

Tek Paratiroid Adenomuna Bağlı Hiperparatiroidizm: Olgu Sunumu

Hyperparathyroidism due to a Parathyroid Adenoma: Case Report

Sinem AKBAY¹, Tunç ÖZDEMİR², Kıvanç ÇELİKKALKAN¹, Şule CAN³, Bumin Nuri DÜNDAR⁴

¹İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü, İzmir, Türkiye

³İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye



ÖZET

Hiperparatiroidizm çocukluk çağında çok nadir görülen bir hastalıktır. Genellikle bulantı, kusma, kabızlık, irritabilite, letarji, baş ağrısı, poliüri ve polidipsi gibi özgül olmayan semptomlarla başvurulmakta ve bu nedenle tanı konulması gecikebilmektedir. Tanı klinik inceleme ve laboratuvar bulguları ile konulur. Görüntüleme yöntemleri ile paratiroid hiperplazisi ve adenomu ayırımı yapılmaktadır. Hipokalsiürik hiperkalsemi ile karışabileceğinden idrar kalsiyum düzeylerine bakılması ayırıcı tanıda önemlidir. Paratiroid adenomunun kesin tedavisi adenomun çıkartılmasıdır. Ayrıca, kemik tutulumu ve uç organ hasarı yönünden dikkatli olunmalıdır. Burada, acil servise bulantı ve kusma yakınması ile başvuran, hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi tespit edilen ve paratiroid sintigrafisi ile tiroid lojunun sağ alt kesiminde tek paratiroid adenomu saptanan 12 yaşındaki erkek olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Hiperkalsemi, Hiperparatiroidi, Paratiroid adenomu

ABSTRACT

Hyperparathyroidism is very rare disorder in childhood. Patients usually present with non-specific symptoms such as nausea, vomiting, constipation, irritability, lethargy, headache, polyuria and polydipsia, and the diagnosis can therefore be delayed. Diagnosis is made by clinical examination and laboratory findings. Parathyroid hyperplasia and adenomas can be differentiated with imaging methods. Hypocalciuric hypercalcemia may have similar findings and investigating urine calcium levels is important for the differential diagnosis. Definitive treatment of a parathyroid adenoma is removal of the adenoma. End organ damage such as bone changes and nephrocalcinosis should be kept in mind. We discuss a 12-year-old boy who had hypercalcemia due to hyperparathyroidism. He presented at our emergency department because of nausea and vomiting and was diagnosed with a solitary parathyroid adenoma located on the lower right side of the thyroid gland by using parathyroid scintigraphy.

Key Words: Childhood, Hypercalcemia, Hyperparathyroidism, Parathyroid adenoma

GİRİŞ

Hiperparatiroidizm (HPT) çocuklarda çok nadir görülmektedir ve insidansı 2-5/100000' dir (1,2). Genellikle sporadik ve paratiroid adenomu nedenli olmakla birlikte; multipl endokrin neoplazi (MEN) 1 veya 2 sendromlarına ya da ailesel non-MEN HPT' ye de eşlik edebilmektedir. Klinik inceleme ve laboratuvar bulguları ile tanı konulur. Paratiroid hiperplazisi ve adenomu ayırımı için görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Paratiroid adenomunda kesin tedavi adenomun çıkartılmasıdır (1-3). Kemik tutulumu ve nefrokalsinozis gibi uç organ hasarı yönünden dikkatli olunmalıdır (4,5). Hiperparatiroidizm ile

karşımıza çıkan ve otozomal dominant geçiş gösteren ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi idrar kalsiyum atılımına bakılarak mutlaka dışlanmalıdır (6,7). Bu yazıda; hiperparatiroidi saptanan ve çocukluk çağında nadir görülen paratiroid adenomu tanısı alan, cerrahi tedavi sonrası tamamen düzelen bir olgu sunularak, son literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servisimize başvuran 12 yaşında erkek olgu hiperkalsemi saptanması üzerine servise

