

Çocukluk Çağında Hiperkalseminin Nadir Bir Nedeni Paratiroid Adenomu: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

A Rare Cause of Hypercalcemia in Childhood; Parathyroid Adenoma: Case Report and Review of the Literature

Ahmet Anık, Gönül Çatlı, Pınar Edem, Özlem Bağ*, Ayhan Abacı, Ece Böber

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Dr. Behçet Çocuk Uz Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye



Özet

Primer hiperparatiroidi çocuklarda çok nadir olarak görülen ve genellikle erişkin dönemde tanı konan bir hastalıktır. Paratiroid bezlerin bir veya daha fazlasında parathormon sentezinde artış sonucu ortaya çıkar. Çocuklarda görülme sıklığı 2-5/100,000 iken erişkinde bu oran 1/1000'dir. Tanı anında primer hiperparatiroidili çocukların %73-94'ünde hiperkalsemi ile ilgili semptomlar gözlenmektedir. Çocukluk çağında gerek semptomların özgül olmaması, gerekse de hastalığın erken dönemlerinde hiperkalseminin epizodik olması bu hastalarda nefrokalsinozis, nefrolitiazis, akut pankreatit ve kemik tutulumu gibi hedef organ hasarının daha sık gözlenmesine neden olmaktadır. Tüm bu nedenlerden ötürü hastalığın erken tanınması ve etkin olarak tedavi edilmesi hedef organ hasarının engellenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu olgu sunumunda hiperkalsemi ile ilişkili semptomları olmayan, rastlantısal olarak serum kalsiyum ve parathormon düzeyi yüksek saptanan ve hedef organ hasarı gelişmemiş paratiroid adenomlu 11 yaşında bir erkek olgu -nadir görülmesi nedeni ile- literatür bilgisi eşliğinde sunulmuştur. (Güncel Pediatri 2014;2:107-11)

Abstract

Hyperparathyroidism is very rare in children (incidence of 2-5 in 100 000) and occurs predominantly in adults (incidence of 1 in 1000). It is caused by increased synthesis of parathormone (PTH) by one or more pathologically effected parathyroid glands. HPT symptoms are usually non-specific and hypercalcemia may only be episodic in early period and these characteristics are the causes of late recognition and diagnosis of pediatric HPT which can culminate with end-organ damage. At the time of the diagnose 73-94% of PHPT cases in young patients are recognised as a symptomatic, and end-organ involvement, such as nephrocalcinosis, nephrolithiasis, acute pancreatitis, or bone involvement is not rare which is highly related to the prognosis. Therefore, early recognition and evaluation of symptoms would give a chance to prevent negative outcomes. In this case report we describe an incidentally diagnosed parathyroid adenoma in 11 year old asymptomatic male patient with no end-organ involvement. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:107-11)

Giriş

Hiperparatiroidi (HPT) genellikle erişkin dönemde gözlenen (1/1000), çocuklarda çok nadir görülen (2-5/100,000) bir hastalıktır (1,2). HPT primer, sekonder veya tersiyer olabilmektedir. Primer

Anahtar kelimeler

Hiperkalsemi, hiperparatiroidi, paratiroid adenomu

Key words

Hypercalcemia, hyperparathyroidism, parathyroid adenoma

Geliş Tarihi/Received : 25.05.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 30.10.2013

DOI:10.4274/jcp.30602

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ahmet Anık, Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim
Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 60 75
E-posta: ahmetanik@yahoo.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

hiperparatiroidili çocuklarda sıklıkla poliüri, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi özgül olmayan semptomlar nedeni ile bu hastalarda serum kalsiyum (Ca) ve parathormon (PTH) düzeyine bakılmamakta ve tanı gecikebilmektedir (3). Hastalarda tanısal gecikme hedef organ hasarı ile sonuçlanabilmekte ve cerrahi tedavi ile serum kalsiyumu normale gelse de hedef organ hasarına ait bulgular geri dönüşümsüz olabilmektedir (4).

