

Çift Paratiroid Adenomu Nedeni ile Nüks Hiperparatiroidide ROLL Tekniğinin Kullanımı

The Use of ROLL Technique in Recurrent Hyperparathyroidism Due to Double Parathyroid Adenoma: Case Report

Oğuz Uğur AYDIN,^a
Fikri KÜÇÜKEL,^a
Lütfi SOYLU,^a
Sezai AYDIN,^a
Tuğba ŞENGEZER,^b
Seyfettin ILGAN^b

^aGenel Cerrahi Kliniği,
^bNükleer Tıp Kliniği,
Özel Ankara Güven Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 12.02.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Oğuz Uğur AYDIN
Özel Ankara Güven Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drouaydn@gmail.com

ÖZET Primer hiperparatiroidi (PHPT); benign hiperkalseminin en sık nedenidir ve paratiroid bezlerinden aşırı parathormon (PTH) salınımı ile karakterizedir. PHPT olgularının yaklaşık %80-85'inde neden sporadik, tek paratiroid adenomudur. PHPT'de cerrahi, hâlen başlıca tedavi yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Tek adenomlarda unilateral sınırlı cerrahi yaklaşım (minimal invaziv paratiroidektomi) giderek daha geniş kabul görmeye başlamıştır. Bu çalışmada, insidental tek paratiroid adenomu nedeni ile opere edilen ve erken dönemde nüks hiperparatiroidi gelişen bir olgu sunulmuştur. Klinik bulgular ve görüntüleme sonuçlarına göre nüks hiperparatiroidi sebebinin aynı lojda ikinci bir paratiroid adenomu olduğu anlaşılmış ve ikinci paratiroid adenomunun tedavisinde yardımcı bir cerrahi teknik olan "radioguided occult lesion localization (ROLL)" yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada, paratiroid adenomlarının preoperatif görüntülenmesinde kullanılan yöntemler, görüntülemelerde hata kaynakları ve paratiroid cerrahisinde ROLL yönteminin kullanımı tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperparatiroidizm; hiperkalsemi; paratiroid tümörleri

ABSTRACT Primary hyperparathyroidism (PHPT), resulting mainly 80-85% from sporadic, single parathyroid adenomas, is a clinical condition characterized by excessive excretion of parathormone (PTH) from parathyroid glands. Surgery continues to remain the mainstay of treatment for PHPT. The unilateral focused surgical approach, so called minimally invasive parathyroidectomy, has gained wide acceptance in cases of solitary parathyroid adenomas, which is the most common scenario. Authors present a primary hyperparathyroidism case due to single parathyroid adenoma who recurred at early stage after first surgical intervention. Second adenoma that detected in the same location treated surgically with the help of radioguided occult lesion localization (ROLL) technique. Second lesion accepted as double parathyroid adenoma according to clinical and imaging studies, subsequently. In this case report, imaging techniques used in parathyroid imaging, potential sources of errors and use of ROLL technique in parathyroid surgery discussed.

Key Words: Hyperparathyroidism; hypercalcemia; parathyroid neoplasms

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2015;10(1):31-5

Primer hiperparatiroidi (PHPT); benign hiperkalseminin en sık nedenidir ve paratiroid bezlerinden aşırı parathormon (PTH) salınımı ile karakterizedir. PHPT olgularının yaklaşık %80-85'inde neden sporadik, tek paratiroid adenomudur. Olguların kalan kısmında ise neden, sırasıyla multiglandüler hiperplazi, çift adenomlar ve nadiren paratiroid karsinomlarıdır.¹ PHPT'de cerrahi, hâlen başlıca tedavi yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Tüm paratiroid bezlerinin izlenmesine dayalı bilateral

boyun eksplorasyonu günümüzde de geçerli bir cerrahi teknik olmakla birlikte, olguların büyük bir kısmını oluşturan tek adenomlarda unilateral sınırlı cerrahi yaklaşım [minimal invaziv paratiroidektomi (MİP)] giderek daha geniş kabul görmeye başlamıştır. Çalışmalar, MİP'nin cerrahi başarısının bilateral boyun eksplorasyonu ile benzer olduğunu, ilave olarak operasyon ve hastanede kalış süresini kısalttığını, maliyeti azalttığını ve daha az geçici hipokalsemiye neden olduğunu göstermektedir.^{2,3}

MİP'nin cerrahi başarısını belirleyen en önemli faktör, kuşkusuz tek adenom varlığının preoperatif görüntüleme yöntemleri ile doğru şekilde belirlenmiş olmasıdır. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) ve Tc-99m MIBI ile yapılan çift fazlı paratiroid sintigrafisi, bu amaçla en çok kullanılan ve en duyarlı görüntüleme yöntemleridir. Özellikle bu iki yöntemin sonuçlarının uyumlu olduğu durumlarda tek adenom varlığı yüksek doğruluk (>%95) oranı ile belirlenebilir.

