

Hiperparatiroidili Anne Bebeğinde Görülen Geçici Hipoparatiroidi¹¹

TRANSIENT HYPOPARATHYROIDISM DUE TO
MATERNAL HYPERPARATHYROIDISM

Alev OĞUZ KUTLU*, Tahsin TEZİÇ**, Nihal DEMİREL**, Pelin ZORLU**, Zafer ASLAN***

* Dr., Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi,

** Prof.Dr., Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi,

*** Doç.Dr., Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi, ANKARA

Özet

Maternal hiperparatiroidizme bağlı olarak görülen geçici hipoparatiroidizm ilk kez 1938 yılında Friderichsen tarafından tanımlanmıştır. Günümüze kadar 60'tan fazla olgu bildirilmiştir.

Hipokalsemik konvülsiyonları nedeniyle hastanemize başvuran iki aylık erkek hastanın serum kalsiyumu düşük, serum fosfatı yüksek ve parathormon (PTH) düzeyi normaldi. Hastanın bir kardeşi 1.5 aylıkken durdurulamayan konvülsiyon nedeniyle ölmüş, diğer iki kardeşi de 4 aylıkken konvülsiyon geçirme nedeniyle hastaneye başvurmuştu. Annenin arada olan hafif kemik ağrıları dışında hiç bir semptomu yoktu. Ancak serum kalsiyumu yüksek, serum fosfatı düşük, PTH düzeyleri yüksek bulundu. Uzun kemiklerin radyolojik görünümü de aynı şekilde hiperparatiroidizmi destekliyordu.

Anahtar Kelimeler: Maternal hiperparatiroidizm,
Geçici hipoparatiroidizm

T Klin Pediatri 1999, 8:151-154

Hiperparatiroidili anne bebeklerinde görülen geçici hipoparatiroidi ilk defa 1938 yılında Friderichsen tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacı, daha önce yakınıması olmayan 5 aylık bir hastada anne sütünden inek sütüne geçiş sırasında hipokalsemik konvülsiyonlar saptamıştır. Hastanın annesi incelendiğinde, renal kalsifikasyonlar ve os-

Geliş Tarihi: 20.05.1997

Yazışma Adresi: Dr.Alev OĞUZ KUTLU
Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Merkezi
Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği
Telsizler, ANKARA

I

Bu yazı 1996 yılı Ekim ayında Gaziantep'te yapılan Milli Pediatri Kongresi 'nde poster olarak sunulmuştur.

T Klin .1 Pediatr 1999, 8

Summary

Transient hypoparathyroidism due to maternal hyperparathyroidism was first described by Friderichsen in 1938. Since than more than 60 cases were reported.

A two months old male infant with hypocalcemic convulsions was admitted to our hospital. Very low total serum calcium, increased serum phosphate and normal parathyroid hormone (PTH) concentrations were found on admission. He had one sibling who died when 1.5 months old due to persistent convulsions and two other siblings who were admitted to hospital with convulsions when 4 months old. His mother was fully asymptomatic except for mild bone pain. She had increased total serum calcium, low serum phosphate and increased serum PTH concentrations. Rontgenographic appearances of long bones were consistent with hyperparathyroidism.

Key Words: Maternal hyperparathyroidism,
Transient hypoparathyroidism

T Klin J Pediatr 1999, 8:151 -154

teitis fibroza sistika saptanmıştır. Hastanın annesinde paratiroid adenomu saptanmış ve cerrahi olarak çıkarılmıştır. Friderichsen uzamış şiddetli neonatal hipokalsemilerde annenin de araştırılması gerektiği vurgulayan ilk araştırmacı olmuştur. 1952 yılında Talbot, 1954 yılında Walton ve arkadaşları (1) hiperparatiroidili anne bebeği olan ve hipokalsemi ile seyreden 4 hasta daha tanımlamışlardır. Son 35 yılda 30 kadar yeni olgu rapor edilmiştir (2).

Bu makalede Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Süt Çocuğu Servisi'ne hipokalsemik konvülsiyon nedeniyle başvuran ve hipokalsemi nedenleri araştırılırken annede hiperparatiroidi saptanan 2 aylık bir olguyu sunmak istedik.

