

# Pediatri Hiperparatiroidizm

## Hyperparathyroidism in Pediatrics

Özgür Pirgon\*, Mehmet Emre Atabek\*\*

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi, \*Yrd.Doç.Dr

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi, \*\*Doç.Dr

### ÖZET

Paratiroid hormon; kalsiyum ve fosfor dengesinde kemik, gastrointestinal sistem ve böbrekler üzerinde etkisiyle temel rol oynamaktadır. Patolojik durumlarda paratiroid hormonun aşırı artışı kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir. Paratiroid hormonun birçok etkisinin anlaşılması iskelette anabolik ajan olarak tedavide kullanılmasına imkan sağlamıştır. Bu derlemede paratiroid hormonun sekresyonu ve etkisi özetlenmekte ve çocuklarda nadiren görülen hiperparatiroidizm tartışılmaktadır. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 114-7*)

**Anahtar kelimeler:** Paratiroid hormon, çocuk, kemik, hiperparatiroidizm

### ABSTRACT

Parathyroid hormone plays a vital role in the maintenance of calcium and phosphorus homeostasis through its complex interplay between the kidney, the gastrointestinal tract, and bone. Under pathologic circumstances, parathyroid hormone excess exerts a deleterious effect on skeletal health. Recent enhanced understanding of the manifold actions of parathyroid hormone has allowed its therapeutic application as a skeletal anabolic agent. This review summarizes the basic physiology regulating parathyroid hormone secretion and describes the pathologic conditions associated with parathyroid hormone excess in children. (*Journal of Current Pediatrics 2007; 5: 114-7*)

**Key words:** Parathyroid hormone, children, bone, hyperparathyroidism

### Giriş

Paratiroid hormon (PTH), biyolojik olarak aktif olan amin (N) terminali ile karboksi terminal bulunduran 84 aminoasitlik bir proteindir. PTH paratiroid bezleri içerisindeki şef (chief) hücrelerinde üretilip depolanmakta ve birçok uyarı sonrasında salgılanmaktadır.

Primer uyarı kan kalsiyum seviyesidir. Kan PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında ters sigmoidal bir ilişki mevcuttur ve kalsiyumda küçük bir değişiklik sonrasında PTH sekresyonu artar ve azalır (1). Bu nedenle hipokalsemiye PTH cevabı belirgin düzeyde olmaktadır (2).

### Paratiroid Hormonun Fizyoloji

PTH'un temel rolü kemik ve böbrek üzerindeki hücreler üzerine etkisiyle serum kalsiyum dengesini sağlamaktadır. PTH etkisi sonucunda serum kalsiyumu artarken fosfor se-

viyesi azalmaktadır. PTH etkisi G-proteini ilişkili reseptörler aracılı olmaktadır (3). PTH reseptöre bağlandıktan sonra ikincil mesajcılar uyarılır ve siklik AMP salınımı ile intrasitozolik kalsiyum seviyesi artar (4).

PTH doğrudan osteoblastların farklılaşmasını artırarak ve apoptizisini azaltarak etki etmektedir. Böylelikle PTH osteoblastlar üzerine bu etkisi onun kemik formasyonuna anabolik yönde katkısını oluşturur. Osteoklastların PTH reseptörleri bulunmamaktadır. PTH'ya kemikte resorpsiyon etkisi büyük ihtimalle dolaylı yolla olmakta ve kemikte osteoklast farklılaşmasını sağlayan hücre uyarıcı molekülleri (cell signalling molecules) artırarak sağlamaktadır. Bu konuda en iyi tanımlanmış mekanizma RANKL sistemidir. RANKL tümör nekrosiz ailesinden bir ligandır (5). Osteoblastların prekürsörleri tarafından sentezlenip osteoklastlar üzerindeki RANK reseptörleri üzerine bağlanırlar. Böylelikle osteoklastların farklılaşmasını sağlarlar. PTH eksikliğinde RANKL sisteminde "upregulation" olarak kemik rezorp-

siyonu artar. PTH ayrıca makrofaj koloni uyarıcı faktörü de uyarması ile RANKL sistemine benzer şekilde osteoklastojenezi hızlandırır (3).

