

## Bölüm 85

# PARATİROİD HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

Elif ERSOY ÇALLIOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Paratiroid hastalıkları, modern laboratuvar teknikleri sayesinde daha kolay saptanabilmesi nedeniyle, son dönemlerde sıklığı giderek artan patolojilerdir. En sık görülen tablo olan primer hiperparatiroidizm tablosunun, insidansının 10.000'de 2.8-5.8 arasında olduğu bildirilmektedir (1). Paratiroid glanddan üretilen parathormon organizmada hayati fonksiyona sahiptir. Hiperparatiroidizm sporadik primer hiperparatiroidizm (PHPT) tablosu ile saptandığı gibi, çok ender olarak familial multipl endokrin neoplazi ve renal diyaliz hastalarında da saptanmaktadır. Parathormon yüksekliği paratiroid glandın adenomatozis, hiperplazi ve karsinomatozisi ile hiperkalsemi ile prezente olurken, kronik böbrek yetmezliği ve malabsorbsiyon durumlarında hipokalsemi ile prezente olmaktadır. Klinik bulgular asemptomatik hastalıktan, renal ve iskelet sistemi komplikasyonlarına neden olan tabloya kadar değişkenlik göstermektedir. Geçmişte uzun süren hastalığa bağlı belirgin klinik bulgularla prezente olmakta iken, günümüzde insidental olarak saptanan asemptomatik hastalar çoğunluktadır.

### GENEL BİLGİLER

#### Tarihçe

Paratiroid bezler insanda ilk olarak fonksiyonları bilinmemesine rağmen 1880 yılında Ivor Sandstrom tarafından, anatomik ve mikroskopik

özellikleri ile tanımlanmıştır (2,3). Paratiroidektomi ilk kez 1925 yılında Felix Mandl tarafından, ilerlemiş osteitis fibroza sistika nedeniyle Viyana'da gerçekleştirilmiştir. 1978 yılında ilk kez sestamibi sintigrafisi ve ultrasonografi ile paratiroid görüntülemesi yapılmıştır. İntraoperatif paratiroid ölçümü ilk kez Irvin tarafından 1990 yılında, hipersekresyon yapan paratiroid bezinin çıkarıldığını doğrulamak için, immunoradyometrik antikör testi (IRMA) kullanılarak yapıldı (4).

#### Embriyoloji

Paratiroid bezleri, gebeliğin 5-14. haftalarında endodermden gelişirler. İki superior gland, 4. faringeal poşun aşağı inmesi, alt iki paratiroid gland ise 3. faringeal poşun ventral boyun bölgesine doğru göç etmesi ile oluşur (5). Alt paratiroidler timusla beraber migrasyon ve gelişim gösterirler. Bu nedenle boyundan mediastene kadar farklı lokalizasyonlarda olabilir, ön mediastende timus ile beraberlik gösterebilirler (5).

#### Anatomi

Paratiroid bezleri sıklıkla 4 adet, sarı-kahverengi renkte, ortalama 35-40 mg (10-70) ağırlığında. Yapılan otopsi çalışmalarında %5-13 3 bez, %4-6 5 bez olarak saptanmıştır (6). Bez sayısı değişkenlik göstermekle birlikte 12 adet paratiroid bezi saptanan vakalar bildirilmiştir (7). Superior paratiroid bezleri superior ve inferior tiroid arterden beslenirler. Inferior paratiroid bezleri inferior tiroid arterden beslenmekle birlikte, %10'u

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, elifersoy78@hotmail.com

MEN 1 sendromunda diğer adenomlara göre daha radikal cerrahi önerilmektedir. Çoklu bez tutulumu olduğundan cerrahi sırasında normal olarak değerlendirilen bezlerde dahi histolojik olarak hiperplazi saptandığından eksizyonu önerilmektedir.

MEN 2A ve MEN 2A'nın bir varyantı olan ailevi medüller tiroid kanseri sendromu otozomal dominant geçiş gösterir ve medüller tiroid kanseri, feokromasitoma ve hiperparatiroidi ile karakterizedir. Medüller tiroid Ca hastaların %90-95'inde, feokromasitoma %40 oranında saptanır. Hiperparatiroidi belirtileri ve cerrahi sonrası nüksler MEN 1'e göre daha azdır.

