



ORTOPEDİK CERRAHLARIN PRİMER HİPERPARATİROİDİZM HAKKINDA BİLMESİ GEREKENLER

Önder OFLUOĞLU¹, H.Yener ERKEN¹, Ender SARIOĞLU¹

Primer hiperparatiroidizm (HPT) sık görülen, parat hormonun aşırı üretilmesi ve hiperkalsemi ile karakterize bir hastalıktır. Hiperkalsemi parat hormonun osteoklastlar aracılığı ile kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunu uyarması ve böbrek glomerüllerinden filtre edilen kalsiyum miktarını azaltması sonucu ortaya çıkar. Parat hormonun bu majör fizyolojik etkileri primer hiperparatiroidizmde artarak böbrek ve kemikteki komplikasyonlarına neden olur¹.

Albright ve Reifenstein¹, primer hiperparatiroidizmi “kemik ve taşlar” hastalığı olarak karakterize etmiştir. Bazı hastalarda kemik ağrısı, kırıklar ve iskelet deformiteleri gibi kemikle ilgili semptomlar ön planda olurken, bazı hastalarda ise nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği ana semptomlardır.

Primer hiperparatiroidizmde parat hormonun aşırı üretilmesi paratiroid bezlerindeki hiperplazi veya adenoma bağlı olarak gelişir. Bu durumda serum iyonize kalsiyumunun parat hormon üzerindeki baskılayıcı etkisi ortadan kalkar².

TARİHÇE

Primer hiperparatiroidizmdeki karakteristik kemik lezyonları ilk olarak 1891 yılında Von Recklinghausen tarafından tanımlanmış ve bu lezyonlar ile paratiroid hiperplazisi arasındaki ilişki 1904 yılında Askanazy tarafından ortaya konmuştur³. Kalsiyum metabolizma bozukluğu ve parat hormon arasındaki ilişki ilk olarak Fuller Albright⁴ tarafından ispatlanmıştır. Albright, paratiroid hormon değişimleri ile serum kalsiyumundaki dalgalanmalar arasındaki bağlantıyı kanıtlamış ve parat hormonun kemikler üzerindeki fizyolojik etkilerini açıklamıştır.

SEMPTOMLAR VE TANI

Primer HPT’de semptomlar birçok sistemi ilgilendirir. En sık görülen bulgular nefrolitiazis, yaygın kemik ağrısı, karakteristik radyolojik lezyonlar, peptik ülser, pankreatit, yorgunluk, mental durum değişiklikleri, kas güçsüzlüğü, kuru cilt, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğidir. Ancak bu bulgular hastanın endokrinopatisine bağlanıp HPT tanısı koymak son derece güçtür⁵. Son yıllarda laboratuvar olanaklarının gelişmesiyle birlikte iskelet sistemi ve böbrekteki ana lezyonlar ortaya çıkmadan önce HPT tanısı konulabilmektedir. Kemik lezyonlarına ait şikayetler semptomların %10-25’ini oluşturmakta, periferik eklemelerde ve vertebral kolonda hassasiyet veya ağrı ile kendini gösterebilmektedir⁶ (Tablo I).

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Başvuru tarihi: 17.12.2003, Kabul tarihi: 12.10.2004

Tablo I. Primer HPT’nin en sık görülen bulgu ve semptomları

BULGULAR	Oranı (%)
Nefrolitiazis	28
Kemik lezyonları	17
Yorgunluk	15
Gastrointestinal	10
Mental durum değişiklikleri	9
Asemptomatik	9
Muskuloskeletal	6
Kriz	4
Dehidratasyon	3

LABORATUAR BULGULARI

Primer HPT olan hastaların çoğunda serum total ve iyonize kalsiyum değerleri yüksektir. Alkalen fosfataz yüksekliği ve serum fosfat düşüklüğü de bazı hastalarda görülebilmektedir⁷. HPT tanısında bu tetkiklerin yanı sıra intakt parat hormon (PTH) seviyelerinin ölçülmesi gerekir. HPT’de intakt parat hormon seviyeleri normalin çok üzerindedir. İntakt PTH 84 aminoasitten oluşan ve paratiroid bezlerinin ana hücrelerinden salgılanan tek zincirli bir polipeptittir⁸.

Primer HPT haricinde gelişen hiperkalsemilerde parat hormon seviyeleri baskılanmıştır. Ancak primer HPT’de parat hormon seviyeleri yükselmiştir veya en azından serum kalsiyum seviyeleri ile uyumsuzdur⁷.