Olgu Sunumu

2 aylık erkek hasta, son bir haftadır havale geçirme yakınmasıyla hastanemize başvurdu. Öyküden hastanın bu nedenle başka bir sağlık merkezine başvurduğu ve orada bir hafta kalsiyum laktat tedavisi aldığı ancak yakınmalarının geçmemesi üzerine hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Prenatal ve natal öyküsü normal olan hastanın bir kardeşinde 40 günlükken nedeni bilinmeyen ölüm öyküsü, bir kardeşinde 40 günlükken havale geçirme nedeniyle hastanede tedavi edilme öyküsü ve bir kardeşinde de 6 aylıkken havale geçirme ve ilaç kullanma öyküsü bulunmaktaydı. Hastanın öyküsünden daha önce vitamin kullanmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Anne ve baba sağ ve sağlıklıydı. Ailede önemli bir hastalık tanımlanmıyordu.

Fizik İnceleme: ağırlık: 5400 gr, boy: 60 cm, baş çevresi: 40 cm, KTA: 140/dk, DSS: 30/dk, ateş: 37.2°C idi. Ön fontanel 4x3 cm, arka fontanel kapalı. Orofarenks, burun, kulaklar haricen doğaldı. Lenfadenopati saptanmadı. Tiroid bezi ele gelmiyordu. Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, dinlemekle akciğer sesleri doğaldı, göğüs deformitesi saptanmadı. Kardiyovasküler sistem: Tüm odaklarda 1/6° üfürüm saptandı. Abdomen: Organomegali, kitle ele gelmedi. Bağırsak sesleri alımıyordu. Genitoüriner Sistem: haricen erkek görünümde olup, anomali saptanmadı. Ekstremiteler: haricen normal görünümde olup, deformite abduksiyon kısıtlılığı saptanmadı.

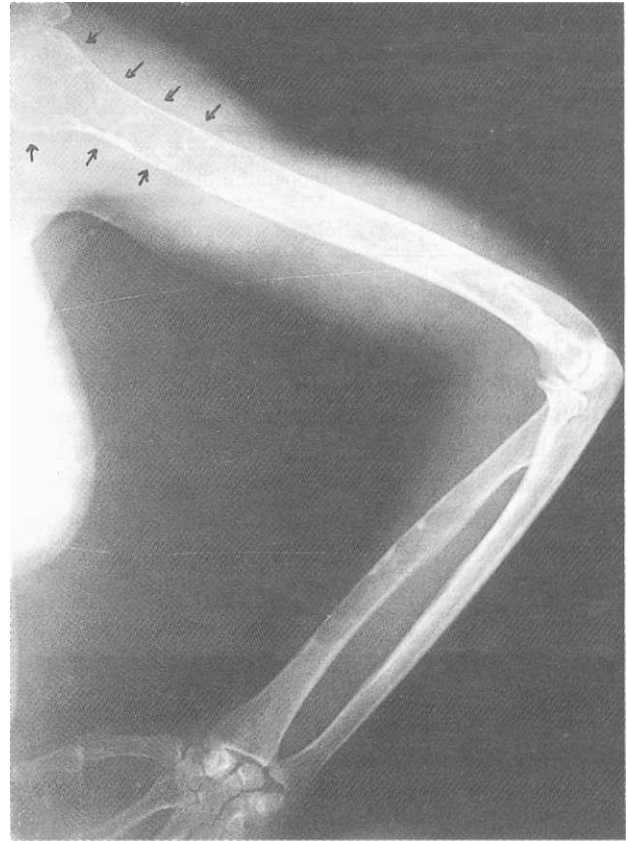
Hastanın laboratuvar bulguları aşağıda sunulmuştur:

Hb: 9.9 gr/dl, beyaz küre 12.600/mm³, kırmızı küre: 3.180.000/mm³, MCV: 90.5 fL, trombosit: 562.000/mm³ idi. Periferik yaymada eritrositler normokrom ve normositerdi.