Primer hiperparatiroidi (PHP) sıklıkla sporadiktir ve en sık paratiroid adenomuna ikincil gelişir. Bununla beraber PHP, multipl endokrin neoplazi (MEN)-1 veya 2 sendromları veya ailesel non-MEN PHP olgularında paratiroid hiperplazisine ikincil de gelişebilmektedir (5). Tüm bu durumlarda, hiperkalsemi tipik laboratuvar bulgusu olup, serum PTH düzeyinde artışın gösterilmesi veya PTH'nin uygun olmayan normal serum düzeyi PHP tanısı koydurur (1).

Bu olgu sunumunda hiperkalsemi ile ilişkili semptomları olmadığı halde rastlantısal olarak serum Ca düzeyi bakılarak yüksek saptanan ve hedef organ hasarı gelişmemiş paratiroid adenomlu 11 yaşında bir erkek olgu -nadir görülmesi nedeni ile- sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Öncesinde sağlıklı olan 14 yaş 4 aylık erkek olgu ateş yüksekliği, boğaz ve göğüs ağrısı yakınmaları ile başvurduğu hekim tarafından Ca düzeyinin yüksek saptanması nedeni ile başvurdu. Sistem sorgulamasında hiperkalsemi ile ilişkilendirilebilecek yakınmasının olmadığı öğrenildi. Sorunsuz bir gebeliği takiben zamanında normal vajinal yol ile 3400 gram olarak doğan ve nöromotor gelişimi normal olan olgunun anne ve babası arasında ikinci dereceden akrabalık olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlık: 29,8 kg (10-25 p), boy: 151,6 cm (75-90 p), kan basıncı: 90/60 mmHg, postnazal seröz akıntı ve faringeal hiperemi dışında sistem muayeneleri olağandı. Boyun muayenesinde tiroid nodülü palpe edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde serum Ca: 13,6 mg/dL (N: 8,8-10,6 mg/dL), fosfor (P): 2,0 mg/dL (N: 4,5-5,5 mg/dL), PTH: 125 pg/mL (N: 15-68 pg/mL), alkalen fosfataz (ALP): 144 U/L (N: 30-500 U/L), spot idrar Ca/kreatinin oranı: 0,62 (N: <0,25 mg/mg) saptandı. Anne, baba ve kardeşlerin Ca, P, ALP düzeyleri normal olarak saptandı. Serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyi 11,6 ng/mL (N: >20 ng/mL) olan olgunun tam kan sayımı, venöz

kan gazı incelemesi, serum serbest tiroksin (sT4), tirotropin uyarıcı hormone (TSH), üre, kreatinin, albümin ve magnezyum düzeyleri normal sınırlarda idi. Elektrokardiyografide QTc süresi normal olarak saptandı. Bu bulgularla PHP tanısı konan olguya intravenöz hidrasyon ve furosemid tedavileri başlandı. Bu tedavilerle serum Ca düzeyi düşmeyen olguya 1 mg/kg/gün dozunda 2 kez pamidronat infüzyonu verildi ve serum Ca düzeyi 72 saat içinde normal sınırlara geriledi. El bileği ve kafa direkt grafisinde subperiostal kemik rezorbsiyonu ve kistik lezyonlar gözlenmedi. Üriner sistem ultrasonografisinde (USG) nefrokalsinozis ve/veya nefrolitiazise ait görünüm saptanmadı. Tiroid USG'de sağda tiroidin orta-inferior kısmında 5x7x14 mm boyutlarında paratiroid adenomuna ait olabilecek görüntü izlendi. Teknesyum-99m sestamibi (99mTc MIBI) sintigrafisinde, sağ tiroid lobu orta bölümünde fokal aktivite birikimi izlenen ve geç görüntülerde aktivite tutulumu gösteren alan paratiroid adenomu olarak yorumlandı. Cerrahi eksplorasyonda USG ve sintigrafide tanımlanan bölgede paratiroid adenomu saptanarak eksize edildi. Patolojik incelemesinde 1,5x0,8x0,5 cm boyutlarında ve 100 mg ağırlığında olan eksizyon materyalinin paratiroid adenomu olduğu histolojik olarak doğrulandı. Operasyon sonrası birinci gün hipokalsemisi olan olguya oral Ca desteği başlandı ve üçüncü gün serum Ca düzeyi normal saptandığından Ca desteği kesildi. Operasyon sonrası PTH: 48 pg/mL olarak saptanan ve normokalsemik olan olgunun izlemi halen devam etmektedir.

