

Neonatal Ağır Hiperparatiroidizm: Bir Olgu Sunumu*Severe Hyperparathyroidism in Newborn: A Case Report*

Esin Yalınbaş¹, Birgül Kirel², Baran Tokar³, Necla İpar⁴, Neslihan Tekin¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Pediatri Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZ

GİRİŞ: Neonatal ağır hiperparatiroidizm (NSHPT), kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) geninde meydana gelen homozigot- inaktive edici mutasyonların neden olduğu, nadir görülen bir hastalıktır. Bu bebeklerde doğumdan hemen sonra ağır hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, yaşamı tehdit edici kemik hastalığı, respiratuar distress sendromu ve gelişme geriliği gözlenir. Eğer neonatal dönemde acil olarak total paratiroidektomi yapılmaz ise ölümcül olabilir veya yaşayanlarda ağır nöro-gelişimsel sekel bırakır.

OLGU SUNUMU: Üç günlükken NSHPT tanısı konulan, klasik hiperkalsemi tedavisi ve pamidronat infüzyonlarına cevap vermediği için yaşamın üçüncü ayında subtotal paratiroidektomi yapılan NSHPT'li bir olgu sunulmuştur. Hastamızın serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri cerrahiden hemen sonra normal düzeylere indi. Ancak bir yaşında iken yapılan kontrolünde orta derecede hiperkalsemi ile beraber normal düzeyinin üst sınırında PTH düzeyleri saptandı. Bu yazıda NSHPT'li bir süt çocuğunun takip ve tedavisinde edindiğimiz tecrübe anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, paratiroidektomi, yenidoğan, pamidronat

Türkçe Kısa Başlık: yenidoğanda ağır hiperparatiroidizm

Severe Hyperparathroidism in Newborn: A Case Report

Esin Yalınbaş¹, Birgül Kirel², Baran Tokar³, Necla İpar⁴, Neslihan Tekin¹

¹Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Neonatology, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Endocrinology, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Pediatric Surgery, Eskişehir

⁴Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Pediatrics, Eskişehir

ABSTRACT

Introduction: Neonatal severe hiperparathroidism (NSHPT) due to homozygous inactivating mutations in the CaSR gene is a very rare disease. NSHPT manifests severe hypercalcemia, hyperparathyroidism and life-threatening bone disease, respiratory distress syndrome and failure to thrive shortly after birth. If total parathyroidectomy is not performed urgently during the neonatal period, it can be fatal or result in devastating neurodevelopmental complications in the survivors.

Case Report: An infant diagnosed with NSHPT at 3 days of age is presented here. Since, the hypercalcemia did not respond to the classical treatment of hypercalcemia and pamidronate infusions, subtotal parathyroidectomy was performed at three month of age. The serum calcium and parathyroid hormone (PTH) levels decreased to the normal levels immediately after the surgery. But, moderate hypercalcemia with upper limits of normal PTH levels were determined. at one year of age. Herein, we report our experience in treatment and follow-up of an infant with NSHPT.

Keywords: hypercalcaemia, hyperparathroidism, parathyroidectomy, neonate, pamidronate

İngilizce Kısa Başlık: A newborn with severe hyperparathroidism

Giriş

Kalsiyum algılayan reseptör (CaSR), plazma membranında yer alan G protein yapısında bir reseptördür. CaSR, hücre dışı kalsiyum düzeylerinde olan değişiklikleri algılar ve paratiroid hücrelerinde parathormon (PTH) salınımını uyararak veya inhibe ederek serum kalsiyum düzeyini ayarlar ve böylece normal kalsiyum homeostazını idame ettirir. Bu reseptörler, başlıca; paratiroid hücreler, böbrek tubül hücreleri, tiroid C hücreleri, kemik, gastrointestinal sistem, plasenta, pankreas ve beyin hücrelerinde gösterilmektedir (1-4). CaSR genlerinde oluşan aktive edici mutasyonlar sonucu hiperparatiroidizm, hipokalsemi ve hiperkalsiuri tablosu gelişmektedir.