Paratiroid adenomlarında sintigrafik ajanın tutulması ve retansiyona uğraması, cerrahi yardımcı teknik olan gama cerrahi prob kullanılmasına da (radyocerrahi) olanak sağlar. Sintigrafik olarak pozitif olan tek adenomlarda gama cerrahi prob kullanımı ile adenomun daha kolay lokalize edilebilmesi mümkündür. Bir tür radyasyon dedektörü olarak kullanılan gama cerrahi prob ile geri plan aktivitesi üzerinde sintigrafik ajanı tutan adenomlar kolayca bulunabilir. Aslında MİP, meme kanserleri ve malign melanomda sentinel lenf nodu biyopsilerinden sonra en sık gama cerrahi prob uygulamasının yapıldığı cerrahi yöntemdir. Görüntüleme ile sintigrafik olarak pozitif olduğu bilinen adenomlarda radyocerrahi planlandığında operasyondan birkaç saat kadar önce Tc-99m MIBI'nın tekrar intravenöz (IV) olarak uygulanması gerekir. İşlem için kullanılan Tc-99m MIBI hem tiroid hem de paratiroid bezinde tutulur, ancak tiroid bezinden daha erken boşalırken paratiroid bezinde retansiyona uğrar. Bu nedenle teknik olarak geri plan aktivitesi arasından paratiroid adenomunu bulmak kolay olmayabilir. Cerrahi sırasında istmus üzerinden sayım alınarak tiroid bezindeki geri plan aktivitesi belirlenir. Çıkartılan lezyondan elde edilen sayım eğer geri plan aktivitesinin %20'sinden daha

fazla ise bu lezyonun paratiroid adenomu olduğu kabul edilir. Paratiroid adenomu, geri plan aktivitesi nedeni ile insizyon öncesi cilt üzerinden saptanamaz.

“Radioguided occult lesion localization (ROLL)” adı verilen lokalizasyon tekniği ise gama cerrahi prob kullanılan yeni bir işaretleme tekniğidir. İlk kez palpe edilemeyen meme kitlelerinin eksizyonel biyopsisi için kullanılan ROLL tekniği, küçük miktarda Tc-99m işaretli makroagreg albumin (MAA) veya kolloid gibi radyoaktif partiküllerin görüntüleme yöntemleri eşliğinde doğrudan lezyon içerisine inokülasyonuna dayanır. ROLL tekniği, son zamanlarda tiroid kanserlerinde palpe edilemeyen nodal nükslerde ve paratiroid adenomlarında kullanılmaya başlanmış gelecek vaad eden bir yöntemdir.

Bu çalışmada, aynı lojda çift paratiroid adenomu saptanan bir olguda nüks cerrahide ROLL tekniği kullanımı tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Tüm teşhis ve tedavi aşamalarında bilgilendirilmiş oluru alınan asemptomatik 39 yaşındaki kadın olguda, rutin tetkikler sırasında kalsiyum yüksekliği saptandı. Öz geçmişinde özellik olmayan olgunun fizik muayenesi normaldi. Serum PTH düzeyi 345 pg/mL, serum iyonize kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dL ve vitamin D3 düzeyi 13,8 ug/L olan olgunun 24 saatlik idrar kalsiyum seviyesi 0,66 g/gün olarak ölçüldü ve sonuçlar PHPT ile uyumlu olarak değerlendirildi. USG'de değerlendirmesinde tiroid sol lob alt pol posterior komşuluğunda yaklaşık 8x14x18 mm boyutlarında, ağırlıklı olarak periferik vaskülarizasyon örneği gösteren ve paratiroid adenomu ile uyumlu olarak değerlendirilen hipokoik solid lezyon saptandı. Tc-99m MIBI ile gerçekleştirilen çift fazlı paratiroid sintigrafisinde USG'de tespit edilen lezyon ile uyumlu lokalizasyonda paratiroid adenomu ile uyumlu aktivite retansiyonu saptandı. Bu bulgularla tek paratiroid adenomu olarak kabul edilen olguya cerrahi planlandı. MİP tekniği ile USG ve sintigrafi ile önceden belirlenen yerleşimdeki lezyonun üzerinden yapılan kesi sonrası sol alt paratiroid lojunda in-