Tartışma

Paratiroid patolojisine bağlı artmış PTH salınımına bağlı ortaya çıkan PHP çocukluk çağına oldukça nadir olarak gözlenir. Kollars ve ark. çocukluk çağına PHP insidansını 2-5/100,000 olarak belirtse de (1), Fransız kohortunda bu oran 1/200,000-300.000 olarak verilmiştir (6). PHP olgularının çoğundan sporadik paratiroid adenomu sorumludur. Daha az oranda PHP, MEN-1, MEN-2A veya ailesel non-MEN sendromlarının bir komponenti olarak da gözlenebilmektedir (1).

Erişkin PHP olgularının %80 kadarı asemptomatik olup, başka nedenlerle yapılan biyokimyasal incelemeler sırasında rastlantısal olarak tanı almaktadır. Erişkinlerin aksine çocukluk çağı PHP olgularının çoğu hiperkalsemiye bağlı semptom(lar) ile

başvurmaktadır. Büyük çocuklarda poliüri, polidipsi ve konstipasyon ilk dikkat çekici semptomlar olabilirken (7), yenidoğan döneminde hipotoni, beslenme güçlüğü ve solunum sıkıntısı en sık gözlenen klinik bulgulardır (6). Çocukluk çağında olguların yaklaşık dörtte biri asemptomatik olup (farklı çalışmalarda asemptomatik olma oranı %0-28), bu olgular rastlantısal olarak tanı almaktadır (1,6-9). Li ve ark. 12 PHP olgusunu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında olguların tamamının semptomatik olduğunu belirtmişlerdir (7). Çocukluk çağında PHP olgularının çoğunda tanı anında semptom gözlenmesine karşın, sunulan olguda viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvurusu sırasında -hiperkalsemiye ait klinik bulgusu olmadığı halde- bakılan serum kalsiyumunun yüksek saptanması ile tanı alması olgunun ilginç bir özelliğidir. Çocukluk çağı PHP olgularını erişkin dönem PHP olgularından farklı kılan bir başka önemli özellik de başvuru sırasında hedef organ hasarına ait bulguların daha sık olarak gözlenmesidir. Sıklık sırasına göre olguların %90-100'ünde hiperkalsiüri, %27-92'sinde kemik tutulumu, %36-75'inde nefrolitiazis ve daha az bir kısmında non-spesifik bulgular gözlenmektedir (9,10). Sunulan olguda da hiperkalsiüri varlığına rağmen hedef organ hasarına ait herhangi bir bulgunun saptanmaması tanının çok erken dönemde konması ile ilişkilendirildi. Çocukluk çağı PHP olgularında semptomların ortaya çıktığı zaman ile tanı konma arasındaki zaman farkı, yani tanıdaki gecikme süresi çok uzun olabilmektedir. Kollars ve ark. tanıdaki gecikme süresini ortalama 2 yıl (1), Li ve ark. 3,5 yıl (7), Rapaport ve ark. (11) ise 4,7 yıl olarak rapor etmişlerdir. Tanıdaki bu gecikme, çocukluk çağı PHP olgularında geri dönüşümsüz hedef organ hasarına (özellikle de renal işlev bozukluğuna) neden olabilmektedir (1).

Tablo 1'de literatürde bugüne kadar yayınlanmış en geniş serileri barındıran çocukluk çağı PHP olgularının özellikleri özetlenmiştir.