Bu gende oluşan inaktive edici mutasyonlar ise; hiperparatiroidizm, hiperkalsemi ve relatif hipokalsiuri ile karakterize iki ayrı klinik form ortaya çıkarmaktadır. Ailesel hiperkalsemik hipokalsiuri (FHH), dominant geçişli heterozigot inaktive edici mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. FHH'lı hastalarda hafif hiperkalsemi ve normal veya hafif yükselmiş PTH düzeyleri ile hafif veya asemptomatik klinik seyir saptanmaktadır.

Tipik FHH'lı hastalara genellikle medikal tedavi ve paratiroidektomi gerekmemektedir. CaSR genindeki homozigot inaktive edici mutasyonlar sonucu ise daha nadir görülen, yaşamın ilk altı ayında ortaya çıkan yenidoğanın ağır hiperparatiroidizmi (NSHPT) gelişmektedir. NSHPT'lilerde doğumdan hemen sonra ağır hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, yaşamı tehdit edici kemik hastalığı, respiratuar distres sendromu (RDS) ve gelişme geriliği gözlenir. Eğer yenidoğan döneminde paratiroidektomi yapılmaz ise hastalık ölüme yol açabilir (1-6). Yaşayanlarda ağır nöro-gelişimsel sekeller bildirilmektedir (1,5,6).

Bu yazıda, üç günlük iken NSHPT tanısı konulan bir hastanın tedavisi ve izlemi ile ilgili tecrübemiz aktarılmak istenmiştir.

