

Famlyal hipokalsiürük hiperkalsemili olgularımız

Our cases with familial hypocalciuric hypercalcemia

Muharrem Bayrak¹, Kenan Çadırcı¹, Ayşe Çarlıođlu¹, Hakan Sevimli¹, Şenay Durmaz²

¹Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 09.06.2016

Kabul Tarihi: 22.07.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.281914

18th European Congress of Endocrinology, Munich, Germany, 28-31 May 2016'ta poster bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Ailesel hipokalsiürük hiperkalsemi, ılımlı hiperkalsemi, idrarda kalsiyum atılımının az olması ile giden ve kalsiyum duyarlı reseptörlerde mutasyonlardan kaynaklanan benign bir hastalıktır. 2010 Ocak ile 2015 Haziran ayları arasında İç hastalıkları polikliniğimize başvuran altı hasta klinik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiştir. Olgularımız, 21 ile 86 yaş arasında, dördü kadın olmak üzere toplam altı hasta idi. Beş olgumuzun çocukları ve bir olgumuzun ebeveynleri poliklinik ortamında değerlendirildi. Olguların değerlendirmesinde ılımlı hiperkalsemi, sınırdan yüksek parathormon düzeyleri ve idrarla günlük kalsiyum atılımının belirgin düşüklüğü nedeniyle ailesel hipokalsiürük hiperkalsemi olabileceği düşünöldü. Beş erişkin hastanın çocuklarında ve bir genç hastamızın da annesinde kalsiyum metabolizmasında benzer laboratuvar bulguları saptanması ve hiperkalsemi yapan diğer nedenlerin dışlanması üzerine tanı doğrulandı.

Anahtar Kelimeler: Ailesel hipokalsiürük hiperkalsemi, hiperkalsemi, primer hiperparatiroidi

Abstract

Familial hypocalciuric hypercalcemia is a benign disease caused by mutations in the calcium-sensitive receptors, with moderate hypercalcemia and of calcium excretion in the urine leading to less. Six patients was evaluated in our internal medicine polyclinic with clinic and biochemistry parameters between 2010 January and 2015 June. Our cases were six patients including four women between 21 and 86 old. We evaluated in our polyclinic five cases childs and one cases parents. The results of evaluation of the patients were thought to be familial hypocalciuric hypercalcemia because of moderate hypercalcemia, borderline high parathormone levels and marked impairment of urinary calcium excretion. The diagnosis was confirme exclusion of other causes of hypercalcemia and the childrens of five patients and mother of one patients detected in calcium metabolism in the laboratory findings are similar to.

Keywords: Familial hypocalciuric hypercalcemia, hypercalcemia, primary hyperparathyroidism

Giriş

Aseptomatik hiperkalsemili olgulara sıklıkla insidental olarak rastlanılır ve genellikle kötü bir klinik tablo olmadıkça belirti vermez. Klinik belirti verdiğinde genellikle nöromusküler, gastrointestinal, renal, iskelet ve kardiyovasküler sistemleri etkileyebilir [1].

Kalsiyum düzeyinin normal aralıkta tutulması, iskelet ve kalp kası kasılmasının sağlanması, kemik yapı ve işlevlerinin korunması, ayrıca hücrese düzeyde yer alan bazı

metabolik yolların tam olarak çalışabilmesi gibi birçok vücutsal işlevin düzenli ve normal aralıkta seyretmesi için gerekli bir durumdur.

Fizyolojik aralıkta kalsiyum konsantrasyonunun korunması için katkıda bulunan metabolik yollar, kemik yeniden şekillenme süreçlerini, bağırsak emilim ve böbrek tübüllerinden rezorbsiyonunu içerir. Bu düzenlemelerdeki bozukluklar hipo veya hiperkalsemiye yol açar. Hiperkalsemi çoğunlukla hiperparatiroidizm veya malign hasta-

lıklara sekonder gelişir. Hiperkalseminin diğer daha nadir sebepleri böbrek yetmezliği, böbrek transplantasyonu, endokrinopatiler, granümatöz hastalıklar ve bazı ilaçların uzun süre kullanımı (D vitamini, retinoik asit, lityum gibi) ve daha nadir bir sebebi de kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) geninde ki bir inaktivasyon ve/ veya CYP24A1 genindeki bir mutasyon ile ilgili ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH)'yi içerir [2].

Hiperkalsemik hastada tanı ve ayırıcı tanıda klinik laboratuvar merkezi bir rol üstlenir. Serum total ve iyonize kalsiyum, fosfat, kreatinin ve alkalin fosfatı da içeren serum biyokimya ölçümlerine ek olarak iyonize kalsiyum, parathormon (PTH) ve D vitamini düzeyi ölçümü gerekmektedir [3].

