



Parathormon Yüksekliği ile Seyreden Nadir Bir Hiperkalsemi Sebebi: Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

A Rare Cause of Hypercalcemia Presenting with High Parathormone Levels: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia

Okan Bakıner¹, Emre Bozkırlı¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ADANA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (4): 765-769.

ÖZET

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, kalsiyum duyarlı reseptörleri kodlayan gende inaktive edici heterozigot mutasyonlar nedeniyle oluşan, kalsiyum metabolizmasını etkileyen ve genellikle benign seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmalıdır. Dış merkezde toksik nodüler guatr ve primer hiperparatiroidi tanılarıyla cerrahi kararı alınan olgumuzun kliniğimizde yapılan değerlendirmesinde kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek furosemid alımı kesildi ve hipertiroidisi düzeltildi. Tekrar değerlendirmede ılımlı hiperkalsemi, sınırdan yüksek parathormon düzeyleri ve idrarla günlük kalsiyum atılımının belirgin düşüklüğü nedeniyle ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi olabileceği düşünüldü. Çocuklarında kalsiyum metabolizmasında benzer laboratuvar bulguları saptanması üzerine tanı doğrulandı. Kalsiyum metabolizmasını, etkilenebileceği diğer faktörleri düzelttikten sonra değerlendirmek klinisyenleri sıklıkla yanlış tanıdan uzaklaştıracaktır. Hiperkalsemiye tanısal yaklaşımda ve primer hiperparatiroidi ayırıcı tanısında ailesel hipokalsiürik hiperkalsemiyi akılda tutmak gereksiz cerrahinin önüne geçecektir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi, Hiperkalsemi, Primer Hiperparatiroidi

ABSTRACT

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia is a generally benign disorder caused by heterozygous inactivating mutations in the Calcium-Sensing-Receptor gene resulting in altered calcium metabolism. It should be considered in differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. Our case whom was diagnosed as toxic nodular goitre and primary hyperparathyroidism and suggested surgical treatment in another clinical center was evaluated in our out-patient clinic. Furosemid treatment which may affect calcium metabolism was stopped and medical therapy for hyperthyroidism was given. During follow-up the patient was considered as familial hypocalciuric hypercalcemia because of mild hypercalcemia, borderline elevated parathormone levels and significantly decreased daily urinary calcium excretion. The diagnosis was confirmed with the determination of similar laboratory findings for calcium metabolism in her children. In conclusion, evaluating the calcium metabolism after correcting the other factors and keeping familial hypocalciuric hypercalcemia in mind while diagnostic approach to hypercalcemia and differentially diagnosis of primary hyperparathyroidism may prevent unnecessary surgery.

Key Words: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia, Hypercalcemia, Primary Hyperparathyroidism

GİRİŞ

Asemptomatik hiperkalsemi sıklıkla insidental olarak rastlanan bir klinik durumdur ve genellikle ağır olmadıkça klinik bulgu vermez. Klinik bulgu

verdiğinde genellikle nöromusküler, gastrointestinal, renal, iskelet ve kardiyovasküler sistemleri etkileyebilir. En sık rastlanan sebebi primer hiperparatiroidizm ve malignitelere¹.

Hiperkalsemik hastada tanısal algoritmik yaklaşımda ilk bakılması gereken serum parathormon düzeyleridir. Baskılanmamış yada yüksek parathormon düzeyleri sıklıkla primer hiperparatiroidiye işaret eder². Ancak benzer laboratuvar bulgulara yol açabileceğinden lityum kullanımı mutlak sorgulanmalıdır. Normal yada yüksek parathormon düzeyleri ile birlikte seyreden bir başka klinik durum olan ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH) nadir görülmesine rağmen belirgin ailesel geçiş göstermesi ve idrarla günlük kalsiyum atılımının belirgin düşük olması ile primer hiperparatiroididen ayrılır. Gereksiz ileri tetkikler ve paratiroid cerrahisi gibi yanlış uygulamalardan kaçınmak için AHH asemptomatik hiperkalsemili hastalarda mutlak akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıda yer almalıdır³.

Olgu sunumumuzda pirimer hiperparatiroidi ön tanısı ile cerrahi eksplorasyon planlanan ancak sonradan yapılan algoritmik tanısal yaklaşımla AHH tanısı konulan bir hastayı bildireceğiz.