yatırıldı. Özgeçmişinde özellik belirtilmeyen ve bilinen bir hastalığı olmayan olguda D vitamini alımı öyküsü yoktu. Olgunun fizik bakışında kan basıncı: 100/60 mmHg, boy:135 cm, boy standart deviasyon skoru (SDS):-2.18, vücut ağırlığı (VA): 30 kg, VA SDS: -1.23, vücut kitle indeksi (VKİ): 16.6, VKİ SDS: -0.48, boya göre ağırlık: % 98, kemik yaşı: 12 yaş olarak saptandı. Tiroid nonpalpabl, haricen erkek, bilateral testisler skrotumda, 5ml/5ml, pubik kıllanma: Evre 1, aksiller kıllanma yoktu, diğer sistem bakıları olağandı. Kabulünde plazma kalsiyum (Ca):13 mg/dl (normal değeri (N): 8.8-10.6 mg/dL) plazma fosfor (P): 3 mg/dl (N: 4-7 mg/dL), Alkalen fosfataz (ALP): 239 U/L (yaşa göre N: 200-495 U/L), paratiroid hormon (PTH): 170,5 pg/ml (N: 15-65 pg/ml), 25-hidroksi vitamin D: 11 ng/ml, Magnezyum (Mg): 2.2 mg/dl (yaşa göre N: 1.5-2.3 mg/dl), kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) atılımı: 0.13, 0.64 ve 3.4, 24 saatlik idrarda kalsiyum: 7.3 mg/kg/gün olarak saptandı. İzleminde Ca: 13.9 mg/dl olması üzerine olguya 3000 cc/m²/gün damar içi sıvı ve furosemid tedavisi başlandı. Hastanın tedavi uygulanan ve uygulanmayan dönemdeki laboratuvar değerleri gününe göre Tablo I'de belirtilmiştir. İzleminin 5.gününde Ca:13 mg/dl olması nedeni ile tedavisi kesildi. Açlık kan şekeri, renal fonksiyonları ve tiroid fonksiyon testleri normal, eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar açısından bakılan antikorları negatifti. Anne Ca: 9.7 mg/dl, anne Ca/Cr atılımı: 0.03, baba Ca: 9.6 mg/dl, baba Ca/Cr atılımı: 0.05 olarak normal sınırlarda saptandı. Olgunun batin ve paratiroid ultrasonografisi (USG) normal, tiroid USG'si tiroidit ile uyumlu, iskelet grafileri, kranial ve boyun manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Elektrokardiyografisi sinüs ritminde, QTc:0.40 olarak saptandı. Paratiroid sintigrafisinde; boyun bölgesi tiroid loju sağ lob inferiorda tarif edilen tutulum paratiroid adenomu lehine olarak yorumlandı (Şekil 1). İzleminde karın ağrısının olması üzerine tekrarlanan batin USG'de ürolitiasis lehine ekojenite tespit edildi. Olgu taş hastalığı ve paratiroid adenomu ön tanıları ile çocuk cerrahisi servisine sevk edildi. Görüntüleme yöntemleri ile operasyon öncesi adenomun lokalizasyonu belirlendi. Bilateral boyun eksplorasyonu yapılarak tek paratiroid adenomu çıkartıldı, histopatoloji sonucu adenomla uyumlu oldu. Operasyon sonrası plazma Ca 9.8 mg/dl olan olgu MEN açısından izleme alındı.