traoperatif olarak da paratiroid adenomu ile uyumlu olduğu değerlendirilen lezyon bulundu ve eksize edildi. Yapılan frozen incelemede, spesimenin paratiroid dokusu olduğunun doğrulanması üzerine cerrahi sonlandırıldı. Patoloji sonucunda lezyon paratiroid adenomu ile uyumlu olarak değerlendirildi. İzlemlerinde postoperatif 1. gün kalsiyum seviyesi 9 mg/dL ve PTH seviyesi 42,1 pg/mL olarak ölçüldü ve olgu taburcu edildi. Paratiroidektomiye takiben 10. günde yapılan kontrol incelemede PTH seviyesi 111 pg/mL, serum kalsiyum seviyesi ise 9,2 mg/dL olarak ölçüldü. PTH değerlerindeki hızlı yükselme nedeni ile izleme alınan olguda yapılan periyodik kontrollerde PTH seviyeleri yüksek (92,15 pg/mL-107,98 pg/mL), seyretmeye devam ederken serum iyonize ve total kalsiyum seviyeleri normaldi. USG kontrollerinde etiyojolojiyi açıklayacak patoloji saptanmadı ve vitamin D3 seviyeleri normal sınırlarda bulundu. İlk cerrahiden yaklaşık 19 ay sonra yapılan kontrollerde, sebat eden PTH yüksekliğine ilave olarak serum kalsiyum değerleri ve 24 saatlik idrar kalsiyumu da yüksek (sırasıyla 11,2 mg/dL ve 0,72 g/gün) bulundu. Tekrarlanan boyun USG'de tiroid sol lob alt pol inferiorunda ilk lezyondan daha derin ve tiroitimik ligaman içinde yaklaşık 9x4,5 mm boyutlarında oval şekilli hipoekoik solid lezyon tespit edildi. Tekrarlanan paratiroid sintigrafisi normal sınırlarda olmakla birlikte, sonografik şüphe nedeni ile lezyona USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılarak aspiratta PTH ölçümü gerçekleştirildi. Sonucun >500 pg/mL olarak gelmesi üzerine paratiroid adenomu tanısı doğrulanarak olguya yeniden cerrahi planlandı. Cerrahi sabahı nükleer tıp uzmanı tarafından USG eşliğinde lezyon içerisine Tc-99m işaretli MAA enjekte edildi (0,1 mL içerisinde 200 mCi). Cerrahi sırasında intraoperatif gama prop (Europrobe 3, Eurorad, Fransa) yardımıyla tiroid sol lob inferiorundaki lezyon bulunarak çıkarıldı. Çalışılan frozen incelemede paratiroid dokusu doğrulanarak işleme son verildi. Cerrahi sonrası patolojide bu lezyonun da paratiroid adenomu ile uyumlu olduğu saptandı. Kontrol PTH ve serum kalsiyum seviyeleri erken postoperatif dönemde ve bir yıllık periyodik izlemlerde normal sınırlarda seyretti.

TARTIŞMA

PHPT bir veya daha fazla bezin aşırı PTH salgılamasına bağlı klinik bir tablodur. En sık nedeni tek paratiroid adenomları (%85) olup, bunu sırasıyla paratiroid hiperplazileri (%12), multipl adenomlar (%5) ve nadiren paratiroid karsinomları (%1) takip eder. PHPT'nin en sık nedeni olan tek adenomlarda gittikçe artan biçimde tercih edilen cerrahi yöntem, ilk kez Tibblin tarafından tanımlanan MİP'dir.⁴

