

Sekonder hiperparatiroidili olguda çift bez adenomu ve hiperplazi birlikteliği

The association of two gland adenoma and hyperplasia in seconder hyperparathyroidism

Arif Hakan Demirel¹, Muzaffer Çaydere², Hüseyin Üstün², Cavit Çulha³, Yalçın Aral³

¹S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

²S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

³S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Özet

Sekonder hiperparatiroidi sıklıkla kronik böbrek yetmezliğinde hipokalsemiye bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Sekonder veya tersiyer hiperparatiroidide beklenen patolojik bulgu sıklıkla multipl bez hiperplazisi, nadiren de paratiroid adenomudur. Burada on yıldan beri kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz programında olan subtotal paratiroidektomi ameliyatı sonrası normokalsemi sağlanan bir olgu sunulmuştur. Histopatolojik olarak eksize edilen iki bezde paratiroid adenomu, üçüncü bezde hiperplazi, subtotal eksize edilen dördüncü bez ise normal bulunmuştur. Hiperparatiroidide hiperplaziden adenoma bir geçiş sürecinin söz konusu olduğu bildirilmektedir. Sunulan olgudaki adenom hiperplazi birlikteliği bu görüşü destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Sekonder hiperparatiroidi, multipl adenom

Abstract

Secondary hyperparathyroidism is frequently resulted from hypocalcemia in chronic renal failure. Expected pathologic diagnosis in secondary and tertiary hyperparathyroidism is mostly multiple glandular hyperplasia and rarely parathyroid adenoma. We presented the patient ongoing hemofiltration program for ten years because of chronic renal failure, in whom normocalcemia was obtained after subtotal parathyroidectomy. Histopathologic diagnosis of two extracted glands are consistent with parathyroid adenoma, other extracted gland is compatible with parathyroid hyperplasia and the fourth gland which is extracted subtotally is normal. It has been reported that there is a transformation from hyperplasia to adenoma for hyperparathyroidism. The association of hyperplasia and adenoma in this case supports this concept.

Keywords: Sekonder hyperparathyroidism, multiple adenoma

Giriş

Hiperkalseminin en önde gelen sebebi parathormon salgılamasının fazlalığıdır, Prevalansı 1/700 oranında olup, kadın erkek oranı 3/1'dir. Primer hiperparatiroidide %85-90 oranında benign tek adenom, %2-3 oranında benign çift adenom, % 8-11 multipl bez hiperplazisi ve %1> paratiroid karsinomu söz konusudur. Sekonder hiperparatiroidi kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) hipokalsemiye bağlı olarak gelişir, bu hastalarda uzun

süren hastalıkla birlikte bezlerin otonomi kazanmasıyla tersiyer hiperparatiroidi ortaya çıkar.^{10,9} Burada KBY'li subtotal paratiroidektomi yapılan, eksize edilen iki bezde histopatolojik olarak paratiroid adenomu; üçüncü bezde ise paratiroid hiperplazisi saptanan bir sekonder hiperparatiroidi olgusu sunulmuştur.

Olgu

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta, veziko-üretoral reflüye bağlı olarak gelişen KBY nedeniyle on yıldan beri (3 kez/hafta sıklığıyla) hemodiyaliz programındadır. Başka bir merkezde beş yıl önce bilateral nefrektomi yapılmış olup o döneme ait kan tetkik sonuçlarında BUN: 59 mg/dl (6-91), kreatinin 9.1 mg/dl (0.5-1.4), K⁺: 5.9, Na⁺: 135, Ca: 9.6 mg/dl (8.5-10.5), PO₄: 4.098.29 mg/dl (2.5-4.5) olduğu öğrenildi. Ayrıca nefrektominin

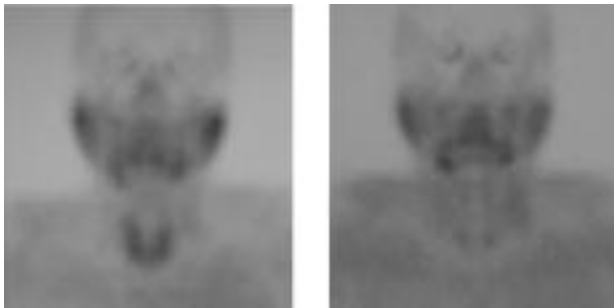
Yazışma Adresi | Correspondence: Arif Hakan Demirel
379. Sok., No:16/19, Sayıştay Sit., Demetevler-06200, Ankara
e-mail: arifhakand@hotmail.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 6.1.2010