MEN 2B'de hiperparatiroidi bulguları saptanmaması ile diğer gruplardan ayrılır. Bu sendrom medüller tiroid kanseri, feokromasitoma, marfanoid yapı, intestinal ganglionomlar ile karakterizedir. Tiroid kanseri MEN 2A'dan daha agresiftir ve daha erken yaşlarda saptanır (46).

Tüm MEN 2 gruplarında erken tanı konulması ve profilaktik tiroidektomi önerilmektedir.

## PARATIROID KARSİNOMU

Paratiroid karsinomu %12 den daha az oranda görülen en nadir görülen endokrin kanseridir (47). PHPT'lerin %0.5-5 kadarını oluşturur. Her iki cinsiyette eşit oranda saptanır. Klinik ve histopatolojik olarak erken dönemde atipik adenoma-karsinoma ayrımı yapmak zordur. Malignitenin tek bulgusu metastazdır (48). Hiperparatiroidili hastalarda sert bir peritiroid kitlesi, aşırı derecede yükselmiş kalsiyum ve parathormon düzeyi saptandığında akla gelmelidir. Paratiroid karsinomu genellikle sporadiktir ancak hiperparatiroidi yapan "hiperparatiroidi - jaw tümör sendromu" gibi bazı genetik sendromlarla birlikteliği mevcuttur. Paratiroid karsinomada parathormon düzeyi genellikle normalin 5-10 katı, kalsiyum değeri genel olarak 14 mg/dL üzerindedir. Hastalarda mortalitenin en sık sebebi aşırı parathormon sekresyonu sonucu oluşan hiperkalsemidir.

Makroskopik olarak çevre yumuşak dokulara yapışık, sert, sınırları belli olmayan kitlelerdir. Mikroskopik olarak pleomorfizm ve anaplazi gösteren asil hücrelerden oluşmuştur. Frozen inceleme güvenilir olmadığından ve biyopsi ise tümör

ekimine neden olduğundan önerilmemektedir.

Tedavide geniş cerrahi sınırlarla tümör eksizyonu ve trakeoözefagial lenf nodu rezeksiyonu önerilmektedir. Hastalarda 5 yıllık sağ kalım %77, 10 yıllık sağ kalım %63'tür (49).

## SONUÇ

Paratiroid hastalıkları modern laboratuvar teknikleri sayesinde daha kolay saptanabilmesi nedeniyle son dönemlerde sıklığı giderek artan patolojilerdir. PHPT günümüzde rutin olarak kalsiyum düzeyi ölçümü yapıldığından asemptomatik formunda saptanmaktadır. Asemptomatik PHPT'nin, erken teşhis ve takibi başlıca iskelet ve renal komplikasyonlar olmak üzere hiperparatiroidi nedeniyle oluşan morbiditeyi engellemektedir.

PHPT'nin tek küratif tedavisi cerrahidir. Sempptomatik ve bazı asemptomatik primer hiperparatiroidi durumlarında önerilir. Paratiroidektomi kemik yoğunluğunu arttırarak, renal komplikasyonları engeller. Medikal tedavide kullanılan tek başına hiçbir ajan ile paratiroidektominin sağladığı sonuçları elde edilememektedir. Paratiroid karsinomu %1'den daha az oranda görülen en nadir görülen endokrin kanseridir. Tedavide geniş cerrahi sınırlarla tümör eksizyonu ve trakeoözefagial lenf nodu rezeksiyonu önerilmektedir