TARTIŞMA

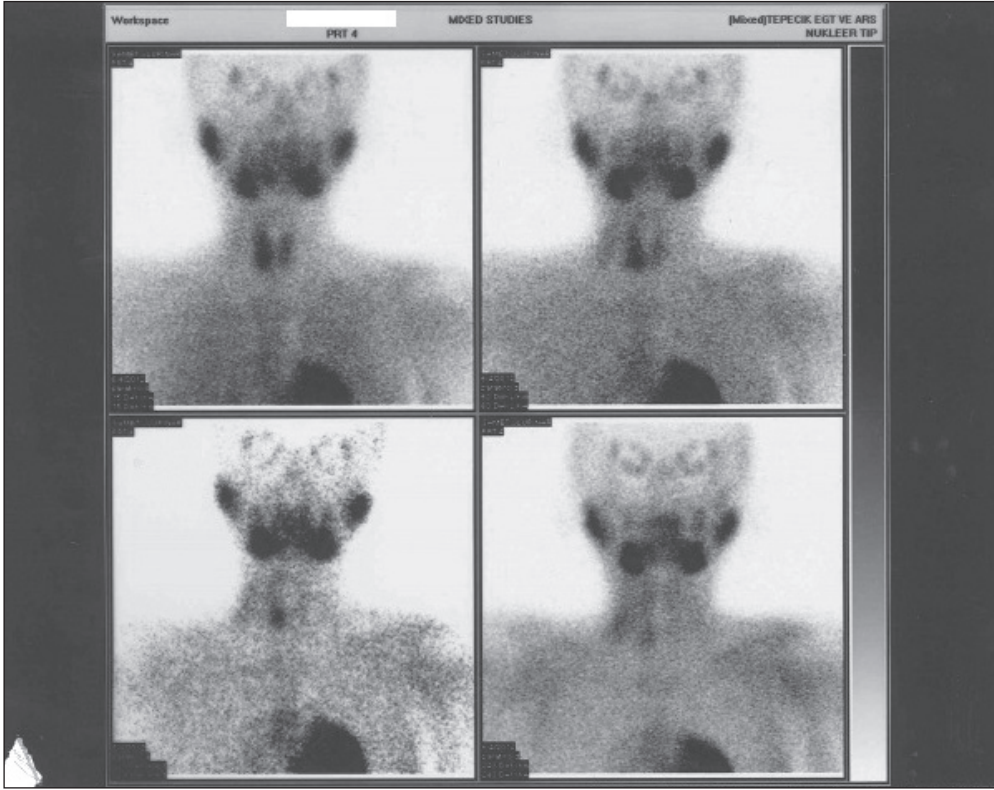
Paratiroid hastalıklar pediatrik yaş grubunda nadir görülmektedir. Paratiroid bezlerine ilişkin bir defekt sonucu paratiroid hormonun aşırı salgılanması sonucu oluşan primer HPT en sık adölesan dönemde karşımıza çıkmaktadır (1,2). Genellikle sporadik ve paratiroid adenomu nedeni olmakla birlikte; MEN 1 veya 2 sendromlarına ya da ailesel non-MEN HPT' ye de eşlik edebilmektedir (1-3). Ailede hiperkalsemi veya paratiroid hastalık öyküsü, daha çok bu sendromlara eşlik eden HPT'de saptanmaktadır, paratiroid adenomlarında genellikle aile öyküsü yoktur.

Çocukluk çağında HPT ve diğer nedenlere bağlı olarak gelişen hiperkalsemi tablolarında sıklıkla anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, irritabilite, letarji, başağrısı, poliüri ve polidipsi gibi özgül olmayan semptomlarla başvurulmakta ve bu nedenle tanı konulması gecikmektedir (1,2). Li ve ark. (8) 2012 yılında sundukları bir çalışmada tanı konulmasındaki gecikme süresini ortalama 41 ay olarak bulmuşlardır. Erişkinlere nazaran çocukluk yaş grubunda HPT tanısı konulduğunda bulgular daha ağırdır. Sıklıkla nefrokalsinozis, osteoporoz-osteopeni, kistik kemik değişiklikleri gibi uç organ hasarları ile karşımıza çıkmaktadır. Uç organ hasarı hiperkalseminin süresi ve şiddeti ile ilişkili olmakla birlikte, genellikle paratiroid adenomlarında daha kötüdür (1-3,8,9). Bizim olgumuz da bulantı ve kusma gibi şikayetlerle başvurmuş, izleminde gelişen karın ağrısı nedeni ile tekrarlanan batin USG'de nefrokalsinozis saptanmıştır.

Alıma bağlı ya da 1.25-dihidroksi vitamin D₃'ün salgılandığı sarkoidoz gibi inflamatuvar ve granümatöz hastalıklarda gözlenen D vitamininin fazlalığı, immobilizasyon, malignite, hipofosfatazya, tiazid gibi ilaçların kullanımı, tiroid hastalıkları ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide de HPT'da olduğu gibi hiperkalsemi saptanmaktadır (1,3). Bu nedenle hiperkalsemiyi düşündüren klinik bulguların varlığında kimyasal tetkikler ve PTH düzeyine bakılması önemlidir. Daha sonra eşlik edebilecek durumlar ve alta yatan hastalıklara yönelik ayrıntılı tetkikler planlanmalıdır. Primer HPT'de hiperkalsemi ve hipofosfatemi mevcuttur. Artmış ALP düzeyi kemik tutulumu hakkında bilgi

Tablo I: Hastanın tedavi uygulanan ve uygulanmayan dönemde saptanan plazma kalsiyum ve fosfor, idrarda kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) atılım değerleri.