Paradoks olarak kronik PTH uygulanması kortikal kemikte rezorpsiyona yol açarken intermitant uygulama sonrasında anabolik etkisi ortaya çıkar ve trabeküler kemikte depolanmayla sonuçlanır. Düşük dozdaki PTH osteoblastik etki nedeni ile trabeküler kemik kitlesinde artış sağlamaktadır. Ancak yüksek dozlarda kronik uygulama ile kortikal kemikte rezorpsiyon ve kemik kitlesinde kayıp gözlenir.

Böbrekte PTH, proksimal ve distal tübüllerde fosfor absorpsiyonunu inhibe ederek fosfatüriye neden olur. PTH'nın vitamin D ile de sıkı bir ilişkisi mevcuttur. Böbrekte PTH, 25 OH vitamin D'yi 1-hidroksilaz ile vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 OH<sub>2</sub>-D (kalsitriol)'e katalizler. Kalsitriol de paratiroid bezlerde PTH sekresyonunu azaltır. Kalsitriol intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu

artırır ve kemikte PTH'nın etkisini güçlendirir. Ancak çok yüksek dozlardaki kalsitriol PTH'dan bağımsız olarak kemik rezorpsiyonuna yol açar (6).

## Primer Hiperparatiroidizm

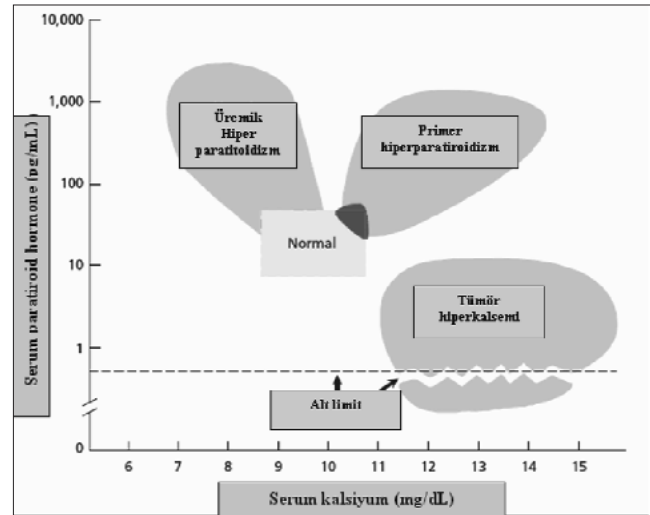
Hiperparatiroidizm etyolojisine göre primer ve sekonder (üremik) olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 1). Primer hiperparatiroidizmde paratiroid dokusundaki anormalliğe bağlı olarak PTH'nın uygunsuz salınımı görülmektedir (3).

Primer hiperparatiroidizm çocuklarda oldukça nadir görülmektedir. Literatürdeki çoğu çalışmalar vaka raporları şeklindedir (7,8,9). Primer hiperparatiroidizmde en sık görülen etyoloji paratiroid bezlerinde bir veya daha fazla adenomun olmasıdır. Primer hiperparatiroidizm vakalarının %75-80'ini oluşturur. Geri kalanı dört paratiroid bezinde görülen paratiroid bezi hiperplazisidir. Çok küçük bir kısmında da paratiroid karsinomu tespit edilir. Ayrıca hiperparatiroidizm multipl endokrin neoplazi-1 (MEN-1) inde bir komponenti olup tipik olarak paratiroid bezi hiperplazisi görülür (3).

Geçmiş yıllarda primer hiperparatiroidizm vakaları PTH'nın aşırı salınımına bağlı olarak hiperkalsemi, osteoit fibrosa sistika ve ilerlemiş böbrek bulguları ile tespit edilirdi. Diğer bulguları ise kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, nöropsikiyatrik bulgular, hipertansiyon, vasküler duyarlılık. Laboratuvar bulguları ise anemi, glukoz intoleransı, hiperürisemiye de içermekteydi.

Ancak son 30 yılda gelişen teknoloji ile serum kalsiyumun rutin olarak ölçülmesi primer hiperparatiroidizmin tanı şeklini değiştirmiş ve hastaların büyük çoğunluğunda belirtiler başlamadan tespit edilmeye başlanmıştır.

