

Normokalsemi, Brown Tümörü ve Böbrek Taşları ile Seyreden Bir Primer Hiperparatiroidi Vakası

Yrd.Doç.Dr.Cihangir ER EM*
Yrd, Doç. Dr. Mehmet TOSUN**
Prof. Dr. MünirTELA TAR*
Doç.Dr. Mustafa GÜLER**
Dr. Kemal SERÇE**
Yrd Doç Dr Ahmet Uğur TURHAN***

Primer hiperparatiroidi (PHP) nispeten nadir rastlanılan bir hastalıktır (1). PHP'nın tipik semptomları, böbrek taşlarına bağlı renal kolik, diffüz kemik ve eklem ağrıları, belirgin gastrointestinal ve nöropsikiyatrik bozukluklardır (4,5). Diffüz iskelet osteoporozuna bağlı traktörler gittikçe artan oranda tanımlanmıştır (6). Hastalığın klinik tablosu günümüzde değişmiştir. Vakaların çoğu asemptomatiktir (2, 7, 8). En yaygın semptomlar yorgunluk ve letarjidir (2).

PHP'de parathormon (PTH) sekresyonu artışına bağlı olarak hiperkalsemi, hipofosfatemi, hiperkalsiüri, kan alkalem fosfat seviyesinde artış ve generalize osteoporoz oluşur (2, 5, 7). PTH osteoblastlar üzerindeki plazma membran reseptörlerine bağlanır, müteakiben osteoklastlar aktive olur (9, 10). Sonuç olarak karakteristik subperiostal olay devam ederse hemorajik destrüktif litik brown tümörleri gelişir ve ciddi iskelet deformiteleri oluşur (Osteoitis fibrosa cystica).

Primer hiperparatiroidi vakaların bir kısmı normokalsemi ile seyretmekte; ancak bunun rastlanma sıklığı bilinmemektedir. Tanısal kriterler henüz tesbit edilmemiştir. PTH radyoimmunoassay sensitivitesi %27-87 arasında değişmektedir (12).

Bu yazıda normokalsemi, tipik iskelet değişiklikleri ve böbrek taşları ile seyreden bir primer hiperparatiroidi vakası sunulmuştur.

VAKA TAKDİMİ

44 yaşındaki kadın hasta (F.G. Prot No:222794) son 3 yıldır gittikçe artan halsizlik, yorgunluk, alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere yaygın vücut ağrısı, iştahsızlık, bulantı, yediklerini içerir tarzda kusma ve kabızlık şikayetiyle hastanemize başvurdu. Yukarıdaki şikayetler nedeniyle son 1 yıldır yürüyemez olmuş. Sistem sorgulamasında son 3 yılda yaklaşık 8 kg zayıfladığı, içine kapanık olduğu, çabuk sinirlenip sebepsiz yere ağladığı, öz geçmişinden ise 1 yıl önce sol el üzerine düştükten sonra 3. metakarp (MK) deformite,

2. metakarpofalangial (MKF) eklemde deformite, fleksiyon kontraktürü, distal interfalangial (DİF) eklemde fleksiyon kontraktürü ve parmakta kısalık geliştiği öğrenildi.

Fizik muayenede; genel durum iyi, şuur açık, koopere, oryante. TA:120/80 mmHg, Nb:90/dk düzenli, Solunum;16/dk düzenli. Kontavertebral açı hassasiyeti sağda müsbetti. Her 2 dizde deformite, eklem hareketleri kısıtlı, sol dizde fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Her 2 uyluk ve bacak kemikleri bastırmakla ileri derecede hassas ve ağrılı idi. Sol el 2. MKF eklemde şişlik, deformite, 2. parmakta kısalık ve distal interfalangial (DİF) eklemde fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi.

Hastanın kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve EKG'si normaldi. İdrar mikroskopinde her sahada 20-25 eritrosit görüldü. Biyokimyasında; Ca:10.2 mg/dl (N:9.3-10.7 m/dl), P:2.0 mg/dl (N:2.5-5.0 mg/dl), K:3.6 mEq/L (N 3.5-5.2 mEq/L), Alkalem fosfataz:113Ü/L (N:37-145 Ü/L), Ürik asit:3.4 mg/dl (N:3.0-5.8 mg/dl), Mg:2.30 mg/dl (N:1.2-2.50 mg/dl), Kan parathormon (PTH) seviyesi:2.65 ng/ml (N:0.22-0.66 ng/ml). Diğer kan biyokimya değerleri total protein ve albumin değerleri dahil normaldi, idrarda kalsiyum:240 mg/gün (N:100-300 mg/gün), idrarda fosfat:2.13 g/gün (N:0.4-1.3 g/gün) idi.