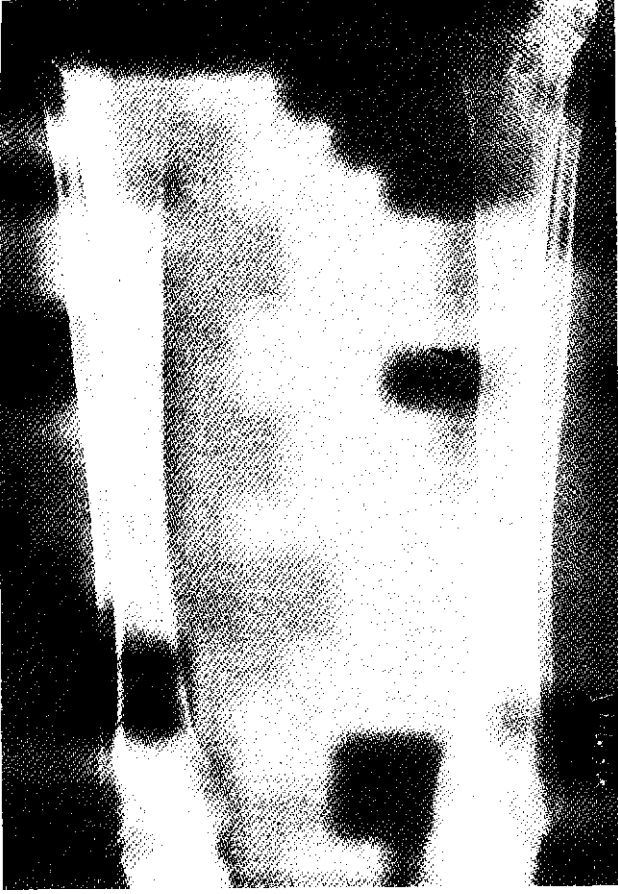
Tam idrar tetkikinde; dansite: 1010, pH: 7, şeker, protein, aseton ve bilirubin yoktu. Urobilinojen ve mikroskopi normal bulundu. Kan biyokimyasında BUN: 14 mg/dl; Kreatinin: 0.4 mg/dl; Na: 139 mEq/l; K: 5.2 mEq/l; Total Ca: 6.3 mg/dl, P:9.5 mg/dl; kan şekeri: 84 mg/dl, Mg: 1.7 mg/dl, total protein: 7.7 mg/dl; albumin: 4.8 mg/dl; ALP: 394 IU/l; SGOT: 46 U/l; SGPT 30 U/l; Mg: 1.9 mg/dl; total bilirubin: 1.04 mg/dl olarak bulundu. Boğaz, gayta, idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın PA akciğer ve uzun kemik grafileri

normaldi. Akciğer filminde timus gölgesi bulunuyordu.

Klinik İzlem ve Tedavi: Öykü, laboratuvar ve fizik inceleme sonuçlarıyla hastada hipoparatiroidizm düşünüldü. Kalsiyum glukonat (1 cc/kg) ile tedaviye başlandı. Daha önceden hiç D vitamini kullanmamış olan hastaya 600.000 ünite D vitamini verildi. Yatışından 48 saat sonra nöbetleri duran hastanın öyküsünde kardeş ölümü ve kardeşlerinde nöbet geçirme öyküsü bulunduğundan anne çağrılarak incelendi. Annede kanda total kalsiyum 11.93 mg/dl, fosfor 1.8 mg/dl, ALP 450 IU/l, Mg 1.9 mg/dl ve parafhormon-C terminali (PTH) 70 pmol/l (22-66) olarak bulundu. Annenin tüm ekstremitelere grafileri çekildi. Grafilerde; sol kolda humerus proksimalinde daha belirgin olmak üzere radyolüens artımı ve ekspansiyon, trabeküler yapıda silinme vardı (Şekil 1). Aynı bulgular sağ tibia orta kısmında daha az olmak üzere kostalarda ve sol tibia orta kısmında da vardı (Şekil 2). Sol humerus başında Brown tümörünü düşündüren kistik değişiklikler izlendi. Kemiklerde yer yer os-



Şekil 1.



Şekil 2.

teolitik alanlar vardı. Bütün bu bulgular hiperparatiroidi ile uyumlu bulundu. Yapılan abdominal ultrasonografide; sağ böbrek orta polde 3 mm boyutlarında hiperekojen akustik gölge veren taş ile uyumlu görünüm saptandı. Hasta hiperparatiroidi tanısıyla Dahiliye Bölümü'ne sevk edildi.

Nöbetleri gözlenmeyen ve yatışının altıncı gününde kanda total kalsiyum değeri 8.5 mg/dl ve fosfor 8.8 mg/dl olarak bulunan hastanın PTH-C terminali sonucu 38 pmol/l olarak geldi.