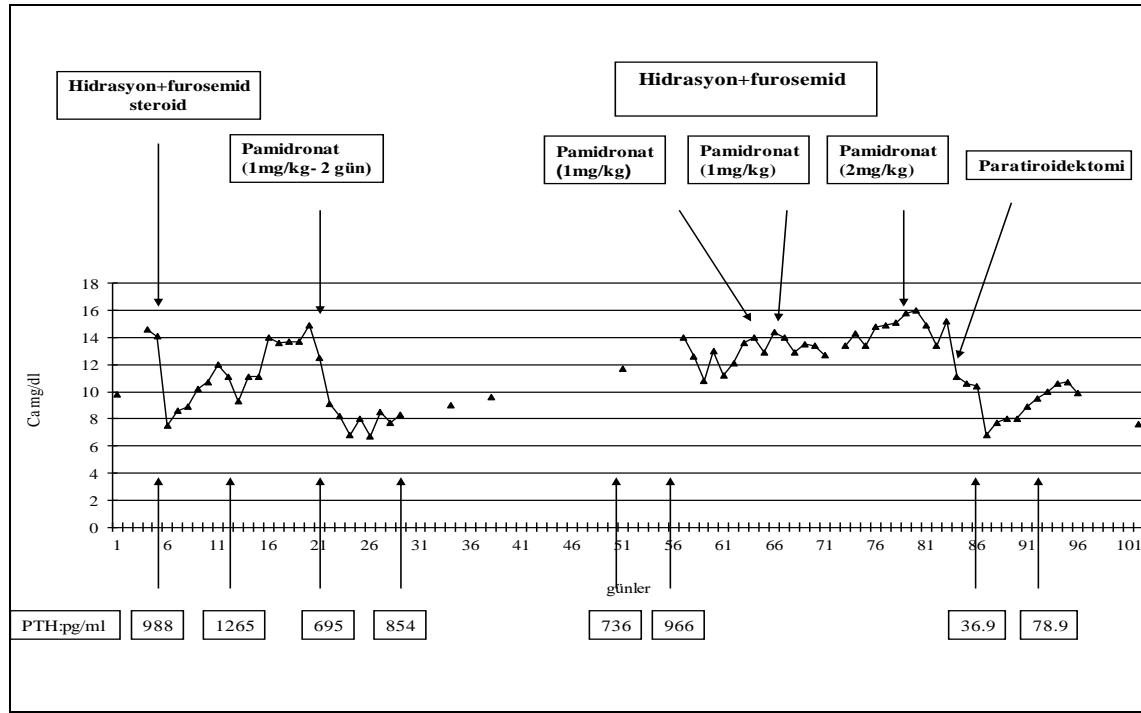
Olgu Sunumu

Yirmibeş yaşındaki eklamptik annenin 1. gebeliğinden preterm eylem nedeniyle C/S ile 33 haftalık, 1720 g, 7-8 APGAR ile doğurtulan erkek bebek kuvöze alındı. Muayenesinde dismorfik bulgular saptanmadı. Soygeçmişinde anne-baba akrabalığı yoktu. Baba 39 yaşında idi. Babanın 1. evliliğinden iki çocuğu vardı. Ailede benzer hastalık öyküsü olarak; sadece babaannede böbrek taşı öyküsü vardı. Oral beslenen ve semptomu olmayan hastada üç günlükken serum kalsiyumu (Ca): 14.6 mg/dl saptandı. Eş zamanlı PTH yüksek, magnezyum normal, fosfor düşük ve spot idrar kalsiyum/kreatinin düşük idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastanın ve Ailesinin Laboratuvar Bulguları

	Hasta (3.gün)	Anne	Baba	Erkek kardeş	Kız kardeş	Babaanne
Ca (mg/dl)	14.6	10.5	10.6	9.7	9.3	11.2/10
P (mg/dl)	4.09	3.24	3.75	5.11	4.41	4
ALP (IU/L)	495	204	157	348	342	
PTH (pg/ml)	988	35.4	28	63	85	44
İdrar Ca/Cre	0.02	0.04	0.11			0.08
25 OH Vit D (25-125 nmol/l)	30	35	51			

Tiroid fonksiyon testleri, renal USG ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Kemik grafilerinde hiperparatiroidizm bulgusu saptanmadı. Serum fizyolojik ile hidrasyon, steroid ve günde dört kez diüretik (furosemid) başlandı. Ca düzeyleri düştü. Ancak 19. gününde 14.9 mg/dl'ye yükselmesi ve düşmemesi nedeniyle iki gün intravenöz pamidronat infüzyonu (1 mg/kg/gün) verildi. Tedavi sonrası 2. günde Ca değeri 9.1 mg/dl ve PTH:854 pg/ml idi. 13 günlükken vitamin D düzeyi tayini için kan örneği gönderildi. Hasta (400 IU/gün) vitamin D başlanarak taburcu edildi. Bir ay sonra, 2.5 aylıkken (düzeltilmiş yaş: 1 ay) uykuya meyil, emmede isteksizlik, dehidratasyon nedeniyle başvurduğunda Ca: 14 mg/dl, PTH: 967 pg/ml, spot idrar Ca/kreatinin: 0.03 idi. Tekrar hidrasyon ve diüretik tedavisi başlandı. Hiperkalsemi düzelmeyince 66 ve 69. günlerde tekrar 1 mg/kg/gün pamidronat tedavisi verildi. Ancak Ca değerleri düşmedi ve 16 mg/dl'ye çıktı. Bu yüzden 81. günde 2 mg/kg/gün iv pamidronat verildi. Pamidronat infüzyonlarından sonra herhangi bir yan etki gözlenmedi. Beş gün sonra Ca: 11 mg/dl iken, 86.günde (düzeltilmiş yaş: 1.5 ay) paratiroidektomi yapıldı. Biyopsi sonucunda hiperplazik görünümde olmayan üç adet paratiroid dokusu bulundu. Cerrahi sonrası 2. gününde Ca: 7.6 mg/dl, PTH 79 pg/ml idi. Hasta 50 mg/kg/gün oral Ca-laktat ve vitamin D (400 IU/gün) başlanarak taburcu edildi. Taburcu edildiğinde Vücut ağırlığı (VA) : 3790 g, boy: 52 cm idi. Postoperatif 16. günde yapılan kontrolde kan Ca: 7.7 mg/dl, PTH: 124 pg/ml idi. Hastaya vitamin D verilmediği öğrenildi. Tekrar vitamin D 400 IU başlandı. Hasta taburcu olduktan sonra daha önce analiz için gönderilen vitamin D düzeyinin 30 nmol/L olduğu öğrenildi. Hastanın tanı anından itibaren Ca, PTH düzeyleri ve tedavisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Hasta daha sonra takiplere getirilmedi. Hasta bir yaşında iken başka bir şehirde ikamet eden aileye tekrar ulaşılarak, hastayı yaşadıkları şehirde bulunan bir hastaneye getirmeleri sağlandı. Bu hastanede yapılan muayenesinde VA: 7200 g, boy: 68cm, baş çevresi: 45 cm, desteksiz oturabiliyor, ön fontanel 1x1 cm, serum Ca: 15 mg/dl, PTH: 64 pg/ml (10-65) idi.