MİP tekniğinin cerrahi kür başarısını etkileyen en önemli faktör, preoperatif görüntüleme tekniklerinin etkin kullanımıdır. Lokalizasyon için en çok tercih edilen görüntüleme teknikleri USG ile Tc-99m MIBI sintigrafisidir. Bu iki yöntemin kombinasyonunun duyarlılığı %96, özgüllüğü %83, pozitif öngörü değeri %88 ve negatif öngörü değeri %94 olarak bildirilmiştir.⁵ Sintigrafiye benzer duyarlılık oranlarına karşın USG'nin ektopik paratiroid adenomlarının lokalizasyonunda yeri sınırlıdır. Lezyonda Tc-99m MIBI retansiyonu paratiroid adenomlarının ayırıcı tanısında en güvenilir bulgu olmakla birlikte, sintigrafinin de yalancı negatif ve pozitiflikleri bilinmektedir. Paratiroid sintigrafisinde kullanılan Tc-99m MIBI paratiroid adenomu/hiperplazisine spesifik bir ajan olmayıp, onkositik tümörlerde ve otonom tiroid adenomlarında da tutulur. Özellikle USG ve sintigrafi sonuçlarının uyumsuz olduğu durumlarda paratiroid adenomunun doğrulanması için aspiratta PTH ölçümünün son derece faydalı ve oldukça spesifik bir teknik olduğu bildirilmiştir.^{3,6} Paratiroid adenomlarında aspiratta yapılan PTH ölçümleri serum PTH düzeylerinin üzerinde ve sıklıkla 1000 pg/mL'den yüksek bulunmaktadır. Biyopsi işleminin paratiroid bezinde hasar oluşturarak fibrozise yol açabileceği ve patolojik değerlendirmeyi etkileyebileceğinden endişe edilmekle birlikte, ince iğnelere (22-25 G) yapılan girişimlerde bu olasılığın düşük olduğu bildirilmiştir.^{7,8} Bizim olgumuzda da sonografik olarak şüpheli olmakla birlikte, sintigrafide negatif olan lezyonun ayırıcı tanısında aspiratta PTH ölçümü yapılarak tanı doğrulanmıştır.

MİP'de tercih edilen yardımcı cerrahi teknikler arasında en popüler olan yöntem gama cerrahi prob kullanımıdır. Yöntem paratiroid adenomla-

rında çevre dokulara kıyasla daha yüksek oranda radyoaktif madde birikimine bağlı olduğu için gama cerrahi prob kullanılabilmesi paratiroid adenomunun sintigrafik olarak pozitif olmasını gerektirir. Dolayısı ile sintigrafik olarak negatif olan olgularda bu tekniğin kullanılması fayda sağlamaz. Aynı amaçla yakın zamanda tanımlanan ve kullanılmaya başlanan ROLL tekniği ise lezyonun Tc-99m MIBI tutma yeteneğinden bağımsızdır. Lezyon içerisine görüntüleme yöntemleri eşliğinde IV uygulamaya kıyasla çok daha küçük miktarlarda radyoaktif madde enjeksiyonu yapılmasına dayanan ROLL tekniğinde, gama cerrahi prob kullanımını çok daha kolaydır. IV uygulamada adenom dışında çevre dokularda da geri plan aktivitesinin varlığı lezyonun bulunmasını güçleştirebilir. Oysa ROLL yönteminde cerrahi sahasında sadece enjeksiyon bölgesinde aktivite olduğundan başka bölgelerden sayım alınmaz. ROLL tekniğinde ilave olarak insizyon öncesi cilt üzerinden lezyon lokalize edilerek insizyon seviyesi en uygun biçimde belirlenebilir. ROLL yönteminin uygulanabilmesi için tek koşul lezyonun USG ile izlenebiliyor ve girişime uygun yerleşimde olmasıdır ki, bu tek adenomlarda genellikle mümkün olmaktadır. ROLL yöntemi özellikle tekrar cerrahilerde minimal invaziv yaklaşımla lezyonun bulunmasını garantilediğinden daha da önemli katkı sağlamaktadır. Bizim olgumuzda da tekrar cerrahide ilkine kıyasla daha küçük boyutlardaki ikinci adenom kolaylıkla bulunarak çıkartılabildi. Cerrahiye yardımcı diğer yöntemlerde olduğu gibi, ROLL tekniğinin de dezavantajlarından bahsedilebilir. Bunlardan en önemlisi, lezyonun USG eşliğinde girişime uygun lokalizasyonda olmasıdır. Ayrıca, ROLL tekniğinde cerrah radyoaktiviteyi izleyerek lezyonu bulduğundan, enjeksiyonun doğru teknikle ve lezyon içine yapılması büyük önem taşır. Bu nedenle tekniğin uygulandığı merkezlerde USG eşliğinde girişimler ve radyoaktivite ile çalışma konusunda deneyimli bir ekip üyesinin bulunması şarttır. Gereken özen gösterilse bile, özellikle küçük lezyonların içerisine enjekte edilen aktivitenin iğne hattı boyunca geriye reflüsü olabilir. Radyoaktivitenin lezyon dışına sızması bitişik yumuşak dokularda lezyonun eksizyonu sonrasında da gama prob ile