Olgu

Çarpıntı, kilo kaybı yakınmaları ile ikinci basamak tedavi merkezi olan bir dış merkeze başvuran 60 yaşında kadın hastaya yapılan değerlendirme sonrası toksik multinodüler guatr tanısı konmuş. Başvuru anında yapılan tetkiklerde serum tirotropin (TSH) düzeyi 0,09 mIU/ml olarak düşük, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri yüksek olarak saptanmış. Tiroid ultrasonografisinde büyüğü sol lobda 21 x16x9 mm multipl benzer karakterli dejenere fibrotik yapıda solid nodüller tespit edilmiş, Teknisyum-99 M sintigrafide dominant nodülün hiperaktif karakterde olduğu, bunun dışındaki dokularda teknisyum tutulumunun baskılandığı bildirilmiş. Özgeçmişinde osteoporoz, diyabet, hiperlipidemi ve şüpheli kalp yetmezliği nedeni ile metformin, fenofibrat ve düzenli furosemid kullanım öyküsü olan hastaya yapılan diğer tetkiklerde serum total kalsiyum düzeyi yüksek (normoalbuminematik durumda), serum fosfor düzeyleri düşük ve serum parathormon düzeyleri normalin üst sınırında olarak saptanmış

(tablo 1). Toplatılan 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 320 mg/gün olarak saptanan hastaya primer hiperparatiroidi ön tanısı konmuş. Hastanın hem osteoporoz öyküsü (lomber vertebra total T skoru: -2,6) nedeniyle cerrahi gerektiren primer hiperparatiroidisi hem de eşlik eden toksik multinodüler guatrı olduğu düşünülerek cerrahi girişim ile tiroidektomi ve paratiroidektominin eş zamanlı uygulanmasına karar verilmiş. Lokalizasyon için yapılan görüntüleme paratiroid ultrasonografisi ve teknisyum-99-m sestamibi ile yapılan paratiroid sintigrafisinde paratiroid adenomu lokalize edilemediğinden intraoperatif paratiroid eksplorasyonuna karar verilmiş. Hasta bu aşamada tekrar değerlendirilmek üzere kendi isteği ile kliniğimize başvurdu.

Kliniğimizde yapılan ilk değerlendirmesinde ritmik taşikardi (nabız 110 vuru/dakika) ve grade 1B palpe edilebilen tiroid dışında patolojik muayene bulgusu saptanmayan hastanın kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek furosemid grubu ilacı kesildi, hipertiroidizm için antitiroid medikasyon (propiltiyourasil 150 mcg/gün) başlanarak 6 hafta sonra hasta yeniden kontrole çağrıldı. Kontrolde serum TSH ve serbestT3-serbest T4 düzeylerinin normale döndüğü gözlemlendi (tablo 1). Furosemidin kesilmesine bağlı herhangi olumsuz bir klinik durum gözlemlenmedi. Bu dönemde yapılan kalsiyum metabolizması değerlendirilmesinde serum total kalsiyumu 11,09 mg/dl olarak hafif yüksek, serum fosfor düzeyi normal ve serum parathormon düzeyi normalin üst sınırında saptandı (tablo 1). Biriktirilen 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 40 mg/gün ve 25-hidroksi vitamin D düzeyi normal olarak saptandı. Değerler bir kez daha doğrulandı. Hesaplanan idrar kalsiyum kreatinin klirensi oranı <0,01 saptanan hastanın ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi olabileceği düşünüldü. Otuzdört yaşında bir erkek ve 32 yaşında bir kız çocuğu olan hastanın çocukları kliniğe çağrılarak kalsiyum metabolizmaları değerlendirildi. Her ikisinde de ılımlı hiperkalsemi, 24 saatlik idrarda hipokalsiüri ve sınırdan parathormon yüksekliği tespit edildi (tablo 2).

Olgunun AHHtanısı pekiştirildi. Ailenin ekonomik sebeplerinden dolayı genetik analiz yaptırılmadı. Nontoksik şüpheli görünümlü tiroid nodüllerinden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi benign olarak saptanan hastaya Radyoaktif I-131 (20 mci)

ile kalıcı hipertiroidi tedavisi uygulandı. Hiperkalsemi için ek müdahalede bulunulmadı. Halen ilaçsız ötiroid olan hastaya takipte ek tedavi gerektirecek sorun yaşanmadı.

