

ÇOCUKLARDA PARATİROİD HASTALIKLARI

- Şenay SAVAŞ ERDEVE¹
- Zehra AYCAN²

Giriş

Paratiroid hastalıkları çocuklarda nadir görülmele birlikte morbidite ve mortalitesi bakımından önemli sonuçlar doğurabilmektedir. Hiperparatiroidizmin nedenleri çocukluk yaş grubunda farklı olabilirse de en sık neden paratiroid adenomlarıdır. Paratiroid adenomları genellikle asemptomatik olup, rastlantısal ölçülen serum kalsiyum düzeyleri ile tanı konulmaktadır. Yenidoğan döneminde görülen ciddi hiperparatiroidizm kalsiyum algılayıcı reseptör mutasyonlarına bağlı olarak gelişir ve yeni geliştirilen ilaçlarla veya cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Hipoparatiroidizm genetik mutasyonlara bağlı hastalıklar sonucu gelişebildiği gibi sıklıkla boyun cerrahisinden sonra ortaya çıkmaktadır. Bu olguların tedavisinde kalsiyum ve vitamin D analogları kullanılmaktadır. Rekombinan parathormon (PTH) çocuklarda henüz rutin kullanıma girmemiştir ve deneyimler vaka bildirimleri ile sınırlıdır.

Çocuklarda Primer Hiperparatiroidizm

İnsidans ve Prevalans

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) tüm yaş grubundan hastaları etkiler. Erişkinlerde sık görülür ve bu yaş grubunda epidemiyolojisi, klinik seyri, görüntüleme tetkiklerinin doğruluğu ve cerrahi tedavinin sonuçları iyi bilinir. Çocuklarda ise PHPT çok nadirdir, prevalansı 2-5/100.000'dir, erişkinlerden 100 kat az sıklıktadır. İnsidansı ise çocuklarda 30/100.000'dür (1,2). En büyük serili pediatrik çalışmalarda bile en fazla 52 çocuk tanımlanmış, bunlar da 2-3 dekadlık bir süreçte opere edilmiştir ve çok büyük dördüncü basamak merkezlerde bile çocuklarda yapılan paratiroidektomilerin erişkinlerde yapılan paratiroidektomilerin yalnızca %0,7-3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (3-5).

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, senaysavas@yahoo.com

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinolojisi BD., zehraaycan67@hotmail.com

lerini kabul edilebilir düzeylere stabilize ettiği ve vitamin D analog tedavisine ihtiyacı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (84). Fakat rhPTH'ya yanıtta idrar kalsiyum atılımında tutarsız sonuçlar rapor edilmiş, çoğu çalışmada önemli bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (84). Bu çalışmalar hipoparatiroidinin farklı nedenlerine sahip hastaları içermektedir, içlerinde bir kısmı CaSR aktive edici mutasyona sahip hastaları da içermektedir. Günde iki kez rhPTH verilmesi plazma kalsiyum düzeylerini günde bir kez verileden daha iyi kontrol etmiştir (85). Üç hasta (bu hastalardan ikisi geneleneksel tedaviye dirençlidir) rhPTH (1-34)'nın uzun dönem devamlı subkutan verilmesi ile başarıyla tedavi edilmiştir (86).

Theman ve ark. ve Diaz-Soto ve ark. rhPTH ile bir hastayı 13.5 yıl, diğer bir hastayı 5 yıl komplikasyon olmaksızın tedavi etmişlerdir (hastalardan biri CaSR aktive edici mutasyona bağlı kalıtsal hipoparatiroidili 6 yaşındaki kız hasta; diğer hasta refrakter hipoparatiroidili 53 yaşında bir kadın). rhPTH replasman tedavisi kemik turnoverında belirgin artışa ve aşırı mineralize kemik durumuna karşı koyan BMD'de azalmaya neden olur. Uzun dönem tedavide bu durum çok daha fizyolojik kemik metabolizmasına yol açabilir (81).

Hipoparatiroidide rhPTH (1-84) kullanım mantığı (rhPTH (1-34) karşıt olarak) bu hastalıkta gerçekte kayıp olan doğal hormonu yerine koymaktır. rhPTH (1-84)'ün etkin yarı ömrü rhPTH (1-34)'den daha uzundur, günde bir doz verilmesi etkindir. Erişkinlerde uzun dönemde etkin ve güvenilir olan uzun etki süreli rhPTH (1-84) mole-

külünün çocuklarda benzer etkili olup olmayacağı henüz netlik kazanmamıştır (87).

