

## A Rare Case of Association between Pseudohypoparathyroidism and Type 1 Diabetes Mellitus

S. H. Hashemi (MD)<sup>1</sup> , M. Motadel (MD)<sup>2</sup> , M. Alijanpour (MD)<sup>\*3</sup> 

1.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

2.Clinical Research Development Unit of Amirkola Children's Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

3.Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

| Article Type                                                                                                                                                                                                                                | ABSTRACT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Case Report                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Background and Objective:</b> Type 1 diabetes mellitus (T<sub>1</sub>DM) as an autoimmune disease is associated with hyperglycemia and pseudohypoparathyroidism with hypoglycemia. In this study, we report a rare case of association between type 1 diabetes and pseudohypoparathyroidism.</p> <p><b>Case Report:</b> A 12.5-year-old female patient with a one-month history of polyuria and polydipsia was admitted with severe lethargy and vomiting, and due to high blood sugar and metabolic acidosis, Diabetic Ketoacidosis (DKA) was diagnosed. She was first treated with DKA protocol and then Basal- Bolus Protocol of insulin. The patient had a history of seizures due to hypocalcemia at the ages of 8 days and 2 months. In re-examination during hospitalization due to hypocalcemia-hyperphosphatemia and high parathyroid hormone, the diagnosis of false hypoparathyroidism was proposed and treatment with oral calcium tablet and calcitriol capsule was done and she was discharged after seven days with a good general condition.</p> <p><b>Conclusion:</b> In patients with pseudohypoparathyroidism, in the event of a disturbance in glucose status, the pattern is usually hypoglycemia, but in our patient, this association was in the form of hyperglycemia and DKA in the context of T<sub>1</sub>DM, which is an indication of the rare association of these two diseases. Therefore, one should think about early diagnosis and proper treatment of this rare association.</p> <p><b>Keywords:</b> <i>Pseudohypoparathyroidism, Type 1 Diabetes Mellitus, Hypocalcemia, Parathyroid Hormone.</i></p> |
| Received:<br>May 28 <sup>th</sup> 2022                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Revised:<br>Jul 26 <sup>th</sup> 2022                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Accepted:<br>Oct 18 <sup>th</sup> 2022                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Cite this article:</b> Hashemi SH, Motadel M, Alijanpour M. A Rare Case of Association between Pseudohypoparathyroidism and Type 1 Diabetes Mellitus. <i>Journal of Babol University of Medical Sciences</i>. 2023; 25(1): 102-7.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p> © The Author(S).<br/>Publisher: Babol University of Medical Sciences</p>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

\*Corresponding Author: M. Alijanpour (MD)

Address: Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

Tel: +98 (11) 32346963. E-mail: m.alijanpour@yahoo.com

## گزارش یک مورد نادر همراهی هایپوپاراتیروئیدیسم کاذب و دیابت قندی نوع یک

سیده حانیه هاشمی (MD)<sup>۱</sup>، مائده معتدل (MD)<sup>۲</sup>، مرتضی علیجانپور (MD)<sup>۳\*</sup>

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳. مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

| نوع مقاله  | چکیده                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| گزارش مورد | <b>سابقه و هدف:</b> دیابت قندی نوع یک به عنوان یک بیماری اتوایمیون با افزایش قند خون و هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب با کاهش قند خون همراه می‌شوند، ما یک مورد از همراهی نادر بین دیابت قندی نوع یک و هایپوپاراتیروئیدیسم کاذب را گزارش می‌کنیم.<br><b>گزارش مورد:</b> بیمار دختر ۱۲/۵ ساله با سابقه یک ماهه از پرنوشی و پرادراری که با بی‌حالی شدید و استفراغ بستری شد و با توجه به قند بالا و اسیدوز متابولیک، تشخیص کتواسیدوز دیابتی (Diabetic Ketoacidosis= DKA) گذاشته شد. او ابتدا تحت درمان با پروتکل DKA و سپس پروتکل بازال بولوس انسولین قرار گرفت. بیمار سابقه تشنج به علت هیپوکلسمی را در سن ۸ روزگی و ۲ ماهگی نیز داشت. در بررسی مجدد در زمان بستری با توجه به هیپوکلسمی - هیپرفسفاتی و پاراتورمون بالا، تشخیص هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب مطرح شد و درمان با کلسیم خوراکی و کپسول کلستیریول انجام شد و با حال عمومی مناسب بعد از هفت روز مرخص شد.<br><b>نتیجه گیری:</b> در بیماران با هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب در صورت بروز اختلال در وضعیت قند، الگوی آن معمولاً به صورت هیپوگلیسمی می‌باشد ولی در بیمار ما این همراهی به صورت هیپرگلیسمی و DKA در زمینه دیابت قندی نوع یک بود که نشان از همراهی نادر این دو بیماری است. لذا باید به فکر تشخیص زودرس و درمان مناسب این همراهی نادر بود.<br><b>واژه‌های کلیدی:</b> هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، دیابت قندی تیپ ۱، هیپوکلسمی، هورمون پاراتیروئید. |