| Gün | Plazma kalsiyum (mg/dl) | Plazma fosfor (mg/dl) | Ca/Cr atılımı | Tedavi |
|-------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|--------|
| 1 | 13 | | 0.13 | - |
| 2 | 13.9 | 3.5 | 0.67 | + |
| 3 | 13 | 2.5 | | + |
| 4 | 14 | 3.3 | 3.4 | + |
| 6 | 13 | 3.2 | | - |
| Operasyon öncesi | 12.8 | 3.3 | 0.36 | - |
| Operasyon sonrası | 9.8 | 4.3 | | - |



Şekil 1: Erken ve geç görüntülerde boyun bölgesi, tiroid loju sağ lob inferior kesimde fokal artmış radyoformastik tutulumu izlenmiştir.

vermekle birlikte çocukluk yaş grubunda normal ALP düzeyi yaşa göre değişiklik gösterdiğinden daha dikkatli olunmalıdır (1).

Herhangi bir ilaç kullanımı tariflenmeyen ve Vitamin D düzeyi yüksek saptanmayan olgumuzda hiperkalsemi ve hipofosfatemide mevcuttu. ALP düzeyi yaşa göre normal aralıktaydı. Kan magnezyum değeri normaldi. Hiperparatiroidi düşünülen hastada PTH düzeyleri yüksek saptandı ve tanı zorluğu yaşanmadı. Ancak Benaderet ve ark'nın (9) sunmuş olduğu bir olguda, yaygın olarak kullanılan PTH ölçme tekniği ile adenomun üretebileceği tüm PTH molekülleri çalışamadığından, paratiroid adenomu düşünülmesine rağmen ilk planda PTH düzeyinin normal sınırlarda saptanabileceği, dilüe edilen kan örneklerine farklı teknikler uygulanmasıyla PTH yüksekliğinin tespit edilebildiği rapor edilmiştir. Bu nedenle klinik ve görüntüleme yöntemleriyle paratiroid adenomundan şüphelenildiğinde rutin olarak uygulanan tekniklerle ölçülen ve normal sınırlarda saptanan PTH düzeyinin güvenilir olmayabileceği belirtilmiştir (9).

Hiperkalsemi ile başvuran olgularda mutlaka idrarda kalsiyum atılımına bakılarak ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi dışlanmalıdır. Kalsiyum duyarlı reseptör genindeki (CASR) mutasyondan kaynaklanan ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide, hafif orta derecede PTH-bağımlı hiperkalsemi gözlenir ve paratiroidektomiyle hiperkalsemide gerileme olmaz (6). Başlangıçta idrar kalsiyum atılımı düşük saptanan olgumuzda furosemid öncesi tetkikleri tekrarlandı ve idrarda kalsiyum atılımı yüksek olarak bulundu, bu nedenle ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi tanısından uzaklaşıldı. Ancak 2009 yılında, Brachet ve ark. (6) tarafından, hiperkalsemi ile başvuran, tek paratiroid adenomu tespit edilen,

operasyon sonrasında hiperkalsemi ve hipokalsiüri saptanan bir olgu sunulmuş, ailede de aynı öykünün olması nedeniyle yapılan genetik araştırmalar sonucu ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi tanısı aldığı belirtilmiş ve postoperatif dönemde sebat eden hiperkalsemi, hipokalsiüri ve aile öyküsünün olduğu durumlarda paratiroid adenomu ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi birlikte olabileceği rapor edilmiştir.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile HPT tanısı konulan hastalarda görüntüleme yöntemleri uygulanarak paratiroid adenomu ve hiperplazisi ayırımı yapılmaktadır. Ultrasonografiden ziyade paratiroid sintigrafisi daha önemlidir. Ayrıca sintigrafi ile ektopik paratiroid bez saptanabilmektedir (1). MRG, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri uygulansa da lokalizasyon açısından en duyarlı ve en spesifik yöntem Technetium 99 m - Sestamibi sintigrafisidir (10).

Hastamıza boyun USG ve boyun MRG yapıldı, normal olarak saptandı. Paratiroid sintigrafisinde tiroid loju sağ lob inferiorde paratiroid adenomu saptandı. Olguya paratiroid hastalıklarına eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklara ve uç organ hasarlarına yönelik tetkikler yapıldı ve nefrolitiasis saptandı. Kemik graflerinde kemik kisti, osteopeni veya brown tümöre yönelik bulgu gözlenmedi. Bunun yanında ailede olası asemptomatik hiperkalsemiyi dışlamak üzere aile fertlerinin kan kalsiyum, fosfor, idrar kalsiyum atılımlarına bakıldı, normal olarak tespit edildi. Ayrıcı tanı açısından tüm bu tetkikler yapılırken hiperkalsemi ile başvuran ve semptomu olmayan, ancak izleminde serum kalsiyum düzeyi 13.9 mg/dl olan olgunun damar içi sıvı ile hidrasyonu sağlandı. İdrarda kalsiyum atılımının

normalden fazla olduğu saptandıktan sonra idrarla kalsiyum atılımını artırmak amacıyla furosemid uygulandı.