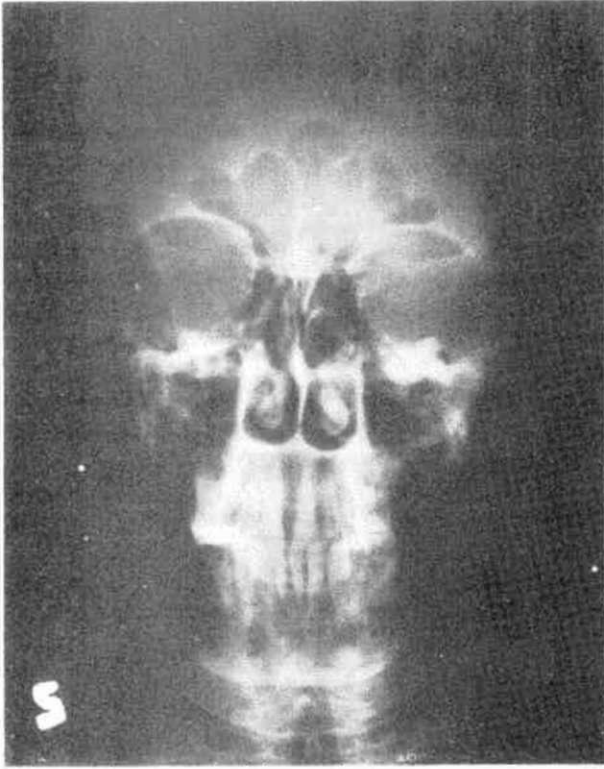
Kemik sürvide diffüz osteopeni, 4 yönlü kafa grafisinde (Şekil 1a) buzlu cam manzarası (tuz-biber, "salt-and-pepper"), dişlerde laminadura kaybı, her iki femur, tibia ve fibula grafilerinde (Şekil 1b) multipl kemik kistleri (brown tumor) ve subperiostal erozyonlar, el grafisinde (Şekil 1c) sol el 3MK'da eski fraktür sekeli deformite. 2.MKF eklemde deformite dışında yaygın subperiostal rezorpsiyon mevcuttu. Direkt üriner sistem grafisinde (DÜSG) (Şekil 1d) sağ böbrek lojunda 2 adet 10x10 ve 0.7x0.7 mm çaplarında opasite, batın USG'de (Şekil 2) sağ böbrek orta kalikslerinde en büyüğü 10 mm olan 3 adet taş, tiroid ve paratiroid

* KTÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD.

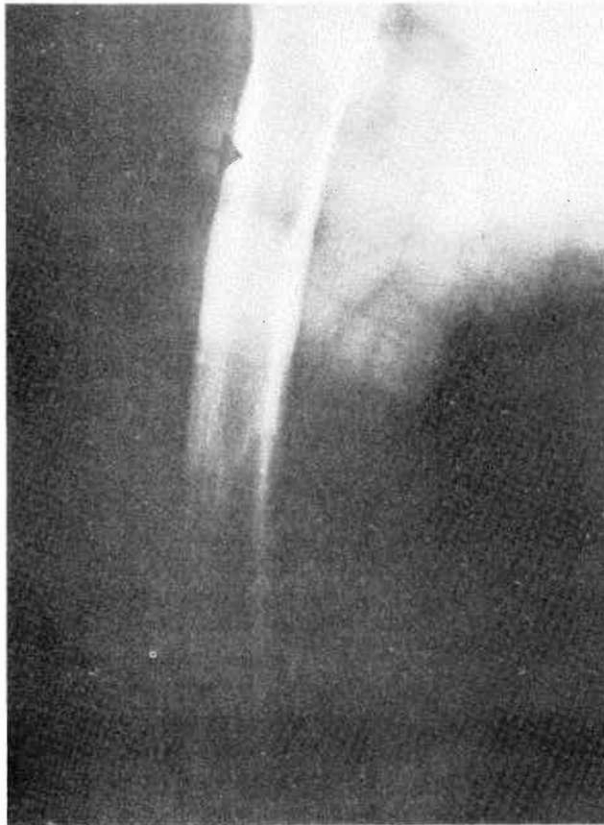
" KTÜ Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD.