Kabul tarihi | Accepted on: 17.3.2010

histopatolojisi: Kronik piyelonefrit ve hiperplastik arteriyopati olarak rapor edilmiştir. Ayrıca hastada yedi yıldan beri epilepsi ve dört yıl önceki dispeptik şikâyetleri üzerine yapılan gastroskopide aktif kronik gastrit, gastrik ülser ve bulbit tespit edilmiş ve tedavi verilmiştir. Yapılan tetkiklerinde PO_4 ve parathormon (PTH) seviyesinde yükseklik saptanması üzerine sekonder hiperparatiroidi düşünülmüş ve sestamibi sintigrafisinde her iki tiroid alt kutbunda bilateral paratiroid bezi ile uyumlu tutulum gözlenmiştir (**Resim 1**). Sonografisi ile bu durum teyit edilmiştir. Hastanın hipokalsemisi için Ca-Asetat ve Alendronat, hiperfosfatemi için Sevelamer hidroklorür uygulanmıştır. Uzun süre yapılan takiplerinde Ca seviyesi normal, PO_4 ise 5-6.7 arasında ılımlı bir düzeyde yüksek kalmıştır. Hastanın son biyokimya tetkikinde serumda Ca: 9.5 mg/dl (8.5-10.5), PO_4 : 8.29 mg/dl (2.5-4.5), albumin: 4.38 mg/dl (3.5-5.5), BUN: 92 mg/dl (6-91), kreatinin: 16.7 mg/dl (0.5-1.4), alkalemi fosfat: 210 U/L (40-129), intakt parathormon: 610 pg/dl (11-68) olarak saptanmıştır.

Hastanın sekonder hiperparatiroidi tanısıyla ameliyat edilmesine karar verildi. Ameliyatta bilateral tiroid loju ve paratiroid bezi lokalizasyon bölgeleri eksplere edildi. Büyümüş olan sol üst (25x10x5 mm), sol alt (25x20x10 mm) ve sağ alt (17x10x10 mm) paratiroidler total olarak, normal olarak değerlendirilen sağ üst bezin (6x6x7 mm) ise yarısı çıkarıldı (subtotal paratiroidektomi). Postoperatif iyonize Ca^{+2} : 0.87 mmol/L (1-1.2) gelmesi üzerine gelişen hipokalseminin düzeltilmesi amacıyla oral kalsitriol 0.5 mcg/gün ve Ca-karbonat (3 gr/gün elementer kalsiyum) başlandı. Postoperatif 1. ayda Ca^{+2} : 8.7 mg/dl, PO_4 : 2 mg/dl, 2. ay sonunda Ca^{+2} : 8.5 mg/dl, PO_4 : 3 mg/dl, parathormon: 87 pg/dl olarak saptanmıştır. Postoperatif 3. ayda Ca^{+2} : 7 mg/dl, PO_4 : 4 mg/dl, parathormon: 110 pg/dl; 4. ayda Ca^{+2} : 9 mg/dl, PO_4 : 2 mg/dl saptanan hastanın kalsitriol alımı kesilerek Ca-karbonat oral alımına devam edilmiştir (2x2 ölçek). Hastanın postoperatif 8 ayda parathormon seviyesi 40 pg/dl, 1. yıl sonunda 28 pg/dl seviyesine inmiştir, PO_4 seviyeleri



Resim 1. Hastanın tiroid ve paratiroidlerinin görüntülendiği Sestamibi sintigrafisi

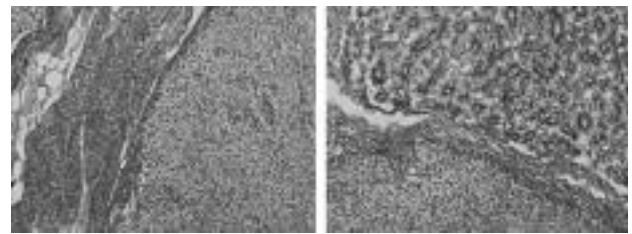
2.8-3, Ca^{+2} seviyeleri 7.5-8 arasında seyretmekte olup Ca-karbonat desteği devam etmektedir.

