

# BÖLÜM 13

## PRİMER HİPERPARATİROİDİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM VE GELECEK TEDAVİLER

■ Mustafa CESUR<sup>1</sup>  
■ Seyfettin ILGAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) için tedavi yaklaşımlarında yıllar içinde değişiklikler olsa da değişmeyen hedef normokalseminin sağlanması ve olası komplikasyonların önlenmesidir. Bu hedefe ulaşmada temel yaklaşım cerrahidir, ancak hastanın semptom ve bulguları, yaşı, komorbidite varlığı gibi durumlar göz önüne alınarak medikal tedavi de uygulanabilir. Özellikle son dekattan itibaren medikal tedavi konusunda gelişmeler artarak devam etmektedir.

### Cerrahi Tedavi

Semptomatik hiperkalsemili PHPT olgularında cerrahi halen kesin tedavi olanağı sağlayan ilk seçenek olmaya devam etmektedir(1,2). Cerrahi endikasyonları, cerrahi öncesi değerlendirme ve cerrahi şekli son birkaç dekatta değişiklikler kaydetmiştir. Asemptomatik hiperkalsemisi bulunan hastalarda da cerrahi için kriterler geliştirilmiştir(3). Asemptomatik PHPT'li hastalarda, subklinik son organ (iskelet veya böbrek) etkilerinin oluşması veya hastalığın ilerlemesi riskinin kanıt-

ları varsa cerrahi uygun seçenektir(4). Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi mevcut asemptomatik PHPT'li hastalara cerrahi önerilmelidir;

1. Serum kalsiyumunun sürekli olarak normalin üst sınırının  $\geq 1$  mg/dl olması.
2. Görüntülemelerde osteoporozu (herhangi bölgede T-skoru  $\leq -2.5$ ) veya vertebra kırığı olanlar. Herhangi bir bölgenin içeriği; lomber vertebra, kalça ve radiusun distal 1/3 uç kısmıdır.
3. Kemik kırığı; herhangi bir vücut bölgesinde minimal travmayla kemik kırığı olması.
4. Böbrek taşları; eGFR  $< 60$  ml/dk, şiddetli hiperkalsiüri ( $> 400$  mg/gün), taş risk profilinde; taş riskinde artış veya görüntülemelerde gizli nefrolitiazis veya nefrokalsinozis kanıtı olması.
5. Hasta yaşının  $< 50$  olması.

Bu endikasyonlardan herhangi birisine sahip olmayanlarda da tıbbi kontrendikasyon olmadığı sürece endokrinolog, cerrah ve hasta arasında görüş birliği var ise cerrahi uygulanabilir(3). Bu kriterler bulunmadığı için izlemde olan asemptomatik PHPT'li hastalarda zamanla bu kriterlerden birisi gelişirse yine cerrahi tedavi planlanmalıdır.

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Kliniği, drcesur@yahoo.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, ilgan@hotmail.com

küp ile sınırlar ve komşu dokuları etkilemeden pıhtılaşma nekrozuna neden olur(44). Yöntem etkilidir ve çoğu hastada iyi hastalık kontrolü sağlar. HIFU, cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar için iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Tedavi sadece geçici yan etkilerle iyi tolere edilir(45).

## DeneySEL Tedavi Yöntemi Olarak Semaphorin3d

Semaphorin3d (Sema3d) salgılanan bir glikoproteindir ve farelerde paratiroid bezinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Genetik delesyonu