**استناد:** سیده حانیه هاشمی، مائده معتدل، مرتضی علیجانپور. گزارش یک مورد نادر همراهی هایپوپاراتیروئیدیسم کاذب و دیابت قندی نوع یک. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۲؛ ۱(۲۵): ۷-۱۰۲.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

## مقدمه

دیابت قندی نوع یک اختلالی است که بدن، قادر به تولید انسولین کافی نمی‌باشد و در برگیرنده ۱۰-۵٪ از کل مبتلایان دیابت می‌باشد. این نوع از دیابت ناشی از تخریب اتوایمیون سلول‌های بتا در پانکراس می‌باشد که عمدتاً به صورت اسپورادیک رخ می‌دهد (۱و۲). دیابت نوع یک عوارض کوتاه مدت و بلند مدت بسیار جدی دارد. مدیریت بیماری شامل ویزیت مرتب، کنترل قند با انسولین، اندازه گیری مرتب قند خون، تغییر سبک زندگی و غربالگری مرتب برای عوارض و بیماری‌های همراه می‌باشد (۳).

هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، یک اختلال ارثی نادر است که به علت پاسخ ناکافی به هورمون پاراتیروئید (PTH) ایجاد می‌شود. نقص در پروتئین G که محرک مورد نیاز در فعال سازی آدنوزین مونوفسفات حلقوی (CAMP) می‌باشد، باعث این پاسخ ناکافی می‌شود. به عنوان یک مشخصه، افراد مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب ممکن است دارای صورت غیرطبیعی گرد، قد کوتاه، انگشتان کوتاه غیرعادی و عقب ماندگی ذهنی باشند که به مجموعه این علائم فنوتیپ آلبرایت گفته می‌شود. هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب به طور کلی به مجموعه اختلالاتی گفته می‌شود که هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی مشخصه اصلی آن‌ها هستند، ولی بر خلاف هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه سطح PTH در این بیماران بالاست (۴).

دو زیرگروه اصلی هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب عبارت از نوع Ia و نوع Ib هستند. در هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، معمولاً مقاومت به هورمون‌هایی غیر از PTH مانند TSH، گنادوتروپین‌ها، گلوکاگون و GHRH نیز دیده می‌شود. شایع‌ترین اختلال در این بیماران، مقاومت به PTH در کلیه است که به صورت هیپوکلسمی، هیپرفسفاتمی و افزایش PTH ظاهر می‌شود (۵).

ارتباط دیابت تیپ یک و هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب یک همراهی بسیار نادر است که به صورت گسترده گزارش نشده است. تنها مورد گزارش شده، در سال ۲۰۱۲ یک دختر ۱۲ ساله اهل هند می‌باشد که Saikia و همکاران، این بیمار را با سابقه تشنج مکرر گزارش کردند. او صورت چاق و گرد، گردن کوتاه، دست‌ها و پاهای کوتاه داشت که فنوتیپ تیپیک البرایت همراه با هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب می‌باشد. علائم شوستوک و تروسو در بیمار مثبت بود. او در گرافی مچ دستش، کوتاهی متاکارپال را نشان داد. کلسیم سرم ۳ میلی گرم در دسی لیتر، فسفر ۱۱/۲ میلی گرم در دسی لیتر و  $PTH=468 \text{ pg/mL}$  گزارش شده بود. با بررسی‌های بیشتر در این کودک، متوجه وجود همزمان هیپوتیروئیدی و دیابت تیپ یک شدند (۶).

با توجه به تشخیص به موقع این دو بیماری در کنترل عوارض مربوطه مانند هیپوکلسمی و نیز تنظیم قند علی‌رغم نادر بودن این همراهی، هدف از این مطالعه گزارش یک مورد از همراهی بین هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب و دیابت نوع یک در یک دختر ۱۲/۵ ساله می‌باشد.