Hiperkalseminin düzeltilmesinde bifosfonat tedavisi verilebilmekle birlikte paratiroid adenomunun kesin tedavisi adenomun çıkartılmasıdır (1,3,6,8,10). MEN ve ailesel hiperplazi gibi hastalıklarda subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ile birlikte ototransplantasyon uygulanabilmektedir. Operasyon öncesi USG veya sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri ile lokalizasyonu belirlemek daha küçük insizyon, daha kısa süreli operasyon daha az ağrı sağlayabilmektedir (1,10). Ancak operasyon sırasında ve sonrasında hipokalsemi yönünden dikkatli olunmalıdır. Postoperatif parestezi, Chvostek ve Trousseau belirtileri ortaya çıkabilmekte, kalsiyum ve vitamin D desteği gerekebilmektedir (1,3,4). Paratiroidektomi sonrasında sebat eden hipokalsemide aç kemik sendromu mutlaka düşünülmalıdır. Aç kemik sendromunda; paratiroid adenomuna bağlı uzun süre kalsiyum yüksekliği diğer sağlıklı paratiroid bezlerinde atrofiye neden olmakta, bu nedenle operasyon sonrasında hipokalsemi gözlenmektedir (4). Bunun yanında laryngeal sinir paralizileri görülebilmektedir (1). Ayrıca adenomun çıkartılması sonrasında hiperkalseminin sebat etmesi durumunda paratiroid adenomuna eşlik edebilecek diğer hiperkalsemi nedenleri tekrar gözden geçirilmelidir (6,7).

Olgu, Çocuk Cerrahisi tarafından paratiroid adenomu açısından operasyona alındı, bilateral boyun eksplorasyonu yapıldı ve sadece paratiroid adenomu olan paratiroid dokusu eksize edildi. Operasyon esnasında ve operasyon sonrasında normokalsemik seyretti. Olgu MEN açısından izleme alındı.

Sonuç olarak; D vitamini alımı olmayan ve hiperkalsemi saptanan pediatrik olgularda nadir görülmesine rağmen ayırıcı tanıda paratiroid adenomu da düşünülmalıdır. Özellikle hipokalsiürik hiperkalsemi ile karışabileceğinden idrar kalsiyum düzeylerine bakılması ayırıcı tanıda önemlidir. Tanıda USG'den ziyade sintigrafi daha önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kollars J, Zarroug AE, Heerden JV, Lteif A, Stavlo P, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974.
2. George J, Acharya SV, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2010;77:175-8.
3. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:508-15.
4. Simsek E, Arıkan Y, Dallar Y, Akkus MA. Prolonged hungry bone syndrome in a 10-year-old child with parathyroid adenoma. *Indian Pediatr* 2009;46:178-80.
5. Atabek ME, Pirgon O, Sert A, Esen HH. Extensive brown tumors caused by parathyroid adenoma in an adolescent patient. *Eur J Pediatr* 2008;167:117-9.
6. Brachet C, Boros E, Tenoutasse S, Lissens W, Andry G, et al. Association of parathyroid adenoma and familial hypocalciuric hypercalcaemia in a teenager. *Eur J Endocrinol* 2009;161:207-10.
7. Egan AM, Ryan J, Aziz MA, O'Dwyer TP, Byrne MM. Primary hyperparathyroidism in a patient with familial hypocalciuric hypercalcaemia due to a novel mutation in the calcium-sensing receptor gene. *J Bone Miner Metab* 2013;31:477-80.
8. Li CC, Yang C, Wang S, Zhang J, Kong XR, et al. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:229-33.
9. Benaderet AD, Burton AM, Clifton-Bligh R, Ashraf AP. Primary hyperparathyroidism with low intact pth levels in a 14-year-old girl. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2325-9.
10. Dijkstra B, Healy C, Kelly LM, McDermott EW, Hill ADK, et al. Parathyroid localisation-current practice. *J R Coll Surg Edinb* 2002;47:599-607.