Annedeki hiperkalsemiye bağlı olarak gelişmiş geçici hipoparatiroidi tanısı ile izlenen hasta yatışının 11. gününde kontrole çağrılarak taburcu edildi. Hastanın iki ay sonraki kontrolünde total kalsiyum: 9.2 mg/dl, fosfor: 8.1 mg/dl, ALP: 413 IU/l olarak bulundu.

Tartışma

Yaşamın ilk üç gününde görülen ve genellikle prematürelilik, komplike doğum (hipoksi, asfiksi vs) gibi nedenlerle ortaya çıkan erken hipokalseminin

yanısıra, geç hipokalsemi 3. günden sonra ortaya çıkar ve esas olarak inek sütü ya da yüksek fosfat içeriği olan formülalarla beslenme sonucunda görülür. Yaşamın 3. haftasından sonra ortaya çıkan hipokalsemide ise bu durumun altında yatan başka nedenler araştırılmalıdır (2). Maternal hiperparatiroidizme bağlı konvülziyonlar genellikle bu döneme kadar açığa çıkarlar. Ancak literatürde ilk konvülziyonu bir yaşında gözlenen olgular da bulunmaktadır (2).

Primer hiperparatiroidi sıklıkla 35-65 yaşlar arasında görülür ve kadınlarda erkeklerden 3 kat daha siktir. Hastalığın yıllık insidansı tam olarak bilinmemekle beraber yaklaşık 28/100.000 kadardır (2).

Cushard ve arkadaşları 1972 yılında (2) Bovillon ve De moor da 1973 yılında (2) yaptıkları çalışmalarda hamilelik sırasında fizyolojik hiperparatiroidi olduğunu savunmuşlardır. Pitkin ve arkadaşları (2) hamilelik boyunca paratiroid hormon konsantrasyonlarının arttığını göstermişlerdir. Bu durum özellikle hamileliğin son dönemlerinde fetusun artmış kalsiyum gereksiniminden ya da serum iyonize kalsiyum düzeylerinin düşmesinden ya da her ikisinin birden sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hiperparatiroidizmi olan bir annede, hamileliğin kalsiyum metabolizması açısından ek bir risk olduğu söylenebilir (3). Hiperparatiroidi direkt olarak paratiroid bezine ait patolojilerden kaynaklanabileceği gibi (paratiroid adenomu vs.), paratiroid bezinin hücre reseptör düzeyinde kalsiyum alım bozukluğunun rol oynayabileceği nedenlerle de olabilir (Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi). Neden her ne olursa olsun fetus etkilenebilir ve hipoparatiroidi gelişir. Son durumda annenin PTH salımını normal olduğu halde hiperkalsemi vardır (4).

Hiperparatiroidizmi olan hastaların bir kısmı tamamen asemptomatikken, bazılarında hafif ya da nonspesifik semptomlar bulunur. Asemptomatik hiperkalsemili annelerin bir kısmına tanı bebekte saptanan hipokalsemi nedeni araştırılırken konmaktadır. Daha önceki gebeliklerinde ölü doğum, neonatal dönemde ölüm, düşük ya da neonatal tetani öyküsü olan anneler hiperparatiroidi açısından mutlaka incelenmelidir. Wagner ve arkadaşları (5) hiperparatiroidili annelerden doğan bebeklerde perinatal ölüm hızını %25 ve neonatal tetani görülme sıklığını da %50 olarak saptamışlardır.

Generalize nöbetle başvuran hastamızda hipokalsemik konvülsiyon nedenleri araştırılırken, kardeş ölüm öyküsünün ve iki kardeşinde de konvülsiyon bulunması nedeniyle annesi de incelendi. Annede kan kalsiyumu yüksek, fosforu düşük ve PTH düzeyi artmış olarak bulundu.

Hastanın annesinin radyolojik bulguları biyokimyasal bulgularını destekledi ve hiperparatiroidi ile uyumlu bulundu. Nadir olan kemik ağrıları dışında yakınması olmayan ve bu yakınlamayla daha önce herhangi bir sağlık kurumuna başvurmamış anneye ilk tanı bebeğindeki hipokalsemi saptandıktan sonra konmuş oldu.