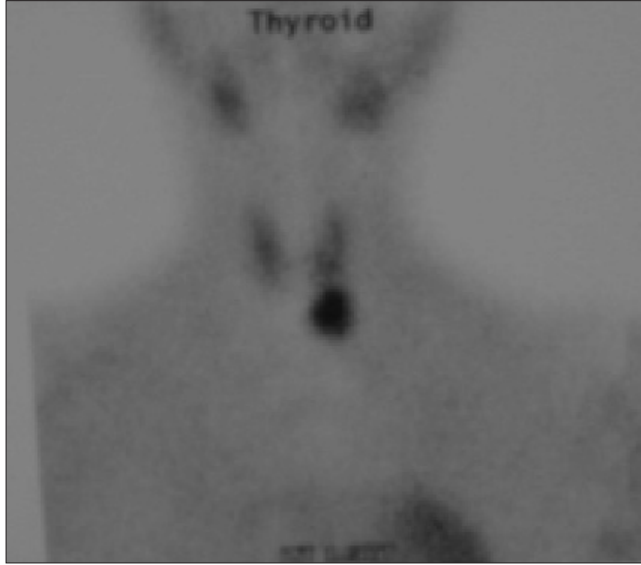
<b>Tablo 1: Çocuklarda primer hiperparatiroidizmin klinik ve laboratuvar bulguları</b>	
<b>Klinik bulguları</b>	
Yorgunluk-halsizlik	%77
Konstipasyon	%41
Nefrolitiasis	%36
Polidipsi	%32
Kemik ağrısı	%27
Çarpıntı	%27
Eklem ağrısı	%23
Poliüri-noktüri	%23
Kaşıntı	%23
Hipertansiyon	%23
Depresyon	%23
Anoreksi	%18
Mide yanması	%18
Kilo kaybı	%18
Başağrısı	%18
Peptik ülser	%14
Patolojik kırık	%9
Bulantı-kusma	%9
Band keratopati	<1
Pankreatit	<1
<b>Laboratuvar bulguları</b>	
Hiperkalsemi (>2.59 nmol/l)	%100
Hiperkalsüri (>7.5 nmol/gün)	%100
Klor/fosfor oranı (>33)	%91
Artmış iPTH (>65 ng/l)	%86
Artmış alkalin fosfataz (>325 IU/l)	%50
Hipofosfatemi (<0.80 mmol/l)	%36



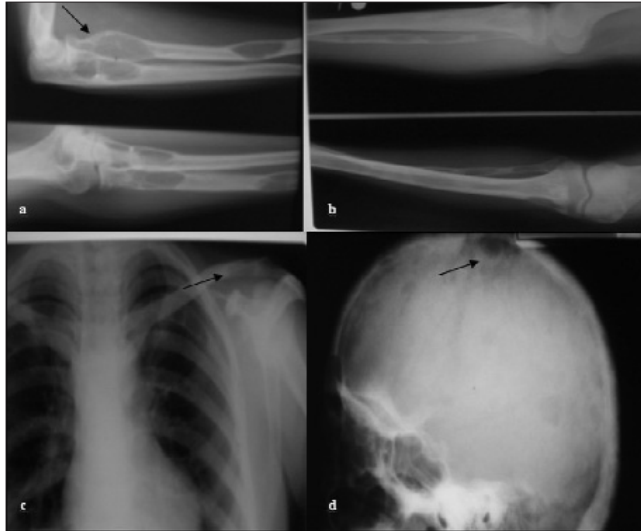
Şekil 1. Vakaların paratiroid hormonu ve serum kalsiyum seviyelerine göre hiperparatiroidizm nedenleri

Bu nedenle birçok hasta asemptomatik primer hiperparatiroidizm tanısı almaktadır (10). Tablo 1'de çocuklarda primer hiperparatiroidizmin klinik ve laboratuvar bulguları özetlenmektedir.