## گزارش مورد

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.REC.1401.054 تأیید شد. بیمار دختر ۱۲/۵ ساله، که با شکایت پرنوشی، پرادراری از یک ماه قبل و خستگی، بی‌اشتهایی از یک هفته قبل و تهوع و استفراغ از روز قبل از مراجعه، در اورژانس بستری شد. در بدو مراجعه قند خون وی  $512 \text{ mg/dl}$  بود که همراه با بی‌حالی شدید، تند تنفس و افزایش ضربان قلب بود. معاینه شکم بیمار نرمال و بدون ارگانومگالی بود. نتایج آزمایشات اولیه در جدول ۱ آورده شد. با توجه به قند بالا و اسیدوز متابولیک شدید، با تشخیص کتواسیدوز دیابتی شدید (Diabetic Ketoacidosis=DKA) تحت درمان با پروتکل DKA قرار گرفت.

جدول ۱. آزمایشات بیمار در زمان ۲ ماهگی (بستری به علت تشنج)

| نوع آزمایش    | نتیجه               |
|---------------|---------------------|
| Ca            | $6/5 \text{ mg/dl}$ |
| Ca Corrected  | $6/9 \text{ mg/dl}$ |
| P             | $7/8 \text{ mg/dl}$ |
| ALP           | $480 \text{ IU/L}$  |
| Serum Albumin | $3/1 \text{ mg/dl}$ |
| BUN           | $6 \text{ mg/dl}$   |
| Cr            | $0/4 \text{ mg/dl}$ |

بیمار فرزند اول خانواده، حاصل زایمان طبیعی، با وزن ۳۵۰۰ گرم متولد شد. در روز اول تولد مشکلی نداشت ولی در ۸ روزگی به علت تشنج در بخش نوزادان بیمارستان بستری شد. در بررسی آزمایشگاهی، با توجه به کلسیم پایین ( $\text{Ca} = ۶/۵ \text{ mg/dl}$ ) تحت درمان با کلسیم تزریقی قرار گرفت و پس از نرمال شدن کلسیم خون، با کلسیم خوراکی ترخیص شد. مجدداً در ۲ ماهگی به علت تکرار تشنج بستری شد. در آزمایشات انجام شده، کلسیم پایین و فسفر بالا داشت که تحت درمان با کلسیم تزریقی قرار گرفت و پس از اصلاح کلسیم خون، درمان با کلسیم خوراکی ادامه پیدا کرد.

بعد از ۲ ماهگی، تشنج بیمار تکرار نشد و سابقه‌ای از بستری مجدد نداشت. بیمار در سن ۱۲/۵ سالگی با DKA شدید بستری و تحت درمان با پروتکل DKA قرار گرفت و پس از خروج از DKA، روی درمان با پروتکل Basal-Bolus از انسولین قرار گرفت. طی بستری اخیر در ۱۲/۵ سالگی، بیمار مجدداً تحت بررسی از نظر وضعیت کلسیم و فسفر قرار گرفت و با توجه به کلسیم پایین و فسفر و PTH بالا و بررسی کلیوی نرمال تشخیص هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب مطرح شد (جدول ۲) و داروهای مربوطه تنظیم شد. بیمار از نظر فنوتیپ آلبرایت بررسی شد، از نظر هوشی و ظاهر در حد نرمال بود، قد بیمار ۱۴۸ سانتی‌متر بین صدک ۱۰-۲۵ و وزن بیمار ۳۴ کیلوگرم، روی صدک ۱۰ و BMI بیمار ۱۵/۵ روی صدک نرمال بود. در گرافی مچ دست نیز علائم کوتاهی متاکارپ‌ها دیده نشد. پس این بیمار، یک مورد از هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب بدون فنوتیپ آلبرایت در همراهی نادر با دیابت نوع یک بود. در حال حاضر بیمار ۱۶ ساله می‌باشد و تحت درمان با داروهای مربوط به دیابت و نیز هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب قرار دارد. وضعیت قندها و نیز کلسیم در حد قابل قبول است. از نظر وضعیت سایر هورمون‌ها نیز بررسی شد که آزمایش تیروئید در حد نرمال است و بلوغ بیمار نیز کامل است و به طور منظم پی‌رود می‌شود.