Sonuç olarak, hipoparatiroidi tedavisi zordur ve tüm hastalar için güvenli olduğu gösterilmiş bir tedavi yoktur. Hipoparatiroidinin optimal yönetimi hipokalsemiyi, hiperkalsiüriyi ve renal fonksiyonda bozulma riskini minimize etmeyi içermelidir. Akut hipokalsemide tedavi genellikle kolayken, kronik hipokalsemi çok zor bir tedavi problemi olarak kalır. Yaygın kabul edilen konsensuslar; 1) Hipoparatiroidi için en iyi replasman tedavisi aktif vitamin D analogları ile birlikte kalsiyum tuzlarıdır. Fakat, en iyi vitamin D analogu tavsiyesi hakkında fikir birliği yoktur. Aktif vitamin D analogları elde edilemiyorsa, kalsiferol (tercihen D₃) tavsiye edilir. Aktif vitamin D analogları ile tedavi edilen hastalara günlük 400-800 IU vitamin D takviyesi tavsiye edilir. Bu tavsiyenin mantığı vitamin D eksikliğinin kemik dışı etkileri kadar kemik üzerinde de olumsuz etkilerle ilişkili olmasıdır. Kalsiyum ve vitamin D analoglarıyla tedavi edilen hipoparatiroidili hastalarda hiperkalsiüri riski artar; hiperkalsiüri nefrokalsinosis, nefrolitiazis ve renal fonksiyonda bozulma için bir risk faktörüdür. Tiazid diüretikler (distal renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırmak) bazen adjuvan tedavi olarak kullanılır. Renal USG yoluyla renal kalsifikasyon monitörizasyonu ve çok daha formal olarak kreatinin klirens ölçümü yapılabilir. Renal riskleri azaltmak için vitamin D analogları ve kalsiyum dozları serum kalsiyumunu tolere edilebilen en alt düzeyde tutacak şekilde azaltılmalıdır (80).

Kaynaklar

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-158.
2. Kruse K. (1995). Disorders of calcium and bone metabolism: in Charles Brook (ed): *Clinical Pediatric Endocrinology* (pp.735-778). London: Blackwell Science.
3. Mallet E. Working Group on Calcium Metabolism: Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008;69:180-188.
4. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch Surg* 1999;134:651-655.
5. Loh KC, Duh QY, Shoback D, et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:435-443.
6. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: New Trends. *Horm Res Paediatr* 2015;83:365-375.
7. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:508-515.
8. Meier DE, Snyder WH, III, Dickson BA, et al. Parathyroid carcinoma in a child. *J Pediatr Surg* 1999;34:606-608.
9. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch*

- Pathol Lab Med 2008;132:1251-1262.
10. Kandil E, Alabbas HH, Lum YW, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with double adenoma. *South Med J* 2010;103:236-238.
 11. Kollars J, Zarroug AE, Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974-980.
 12. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalcemic hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:713-720.
 13. Patel CN, Scarsbrook AF. Multimodality imaging in hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 2009;85:597-605.
 14. Ruda JM, Hollenbeck CS, Stack-BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-372.
 15. George J, Acharya SV, Bandgar TR, et al. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2010;77:175-178.
 16. Libansky P, Astl J, Adamek S, Nanka O, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: report of 10 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1177-1182.
 17. Alagaratnam S, Brain C, Spoudas HA, et al. Surgical treatment of children with hyperparathyroidism: single centre experience. *J Pediatr Surg* 2014;49:1539-1543.
 18. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, et al. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010;65:278-287.
 19. Waller S, Kurzwinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr* 2004;163:589-594.
 20. Sagsak E, Savas Erdeve S, Keskin M, et al. The use of pamidronate for acute vitamin D intoxication, clinical experience with three cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(5-6):709-712.
 21. Savas Erdeve S, Sagsak E, Keskin M, et al. Treatment experience and long-term follow-up data in two severe neonatal hyperparathyroidism cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1103-1110.
 22. Kurnaz E, Savas Erdeve S. Kalsiyum metabolizma bozuklukları. *Akelma Z, Pediatri* 2021 (614-620). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
 23. Stalberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg* 2009;33:2234-2243.
 24. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract* 2011;17:7-15.
 25. Landry CS, Waguespack SG, Perrier ND. Surgical management of nonmultiple endocrine neoplasia endocrinopathies: state-of-the-art review. *Surg Clin North Am* 2009;89:1069-1089.
 26. Augustine MM, Bravo PE, Zeiger MA. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;17(suppl 1):75-82.
 27. Lobe TE, Wright SK. The transaxillary, totally endoscopic approach for head and neck endocrine surgery in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21:97-100.
 28. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996;83:875.
 29. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998;8:189-194.
 30. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol* 1998;22:538-544.
 31. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988;104:1121-1127.
 32. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1424-1442.
 33. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2284-2299.
 34. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2016;57(3):R127-R142.
 35. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:41-50.
 36. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17080.
 37. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ* 2013;346:f2213.
 38. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):1-15.
 39. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):797-808.
 40. Nair KS, Holdaway IM, Evans MC, et al. Influence of magnesium on the secretion and action of parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 1979;2(3):267-270.
 41. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2284-2299.
 42. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17080.
 43. Kazzaure HS, Sosa JA. Surgical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):783-796.
 44. Halperin I, Nubiola A, Vendrell J, et al. Late-onset hypocalcaemia appearing years after thyroid surgery. *J Endocrinol Invest* 1989;12(6):419-420.
 45. Cho JN, Park WS, Min SY. Predi-