Şekil 1: Hastanın serum kalsiyum, PTH düzeyleri takibi ve tedavisi

Renal USG'de patoloji saptanmadı. Bu hastanede hastaya intravenöz hidrasyon ve diüretik tedavisi verildi. Ancak ailenin daha sonra yine hastayı kontrol ve takiplere götürmediği öğrenildi.

Tartışma

Neonatal ağır hiperparatiroidizmde orta-ağır hiperkalsemi, relatif hipokalsiuri ve normal düzeyin en az 10 katı kadar yükselmiş PTH düzeyleri ile karakterize hiperparatiroid kemik hastalığı ve poliuri, dehidratasyon, letarji, hipotoni, beslenme güçlüğü, irritabilite doğumdan hemen sonra gözlenir. Bu hastalarda kemiklerde demineralizasyon, multipl iskelet ve kosta kırıkları saptanmaktadır (1-4,7). Bazı olgularda kosta kırıkları ve demineralizasyon sonucu toraks instabilitesi ve ağır RDS gelişmektedir (1,4,5). Bu hastalıkta erken dönemde paratiroidektomi yapılması zorunludur. Aksi takdirde ölümcül olabilir. Yaşayanlarda iskelet ve göğüs deformiteleri ve nöro-kognitif sekel gelişmektedir (1,2,5,6).

Hiperkalsemi, hipokalsiuri ve hiperparatiroidizm saptanması nedeniyle hastamıza üç günlükken NSHPT tanısı konmuştur. Hastanın hiperkalsemisi düzelmeyince paratiroidektomi yapılmıştır. Ayrıca paratiroidektomiden sekiz ay sonra, hastamızda serum kalsiyum düzeyi 15 mg/dL saptanmıştır. Ancak hastalık takipte ağır seyretmesine rağmen, tanı anında hastamızda hiperparatiroidik kemik hastalığının klinik hiç bir bulgusu saptanmamıştır. Bu bulgu hastamızın intrauterin dönemde hiperparatiroidizmden etkilenmediğini düşündürmüştür. Bu durumun sebebi bilinmemektedir. Hiperkalseminin akut tedavisinde salin infüzyonu ile hidrasyon, loop diüretikleri (furosemid) ve steroid kullanılmaktadır. Kemik dokudaki antiresorbif özellikleri nedeniyle bifosfonat grubu ilaçlar; özellikle pamidronat

infüzyonu, akut hiperkalseminin tedavisinde, paratiroidektomi yapılana dek serum kalsiyum düzeyini düşürmek, hastanın durumunu stabilize etmek ve yaşamı korumak için kısa süreli olarak pek çok klinisyen tarafından kullanılmaktadır (3,5,8-10). Bu ilaçlar sadece hiperparatiroidik kemik hastalığının tedavisinde etkilidir. Oysa bu hastalarda böbrek CaSR'lerinde de defekt vardır. Serum kalsiyumu yüksek olmasına rağmen böbreklerde kalsiyum emilimi devam etmektedir (1-4). Hastamıza paratiroidektomi yapılana kadar dört kez pamidronat infüzyonu yapılmıştır. İlk pamidronat infüzyonundan sonra serum kalsiyum düzeyini düşürmek için gereken ilaç dozu artmıştır. Prematür bir bebek olan hastamızın yatışı sırasında pamidronat infüzyonlarına sekonder akut bir yan etki gözlenmemiştir.