PHPT'ye neden olan paratiroid hiperplazisine yol açar. Sema3d epidermal büyüme faktörü reseptörü/ErB-B2 reseptörü tirozin kinaz sinyal yolunu azaltarak paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe eder ve paratiroid büyümesinin negatif düzenleyicisi olarak tanımlanır. Sema3d salgılanan bir protein olduğu için, hiperplazi ve hiperparatiroidiye neden olan paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe etmek için rekombinant Sema3d veya türetilmiş peptitlerin kullanılmasının mümkün olabileceği öngörülmektedir(46). İlerleyen yıllar için potansiyel bir medikal tedavi ajanı olarak karışımıza çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Islam AK. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021; 12, 20406223211015965. Doi: 10.1177/20406223211015965.
- Aygun N, Uludag M. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: which therapy to whom? *Med Bull Sisli Etfal Hosp*, 2019; 53(3), 201-214
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018; 103(11), 3993-4004. Doi: 10.1210/jc.2018-01225.
- Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*, 2018; 14(2), 115-125. Doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
- Elaraj DM, Clark OH. Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Perm J*, 2008; 12(1), 32-7. Doi: 10.7812/tpp/07-091.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*, 2016; 151(10), 959-968. Doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
- Goldfarb M, Singer FR. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. *F1000Res*, 2020; 9, F1000 Faculty Rev-143. Doi:10.12688/f1000research.21569.1.
- Gracie D, Hussain SS. Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. *J Laryngol Otol*, 2012; 126(3), 221-217. Doi: 10.1017/S0022215111002908.
- Lang BH. Minimally invasive thyroid and parathyroid operations: surgical techniques and pearls. *Adv Surg*, 2010; 44, 185-198. Doi: 10.1016/j.yasu.2010.05.012.
- Melfa GI, Raspanti C, Attard M. Comparison of minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia and minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a cost analysis. *G Chir*, 2016; 37(2), 61-67. Doi: 10.11138/gchir/2016.37.2.061.
- Barczyński M, Gólkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg*, 2015; 4(1), 36-43. Doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.01.01.
- Paspala A, Spartalis E, Nastos C. Robotic-assisted parathyroidectomy and short-term outcomes: a systematic review of the literature. *J Robot Surg*, 2020; 14(6), 821-827. Doi: 10.1007/s11701-020-01119-x.
- Entezami P, Boven L, Ware E. Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: a systematic review. *Am J Otolaryngol*, 2021; 42(1), 102810. Doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102810.
- Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg*, 2016; 32(1), 58-66. Doi: 10.5152/UCD.2015.3032.
- Aydın C, Polat SB, Dellal FD. The diagnostic value of parathyroid hormone washout in primary hyperparathyroidism patients with negative or equivocal 99 m Tc-MIBI results. *Diagn Cytopathol*, 2019; 47(2), 94-99. Doi: 10.1002/dc.24065.
- Lew JL. Current understanding and treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab*, 2011; 26(2), 109-117, DOI: 10.3803/EnM.2011.26.2.109.
- Percivale A, Gnerre P, Damonte G. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *It J Med*, 2015; 9(547), 330-345.
- Stack BC Jr, Tolley NS, Bartel TB. AHNS Series: Do you know your guidelines? optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head Neck*, 2018; 40(8), 1617-1629. Doi: 10.1002/hed.25023.
- Binnetoglu A, Demir B, Mammadli J. Challenges in the management of ectopic parathyroid pathologies: a case series of five patients. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2020; 58(2), 133-136.
- Bollerslev J, Schalin-Jäntti C, Rejnmark L. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol*, 2019; 181(3), P1-P19. Doi: 10.1530/EJE-19-0316.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R. Primary hyperparathyroidism:

