

# BÖLÜM 18

## SEKONDER VE TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

- Şefika Burçak POLAT<sup>1</sup>
- Abbas Ali TAM<sup>2</sup>

### Giriş

Paratiroid bezinden salgılanan parathormonun (PTH) kalsiyum homeostazında önemli bir rolü bulunmaktadır. Serum iyonize kalsiyum seviyelerinde 0.1 mmol/L gibi çok küçük değişiklikler bile PTH sekresyon ve sentezinde belirgin değişikliklere yol açabilir(1).

Sekonder hiperparatiroidi (SHPT); hipokalsemi, hiperfosfatemisi ve azalmış aktif D vitamini gibi nedenlere bağlı olarak artmış PTH sekresyonu ile seyreden bir durumdur. Artan PTH renal tübüllerden ve bağırsaktan kalsiyum emilimini, kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu artırırken, en aktif vitamin D metaboliti olan kalsitriolün yapımını stimüle eder(2). Bu sürecin uzaması kemik yapım-yıkım döngüsü bozukluklarının yanı sıra kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilen visseral ve vasküler kalsifikasyonlara da yol açabilir(3).

### Etyoloji ve Patogenez

Sekonder hiperparatiroidinin en sık iki nedeni kronik böbrek hastalığı (KBH) ve vitamin D eksikliğidir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %50'sinde vitamin D eksikliği görülmektedir(4). SHPT, Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)'nın en sık görülen komplikasyonlarından biri olup böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde başlayabilmektedir. SHPT, KBH ve vitamin D eksikliği dışında gastrointestinal sistem hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı), ilaçlar, pseudohipoparatiroidi, bifosfonat tedavisi ve metastatik prostat kanserine bağlı olarak da görülebilir(5).

### Fosfor Retansiyonu

Azalmış renal ekskresyona bağlı olarak fosfor birikimi KBH'da SHPT gelişiminde en önemli nedensel faktörlerden biridir. Yüksek fosfor konsantrasyonu PTH sentez ve sekresyonunu stimüle etmektedir(6). Fosfor, proksimal renal tübüllerde

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., burcakugurlu@gmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., endoali@hotmail.com

subtotal paratiroidektomi ve bilateral servikal timektomidir. Bu uygulamada üç buçuk paratiroid bezi çıkarılır ve yarım bez yerinde bırakılır. İkinci yaklaşım tüm paratiroid bezlerinin ve timusun çıkarılıp paratiroid bezini ototransplantasyonudur. Üçüncü yaklaşımda total paratiroidektomi yapılır ancak timektomi veya ototransplantasyon yapılmaz. Son yaklaşımda ise total paratiroidektomi ve timektomi yapılır ancak ototransplantasyon yapılmaz. İlk 3 yaklaşımda rezidü PTH fonksiyonu korunmaya çalışılırken son yaklaşımda PTH üretimi tamamen elimine olur. Subtotal paratiroidektomide geride bırakılan paratiroid dokusunun hacmi 40-80 mg olmalıdır. Servikal bilateral timektomide amaç olası fazladan ektopik paratiroid dokusunu ortadan kaldırmaktır(28-30). Genellikle ön kola ekim olası cerrahi re-eksplorasyon için avantajlıdır. Total paratiroidektomi ve ototransplantasyonu, subtotal paratiroidektomi ile karşılaştıran tek randomize prospektif çalışma vardır ve total yapılan grupta serum Ca ve P seviyeleri daha hızlı ve iyi bir şekilde normalize olmuştur(31). Ayrıca total paratiroidektomi yapılan grupta relaps oranı daha düşük bulunmuştur. 53 çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde ise subtotal paratiroidektomi yapılan kolda reoperasyon ve nüks oranı %42 iken paratiroidektomi ve ototransplantasyon kolunda %34'tür(32).

Cerrahi sonrası; persisten hiperparatiroidi, geçici veya kalıcı rekürren sinir felci veya aç kemik sendromu gelişebilmektedir.