Histopatolojik değerlendirmede her iki adenom da esas hücre ve oksifilik hücre tiplerinden menşee almıştı, sağ alt paratiroid bezi olarak not edilen üçüncü bez hiperplastik, sağ üst olarak not edilip 1/2'si yerinde bırakılan dördüncü bez ise histopatolojik olarak normal bulundu. Mikroskopide adenom olarak rapor edilen iki bezde çevrede basıya uğramış rezidü paratiroid dokusu izlendi, adenom ile çevre doku bcl-2 ile farklı boyandı. Adenomlar oldukça sellüler olup şeffah hücrelerden oluşmaktaydı. Arada yer yer folikül yapıları içeren difüz büyüme paterni göstermekte idi. Adenomlarda Ki-67 indeksi %7-8, çevre komprese paratiroid dokusunda ise %1-2 bulundu (**Resim 2-3**).

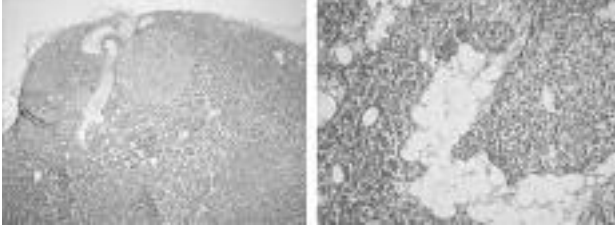
Tartışma

Hiperparatiroidi klinik olarak renal taş oluşumu, osteoporoz, peptik ülser, hipertansiyon, yumuşak doku kalsifikasyonu, püruri gibi klinik özellikler arz etmekle birlikte sıklıkla asemptomatik seyreder. Günümüzde artan sıklıktaki biyokimya tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte asemptomatik hastalar daha erken teşhis edilmektedir. Asemptomatik primer hiperparatiroidide ameliyat endikasyonları: Serumda Ca^{+2} normalden 1 mg/dl fazla olması, osteodistrofinin ağırlığı, hiperkalsürisi olan 50 yaş altı hastalardır.^{9,5} Cerrahi tedavide tek bez adenomunun eksizyonu, çift bez adenomu varlığı halinde iki bezin birden çıkarılması, diğer bezlere dokunulmaması normokalsemiyi sağlamak yönünden yeterlidir.¹⁰

Primer hiperparatiroidi KBY'de nadir görülmekte olup bu hastalarda serum PO_4 düzeyi normaldir. Sunulan olguda olduğu gibi KBY'de sekonder hiperparatiroidi daha sık beklenir. Burada tedavi öncelikle diyetle PO_4 kısıtlaması, PO_4 bağlayıcıları, oral Ca-karbonat ve aktif D-vitamini verilmesi tarzındadır, renal transplant sonrasında hastalık belirtileri genellikle iyileşmektedir. Hastalarda kontrol edilemeyen semptom-



Resim 2. 1. ve 2. bezde paratiroid adenomları, (HE, 100X)



Resim 3. Hiperplazik olan 3. bez (HE, X40) ve subtotal eksize edilen normal paratiroid bezi (HE, X100)

ların varlığında ise cerrahi tedavi endikedir. Sekonder hiperparatiroidide genellikle bezlerin tümünde hiperplazi beklenir, ancak nadiren hastalarda, sunulan olguda ki gibi paratiroid adenomlarına da rastlanabilir.¹¹ Bu konuda Abboud ve arkadaşlarının çalışması dikkat çekicidir; KBY'li tersiyer hiperparatiroidi olarak bildirilen 15 olgudan dördünde tek bezde adenom, 11'inde ise tüm bezlerde hiperplazi saptamışlardır.¹ Sunulan vakanın eksplorasyonunda makroskopik olarak üç bezin büyük olması hiperplazi tanısını ön plana çıkarmış ve cerrahi stratejimiz de buna yönelik olmuştur. Ancak histopatolojide adenom olarak rapor edilen en büyük boyutu 25 mm olan iki bezin diğerlerine göre daha lobüle ve kahverengi görünümde olması dikkati çekmiştir. Olgumuzu ilginç kılan durum eksize edilen üç bezden ikisinin paratiroid adenomu olması yanı sıra diğer bezin de hiperplazi özellikleri taşımasıdır. Yine bu olguda subtotal eksize edilen 4. bezin normal paratiroid dokusu olarak bildirilmesi de nadir görülen bir durumdur. Daha sonra yapılan immunhistokimya çalışmaları ile bu tanımlar doğrulanmıştır. Sunulan vaka ile benzer özellikleri olan Kuji'nin tanımladığı olguda ise dört bezin biri adenom, ikincisi hiperplazi, üçüncüsü normal bez, diğeri ise karsinom olarak bildirilmiştir.⁶