- review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*, 2017; 28(1), 1-19. Doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.
22. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Tabarin. The role of radionuclide imaging in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*, 2015; 56(5), 737-744. Doi: 10.2967/jnumed.115.156018.
  23. Frank E, Watson W, Fujimoto S. Surgery versus imaging in non-localizing primary hyperparathyroidism: a cost-effectiveness model. *Laryngoscope*, 2020; 130(12), E963-E969. Doi: 10.1002/lary.28566.
  24. Gökçay CA, Şahin M, Ediboğlu. Diagnostic accuracy of parathyroid hormone levels in washout samples of suspicious parathyroid adenomas: a single-centre retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 89(4), 489-495. Doi: 10.1111/cen.13812.
  25. Obołończyk L, Karwacka I, Wiśniewski P. the current role of parathyroid fine-needle biopsy (P-FNAB) with iPTH-washout concentration (iPTH-WC) in primary hyperparathyroidism: a single center experience and literature review. *Biomedicines*, 2022; 10(1), 123. Doi:10.3390/biomedicines10010123.
  26. Pekkolay Z, Altun TŞ. Importance of parathyroid hormone needle aspiration washout in adenoma localization in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit*, 2019; 25, 1694-1698. Doi: 10.12659/MSM.915192.
  27. Soylu L, Aydın OU, Ilgan S. Radioguided occult lesion localization for minimally-invasive parathyroidectomy without quick PTH monitoring and frozen section: impact of the learning curve. *Turk J Surg*, 2020; 36(3), 297-302. Doi: 10.47717/turkjsurg.2020.4470.
  28. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99(10), 3607-3618. Doi: 10.1210/jc.2014-1417.
  29. Nilsson IL. Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? current evidence and residual uncertainties. *J Intern Med*, 2019; 285(2), 149-164. Doi: 10.1111/joim.12840.
  30. Kim LT, Krause MW. Medscape (2020). *Hyperparathyroidism*. (06.03.2022 tarihinde <https://emedicine.medscape.com/article/127351-overview> adresinden ulaşılmıştır).
  31. Syed H, Khan A. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(6), 438-441. Doi: 10.20452/pamw.4029
  32. Eremkina A, Krupinova J, Dobрева E. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*, 2020; 9(10), 1019-1027. Doi: 10.1530/EC-20-0380.
  33. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 8(5), 407-417. Doi: 10.1016/S2213-8587(20)30063-2.
  34. Walker MC. NORD-National Organization for Rare Disorders (2018). *Primary hyperparathyroidism*. (06.03.2022 tarihinde <https://rarediseases.org/rare-diseases/primary-hyperparathyroidism/> adresinden ulaşılmıştır).
  35. NHS England (2016). *Clinical commissioning policy: cinacalcet for complex primary hyperparathyroidism in adults*. (27.02.2022 tarihinde <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/ccp-cinacalcet-complex-primary-hyperparathyroidism-adults.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
  36. Brardi S, Duranti E. Nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: an update on medical management. *Arch Renal Dis Manag*, 2016; 2(1),13-18. Doi: 10.17352/2455-5495.000010
  37. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol*, 2001; 74(886), 905-907. Doi: 10.1259/bjr.74.886.740905.
  38. Erturk MS, Cekic B, Sarı IK. Microwave ablation as an efficient therapy for primary hyperparathyroidism: efficacy and predictors of treatment success. *Int J Clin Pract*, 2021; 75(10), e14580. Doi: 10.1111/ijcp.14580.
  39. Hussain I, Ahmad S, Aljammal J. Radiofrequency ablation of parathyroid adenoma: a novel treatment option for primary hyperparathyroidism. *AACE Clin Case Rep*, 2021; 7(3): 195-199. Doi: 10.1016/j.aace.2021.01.002.
  40. Appelbaum L, Goldberg SN, Ierace T. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas. *Int J Hyperthermia*, 2020; 37(1), 366-372. Doi: 10.1080/02656736.2020.1750712.
  41. Wei Y, Peng CZ, Wang. Effectiveness and safety of thermal ablation in the treatment of primary hyperparathyroidism: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021; 106(9), 2707-2717. Doi: 10.1210/clinem/dgab240.
  42. Ye J, Huang W, Huang G. Efficacy and safety of US-guided thermal ablation for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*, 2020; 37(1): 245-253. Doi: 10.1080/02656736.2020.1734673.
  43. Stratigis S, Stylianou K, Mamlaki E. Percutaneous ethanol injection therapy: a surgery-sparing treatment for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008; 69(4), 542-548. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03238.x.
  44. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD. High-intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2010; 195(4), 830-835. doi: 10.2214/AJR.09.3932.
  45. Kovatcheva R, Vlahov J, Stoinov J. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol*, 2014; 24(9): 2052-2058. Doi: 10.1007/s00330-014-3252-4.
  46. Singh A, Mia MM, Cibi DM. Deficiency in the secreted protein Semaphorin3d causes abnormal parathyroid development in mice. *J Biol Chem*, 2019; 294(21), 8336-8347. Doi: 10.1074/jbc.RA118.007063