Tablo 1.Olgunun başvuru anında ve kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek diğer durumlar (furosemid kullanımı ve hipertiroidi) düzeltildikten sonraki laboratuvar değerleri

laboratuvar parametreleri	normal aralıklar	ilk başvuru anında	furosemid kesildikten ve ötiroidizm sağlandıktan sonra
Serum Kalsiyum (mg/dl)	8,80 - 10,80	11,12	11,09
Serum Fosfor (mg/dl)	4,50 - 5,50	3,04	4,92
Plazma Albumin (g/dl)	3,80 - 5,40	4,56	4,37
Serum Parathormon (pg/ml)	10 - 70	96	71
Günlük idrar kalsiyumu (mg/gün)	50 - 200	320	40
Tirotropin (TSH) (µIU/mL)	0,33-4,95	0,09	1,12
serbest T3 (pmol/L)	0,4-4,25	5,85	2,35
serbest T4 (pmol/L)	9-25	27,65	14,65

Tablo 2.Olgunun çocuklarında bakılan kalsiyum metabolizmasını yansıtan laboratuvar değerleri

laboratuvar parametreler	normal aralıklar	1. Çocuk 34 yaş-erkek	2. Çocuk 32 yaş-kadın
Serum Kalsiyum (mg/dl)	8,80 - 10,80	11,69	10,91
Serum Fosfor (mg/dl)	4,50 - 5,50	2,47	5,92
Plazma Albumin (g/dl)	3,80 - 5,40	4,73	4,46
Serum Parathormon (pg/ml)	10 - 70	76,56	81,22
Günlük idrar kalsiyumu (mg/gün)	50 - 200	30	25

TARTIŞMA

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), kalsiyum metabolizmasının etkilendiği, nadir görülen, genellikle benign seyirli ve genetik geçişli bir hastalıktır. İlk kez 1972'de Foley ve arkadaşları tarafından asemptomatik ve ılımlı seyirli hiperkalsemik bir ailede tanımlanmıştır⁴. Hastalık, hafif-orta derecede yükselmiş serum kalsiyum düzeyleri, uygunsuz olarak yüksek bulunan serum parathormonu ve idrarla günlük atılan kalsiyumda azalma ile karakterizedir⁵. AHH yüksek geçişli otozomal dominant kalıtım özelliği gösterir ve kalsiyum duyarlı reseptörü (CaDR) kodlayan gende inaktive edici mutasyonlar söz konusudur⁶.

CaDR yedi transmembran G protein ailesinden transmembranöz uzanım gösteren ve kalsiyumla etkileşmesi sonucu konformasyonel değişime uğrayarak aktive olan bir reseptör proteindir. Asıl olarak paratiroidin şef hücrelerinde ve renal tubuler hücrelerde bulunur. Reseptöre kalsiyum bağlanması ile hücre içi sinyal yolağı aktive olur ve şef hücrelerden parathormon sekresyonu azalır. Yine CaDR, böbrekte distal nefron ve toplayıcı kanallarda kalsiyum sekresyon ve reabsorbsiyonunu düzenlerler. Bu şekilde serum kalsiyum düzeylerinin dar bir aralıkta tutulmasını sağlarlar. CaDR geni kromozom 3q13.3–21 üzerinde yerleşmiştir ve 1078 aminoasitten oluşan bir gen sekansını kodlar. Normalde artmış serum

kalsiyum düzeylerinin CaDR uyararması ile hem paratiroid glanddan parathormon salgısı azalır, hem de renal tubullerden kalsiyum ve magnezyum geri emilimi azalır. Ancak, CaDR geninde olan inaktive edici bir mutasyon sonucunda serum kalsiyum uyarısının başlaması için gereken eşik değeri yükselir ve hiperkalsemi ile uyumsuz olarak parathormon yüksekliği ile beraber idrarla atılan kalsiyum miktarında azalma gözlemlenir^{5,7}. CaDR geni üzerinde 250'den fazla farklı mutasyon gösterilmiştir. Homozigot mutasyonlar fatal seyredebilen neonatal ağır hiperkalsemiye sebep olurken heterozigot inaktive edici mutasyonlar ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi ile sonuçlanır⁸. Vakalar yaşamları süresince asemptomatik olarak seyredebildiklerinden ve herhangi bir klinik bozukluğa yol açmadığından farkına varılması güç bir hastalıktır ve bu nedenle toplumdaki gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir⁹. Hiperkalsemi genellikle hafiftir (10,5-12 mg/dl), tabloya genellikle hafif bir hipofosfatemi ve hipermagnezemi eşlik eder. Parathormon düzeyi normal yada genellikle normalin iki katı kadar yüksektir. En göze çarpan laboratuvar bozukluğu hipokalsiüridir¹⁰. Günlük idrar atılımının 50 mcg/ gün altında olması ve idrar kalsiyum-kreatinin klirens oranının < 0,01 olması tanısaldır¹¹. Tanının kesinleşmesi için aile taramasının yapılması ve genetik analiz ile CaDR gen inaktive edici mutasyon tipinin belirlenmesi önerilmektedir¹⁰.