جدول ۲. آزمایشات ۱۲/۵ سالگی، بستری به علت DKA

| نوع آزمایش       | نتیجه                  | نوع آزمایش | نتیجه                |
|------------------|------------------------|------------|----------------------|
| WBC              | ۷۳۰۰ mc/lit            | HB         | ۱۲/۴ g/dl            |
| PLT              | ۲۸۳۰۰۰ / $\mu\text{L}$ | VIT D      | ۳۶ ng/ml             |
| BS               | ۵۱۲ mg/dl              | Na         | ۱۳۰/۶ meq/L          |
| BUN              | ۱۱ mg/dl               | K          | ۳/۳۵ meq/L           |
| Cr               | ۰/۶ mg/dl              | PTH        | ۴۰۷ pg/ml            |
| Mg               | ۲/۹۸ mg/dl             | Ca         | ۶/۶ mg/dl            |
| SGOT             | ۲۰ IU/L                | P          | ۶/۹ mg/dl            |
| SGPT             | ۲۱ IU/L                | T4         | ۹/۲ $\mu\text{g/dl}$ |
| ALP              | ۵۵۸ IU/L               | TSH        | ۱/۷ MIU/L            |
| ABG              |                        |            |                      |
| pH               | ۷                      |            |                      |
| PCO <sub>2</sub> | ۲۰                     |            |                      |
| HCO <sub>3</sub> | ۵                      |            |                      |

## بحث و نتیجه گیری

این بیمار از چند جهت قابل تامل می‌باشد. اولاً، همراهی بین هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب و دیابت نوع یک که به ندرت گزارش شده است. جنبه مهم دیگر، سن کم شروع علائم بالینی بیمار است. از سوی دیگر، در هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب به علت موتاسیون‌های رخ داده در رسپتورها، مقاومت به هورمون گلوکاگون نیز شایع است. در نتیجه انتظار می‌رود در هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب اگر اختلالی در قند خون ایجاد شود به صورت هیپوگلیسمی باشد ولی در بیمار ما قندهای بالا و تظاهرات DKA برای اولین بار ظاهر شد که برخلاف تظاهرات معمول هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب می‌باشد.

در سال ۲۰۱۲، Saikia و همکاران یک دختر ۱۲ ساله را با سابقه تشنج مکرر گزارش کردند. او ویژگی‌های صورت و فیزیکی هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب از جمله صورت چاق و گرد، گردن کوتاه، دست‌ها و پاهای کوتاه را داشت و علائم شوستوک و تروسو در بیمار مثبت بودند و در گرافی مچ دست، کوتاهی متاکارپ‌ها دیده شد که در نتیجه فنوتیپ آلبرایت برای بیمار مطرح شد ولی بیمار ما فنوتیپ آلبرایت را نداشت. او همچنین دچار کم‌کاری تیروئید بود، اما ۲ ماه پس از تظاهرات اولیه هیپوپاراتیروئیدیسم کاذب، برای بیمار تشخیص دیابت نوع یک گذاشته شد و تحت درمان با انسولین قرار گرفت. پس از ۲ سال پیگیری،

تکرار تشنج نداشت (۶). برخلاف این بیمار، در بیمار ما همراهی بین هایپوپاراتیروئیدیسم کاذب و هایپوتیروئیدیسم وجود نداشت. از سویی دیگر، همراهی بیماری‌های اتوایمیون غدد درون ریز بدن تحت عنوان Autoimmune Polyglandular Sydrome نیز وجود دارد که هایپوپاراتیروئیدیسم یکی از معیارهای اصلی آن است و با مواردی چون دیابت نوع یک نیز همراه است اما بیمار ما همراهی با سودوهایپوپاراتیروئیدیسم داشته که یک همراهی جالب توجه و نادر است (۷).

در این گزارش، همراهی نادر بین هایپوپاراتیروئیدیسم کاذب و دیابت تیپ یک معرفی شد که یک همراهی غیر معمول از این دو بیماری می‌باشد. چرا که در بیماران با هایپوپاراتیروئیدیسم کاذب اگر اختلالی در وضعیت قند ایجاد شود به صورت هایپوگلیسمی می‌باشد (به دلیل اختلال در گیرنده گلوکاگون) ولی در بیمار ما این همراهی به صورت هایپرگلیسمی و DKA بود، لذا تشخیص زودرس و درمان به موقع این همراهی در پیشگیری از عوارض و نیز کنترل بهتر دیابت کمک کننده خواهد بود.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر کودکان و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کودکان امیرکلا قدردانی می‌گردد.

## References

- 1.DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62.
- 2.Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet. 2006;367(9513):847-58.
- 3.Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014;383(9911):69-82.
- 4.Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):3020-30.
- 5.Jüppner H. Different Forms of Pseudohypoparathyroidism: Imprinted Disorders Caused by Different Coding and Non-coding Mutations in GNAS. Clin Pediatr Endocrinol. 2005;14(Suppl 23):1-8.
- 6.Saikia B, Arora S, Puliyl JM. Pseudohypoparathyroidism with diabetes mellitus and hypothyroidism. Indian Pediatr. 2012;49(12):989-91.
- 7.Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. World J Diabetes. 2015;6(1):67-79.