**Anahtar Kelimeler:** Paratiroid, kalsiyum, parathormon, cerrahi

## KAYNAKÇA

1. Heath H, Hodgson S, Kennedy M. Primary hyperthyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact on a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-193.
2. Sandstrom IV. On new gland in man and several mammals. English translation of "Glandulae Parathyreoidea," with biographical notes by Professor J August Hammar [Carl M.Seipel]. *Bull Ins Hist Med* 1938; 6: 179-222.
3. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1205-25.
4. Irvin GL 3rd. American Association of Endocrine Surgeons. Presidential address: chasin' hormones. *Surgery* 1999; 126: 993-7..
5. Policeni BA<sup>1</sup>, Smoker WR, Reede DL Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR* 2012 Apr;33(2):104-14.
6. Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;44:1443-1458.
7. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R (1984) Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 95:14-2

8. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1122-9.
9. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 417-32.
10. Press DM. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record *Surgery*. 2013; 154:1232–1237.
11. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community *N. Engl. J. Med.* 1980; 302:189–193. [PubMed: 7350459]
12. Rao SD. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation *Arch. Intern. Med.* 1980; 140:205–207.
13. Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 386:46–54. [PubMed: 24035866]
14. Pardi E. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations occur rarely in sporadic parathyroid adenomas *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:2800–2810. [PubMed: 23633209]
15. Arnold, AM. & Levine, MA. in *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts* (ed. Bilezikian, JP;) 279--297 (Academic Press, 2015).
16. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours *J. Intern. Med.* 2016; 280:574–583.
17. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 27:333–343.
18. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, Parisien M, Dempster DW. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991 Oct;6 Suppl 2:S85-9; discussion S121-4.
19. Bailey B.J., Johnson J.T. Baş&Boyun Cerrahisi - Otolaringoloji 4. Baskı, 2015 cilt 2 sayfa1649
20. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-9.
21. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2306-12.
22. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-7.
23. Maccallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med* 1909;11: 118-51.
24. Lee Goldman, Andrew I. SCHAFFER, CECİL *Medicine* 24.baskı, çeviri editörü: Prof. Dr. Serhat ÜNAL, 2015 sf:1595-1596
25. Walker MD. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100:3443–3451.
26. Cipriani C. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100:13091315.
27. Nordenstrom E, Westerdaal J, Lindergard B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism *World J. Surg.* 2002; 26:1463–1467.
28. Primary hyperparathyroidism. Walker MD, Silverberg SJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):115-125.
29. Melmed, Polonsky, Larsen, Kronenberg *Williams Text Book of Endocrinology*, Chapter 28: Hormones and Disorders of mineral metabolism 12th edition, 2010, sf:1235-1261.
30. Akerstr.m G, Hellman P. Primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol*2003;16:1-7
31. Mozzon M, Mortier P, Jacob PM, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism. The case for giving up for intraoperative PTH assay in favor of routine PTH measurement the morning after. *Ann Surg* 2004;240:949-54.
32. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism *J. Endocrinol. Invest.* 2008; 31:925–931.
33. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2306-12.
34. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1309-15.
35. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*2014; 99: 3561-9.
36. Castellano E, Tassone F, Attanasio R, Gianotti L, Pellegrino M, Borretta G. Mild primary hyperparathyroidism as defined in the Italian Society of Endocrinology's Consensus Statement: prevalence and clinical features. *J Endocrinol Invest* 2016; 39:349-54.
37. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-50.
38. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 33-9.
39. Cusano NE. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based non-referral populations *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:2734–2741.
40. Kao PC, van Heerden JA, Taylor RL. Intraoperative monitoring of parathyroid procedures by a 15-minute parathyroid hormone immunochemiluminometric assay. *Mayo Clin Proc.* 1994 Jun;69(6):532-7.
41. Tsvetov G. Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism — a new indication for an old medication? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102:1270–1276

42. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125:360–368.
43. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99:3607–3618.
44. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395 :941-6.
45. Pelitleri PK. Reexploration for hyperparathyroidism. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;14:118-28.
46. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocrinol* 1998;48:67-72.
47. Ryhanen EM, Leijon H, Metso S, Eloranta E, Korsoff P, Ahtiainen P, Kekalainen P, Tamminen M, Ristamaki R, Knutar O et al. Anationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncologica* 2017 56 991–1003.
48. Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1869-80
49. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, Grimelius L, Farnebo LO Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg.* 1992 Jul-Aug;16(4):724-31.