Kliniğimize başvurmadan önce dış merkezde yapılan değerlendirmesinde olguya bağlı bazı özellikler nedeni ile yanlış olarak primer hiperparatiroidi tanısı konmuştur. Olgunun o dönemde tirotoksik olması nedeniyle kalsiyum metabolizması etkilenebilir ve artmış kemik döngüsüne bağlı olarak hiperkalsemi ile hiperkalsiüri saptanabilir¹². Bu dönemde serum parathormon düzeylerinin baskılanmamış olması uyarıcı olmalıdır. Yine aynı dönemde hastanın kullanmakta olduğu furosemid gurubu diüretik ajan kalsiürik etki göstermekte ve bu nedenle değerlendirmede yanılmalara sebep

olabilmektedir¹³. Hiperkalsemi, uygunsuz olarak baskılanamayan serum parathormon düzeyleri ile idrarla normal yada artmış günlük kalsiyum atılımı olgumuzda başlangıçta primer hiperparatiroidiyi düşündürmüştür. Ancak kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek hipertiroidizm ve furosemid kullanımı gibi diğer durumların düzeltilmesinden sonra değerlendirmek doğru tanıya gitmek açısından önemlidir. Nitekim furosemidin kesilmesi ve antitiroid ajanlarla hipertiroidizmin kontrol altına alınmasından sonra başlangıçta normalin üstünde olan idrar kalsiyum atılımı hipokalsiürik değerlere gerilemiştir. İdrar kalsiyum-kreatinin klirensi oranının <0,01 saptanması ve günlük idrar kalsiyum atılımının <50 mg olması bizi tanıya götürmüştür¹⁴.

Vurgulanması gereken bir diğer nokta da toksik multinodüler guatr varlığında paratiroid ultrasonografi ve sintigrafi duyarlılığının azalmasıdır^{15,16}. Hastamızda eşlik eden toksik nodüler guatr nedeniyle, biyokimyasal ve klinik olarak gerçek primer hiperparatiroidi tanısı konmuş olsa idi bile görüntüleme yöntemlerinin lezyonun lokalizasyonunda yardımcı olma olasılığı düşük olacaktır.

Sonuç olarak olgumuzda olduğu gibi; kalsiyum metabolizmasını, etkileyebilecek diğer faktörleri düzelttikten sonra değerlendirmek hekimi sıklıkla yanlış tanıdan uzaklaştıracaktır. Hiperkalsemi tanısız yaklaşımda AHH akılda tutmak ve primer hiperparatiroidi ayırıcı tanısında düşünmek gereksiz cerrahinin önüne geçecektir.

KAYNAKLAR

1. Shane E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins. 1999:183-7
2. Carroll MF, Schade DS .A practical approach to hypercalcemia. Am Fam Physician. 2003;67:1959-66.
3. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. Clin Biochem. 2012; 45:954-63.

4. Foley TP Jr, Harrison HC, Arnaud CD, Harrison HE: Familial benign hypercalcemia. *J Pediatr.* 1972; 81:1060-7
5. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3:122–33.
6. Schwarz P, Sorensen HA, Transbol I. Inter-relations between the calcium set-points of Parfitt and Brown in primary hyperparathyroidism: a sequential citrate and calcium clamp study. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:553-8.
7. Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE, Hendy GN. CASRdb: calcium sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat.* 2004; 24:107–11.
8. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell.* 1993; 75:1297–1303.
9. Brown EM. Editorial: mutant extracellular calcium-sensing receptors and severity of disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1246–8.
10. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:359-70
11. Auwerx J, Brunzell J, Bouillon R, Demedts M. Familial hypocalciuric hypercalcaemia--familial benign hypercalcaemia: a review. *Postgrad Med J.* 1987;63:835-40.
12. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19(1):35-63
13. Ruppe MD. Medications that affect calcium. *Endocr Pract.* 2011;17:26-30
14. Watanabe H, Sutton RA. Renal calcium handling in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Kidney Int.* 1983;24:353-7.
15. Cakal E, Cakir E, Dilli A, Colak N, Unsal I, Aslan MS et al. Parathyroid adenoma screening efficacies of different imaging tools and factors affecting the success rates. *Clin Imaging.* 2012;36:688-94.
16. Chandramohan A, Sathyakumar K, Irodi A, Abraham D, Paul MJ. Causes of discordant or negative ultrasound of parathyroid glands in treatment naïve patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Radiol* 2012;81(12):3956-64

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Emre Bozkırlı
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
ADANA
e-mail: emrebozk@yahoo.com

geliş tarihi/received :15.02.2013

kabul tarihi/accepted:21.03.2013