Primer HPT’nin sekonder ve tersiyer HPT’den ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu hastalıklarda paratiroid bezlerinin renal bozukluk veya gastrointestinal absorpsiyon kusuruna bağlı gelişen mineral metabolizmasındaki değişimlere cevabı söz konusudur. Kronik renal hastalıklarda gelişen sekonder HPT genellikle renal osteodistrofinin bir parçası olan osteomalazi ve osteoporoz ile bir aradadır⁹. Ayırıcı tanıda familyal hipokalsiürik hiperkalsemi de akılda tutulmalıdır. Ayırıcı tanı için 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümleri yapılmalıdır. Bu değer yüksek veya normal seviyelerde ise familyal hipokalsiürik hiperkalsemi tanısı ekarte edilmiş olur⁷. İntakt parat hormon yüksekliği saptanmış hiperkalsemili hastada primer HPT tanısının kesinleştirilmesi için Tc 99 sestamibi paratiroid sintigrafisi çekilmelidir¹⁰.

RADYOLOJİK BULGULAR

HPT'nin en sık görülen radyolojik bulgusu jeneralize osteopenidir. Diğer bulgular, kemik rezorpsiyonları, Brown tümör, kondrokalsinozis, yumuşak dokularda ve vasküler kalsifikasyondur¹¹. HPT'de kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu birlikte seyretmekle beraber rezorpsiyon daha baskındır. Hastalığın başlarında karakteristik kemik lezyonlarının izlenemediği dönemde, ayrıntılı ve magnifiye radyografiler ile intrakortikal, endosteal ve trabeküler kemik rezorpsiyonu gösterilebilir ve bu sayede tanı gecikmelerinin önüne geçilebilir. Kemik rezorpsiyonu genellikle periartikülerdir ve subperiostal, subkondral, trabeküler, endosteal, intrakortikal, subligamentöz ve subtendinöz olarak sınıflandırılır¹². Bunlardan en sık görüleni ise subperiostal kemik rezorpsiyonudur. Vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilmekle beraber, en sık ellerde ve ayakta daha az sıklıkla kranium (tuz ve biber manzarası), klavikula distali, proksimal tibianın medial kenarı, femur ve humerusta görülür⁷ (Resim 1).



Resim 1. Primer HPT'de kraniumda tuz ve biber manzarası

Erozyon ve yeni kemik oluşumları ile ilerleyen süreç falanksların terminal uçları ile interfalangeal eklemleri de tutabilir (Resim 2).



Resim 2. Primer hiperparatiroidizmde el bulguları

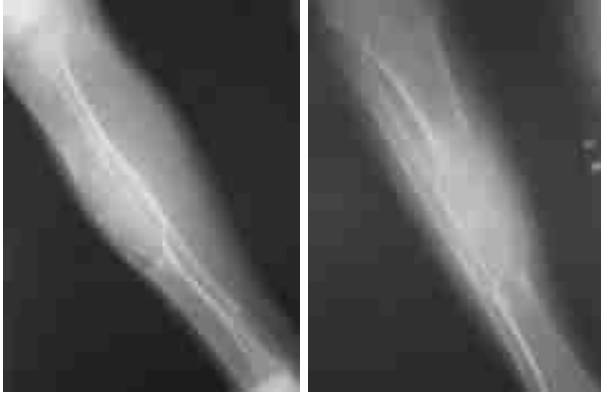
Subkondral kemik rezorpsiyonu ise en sık aksiyel iskeletteki büyük eklemlerde görülür. Bu bölgeler sakroiliak, sternoklaviküler ve akromiyoklaviküler eklem, simfizis pubis ve diskovertebral bileşkedir¹³. Vertebral kolonda disk aralığındaki herniasyon vertebra cisminde yapısal zayıflamaya neden olabilir; bunun sonucunda da Schmorl nodülleri oluşur. Schmorl nodülleri primer HPT'de vertebral kolonun sık görülen patolojisidir¹¹. Eklemlerin kırıkta yüzeylerinin altında gelişen subkondral rezorpsiyon eklem aralığının genişlemesine neden olabilir. Bu bölgelerde subkondral kemikte kollaps da oluşabilir. Sakroiliak eklem tutulumu ankirozant spondiliti taklit edebilmektedir.

