختیار خواهد گذاشت.

#### نتیجه

با توجه به اینکه تظاهر بیماری ویلسون قبل از ۶ سالگی نادر است (۱۰) و گرفتاری کبدی آن می‌تواند تنها به صورت بزرگی بدون علامت کبد باشد (۲) باید در مواردی که کم‌کاری پاراتیروئید بعد از سن ۶ سالگی بروز می‌کند بیماری ویلسون را نیز به عنوان یک علت زمینه‌ای در نظر داشت.

مغز، کلیه، قرنیه، عضلات، استخوان و سایر بافت‌ها از جمله پاراتیروئید (۱،۲،۴) رسوب می‌کند. بررسی پس از مرگ یک بیمار مبتلا به بیماری ویلسون وجود مقادیر زیاد مس را در غدد پاراتیروئید نشان داده است (۱۳). بررسی پس از مرگ بافت پاراتیروئید در یک فرد دیگر مبتلا به بیماری ویلسون تخریب پارانیشیم را نشان داده است (۳). با وجود این در مورد بررسی سیستماتیک بافت پاراتیروئید در بیماری ویلسون یا در حیواناتی که به طور تجربی دچار مسمومیت با مس شده‌اند اطلاعی در دست نیست.

کم‌کاری پاراتیروئید عارضه شناخته شده بیماری تالاسمی است که بعد از تزریق خون‌های مکرر به وجود می‌آید (۶). بررسی پس از مرگ بیماران تالاسمیک مبتلا به کم‌کاری پاراتیروئید رسوب آهن در غدد پاراتیروئید را نشان داده است. در بعضی موارد علی‌رغم بررسی دقیق هیچ‌گونه بافت پاراتیروئید دیده نشده است. تصور می‌شود که رسوب آهن به تدریج سبب تحلیل و از بین رفتن غدد پاراتیروئید می‌شود (۳). با توجه به این مسئله امکان دارد که در بیماری ویلسون نیز رسوب مس سبب تخریب تدریجی غده پاراتیروئید شود. در مبتلایان به تالاسمی به دنبال هیپوکلسمی آزاد شدن هورمون پاراتیروئید (PTH) دچار اختلال می‌شود (۷). در بررسی ۴ فرد مبتلا به بیماری ویلسون که غلظت کلسیم خون آنها طبیعی بود، میزان PTH در سه نفر غیر قابل اندازه‌گیری و در یک نفر در حد متوسط طبیعی بود (۳). همانند

## Summary

### Hypoparathyroidism as a Rare Manifestation of Wilson's Disease: A Case Report

A. Ahmadi, MD<sup>1</sup>

1. Associate Professor of Pediatrics, Kerman University of Medical Sciences & Health Services, Kerman, Iran

*A 13 year-old girl was admitted to the pediatric ward of hospital No 1 of Kerman University of Medical Sciences because of crampy pains, pins and needles sensation of the extremities and history of an episode of seizure. Her problem started one week prior to admission with pain in the leg muscles, flexion of the fingers followed by seizure. On physical examination, the prominent findings included mild hepatomegaly, exaggeration of deep tendon reflexes and positive Chvostek & Trousseau signs. Laboratory test values on admission were as follows; phosphorus 8mg/dl, ionized calcium 2mg/dl and undetectable serum PTH level. Urinalysis indicated glycosuria (++) and a mild proteinuria. Radiologic studies revealed only mild generalized osteoporosis. The patient was treated with calcitriol and calcium with the impression of hypoparathyroidism. One week later serum calcium and phosphorus were normal and the patient was discharged in good condition. One and a half months later the patient experienced ecchymotic lesions on his thigh and calf. Prothrombine time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) were prolonged and*

therapy with supplementary vitamin K was started. In regard to hypoparathyroidism, hepatomegaly and coagulopathy, Willson's disease was considered as the etiology, this was confirmed with low serum seruloplasmin level, 24h high urinary excretion of copper and existence of corneal Kayser - Fleischer ring. It was concluded that parathyroid insufficiency was due to Wilson's disease, secondary to copper deposition in parathyroid glands. The exact prevalence of hypoparathyroidism in Wilson's disease is not known, though it seems to be a rare finding. The cause of hypoparathyroidism in Wilson's disease is deposition of copper in parathyroid gland. There is no report of hypoparathyroidism as the first manifestation of Wilson's disease in literature, hence this patient is most probably the first case of Wilson's disease presenting with hypoparathyroidism as the first manifestation.

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1997; 4(4): 195-199*

**Key Words:** Hypoparathyroidism, Wilson's disease, Fanconi syndrome

### References

1. Aurbach GD, Mar SJ and Spiegel AM. Parathyroid Hormone, Calcitonin, and calciferols. In: Wilson JB and Foster DW (Eds). Williams Text Book of Endocrinology. 8th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; pp1397-1476.
2. Balisteri WF. Metabolic diseases of the liver. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM and Arvin AM (Eds). Nelson Text Book of pediatrics. 15th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1996; pp1139-1141.
3. Carpenter TO, Carnes DL Jr and Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Eng J Med* 1983; 309(15): 873-877.
4. Danks DM. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (Eds). The metabolic basis of inherited diseases. 6th ed., New York, McGraw-Hill Co., 1989; pp1411-1431.
5. Deiss A. Wilson's disease. In: Bennett JC and Plum F (Eds). Cecil Text Book of Medicine. 20th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1996; pp1131-1132.
6. Flynn DM, Fairney A, Jackson D and Clayton BE. Hormonal changes in thalassemia major *Arch Dis Child* 1976; 51 (11): 828-836.
7. Gertner JM, Broadus AE, Anast CS, Grey M, Pearson H and Genel M. Impaired parathyroid response to induced hypocalcemia in thalassemia major *J Pediatr* 1979; 95(2): 210-213.
8. Hengeveld P, Zuyderhoudt FM, Jobsis AC and Van Gool J. Some aspects of iron metabolism during acute viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1982; 29(4): 138-141.
9. Johansen K and Gregersen G. Glucose intolerance in Wilson's disease. Normalization after treatment with penicillamine. *Arch Intern Med* 1972; 129(4): 587-590.
10. Scheinberg H. Wilson's disease. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS and Kasper KL (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed., New York, McGraw-Hill Co., 1994; pp2088-2090.
11. Schwarzenberg SJ and Sharp HL. Pediatric gastroenterology. Update on metabolic liver disease. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43(1): 27-56.
12. Strickland GT and Leu ML. Wilson's disease. Clinical and laboratory manifestations in 40 patients *Medicine Baltimore* 1975; 54(2): 113-137.
13. Yeh SJ, Leu ML and Strickland GT. Tissue copper, zinc, and manganese levels in Wilson's disease: studies with the use of neutron activation analysis. *J Lab Clin Med* 1971; 77(3): 438-444.