- ctors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg* 2016;34:47-52.
46. Kim JH, Shin YL, Yang S, et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(6):790-796.
 47. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001;3(1):19-22.
 48. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight* 2016;1:e88782.
 49. Pearce SH, 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(15):1115-1122.
 50. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein α subunit 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013;368(26):2476-2486.
 51. Ali A, Christie PT, Grigorieva IV, et al. Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor. *Hum Mol Genet* 2007;16(3):265-275.
 52. El-Hattab AW, Adenisa AM, Jones J, et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116(1-2):4-12.
 53. Abraham MB, Li D, Tang D, et al. Short stature and hypoparathyroidism in a child with Kenny-Caffey syndrome type 2 due to a novel mutation in FAM111A gene. *Int J Pediatr Endocrinol* 2017;2017:1.
 54. Bowl MR, Mirczuk SM, Grigorieva IV, et al. Identification and characterization of novel parathyroid-specific transcription factor Glial Cells Missing Homolog B (GCMB) mutations in eight families with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Hum Mol Genet* 2010;19(10):2028-2038.
 55. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 2005;115(10):2822-2831.
 56. Ertl Da, Sary S, Streubel B, et al. A novel homozygous mutation in the parathyroid hormone gene (PTH) in a girl with isolated hypoparathyroidism. *Bone* 2012;51(3):629-632.
 57. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro* 2015;7(2).
 58. Hoffman E. The Chvostek sign; a clinical study. *Am J Surg* 1958;96(1):33-37.
 59. Fonseca OA, Calverley JR. Neurological manifestations of hypoparathyroidism. *Arch Intern Med* 1967;120(2):202-206.
 60. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4507-4514.
 61. Goswami R, Millo T, Mishra S, et al. Expression of osteogenic molecules in the caudate nucleus and gray matter and their potential relevance for basal ganglia calcification in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):1741-1748.
 62. Abe S, Tojo K, Ichida K, et al. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Intern Med* 1996;35(2):129-134.
 63. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014;29(11):2504-2510.
 64. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013;168(6):895-903.
 65. Peacock M. Hypoparathyroidism and the kidney. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):839-853.
 66. Rubin MR. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):825-837.
 67. Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling Dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2011;26(11):2727-2736.
 68. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, et al. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1617-1621.
 69. Chen Q, Kaji H, Iu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4655-4658.
 70. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, et al. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(1):251-258.
 71. Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev* 2014;19(2):199-205.
 72. Saha S, Gantyal SP, Aggarwal S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Res* 2017;35(4):405-411.
 73. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, et al. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(1):251-258.
 74. Root AW, Diamond FB. (2014). Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents hypocalcemia in children and adolescents. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*, fourth edition, (pp.734-755). Elsevier-Saunders, Philadelphia.
 75. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403.
 76. Bailie GR, Johnson CA. Comparative review of the pharmacokinetics of vitamin D analogues. *Semin*

- Dial 2002;15:352-357.
77. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582S-586S.
 78. Holick FH. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.
 79. Kanis JA, Russell RGG. Rate of reversal of hypercalcaemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1 α -hydroxylated derivatives. *Br Med J* 1977;1:78-81.
 80. Di Maio S, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Current treatment of hypoparathyroidism: theory versus reality waiting guidelines for children and adolescents. *Acta Biomed* 2018;89:122-131.
 81. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:47-55.
 82. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4214-4220.
 83. Vahle JL, Sato M, Long GC, et al. Skeletal changes in rats given Daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312-321.
 84. Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L. PTH treatment in hypoparathyroidism. *Curr Drug Saf* 2011;6:89-99.
 85. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:391-399.
 86. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, et al. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3308-3312.
 87. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH (1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *J Bone Miner Res* 2013;28:2232-2243.