## Sonuç

Sekonder hiperparatiroidi KBH'nın sık görülen komplikasyonlarından biridir. Ana karakteristiklerini PTH aşırı sentez ve sekresyonu, paratiroid hiperplazisinin gelişimi, fosfor ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen FGF-23 ve vitamin D gibi faktörlerdeki bozulma oluşturmaktadır. Günümüzde SHPT kontrol altına almak için pek

çok ilaç bulunmakla beraber hastaların bir kısmı THPT'ye ilerlemektedir ve bu hastaların bir kısmına cerrahi müdahale gerekebilmektedir.

## Kaynaklar

1. Piergiorgio M, Carlo MA.(2019). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs (2019, vol 51, pp 91-108). Front Horm Res. Karger, Basel.
2. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1886-1887.
3. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*, 2017;70(6):737-751.
4. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med* 2009;22(5):574-581.
5. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374:145-158.
6. Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017;18(1):79-95.
7. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Groppuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int*, 1998;54:1704-1713.
8. Larsson T, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*, 2003;64:2272-9. sh11/48
9. Canalejo R, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-1135.
10. Wilkieson TJ, Rahman MO, Gangji AS, Voss M, Ingram AJ, Ranganath N, Goldsmith CH, Kotsamanes CZ, Crowther MA, Rabbat CG, Clase CM. Coronary artery calcification, cardiovascular events, and death: a prospective cohort study of incident patients on hemodialysis. *Can J Kidney Health Dis* 2015;2:29. sh15/20
11. El-Kishawi AM, El-Nahas AM. Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17(3):373-82. Sh15/18
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney*

- Int Suppl (2011). 2017;7(1):1-59.
13. Lacativa PG, Franco FM, Pimentel JR, Patrício Filho PJ, Gonçalves MD, Farias ML. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. *Sao Paulo Med J* 2009;127(2):71-7.
  14. Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, et al. Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14:577-582
  15. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial* 2011; 15:33-37 3.
  16. Kerby J, Rue L, Blair H, et al. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg* 1998; 227:878 4.
  17. Kilgo M, Pirsch J, Warner T, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery* 1998; 124:677 5.
  18. Lo Monte AI, Bellavia M, Damiano G, et al. A complex case of fatal calciphylaxis in a female patient with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease of graft and coexistence of haemolytic uremic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomuc Czech Repub* 2012; 156:262-265
  19. Lo Monte AI, Bellavia M, Maione C, et al. Systemic calciphylaxis and thrombotic microangiopathy in a kidney transplant patient: two mixing fatal syndromes? *Med Hypotheses* 2012; 79:74-75
  20. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, et al. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol* 2017; 38:630-635. 31.
  21. Inabnet WB, Lee JA, Palmer BJA. Parathyroid disease. In: Garden OJ, Paterson-Brown S, editors. *Endocrine surgery*. London, UK: Elsevier; 2014; 1-40
  22. Zhang L-X, Zhang B, Liu X-Y, Wang Z-M, Qi P, Zhang T-Y and Zhang Q (2022) Advances in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol* 13:1059828.
  23. Valle C, et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2430-6.
  24. Huimin C, Ying C, Changying X, Xiaoming Z, Yan Z, Qingting W, et al. Effects of parathyroidectomy on plasma iPTH and (1-84) PTH levels in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Horm Metab Res* (2018) 50(10):761-7.
  25. Xu J, Yang Y, Ma L, Fu P, Peng H. Cinacalcet plus vitamin d versus vitamin d alone for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* (2019) 51(11):2027-2036.
  26. Uhling K, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010;55:773-99.
  27. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:1565-1576).
  28. Cocchiara G, Fazzotta S, Palumbo VD, et al. The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism. Review. *Clin Ter* 2017; 168:e158-e167 36.
  29. Pulvirenti D, Campagna A, Ignaccolo L, et al. Medical-surgical integrated approach in the treatment of non-paraneoplastic hyperparathyroidism: our experience. *Clin Ter* 2009;160:21- 24 37.
  30. Pulvirenti D, Aikaterini T, Campagna A, et al. Medical-surgical integrated approach in the treatment of non-paraneoplastic hyperparathyroidism: our experience. *Clin Ter* 2008; 159:307-31
  31. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991; 15:745-750)
  32. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, et al. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: is there an optimal operative management? *Surgery* 2006; 139:174-180