Hiperparatiroidi kuşkusunda tanı için en önemli laboratuvar testleri serum Ca ve PTH ölçümüdür. Hastaların tümünde hiperkalsemi gözlenmektedir. PTH düzeyi ise genellikle yüksek, bazı olgularda ciddi hiperkalsemi ile beraber normal saptanabilmektedir (6,7). Olguların yaklaşık yarısında serum P düzeyi düşük ve özellikle kemik tutulumu olan olgularda ALP düzeyi artmış olarak saptanmaktadır (1). Serum 25(OH)D düzeyi olguların çoğunda normal, bazı

olgularda ise düşük olarak saptanabilmektedir. Mallet ve ark (6), 25 PHP olgusunun üçünde, Bhabada ve ark (12) ise 6 olgunun üçünde serum 25(OH) vitamin D düzeyinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu olguda da PHP'nin tipik laboratuvar bulguları olan hiperkalsemi, hipofosfatemi ve PTH artışı gözlenmiştir. Ayrıca olgunun serum 25(OH)D düzeyi düşük olarak saptanmıştır.

Olguların çok az bir kısmında paratiroid adenomu fizik muayenede palpe edilebilmektedir (1). Bu hastalarda PHP tanısını takiben cerrahi operasyon öncesi lezyonun lokalizasyonunun yapılması gerekir. Bu amaçla bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, USG ve 99mTc MIBI sintigrafi kullanılabilir. Çocukluk çağında en çok USG ve 99mTc MIBI sintigrafi kullanılmaktadır (1,6). Kollars ve ark. tanıda USG'nin duyarlılığını %86, özgüllüğünü %67, pozitif prediktif değerini %95 olarak belirtmişlerdir (1). Mallet ve ark. 99mTc MIBI sintigrafisinin duyarlılığını %62 olarak saptamışlardır (6). Bu yöntemler beraber uygulandığında duyarlılığın arttığı bildirilmektedir. Patel ve ark. paratiroid adenomunu lokalize etmek için USG ile beraber 99mTc MIBI kullanıldığında duyarlılığın %95'e çıktığını rapor etmişlerdir (13). Bu bilgi literatürdeki diğer çalışmalar ile de uyumlu olarak değerlendirilmiştir (14-16). Sunulan olguda da gerek USG, gerekse de 99mTc MIBI sintigrafisinde adenomun lokalize edilebilmiş olması literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Hiperkalseminin tedavisinde intravenöz hidrasyon ve diuretikler kullanılabilir. Özellikle semptomatik veya ağır hipokalsemi durumlarında veya diüretik tedaviye yanıtızsızlık durumunda bifosfonatlar (pamidronat) kullanılabilir (6). Paratiroid adenomunun standart tedavisi adenomun cerrahi olarak çıkartılmasıdır. Cerrahi tedavi ile olguların yaklaşık %95'inde serum kalsiyumu normale gelmektedir (1). Bu hastalarda introperatif PTH bakılması minimal invaziv paratiroidektomiye olanak sağlamaktadır. PTH düzeyinin adenom çıkarıldıktan sonraki 10. dakikada %10 veya 20. dakikada %60'dan fazla azalması paratiroidektominin etkin olduğunu gösterir (17,18). Operasyon sonrası dönemde geçici hipokalsemi sık olarak bildirilmekle beraber, erişkin dönemde %8 olarak bildirilen kalıcı vokal kord disfonksiyonu gibi komplikasyonların çocuklarda çok daha nadir gözlendiği rapor edilmiştir (1,6,7). Olguda da ciddi hiperkalseminin intravenöz sıvı ve diüretik tedaviye

Tablo 1. Çocukluk çağı ve adölesanlarda yayımlanmış primer hiperparatiroidi serilerinin özellikleri