Laboratuvar incelemesinde birinci amaç hiperkalseminin PTH ilişkili olup olmadığının belirlenmesidir. PTH yüksekliği ile ilişkili hiperkalsemi nedenleri arasında primer hiperparatiroidi, tersiyer hiperparatiroidi ve ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi yer almaktadır [4].

AHH, normal veya yüksek paratiroid hormon düzeyi ve tipik olarak normal böbrek fonksiyonu düzeyi ile karakterize edilir. Fenotip normaldir ve hiperkalsemik belirtiler genellikle yoktur. Primer hiperparatiroidinin (PHPT) aksine idrar kalsiyum atılım düşüklüğü karakteristiktir. Ayırıcı tanıda çoğunlukla PHPT, malignite ve tiazid grubu diüretik kullanımına bağlı hiperkalsemi yer alır [5].

Hiperkalsemi klinik pratiğimizde sık olarak rastlanılan bir durum olmasına rağmen AHH sık olarak aklımıza gelmeyen bir klinik antitedir. Burada poliklinik tetkikleri ile AHH tanısı koyduğumuz altı hastanın sunumunu yaparak AHH'ye dikkat çekmek istedik.

Olgu 1: 73 yaşındaki kadın hasta hastanemiz Nöroloji polikliniğine sağ hemipleji ve disfaji ile başvurmuş. Hastanın yapılan değerlendirmesinde epilepsi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği tanılarının bulunduğu tespit edilmiş ve bakılan rutin tetkiklerinde hiperkalsemi tespit edilmesi üzerine tarafımıza konsulte edildi. Otuz yıl önce kolesistektomi öyküsü vardı. Konstipasyon, bulantı, kusma şikayeti ve kognitif bulgularda bozukluk yoktu. Serum kalsiyum (Ca) düzeyi 11,6 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl), serum albumin düzeyi 4,0 g/L, magnezyum düzeyi 0,90 mmol/L (0,70-1,00 mmol/L), PTH düzeyi 159 pg/ml (10-60 pg/ml), 1,25(OH₂) D vitamini düzeyi 36 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml), 24 saatlik idrar Ca düzeyi 49 mg/gün (50-200) ve arteriyel kan gazı ölçüm parametreleri normal olarak tespit edildi. Hastamızın 36 yaşındaki oğlunda herhangi bir semptom yoktu ve yapılan biyokimyasal testlerinde serum kalsiyum düzeyi 11,2 mg/dl

olarak saptandı. Hastamızın ve oğlunun 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 2: 75 yaşındaki kadın kas krampları ve ağrıları, yorgunluk, unutkanlık şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Yapılan değerlendirmede serum PTH düzeyi 313 pg/ml (10-60 pg/ml), serum kalsiyum düzeyi 11,5 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl), 1,25(OH₂) D vitamini düzeyi 28 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 38 mg/gün (50-200) olarak hesaplandı. Kemik dansitometrisinde T skoru -3,5 olarak belirlendi. Olgumuzda multipl miyelom ve diğer hiperkalsemi yapan nedenler dışlandı. Hastamızın 25 yaşındaki kızı da poliklinikte değerlendirildi. Serum kalsiyum düzeyi 11,9 mg/dl olarak tespit edildi. Sağ yan bölgede kostovertebral açığı hassasiyeti olması nedeniyle yapılan kontrastsız abdomen tomografisinde sağ renal bölgede 12 mm'lik renal taş saptandı. Diğer sistemlerde bir patolojiye rastlanmadı. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 3: 86 yaşındaki erkek hasta çok sık idrara çıkma ve çok su içme şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastamızın yapılan değerlendirmesinde kan kalsiyum düzeyi 11,3 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) olarak hesaplandı. PTH 265 pg/ml (10-60 pg/ml) ve 1,25(OH₂) D vitamini 32 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ölçüldü. 24 saatlik idrar Ca düzeyi 29 mg/gün (50-200) olarak tespit edildi. Paratiroid sintigrafisinde adenom ve diğer patolojiler izlenmedi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler dışlandı. Hastamızın 48 yaşındaki kızı poliklinikte değerlendirildi. Hiç bir semptom ve bulgu saptanmadı. Hastamızın kızında serum kalsiyum değeri 11,0 mg/dl olarak belirlendi. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 4: 74 yaşındaki kadın hasta yıllık rutin sağlık kontrolü nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Yapılan değerlendirmede serum kalsiyum düzeyi 11,8 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) olması nedeniyle hiperkalsemi nedenleri açısından tetkikleri yapıldı. Multipl miyelom hastalığı dışlandı. Kemik dansitometresinde T skoru -2,6 olarak hesaplandı. PTH 90 pg/ml (10-60 pg/ml) ve 1,25(OH₂) D vitamini 39 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 41 mg/gün (50-200) olarak hesaplandı. Paratiroid sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Hastamızın 38 yaşındaki kızı poliklinikte değerlendirildi. Çok su içme ve çok sık idrara çıkma şikayeti mevcuttu. Laboratuvar değerlendirmesinde