Kalsimimetik ilaçlar, CaSR'lerin allosterik aktivatörleridir. Bu ilaçlar, CaSR'lerini serum kalsiyum düzeylerine duyarlı hale getirerek, serum kalsiyum ve PTH düzeylerini düşürürler. Klinik kullanımı onaylanan tek ilaç olan cinacalcet; bazı primer ve sekonder hiperparatiroidizm olgularında ve paratiroid karsinomu tedavisinde kullanılmaktadır (1,3,11-12). CaSR'lerin duyarlılığının bozulduğu FHH ve NSHPT hastalarında özellikle ağır hiperkalsemisi olanlarda yaşamı korumak için bu ilaçların kullanımı söz konusu edilmektedir. FHH'lı hastalarda normal gen tarafından kodlanan, sağlam CaSR'lerin aktive edildiği düşünülmektedir. NSHPT'li hastalarda ise hiç normal CaSR olmadığından bu hastalarda kullanımının yararlı olamayacağı da ileri sürülmektedir (1,11-14). Alon ve ark. (13), altı yaşında FHH'lı bir çocuğu 12 ay süre ile oral cinacalcet ile tedavi etmişlerdir. Serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin normal sınırlarda kalmasını sağlamışlardır. Ayrıca hiperkalseminin yol açtığı dens timpanoskleroz ve multipl kalsiyum depolanması nedeniyle iyileşmeyen, timpanoplasti yarasının iyileştiğini gözlemişlerdir. Bu hastada cinacalcet kullanımı ile hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Reh ve ark. (10), heterozigot de novo mutasyonu olan NSHPT'li bir yenidoğana yaşamın üçüncü haftasında test olarak oral cinacalcet verdiklerinde; kalsiyum ve PTH düzeylerinin düştüğünü gözledikleri için daha sonra oral cinacalcet tedavisine devam etmişlerdir. Halen on yedi aylık olduğu; serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve bu ilaç kullanımı ile ilgili hiçbir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Hastamızda da halen orta derecede hiperkalsemisi devam etmektedir. Bu nedenle; hastamızın cinacalcet kullanımı için değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Medikal tedavi ile kür sağlanamadığı için bu hastalara erken dönemde paratiroidektomi yapılmalıdır. Paratiroidektomi endikasyonları; ağır RDS, gelişme geriliği ve medikal tedaviye cevap vermeyen ağır hiperkalsemidir. Subtotal paratiroidektomiden sonra hiperkalsemi tekrarladığı için total paratiroidektomi yapılmalıdır (5,6,9). Total paratiroidektomi yapılan NSHPT'li beş hastaya yaşam boyu kalsiyum ve vitamin D desteğinden kaçınmak için aynı zamanda ototransplantasyon yapıldığı bildirilmiştir. Ancak bu olguların dördünde cerrahiden sonra kalsiyum ve vitamin D desteği gerekmiştir (15).

FHH'lı ve NSHPT'li hastalarda genetik ve fenotipik değişkenlik saptanmaktadır (1,4,16). FHH'lı hastalarda CaSR geninde 200'den fazla mutasyon gösterilmiştir. FHH'lı hastalar klinik olarak asemptomatiktir. Hiperkalsemi, hastaların çoğunda üçüncü dekatta rutin biyokimya analizlerinde saptanır. Bu hastalara medikal veya cerrahi tedavi gerekmemektedir. Yaşam süresi etkilenmez (3,17). Nefrolitiazis sıklığı artmamıştır. Tekrarlayan pankreatitis, kondrokalsinozis ve prematür vasküler kalsifikasyon sıklıkları hafifçe artmıştır (1,3). Ancak bazı FHH'lı süt çocuklarında alışılmadık bir şekilde ağır hiperkalsemi ve ağır klinik bulgular saptanmaktadır (1,4,5,6). Annesinde mutasyon saptanmayan, ancak parental geçişli veya de novo heterozigot inaktive edici mutasyona sahip, hasta bir fetüsün defektif CaSR'lerinde kalsiyum algılama eşliğinin yüksek olması nedeniyle; intrauterin normokalsemik ortamı, hipokalsemik olarak algıladığı ve sekonder hiperparatiroidizm geliştiği ileri sürülmektedir (4-7,16). Hastamızın annesinin kalsiyum ve PTH düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Doğumdan hemen sonra orta derecede hiperkalsemisi olmasına rağmen hastamızın kemiklerinde hiperparatiroidizmin herhangi bir bulgusu saptanmamıştır. Ayrıca anne ve bebekte vitamin D eksikliğinin olmasının sekonder hiperparatiroidizme yol açarak bebekte hiperparatiroidizm bulgularını ağırlaştırdığı ileri sürülmüştür (5,6).