	Mallet ve ark.(1)	Hsu ve ark.(2)	Harman ve ark.(3)	Kollars ve ark.(4)	Li ve ark.(5)	Bhadada ve ark.(6)
Periyod	1984-2004	1984-2001	1976-1998	1970-2000	2001-2011	1993-2006
Olgu sayısı	44	24	33	52	12	14
Yaş aralığı (yıl)	6-18	10,5-20	9-19	4-18,9	9-16	5,5-20
Kalsiyum düzeyi (mg/dL)	13 (10,4-17,3)	11,9 (10,6-13,8)	12,0	iyonize Ca: 6,2 (3,2-7,6)	13,2 (13-20)	11,1 (8,7-13,6)
Semptomatik (%)	82	77	94	79	100	93
Ürolitiazis (%)	41	83	42	33	75	29
Kas-iskelet bulguları (%)	16	29	27	34	92	72
Pankreatit (%)	?	-	3	7	8	14
Histoloji						
Adenom	29	11	31	35	12	12
Hiperplazi	11	4	-	16	-	1
Adenom ağırlık (mg)	-	597	967	-	967	4100
MEN	2 MEN-1	1 MEN-2A	MEN çalışma dışı	10 MEN-1 2 MEN-2A	-	1 MEN-1
Tanı gecikme süresi (ay)	Değişken	4,9	-	24	41	29,7
Postoperatif komplikasyon (%)						
Geçici hipokalsemi	39		3	56	83	?
Kalıcı hipokalsemi	?		-	4	-	-
Vokal kord disfonksiyonu	?		-	-	-	?

yanıt vermemesi nedeni ile pamidronat tedavisi kullanılmıştır. Bu tedavi ile normokalsemik olan olguya adenoma çıkarma cerrahisi uygulanmış ancak intraoperatif PTH bakılamamıştır. Operasyon sonrası dönemde geçici hipokalsemisi olan olguda cerrahi ile ilişkili başka bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Sonuç

(a) Çocukluk çağında PHP en sık paratiroid adenomuna ikincil olarak gelişir ve erişkinlerin aksine bu çocukların çoğu tanı anında semptomatiktir. (b) Bu çocuklarda tanıdaki gecikme nedeni ile hedef organ hasarı sıktır ve ağır morbiditeye neden olur. (c) PHP tanısından kuşkulandığında serum Ca ve PTH ölçümü yol göstericidir. (d) PHP tanısının netleştirilmesi, hastalıkla ilişkili komplikasyonların araştırılması ve cerrahiye hazırlık sürecinde ilave laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. (e) PHP tedavisinde tercih edilecek tedavi yöntemi paratiroidektomidir. Paratiroidektomiye bağlı komplikasyonlar çocukluk çağında nadir olup bu

tedavi ile serum kalsiyumu hastaların çok büyük bir kısmında normale gelir.

Kaynaklar

1. Kollars J1, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974-80.
2. 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;134:651-5.
3. Damiani D, Aguiar CH, Bueno VS, Damiani D, Aguiar CH, Bueno VS, et al. Primary hyperparathyroidism in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:83-6.
4. Makhdoomi KR, Chalmers J, Campbell IW, Browning GG. Delayed diagnosis of juvenile primary hyperparathyroidism. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:351-3.
5. Huang CB, Huang SC, Chou FF, Chen WJ. Primary hyperparathyroidism in children: report of a case and a brief review of the literature. *J Formos Med Assoc* 1993;92:1095-8.
6. Mallet E. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008;69:180-8.
7. Li CC, Yang C, Wang S, Zhang J, Kong XR, Ouyang J. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:229-33.

8. Loh KC, Duh QY, Shoback D, Gee L, Siperstein A, Clark OH. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:435-43.
9. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res* 2002;17:44-50.
10. Libansky P, Astl J, Adamek S, Nanka O, Pafko P, Spackova J, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: report of 10 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1177-82.
11. Rapaport D, Ziv Y, Rubin M, Huminer D, Dintsman M. Primary hyperparathyroidism in children. *J Pediatr Surg* 1986;21:395-7.
12. Bhadada SK, Bhansali A, Dutta P, Behera A, Chanukya GV, Mittal BR. Characteristics of primary hyperparathyroidism in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:1147-53.
13. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010;65:278-87.
14. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, Boccagni P, Angelini F, Bui F, et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000;143:755-60.
15. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;136:872-80.
16. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, et al. Parathyroid glands: combination of (^{99m}Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000;214:393-402.
17. Bergson EJ, Szynter LA, Dubner S, Palestro CJ, Heller KS. Sestamibi scans and intraoperative parathyroid hormone measurement in the treatment of primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:87-91.
18. Mandell DL, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, Diamond EJ, Urken ML. The influence of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:821-7.