serum kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dl olarak belirlendi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler olgumuzda ve kızında dışlandı. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 5: 60 yaşında kadın son bir yıldır artan konstipasyon şikayeti nedeni ile başvurdu. Yapılan değerlendirmede konstipasyon açısından abdominal görüntülemelerde ve kolonoskopide bir patolojiye rastlanmadı. Biyokimyasal parametrelerde serum kalsiyum düzeyi 11,2 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) olarak tespit edildi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler dışlandı. Paratiroid sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. PTH 147 pg/ml (10-60 pg/ml), 1,25(OH)₂ D vitamini 29 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 33 mg/gün (50-200) olarak belirlendi. Hastamızın 27 yaşındaki kızı poliklinikte değerlendirildi. Herhangi bir şikayeti ve klinik bulgusu yoktu. Biyokimyasal parametrelerinde serum kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dl olarak belirlendi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler hastamızda ve kızında dışlandı. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 6: 21 yaşındaki erkek sol yan bölgede ağrı şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Yapılan değerlendirmede serum kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) ve tam idrar tetkikinde hematüri saptandı. Abdominal görüntülemelerde sol renal polde 18 mm ebatlı renal taş saptandı. Paratiroid sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler dışlandı. PTH 76 pg/ml (10-60 pg/ml), 1,25(OH)₂ D vitamini 42 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 19 mg/gün (50-200) olarak belirlendi. Hastamızın renal taş öyküsü olan annesi poliklinikte değerlendirildi. Annesinin serum kalsiyum düzeyi 11,9 mg/dl olarak hesaplandı. Hastamızın ve annesinin 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Tartışma

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), otozomal dominant olarak kalıtılan, serum kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesi, rölatif hipokalsiüri ve PTH düzeyinin uygunsuz olarak normal olması ile karakterize bir hastalıktır. Biyokimyasal ve fizyolojik çalışmalar AHH'nin kan kalsiyum düzeyine böbrek ve paratiroid glandının anormal cevap verdiğini göstermiştir [6].

CaSR (Calcium sensing receptor), kalsiyum homeostazının sağlanmasında önemli rolü olan bir G-proteinine bağlı reseptördür [7].

İnsan CaSR, 1078 aminoasitli bir yüzey proteindir. Paratiroid, tiroid C hücreleri ve böbrek hücrelerinde eksprese edildiği bilinmektedir. CaSR kromozom 3q21-q24 de lokalizedir. AHH ve neonatal hiperparatiroidizm (NHPT), kalsiyum homeostazında CaSR de missense mutasyonlara bağlı olarak gelişen iki hastalıktır [8].

CaSR, paratiroid gland chief (asıl, şef) hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilirken [9], böbrekte öncelikle kortikal kalın çıkan kolun (cTAL, Cortical thick ascending limb) bazolateral hücre yüzeyinde ve birçok tübül segmentinde de eksprese edilir [10].

CaSR, paratiroid ve böbrek dışında kondrosit ve osteoblastlarda da eksprese olmaktadır. Kondrosit ve osteoblastlarda CaSR aktivasyonunun kemik mikroçevresinde yeniden yapılanmayı teşvik ededeğini göstermiştir [11].

AHH genellikle tedavi gerektirmez. İki aşamalı bir tanı prosedürü kullanılabilir. İlk olarak serum kalsiyum / kreatin oranı 24 saatlik idrarda ölçülür. İkinci olarak kalsiyum / kreatin oranı 0,02 yada daha az olan hastalar CaSR genindeki mutasyonlar açısından incelenmelidir. Bu laboratuvar yaklaşımları ile tanısall duyarlılık %98'e kadar varmaktadır [12]. Biz hastalarımızın tanısında, idrar analizi ile 24 saatlik idrar Ca düzeyi ve kalsiyum/ kreatin düzeyi ölçümlerini kullandık. CaSR genindeki mutasyon araştırılması ve varlığının gösterilmesi AHH tanısında altın standart tanı yöntemi olarak belirtilmesine rağmen, bu test hastanemiz Genetik laboratuvarının hastalarımıza bu tanı konulduğu dönemde olmaması sebebiyle yapılamadı.

AHH, 3 tipi tanımlanmıştır. AHH tip 1 yaygın olan tip olup CaSR mutasyonu sonucu inaktivasyon ile meydana gelir. Tip 2 ve 3 AHH ise 19. kromozom uzun ve kısa kollarında meydana gelen defekt ile karakterizedir [13].