Hastamızın yaşamın 13. gününde tayin edilen vitamin D düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Bebekte normal vitamin D düzeyi, indirekt olarak annesinin vitamin D düzeylerinin de normal olduğuna işaret etmektedir. Öte yandan CaSR geninde heterozigot inaktive edici mutasyona sahip bazı olgularda, mutasyon olan gen ve defektif reseptörün normal gen ve reseptör üzerine fonksiyonel olarak dominant-negatif etki yaptığı ve normal gen tarafından kodlanan CaSR reseptörün fonksiyonunu bozarak paratiroidektomi gerektiren NSHPT kliniği ortaya çıkardığı gösterilmiştir (1,7). Hastamızda genetik analiz yapılmadığı için bu konuda yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Hastaların çoğunda CaSR genindeki otozomal resesif geçişli homozigot inaktive edici mutasyonlar, NSHPT gelişiminden sorumludur. Ailelerinde akrabalık öyküsü vardır. Ebeveynlerinin her ikisinde de CaSR geninde aynı heterozigot inaktive edici mutasyon bulunur ve klinik olarak FHH tanısı alırlar (1,3-5,8,9). Bazı NSHPT olgularında ise CaSR geninde heterozigot kompozit mutasyonlar saptanmıştır. Bu hastaların ebeveynleri de FHH tanısı alırlar ve CaSR genlerinde heterozigot farklı inaktive edici mutasyonlar bulunmaktadır (1,8,9). Diğer yandan her iki ebeveynin de normokalsemik olduğu, CaSR genlerinde herhangi bir mutasyon saptanmadığı bazı NSHPT olguları bildirilmiştir. Bu bebeklerde CaSR geninde fonksiyonel olarak dominant-negatif etki gösteren heterozigot de novo mutasyonlar bulunduğu gösterilmiştir (1,2,4,7,16).

Bazı NSHPT olgularında kliniğin tanı anında hafif olduğu, daha sonra da FHH'lı hastalara benzer benign bir klinik seyir gösterdiği bildirilmektedir (4,16). CaSR geninde aynı homozigot inaktive edici mutasyona sahip aile bireylerinin bazılarında kliniğin hafif, bazılarında paratiroidektomi gerektirecek kadar ağır seyrettiği gösterilmiştir (1,4,8).

Bu genotip ve fenotip değişkenliğinin sebebi bilinmemektedir. Genetik fonksiyonel çalışmalar yapılması gerekmektedir (8,16). Bazı hastalarda ise total paratiroidektomiye rağmen hiperkalsemi tekrarlamaktadır (3). Bu durumun nedenlerinden biri olarak böbrekteki defektif CaSR'lerin, yüksek serum kalsiyum düzeyine rağmen kalsiyum emilimine devam etmeleri neden olarak gösterilebilir (2). Hastamızda subtotal paratiroidektomiden iki hafta sonra PTH düzeylerinin hafif yüksek olduğu saptanmış ve vitamin D eksikliğinin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülerek hastaya vitamin D verilmeye başlanmıştır. Ancak daha sonra hastamızın vitamin D düzeylerinin aslında normal olduğu öğrenilmiştir. Paratiroidektomiden sekiz ay sonra hastada orta derecede hiperkalsemi ile bu kalsiyum seviyesi ile uyumsuz olarak değerlendirilebilecek normalin üst sınırında olan PTH düzeylerinin saptanması; devam eden hiperkalsemiden böbreklerin de sorumlu olabileceğini akla getirmiştir. Bu durumda hastamızda total paratiroidektomi yapıldıktan sonra ancak hiperkalsemi devam ederse böbreklerin hiperkalsemiye katkısı olduğuna karar verilebilir.