Tanı klinik, radyolojik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Son zamanlarda Teknisyum 99m Sestamibi ile çok odaklı hiperplastik ve ektopik paratiroid bezleri gösterilmekte ve paratiroid bezi tümör tanılarında daha hızlı gidilmektedir (11). Resim 1'de bilim dalımızda paratiroid adenomu tanısı alan hastanın paratiroidektomi öncesi Sestamibi ile adenom görülmektedir. Resim 2'de ise aynı hastanın yaygın



Resim 1: 17 yaşındaki olguda Sestamibi ile tespit edilen paratiroid adenomu (Selçuk Üniversitesi Çocuk Endokrin BD arşivinden)



Resim 2. 17 yaşındaki olguda yaygın Brown tümörleri görülmektedir (Selçuk Üniversitesi Çocuk Endokrin BD arşivinden)

Brown tümörleri görülmektedir. Onyediy yaşındaki vaka sık patolojik kırık oluşması nedeniyle bilim dalımıza başvurmuş ve yaygın Brown tümörleri ve hiperkalsemi tespit edilmiştir. Hasta Teknisyum 99m Sestamibi ile paratiroid adenomuna bağlı primer hiperparatiroidizm tanısı almıştır. Vakada başarılı bir paratiroidektomi sonrasında bir yıllık izlemde hiperkalsemi ve kırık saptanmamıştır (12).

### Primer Hiperparatiroidizmde tedavi

Belirgin hiperkalsemisi olan semptomatik primer paratiroidizmin en uygun tedavisi paratiroidektomidir. Ancak asemptomatik primer hiperparatiroidizmde tedavi tartışmalıdır (13,14). Tedavi edilmeyen olgularda hastalıkta minimal bir progresyon olduğu rapor edilmiştir. Yayınlanan primer hiperparatiroidizimli 121 vakalık bir çalışmada vakaların % 83'ü asemptomatik olduğu ve yarısına paratiroidektomi uygulandığı bildirilmiştir. Cerrahiye gitmeyen vakaların 10 yıllık izleminde serum ve idrar kalsiyumunda bir değişiklik olmadığı ve kemik mineral dansitesinin azalmadığı rapor edilmiştir. Ancak %27'sinde hastalığın ilerlemesi nedeni ile paratiroidektomi uygulanmıştır. Bu çalışmaya karşıt olarak paratiroidektomi olan hastaların hepsinde serum kalsiyumun normale geldiği ve lomber vertebra kemik mineral dansitesinde artma olduğu da bildirilmiştir (15).

2002 yılında yayınlanan primer hiperparatiroidizm rehberinde asemptomatik hastalarda paratiroidektomi kriterleri belirtilmiştir. Bu rehberde göre kriterler serum kalsiyum seviyesinin normal üst sınırın 1 mg/dl üzerinde olması, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının 400 mg'ın üzerinde olması, GFR'nin % 30 düşmesi, osteoporozda Z skorunun -2.5 altında olmasıdır (13).

Primer hiperparatiroidizmde cerrahi tedavi haricinde yapılan medikal tedavi araştırmaları sonucunda bir kalsimimetik ilaç olan cinacalcet uygulanmaya başlanmıştır. Cinacalcet kalsiyum duyarlı reseptörlere bağlanarak ekstrasellüler kalsiyuma paratiroid bezlerinin duyarlılığını azaltır. Böylelikle PTH salınımı düşer. Erişkinde yapılan bir çalışmada 78 primer hiperparatiroidizimli hastanın %73'ünde normokalsemi sağlanmış, PTH salınımında ise ancak ortalama %7.6 düşüş sağlanabilmiştir (16).

### Sekonder Hiperparatiroidizm

Son dönem böbrek yetmezliğine bağlı olarak birçok mekanizma nedeni ile gelişir. Glomerüler filtrasyon oranının (GFR) düşmesi ile artan kan fosfor seviyesi artmakta ve

hiperfosfatemi oluşmaktadır. Artan yüksek fosfor seviyesi bağımsız olarak PTH sekresyonunu uyarmaktadır. Bunun yanında yüksek fosfor düzeyi kalsiyumun bağlamakta ve kalsiyumun düşmesine neden olmaktadır. Düşük kan kalsiyum seviyesi de PTH salınımını artırmaktadır. Bu mekanizmalardan ayrı olarak böbrek hastalığına bağlı olarak böbrekte kalsitriol üretimi azalmaktadır. Düşük kalsitriol seviyesi nedeniyle PTH salınımı inhibe olamamaktadır ve ayrıca intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır (17).