Hastamızda subtotal paratiroidektomi ile PO_4 seviyesi normale dönmüştür. PTH seviyesi ise 2. ay sonunda normal sınırların üzerinde idi (87 pg/dl). Hastada postoperatif dönemde hipokalsemi ve hipofosfate mi gelişimi aç kemik sendromu ile izah edilebilir, postoperatif birinci yılın sonunda serum fosfat seviyesinin normal olması ve kontrol altında bir hipokalseminin sürmesi hiperparatiroidinin başarılı bir şekilde tedavi edildiği sonucunu ifade etmektedir.

Nichol'un yaptığı çalışmada transplant yapılan tersiyer hiperparatiroidili 71 hastanın 52'sinde üç veya dört bez hiperplazisi, 19'unda ise tek veya iki bez adenomu olduğu bildirilmekte olup postoperatif hipokalsemi riskine karşın sadece büyümüş bezlerin eksize edilip diğerlerinin bırakılması ve intraoperatif hızlı PTH

testi tavsiye edilmektedir.⁸ Bundan farklı bir görüşü olan Kilgo ise tersiyer paratiroidizmin ameliyat stratejisinde sonuçlarının daha iyi olmasının yanı sıra nüks saptanmaması nedeniyle tek veya çift bez adenomunda subtotal paratiroidektomi tercih etmektedir. Diğer yazarlar ise total paratiroidektomi ve ototransplantasyon işlemini klinik ve radyolojik olarak sonuçlarının daha iyi olması ve düşük rekürrens oranı gerekçesiyle tavsiye etmektedirler.^{5,4}

Primer ya da sekonder paratiroid adenomlarının gelişim sürecinde genetik defektlerin etkisi ile poliklonal proliferasyondan monoklonal proliferasyona bir dönüşümün söz konusu olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.^{3,2,7} Bu bulguya dayanılarak sekonder hiperparatiroidi etyopatogenezinde diffüz hiperplaziden nodüler hiperplaziye ve oradan da adenoma dönüşüm süreci temel rol oynamaktadır ve bu durum literatürdeki benzer vakalarda olduğu gibi sunulan vakamızdaki normal bez yapısı yanı sıra hiperplazi ve adenom birlikteliğini de açıklayabilir görüşündeyiz.

Kaynaklar

- Abboud B, Salameh J, Chelala D, Moussalli A, Mallat S. Tertiary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis for chronic renal failure: subtotal parathyroidectomy or conservative treatment? *J Med Liban* 2003;51:192-197.
- Aucella F, Morrone L, Stallone C, Gesualdo L. The genetic background of uremic secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol* 2005;18:537-547.
- Drüeke TB. Genetic aspects of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001;38:143-146.
- Gasparri G, Camandona M, Abbona GC. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 2001;233:65-69.
- Gauger PG, Doherty GM. Parathyroid Gland. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Textbook of Surgery*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2004;995-999.
- Kuji T, Kitamura H, Yasuda G, et al. Different pathological findings in each of four parathyroid glands in a long-standing hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2000;54:413-417.
- Larian B, Alavi S, Roesler J, et al. The role of hyperplasia in multiple parathyroid adenomas. *Head Neck* 2001;23:134-139.
- Nichol PF, Starling JR, Mack E, Klovning JJ. Long-Term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surg* 2002;235:673-680.
- Serdar T, Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidizm. Kalaycı G (ed). *Genel Cerrahi Cilt I*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 475-480.
- Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic Bone Disease. In: Greenspan FS, Gardner D, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*, 7th ed. New York, McGraw-Hill Companies, 2001;318-320.
- Swartz SI. Thyroid and parathyroid. *Principles of Surgery, Companion Handbook*. 7th ed. Singapore, McGraw-Hill Companies, 1999; 783-805.