sayım alınmasına neden olur. Genellikle lezyondaki sayım oranları lezyon yatağına kıyasla çok yüksektir. Tekniğin temel hedefi cerrahi doğru lezyona yönlendirmek olduğundan, bir miktar çevre dokuya sızıntı olması lezyonların bulunmasını zorlaştırmaz.⁸ Cerrah lezyonu gözü ile gördükten sonra teknik gereken katkıyı sağlamış olur. Lezyon çıkartıldıktan sonra lezyon yatağında geri planda aktivite taranması gerekmez. Bizim olgumuzda lezyon boyutu görece olarak küçük olmakla birlikte, lezyon dışında geri planda sayım alınmamıştır.⁸

Birden fazla bezin adenomatöz değişim gösterdiği "çift adenom" formasyonu %1,7-9 arasında bildirilmiştir.⁹⁻¹¹ Olgumuzda ilk cerrahi girişim öncesinde daha derin yerleşimli ikinci adenom (çift adenom) varlığı saptanamamıştır. Ancak ilk paratiroidektomi sonrasında postoperatif PTH düzeylerinde saptanan progresif artış nedeni ile yapılan incelemelerde aynı lojda daha derin yerleşimli şüpheli bir lezyon saptanmış ve lezyondan yapılan aspiratta PTH ölçümü sonrasında klinik olarak adenom tanısı doğrulanmıştır. Olgu aynı lokalizasyonda birden fazla paratiroid adenomunun bulunması nedeni ile çift adenom ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. PHPT'de yüksek cerrahi başarıya karşın, bir kısım hastada persistan veya rekürren hastalık saptanmaktadır. En yüksek persistan/rekürren PHPT oranları çift adenomlarda bildirilmiştir. Geniş bir seride çift adenom, tek adenom ve hiperplazide persistan hastalık oranları sırasıyla %4, %1,3 ve %2,2 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde rekürrens oranları da sırasıyla %7,3, %1,7 ve %4,4 olarak bulunmuştur.¹²

Sonuç olarak, paratiroid adenomlarında cerrahi başarıyı etkileyen en önemli faktör, preoperatif olarak lezyonun doğru lokalize edilebilmesidir. Gerekli özen gösterilse bile çift adenom varlığı preoperatif dönemde saptanamayabilir. Bu durum paratiroid cerrahisindeki en önemli nüks nedenlerindedir. ROLL tekniği, primer paratiroid cerrahisinde kullanılmaya başlanan ve gelecek vadeden önemli yardımcı tekniklerden biridir. Özellikle önceki cerrahinin neden olduğu fibrozis nedeni ile morbiditesi daha yüksek olan nüks cerrahilerde ROLL tekniğinin kullanımı cerrahi başarıya önemli katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Gopalakrishna Iyer N, Shaha AR. Current concepts in the management of primary hyperparathyroidism. *Indian J Surg Oncol* 2010; 1(2):112-9.
2. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000; 231(5): 732-42.
3. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;236(5):543-51.
4. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195(3):245-52.
5. Aliyev A, Kabasakal L, Simsek O, Paksoy M, Halac M, Uslu I. Ectopic parathyroid adenoma localized with MIBI scintigraphy and excised with guide of macroaggregated human serum albumin injection. *Clin Nucl Med* 2010;35(3): 151-3.
6. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy:a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block 300 anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999; 126(6):1016-21.
7. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, et al. Parathyroid glands: combination (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000;214(2):393-402.
8. Ilgan S, Ozbaş S, Bilezikci B, Sengezer T, Aydın OU, GURSOY A, et al. Radioguided lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun* 2014;35(11):1167-74.
9. Wermer P. Genetic aspects of adenomatous of endocrine gland. *Am J Surg* 1954;16(3): 363-71.
10. Harness JK, Ramsburg SR, Nishiyama RH, Thompson NW. Multiple adenomas of the parathyroids: do they exist? *Arch Surg* 1979; 114(4):468-74.
11. Brothers TE, Thompson NW. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in elderly patients. *Acta Chir Scand* 1987;153(3): 175-8.
12. Alhefdhi A, Scheider DF, Sipper R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res* 2014;190(1):198-202.