Hastamızda kan kalsiyumu düşük, fosfor yüksekti. Alkalen fosfatı düşük olarak bulunan hastanın PTH düzeyi normal olarak bulundu. Ancak bu bulgu hipoparatiroidiyi ekarte ettirmedi. Çünkü PTH değeri kan kalsiyum düşüklüğü ile orantılı değildi ve kalsiyumu normale getirecek kadar artmamıştı. Bu da PTH'un intrauterin dönemde baskılandığını düşündürmekteydi.

Kronik maternal hiperkalsemi ve buna bağlı fetal hiperkalsemi fetal paratiroid bezleri baskılar. Günümüzde bu baskının eskiden olduğu gibi PTH'un transplasental geçişine bağlı olarak değil, plasental kalsiyum transportuna bağlı olduğu düşünülmektedir (5). Sonuçta düşük fetal PTH ve düşük 1,25 dihidroksi vitamin D nedeniyle fetüs kalsiyumu kemikten mobilize edemez. Paratiroid bezin baskılanması doğumdan sonra da sürer ve olguların pek çoğunda neonatal tetani ya/ya da hiperparatiroidizme ait bulgu verir. Anneden gelen kalsiyum desteği kesilen bebek, kalsiyumu hiperparatiroidizm nedeniyle mobilize edemez. Böylece akut hipokalsemi ve sonuçta da tetani gelişir.

Hastamız ilk defa iki aylıkken hipokalsemik konvülsiyon geçirmişti ve daha önce geçirilmiş konvülsiyon öyküsü yoktu. Wagner ve arkadaşlarının (5) 1960 yılında bildirdikleri 11 hiperparatiroidili anne bebeğinde semptomlar (tetani) yaşamın ilk ayında gelişmiştir. Ancak bu bebeklerin hepsi formula ile beslenmişlerdir. Benzer şekilde hastamızın doğduğundan beri anne sütü ile beslendiği, son 15 gündür ise diyete inek sütü eklendiği öğrenildi. Hastanın 40 günlük ve 6

aylıkken konvülsiyon geçiren iki kardeşinin de beslenme öyküleri benzerlik taşımaktaydı. Hastanın ve kardeşlerinin ilk konvülsiyonlarının diyete yüksek fosfor içerikli inek sütünün eklenmesiyle ortaya çıktığı görülmektedir. Anne sütünde kalsiyum/fosfor oranı inek sütüne göre yüksek olduğu için anne sütüyle beslenen hiperparatiroidili olgularda tetani daha az gelişmektedir. Literatürde annede hiperparatiroidi olmasına karşın bir yaşına kadar inek sütü almamış ve hipokalsemiye ait bulguların izlenmediği bir olgu tanımlanmıştır (2).

Hastaneye yatışının ikinci gününde kalsiyum tedavisinden sonra nöbetleri gözlenmeyen hastanın, yatışının dördüncü gününde kanda total kalsiyum düzeyi 8.5 mg/dl, fosfor ise 8.8 mg/dl oldu. Hasta oral almaya başladıktan sonra düşük fosfor içerikli formula ile beslendi. Ancak kan kalsiyumu normale döndüğü halde fosfor yüksekti. Friderichsen 5 aylık olguda diyete kalsiyum eklenmesiyle konvülsiyonların durduğunu ancak biyokimyasal değerlerin iki ayda normale dönmediğini göstermiştir (5). Biz de hastamızın iki ay sonraki kontrolünde kan fosfor değerinin normalin üst sınırında olduğunu saptadık.

Sonuç

Yaşamın ilk bir haftasından sonra, daha sıklıkla üçüncü haftadan sonra ortaya çıkan, ailenin diğer çocuklarında ölü doğum, neonatal ya da ileri dönem konvülsiyon öyküsü olan infantların annelerinin hiperparatiroidi açısından incelenmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Walton RL. Neonatal tetany in two siblings: effect of maternal hyperparathyroidism. *Pediatrics* 1954; 13:227-33.
2. Shangold MM, Dor N, Welt SI, Fleischman AR, Crenshaw MC. Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Survey* 1982; 37:217-28.
3. Cusard W, Creditor M, Canterbury J, Reiss E. Physiologic hyperparathyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:767.
4. Berkley R, Neil R. Late presenting, Prolonged hypocalcemia in an infant of a woman with hypocalciuric hypercalcemia. *Clin Pediatr* 1990; 29:241.
5. Wagner G, Transbol IB, Melchior JC. Hyperparathyroidism and pregnancy. *Acta Endocrinol* 1964; 47:549-64.