D vitamini yetersizliği sekonder hiperparatiroidizmin önemli bir nedenidir. Sağlıklı insanlarda bile sıklıkla görülen D vitamini yetersizliğinin hastanede yatmakta olan çocuklarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Nedenleri arasında diyet ile D vitamininin yetersiz alımı, güneş ışığına yetersiz maruziyet ve uygunsuz cilt kremi kullanımı olabilir. Düşük D vitamini seviyesi nedeni ile intestinal kalsiyum emilimi azalır ve serum kalsiyumu düşer. Buna karşılık olarak PTH sekresyonu kalsiyum seviyesini normale getirmek için artar (18).

### Sekonder Hiperparatiroidizmde tedavi

Sekonder hiperparatiroidizmde tedavi ile hedeflenen normale yakın PTH seviyesi, serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinin normal olması ve kemik döngüsünün normale getirilmesidir. Geleneksel tedavi fosfor emilimini azaltmak amacıyla yemekle birlikte fosfor bağlayıcılarının alınmasıdır. Kalsiyum karbonat ve asetat içeren kalsiyum tuzları kullanılır, ancak hiperkalsemi riski mevcuttur. Kalsiyum ve alüminyum içermeyen yeni fosfat bağlayıcılarından olan sevelamer kullanılmaya başlanmıştır. Kalsitriol ve analoglarının kullanımı ile PTH salınımı baskılanmaktadır, ancak tedavinin riski intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini artırdığından hiperfosfatemi ve hiperkalsemidir. Ayrıca bu tedavi ile PTH salınımı ileri derecede baskılanmasıyla adinamik kemik gelişebilir ve yumuşak doku kalsifikasyonları oluşabilir (17). Sekonder hiperparatiroidizmde de cinacalcet kullanılabilir ve PTH salınımı azaltılabilir (19).

Uzun süreli kronik böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişen tersiyer hiperparatiroidizmde uzun süredir devam eden PTH uyarımı sonrasında paratiroid bezleri otonomi kazanabilir. Hiperkalsemi kontrolü daha güç hale gelir; yumuşak dokularda ve eklemlerde kalsifikasyon gelişebilir. Paratiroidektomi ile önkola paratiroid bezi implantasyonu veya totale yakın paratiroidektomi yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:572-81.
2. Grant F, Conlin P, Brown E. Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:370-8.
3. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmad S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders; 2003. pp. 1303-71.
4. Pearce SHS, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996; 335:1115-22.
5. Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006; 354:860-3.
6. Kronenberg HM. Parathyroid hormone: Mechanism of action. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Vol. 2nd edition. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia; 1993.
7. Cronin CS, Reeve TS, Robinson B, Clifton-Bligh P, Guinea A, Delbridge L. Primary hyperparathyroidism in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:397-9.
8. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Curlee K. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch Surg* 1999; 134:651-65.
9. Monneuse O, Causeret S, Lifante JC, Berger N, Lapras V, Peix JL. Primary juvenile hyperparathyroidism: report of 24 cases. *Ann Chir* 2002; 127:276-80.
10. Fuleihan GE-H. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. In: Rose BD, editor. *UptoDate*. Mass: Waltham; 2006.
11. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1992; 33:1801-7.
12. Atabek ME, Pirgon O, Sert A, Esen HH. Extensive brown tumors caused by parathyroid adenoma in an adolescent patient. *Eur J Pediatr* 2007; 2:1-5.
13. Bilezikian JP, Potts JJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions-bridging the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002; 17:57-67.
14. Potts JJE. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6:9-13.
15. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10 year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *New Engl J Med* 1999; 341:1249-55.
16. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:135-41.
17. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:23-8.
18. Holick M. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for skeletal health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353-73.
19. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350:1516-25.