HPT'deki bir diğer klasik radyolojik bulgu ise "Osteitis fibrosa cystica" diye tanımlanan, kortikal kemikteki geniş osteoklastik defektlerin sonucu oluşan kist formasyonudur. Kistik defektler fibröz doku tarafından doldurulur. Eğer kanlanması fazla olan fibröz doku hemorajik alanlar içerirse, hemosiderin birikir ve dokuya kırmızı-kahverengi renk verir, bu lezyonlara *Brown tümörü* denilmektedir; ancak ismiyle çelişkili olarak lezyon neoplastik karakterde değildir¹⁴.

Brown tümörü aksiyel veya apendiküler iskelet sisteminde görülebilmekle beraber genellikle uzun kemik diafizlerinde yerleşmektedir (Resim 3,4). Ancak uzun kemiklerin distal uçlarında, kostalarda, mandibulada, kafatasında, el ve ayaklarda da nadiren görülebilmektedir. Tedavi görmemiş Brown tümürlü hastalarda patolojik kırık gelişebilmektedir.



Resim 3. Tibia diafizinde yerleşmiş Brown tümör



Resim 4. Tibiada yerleşmiş Brown tümörlü başka bir olgu

Manyetik rezonans incelemede Brown tümörü tipik olarak diafizde litik lezyon, komşu kortekste erozyon ve çevreleyen yumuşak doku içine yayılımla kendini gösterir. Ayrıca mikro kırıklar sonucunda oluşan hemorajik odaklar da kesitlerde saptanabilir¹⁵.

Brown tümörünün histopatolojik incelemesinde trabekül sayısında azalma, kemik yüzeyinde dev multinükleer osteoklastların sayısında artış (Howship lakunaları), normal selüler ve kemik iliği yapılarının fibröz doku ile yer değiştirdiği izlenir. Osteoblastların toplam sayısında da artış görülür. Bu artış, serum alkalen fosfataz yüksekliği ile direkt ilişkilidir¹. Eskiden Brown tümörü HPT'nin en sık izlenen bulgusu iken, günümüzde primer HPT tanısının gelişmiş laboratuvar tetkikleri ile daha erken safhalarda yakalanması sonucunda yaygın osteopeni en sık görülen iskelet lezyonu haline gelmiştir¹⁶.

HPT'de radyolojik teknikler genellikle kemikteki spesifik değişimleri ortaya koymada yetersiz kalmaktadır. Kemikteki kaybı göstermek için kemik mineral dansitometri ölçümleri için kantitatif bilgisayarlı tomografi ve foton absorpsiyometri yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar göstermiştir ki HPT'de kortikal kemik kaybı trabeküler kemik kaybından daha baskındır¹.

AYIRICI TANI

Histolojik ve radyolojik benzerlik nedeniyle Brown tümörü dev hücreli kemik tümörü, “giant cell reparative granuloma” (anevrizmal kemik kistinin solid varyantı), adamantinoma, periosteal kondroma, kondrosarkoma ve kortikal metastazlar ile karışabilir¹⁵.

Karakteristik rezorpsiyon ve diğer kemiklerdeki tutulum “giant cell” tümörden ayırıcı tanıda önemlidir. Ayrıca serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve paratiroid hormon değerleri patolojik ayırıcı tanının mümkün olmadığı durumlarda faydalıdır.

“Giant cell reparative granuloma”, konvansiyonel grafilerde iyi demarke olmuş litik lezyon ve çevresinde reaktif kemik zonu şeklinde izlenir. Ayrıca “endosteal scalloping” ve

kortikal ekspansiyon da gözlenebilir. MRI incelemede T1 sekanslarında, normal kas dokusu intensitesinde medüller lezyon göze çarpar¹⁷. Histolojik olarak multinükleer dev hücreler, fibroblast ve histiyosit proliferasyonu ve kollajen matriksin kronik inflamatuvar hücreler ile infiltrasyonu saptanır. Serum biyokimyasal değerleri normal sınırlardadır¹⁸.

Adamantinoma, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer lezyondur. Adamantinoma tipik olarak 10 ila 30'lu yaşlarda gözlenen, %82 oranında tibia anteriorunda sabun köpüğü şeklinde kortikal litik lezyon karakteristik bulgusudur. MRI'da T2 sekanslarında kistik lezyona bağlı olarak heterojen sinyal, T1 sekanslarında hemorajik içeriğine bağlı olarak yüksek intensite görülür²⁰. Histolojik tipik bulgusu fibröz stroma içerisinde epitelyal adacıklardır.