Hastamızın ebeveynlerinin normokalsemik olması, hastamızda saptadığımız NSHPT'den de novo bir mutasyonun sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, hastamızın kardeşlerinin PTH düzeyleri, normal sınırın hemen üstünde olarak saptanmıştır. Babaannesinde böbrek taşı öyküsü ve hipokalsiuri tespit edilmiştir. Bu durumda tüm kalsiyum metabolizması parametreleri normal sınırlarda olan babanın asemptomatik FHH hastası olabileceği akla gelmektedir. Dahası normokalsemik bir anneden doğan hastamızın doğumda daha ağır klinik bulgulara sahip olması gerekirdi. Genetik analiz, hastamızda genotip ve fenotiple ilgili açıklanamayan durumları aydınlatmada yararlı olabilirdi. Fakat genetik analiz, hem FHH'lı hemde NSHPT'li hastalara rutin olarak önerilmemektedir. Çünkü bu analiz hem pahalı hem de zaman gerektirmektedir. Yanlış negatif sonuçlar alındığı ve FHH'lı olguların bazılarında (%30'unda) herhangi bir mutasyon saptanmadığı bildirilmiştir (1,2,8,16). Genetik analiz aile öyküsü olmayan FHH'lı olgulara ve ailesel izole hiperparatiroidizm olgularına önerilmektedir (2).

Hastamızın ailesinin sosyal sorunları nedeniyle işbirliği yapmaması ve hastayı takibe getirmemesi nedenleriyle, hastanın yattığı sürede ve bir yaşında iken hastamız ve ailesi, klinik ve laboratuvar açıdan daha ayrıntılı olarak incelenememiştir. Bir yaşında iken hala orta derecede hiperkalsemisi devam eden hastamıza total paratiroidektomi uygulanmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. Ancak total paratiroidektominin kür sağlayıp sağlamayacağı belli değildir. Henüz çocuklarda çok az deneyim bildirilen, çocuklarda kullanım onayı olmayan ve uzun vadedeki etkileri hakkında yeterli bilgi birikimi olmayan cinacalcet kullanımı da diğer tedavilerin yarar sağlamadığı olguların uzun süreli tedavisinde değerlendirilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:129-48.
2. Arnold A, Lautre K. Genetics of hyperparathyroidism including parathyroid cancer. In: Genetic diagnosis of endocrine disorders. Weiss RE, Refetoff S (eds). first edition. USA: Elsevier Comp; 2010. p. 141-8.
3. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract* 2011;17:13-7.
4. Pearce S, Steinmann B. Casting new light on the clinical spectrum of neonatal severe hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1999;50:691-3.
5. Fox L, Sadowsky J, Kevin P, Kidd A, Murdoch J, David E.C, et al. Neonatal hyperparathyroidism and pamidronate therapy in an extremely premature infant. *Pediatrics* 2007;120:1350-4.
6. Obermannova B, Banghova K, Sumnik Z, Dvorakova HM, Betka J, Fencel F, et al. Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to a heterozygous inactivating mutation in the CASR gene. *Eur J Pediatr* 2009;168:569-73.
7. Bai M, Pearce SH, Kifor O, Trivedi S, Stauffer UG, Thakker RV, et al. In vivo and in vitro characterization of neonatal hyperparathyroidism resulting from a de novo, heterozygous mutation in the Ca-sensing receptor gene: normal maternal calcium homeostasis as a cause of secondary hyperparathyroidism in familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Invest* 1997;99:88-96.
8. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, Thakker R, Cranston T, Pearce S, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr* 2004;163:589-94.
9. Al-Khalaf FA, Ismail A, Soliman AT, Cole DE, Ben-Omran T. Neonatal severe hyperparathyroidism: further clinical and molecular delineation. *Eur J Pediatr* 2011;170:625-31.
10. Reh CM, Hendy GN, Cole DE, Jeandron DD. Neonatal hyperparathyroidism with a heterozygous calcium-sensing receptor (CaSR) R185Q mutation: clinical benefit from cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E707-12.
11. Cohen A, Silverberg SJ. Calcimimetics: therapeutic potential in hyperparathyroidism. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:734-9.
12. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol* 2010;80:297-307.

13. Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, de Boer H, Hermus AR. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Intern Med* 2006;260:177-82.
14. Alon US, VandeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1747-50.
15. Al-Shanafey S, Al-Hosaini R, Al-Ashwal A, Al-Rabeeah A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: one center's experience. *J Pediatr Surg.* 2010;45:714-7.
16. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995;96:2683-92.
17. Lam CW, Lee KF, Chan AO, Poon PM, Law TY, Tong SF. Novel missense mutation in the CASR gene in a Chinese family with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Clin Chim Acta* 2005;360:167-72.