AHH de hiperkalsemi genellikle hafiftir ve bu sebeple herhangi bir klinik bozukluğa yol açmadan uzun süre tanı almadan yaşayabilirler. Tanı konulmasının rastlantısal rutin biyokimyasal testlerin yapılmasına bağlı olması sebebiyle de toplumdaki gerçek sıklığı bilinmemektedir. Tanı genellikle rutin kan tetkikleri esnasında belirlenen hiperkalsemi etiyolojisi araştırılırken konulur. En göze çarpan laboratuvar bozukluğu hipokalsiüridir. Günlük idrar kalsiyum atılımının 50 mg/gün altında olması ve idrar kalsiyum-kreatinin klirens oranının < 0,01 olması tanısaldır. Tanının kesinleşmesi için aile taramasının yapılması ve genetik analiz ile CaSR gen inaktive edici mutasyon tipinin belirlenmesi önerilmektedir.

Polikliniğimize farklı şikayet ve klinik bulgularla başvuran hastalar hiperkalsemi nedenleri açısından başta hiperparati-

roidi, hipertiroidi, ilaç kullanımı multipl miyelom ve diğer sebepler dışlanarak değerlendirilmeler yapılmıştır. Olgularımızın biri haricinde diğerleri ileri yaşlarda olmasından dolayı paratiroid adenomu açısından dikkatli bir şekilde incelenmiş ve hepsine paratiroid sintigrafisiyle değerlendirme yapılmış ve paratiroid adenomu dışlanmıştır. Olgularımızda hipokalsiürik hiperkalsemi düşünülmesi nedeniyle aile bireyleri çalışmaya dahil edilmiş bu kişilerin biyokimyasal parametreleri, 24 saatlik idrar analizleri yapılmış bu kişilerde hiperkalsemi nedenleri dışlanmıştır Olgularımız idrar kalsiyum / kreatin klirensi oranları hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalarımızın biyokimyasal sonuçları

	Kalsiyum düzeyi (mg/dl)	1,25 (OH) ₂ D (pg/ml)	PTH (pg/ml)	24 saatlik idrar Ca düzeyi	Kalsiyum/ Kreatin klirensi oranı
Olgu 1	11,6	36	159	49	0,0040
Olgu 2	11,5	28	313	38	0,0049
Olgu 3	11,3	32	265	29	0,0033
Olgu 4	11,8	39	90	41	0,0085
Olgu 5	11,2	29	147	33	0,00066
Olgu 6	11,1	42	76	19	0,0065

Olgularımızın İdrar kalsiyum-kreatinin klirensi oranının <0,01 saptanması ve günlük idrar kalsiyum atılımının <50 mg olması ayrıca aile bireylerin benzer biyokimyasal değerleri olması bizi tanıya götürmüştür.

Sonuç olarak olgularımızda olduğu gibi; kalsiyum metabolizmasını, etkileyebilecek diğer faktörleri değerlendirdikten sonra hiperkalsemili bir olguda ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi tanısını göz önünde bulundurmamak bu olguların ailesel öyküsü ve benzer klinik, biyokimyasal benzerlikleri hekimi sıklıkla yanlış tanıdan uzaklaştıracaktır. Hiperkalsemi tanısız yaklaşımında AHH akılda tutmak gereksiz ileri tetkiklerin önüne geçecektir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Bakiner O, Bozkırlı E. Parathormon yüksekliği ile seyreden nadir bir hiperkalsemi sebebi: Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi. Cukurova Medical Journal 2013;38:765-9.

2. Žofková I. Hypercalcemia. Pathophysiological aspects. *Physiol Res.* 2016 Mar 14;65:1-10.
3. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45:954-63.
4. Akbaba G, Berker D. Hiperkalsemiye güncel yaklaşım. *Endokrinolojide Diyalog* 2010;7:149-55.
5. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Dec;18:359-70.
6. Nakayama T, Minato M, Nakagawa M, et al. A novel mutation in Ca²⁺-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine.* 2001Aug;15:277-82.
7. Kim ES, Kim SY, Lee JY, et al. Identification and functional analysis of a novel CaSR mutation in a family with familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Metab.* 2016 Nov;34:662-7.
8. Pearce SH, Trump D, Wooding C, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest.* 1995;96 (6):2683-92.
9. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20: 303-9.
10. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Sep;13:2259-66.
11. Yamaguchi T, Sugimoto T. Impaired bone mineralization in calcium-sensing receptor (CaSR) knockout mice: the physiological action of CaSR in bone microenvironments. *Clin Calcium* 2007 Oct;17:1567-73.
12. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Nov;69:713-20.
13. Brown EM. Editorial: mutant extracellular calcium-sensing receptors and severity of disease. *Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1246-8.

Sorumlu Yazar: Kenan Çadırcı, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

E-mail: doktorcadirci@hotmail.com