Periosteal kondroma, sıklıkla ikinci ve üçüncü dekadlardaki erkekleri tutan, matür kırıkta hücreleri içeren, ağrısız, yavaş büyüyen bir tümördür. Radyolojik olarak noktasal kalsifikasyon tipik bulgusudur ve histolojik olarak izlenen matür hyalin kırıkta hücreleri ayırıcı tanıda önemlidir^{21,22}.

Periosteal kondrosarkoma, konvansiyonel kondrosarkomanın az görülen bir varyantı olup genel olarak kemik yüzeyinde oluşur ve kortikal erozyona neden olur. Radyolojik olarak kortekse adyasan kalsifikasyon izlenir^{23,24}. Karsinomların kortikal metastazları, histolojik inceleme ve köken aldığı organdaki semptomlar ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı açısından genellikle sorun teşkil etmemektedir¹⁶.

Myelomanın histolojik bulguları ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır. Myelomanın histolojik görüntüsünde, atipik plasmositlerin trabeküler kemik iliğini doldurduğu ve normal hemopoetik kemik iliğinin yerini aldığı izlenmektedir. Multipl myeloma plazma hücrelerinde monoklonal proliferasyona yol açmakta ve tümör neoplastik hücrelerce salgılanan spesifik immünglobulini üretmektedir. Karakteristik olarak serum albumin-globulin oranı tersine dönmüştür. Myeloma hücrelerince salgılanan monoklonal immünglobulinlerin yüksek konsantrasyonundan dolayı, serum immün elektroforezinde baskın olarak monoklonal ağır zincir izlenmektedir²⁵.

TEDAVİ

Primer HPT'de ortopedik tedavi patolojik kırık gibi komplikasyonlara yöneliktir. Genel tedavi prensibi ise hiperfonksiyone paratiroid bezi veya adenoma yönelik olmalıdır. Bir veya daha fazla sayıdaki hiperfonksiyon gösteren paratiroid bezinin cerrahi çıkartılmasının hastaların %92-96'sında iyileşmeyle sonuçlandığı, yani normal kalsiyum seviyelerinin ve paratiroid fonksiyonlarının elde edilmesinde yeterli olduğu; tek paratiroid bezinin büyümesi veya adenomu olduğunda ise paratiroidektomi sonrası klinik sonuçların daha başarılı olduğu bildirilmektedir²⁶⁻²⁸.



Uzun bir süreden beri hastalığı devam eden veya ciddi iskelet lezyonları bulunan hastalarda yapılan paratiroid rezeksiyonu sonrası sıklıkla hipokalsemi komplikasyonu görülmektedir. Aç kemik sendromu olarak adlandırılan bu durumda, iskelet sistemindeki aşırı mineralizasyondan dolayı persistan hipokalsemi ve hipofosfatemi gelişebilir. Bu durum nörolojik semptomlara ve tetaniye neden olabilir. Tedavide oral ya da parenteral kalsiyum preparatları ile replasman genellikle gerekmektedir²⁹.

Osteitis fibrosa cystica'da ciddi bir klinik olmasına rağmen, paratiroidektomi sonrası etkilenen kemik remineralizasyon ile iyileşmeye başlar. HPT tedavisinde açıklığa kavuşmamış en önemli nokta paratiroidektomi sonrası iskelet lezyonlarındaki geri dönüştür¹⁴. Bununla ilgili olarak Silverberg ve ark. yaptıkları bir çalışmada, paratiroidektomi sonrası iskelet sistemindeki geri dönüşümün en fazla lumbosakral vertebrada olduğunu saptamışlar, femur boynunda ve radiusta paratiroidektomi sonrası aşamalı olarak kemik dansitometrisinde düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir³⁰.

ÖZET

Primer HPT bu konuda bilgili bir ortopedik cerrahın kolay kolay atlamayacağı bir tanıdır. Klasik iskelet lezyonları veya patolojik kırık ile başvuran bir hastada hiperkalsemi saptanırsa, primer HPT tanısı da akılda tutulmalıdır ve intakt parat hormon seviyeleri ölçülmelidir. Kemik lezyonları nedeniyle cerrahi tedavi uygulanması gereken hastalara altta yatan hormonal sorunun düzeltilmesi amacıyla paratiroid cerrahisi de uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 19-34.
2. Akestrom G, Rastad J, Ljunghall S, Ridefelt P, Juhlin C, Gylfe E. Cellular physiology and pathophysiology of the parathyroid glands. *World J Surg* 1991; 15: 672-80.
3. Doherty GM, Wells SA. The pituitary and adrenal glands. In: Sabiston DC Jr, Lysterly K (eds). *Textbook of Surgery*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1997: 647.
4. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: A common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proven cases from one clinic. *JAMA* 1934; 102: 1276-87.
5. Silverberg SJ. Diagnosis, natural history and treatment of primary hyperparathyroidism. *Cancer Treat Res* 1997; 89: 163-81.
6. Potts JT, Deftos LJ. Parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D, bone and bone mineral metabolism. In: PK Bondy, LE Rosenberg (Eds). *Duncan's Diseases of Metabolism*. Vol 2, Endocrinology. 7th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1974: 1225.
7. Singhal S, Johnson CA, Udelsman R. Primary Hyperparathyroidism: What Every Orthopedic Surgeon Should Know? *Orthopedics* 2001; 24: 1003-9.
8. Munson PL. Parathyroid gland and hormone. In: Dulbecco R (ed). *Encyclopedia of Human Biology*, Vol 5. San Diego, Academic Press Inc, 1991: 657-66.

9. Spiegel AM. Pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6 (suppl 2): 15-7.
10. Hindie E, Mellerie D, Simon D, Perlemuler L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: Is technetium 99 sestamibi / iodine 123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 302-7.
11. Lenchik L, Sartoris DJ. Orthopedic aspects of metabolic bone disease. *Orthop Clin North Am* 1998; 29: 103-34.
12. Genant HK, Heck LL, Lanzl LH, et al. Primary hyperparathyroidism A comprehensive study of clinical, biochemical and radiographic manifestations. *Radiology* 1973; 109: 513.
13. Cooper KL. Radiology of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 955-76.
14. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. St. Louis, Mosby, 1996: 579-80.
15. Hanna BG, Donthineni R, Majid K, Parekh S, Shin JS, Lackman RD. Leg Mass in a 61-year-old man. *Clin Orthop* 2003; 406: 298-307.
16. Knee TS, Drake AJ, Turton D, Shair M. Effect of parathyroid adenoma resection on bone density in primary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa cystica. *Orthopedics* 2001; 24: 1000-2.
17. Yamamoto T, Marui T, Akisue T, Mizuno K. Solid aneurysmal bone cyst in the humerus. *Skeletal Radiol* 2002; 29: 470-3.
18. Dorfman HD, Czerniak B. Giant-cell lesions. In: Dorfman HD, Czerniak B (Eds). *Bone Tumors*. Ed 1, St Louis, Mosby, 1998: 59-606.
19. Dorfman HD, Czerniak B. Adamantinoma of long bone. In: Dorfman HD, Czerniak B (Eds). *Bone Tumors*. Ed 1, St Louis, Mosby, 1998: 949-73.
20. Judmaier W, Peer S, Krejzi T, Dessl A, Kuhberger R. MR findings in tibial adamantinoma: A case report. *Acta Radiol* 1998; 39: 276-8.
21. Bauer TW, Dorfman HD, Latham Jr JT. Periosteal chondroma: A clinicopathologic study of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 631-7.
22. Woertler K, Blasius S, Brinkschmidt C, et al. Periosteal chondroma: MR characteristics. *J Comput Assist Tomo* 2001; 25: 425-30.
23. Bertoni F, Boriani S, Laus M, Campanacci M. Periosteal chondrosarcoma and periosteal osteosarcoma: Two distinct entities. *J Bone Joint Surg* 1982; 64B: 370-6.
24. Dorfman HD, Czerniak B. Malignant Cartilage Tumors. In: Dorfman HD, Czerniak B (Eds). *Bone Tumors*. Ed 1, St Louis, Mosby, 1998: 435-7.
25. Keyl RA. Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 347-58.
26. Rudberg C, Akerstrom G, Palmer M, et al. Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. *Surgery* 1986; 99: 643-51.
27. Castleman B, Schantz A, Roth SI. Parathyroid hyperplasia in primary hyperparathyroidism. *Cancer* 1976; 38: 1668.
28. Edis AJ, van Heerden JA, Scholz DA. Results of subtotal parathyroidectomy for primary chief cell hyperplasia. *Surgery* 1979; 86: 462.
29. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84: 654-60.
30. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 729-34.