*** KTÜ Tıp Fakültesi Radyodiagnostik ABD.

~ KTÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD, TRABZON



Şekil 1. Kemik radyogramı. (a.) 4 yönlü kafa grafisi. PHP için tipik tuz-biber (salt-and-pepper) görünümü ve dişlerde lamina dura kaybı izleniyor.





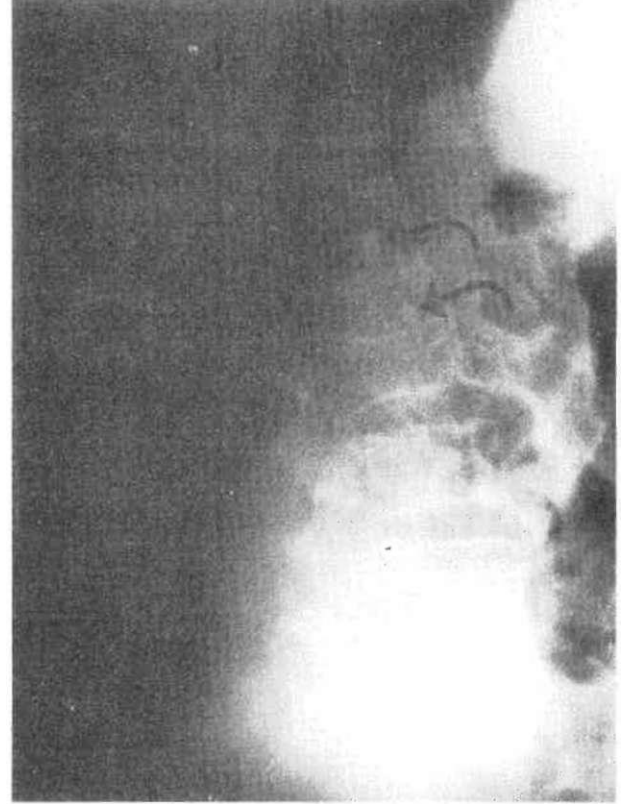
Şekil 1b. Sol tibia-fibula grafisi. Multipl kemik kistleri (brown tumor) ve subperiosteal erozyonlar belirgin.



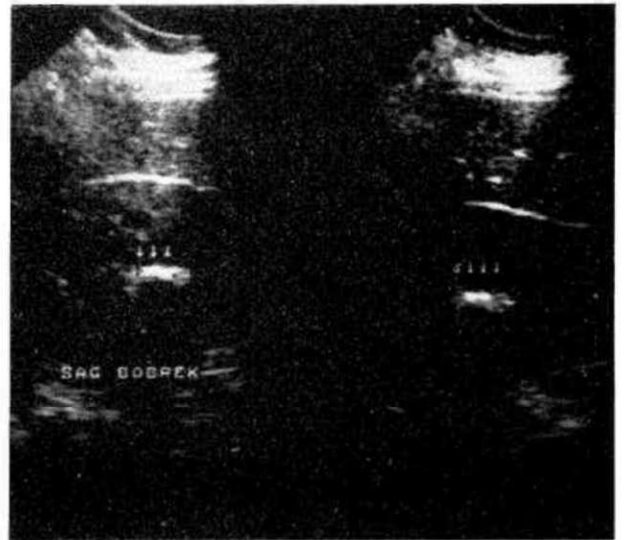
Şekil 1c. Sol el grafisinde 3. MK'da eski fraktür sekeli

USG'de (Şekil 3) her 2 tiroid lobu sağda daha belirgin olmak üzere diffüz homojen olarak büyümüş, sağ tiroid lobu alt kısmında lobun arkasına lokalize 17x11x12

mm boyutlarında kenarları ve sınırları etraf dokudan net olarak ayırt edilebilen hipoekoik solid bir kitle tesbit edildi. Tiroid ve paratiroid CT'de (Şekil 4) aynı kitle doğrulandı. Kemik sintigrafisinde (Şekil 5) radyonüklid madde uptake'i özellikle kafatası kemiklerinde, sağ ve sol femurda artmıştı. Baryumlu özefagus grafisi ise normaldi.



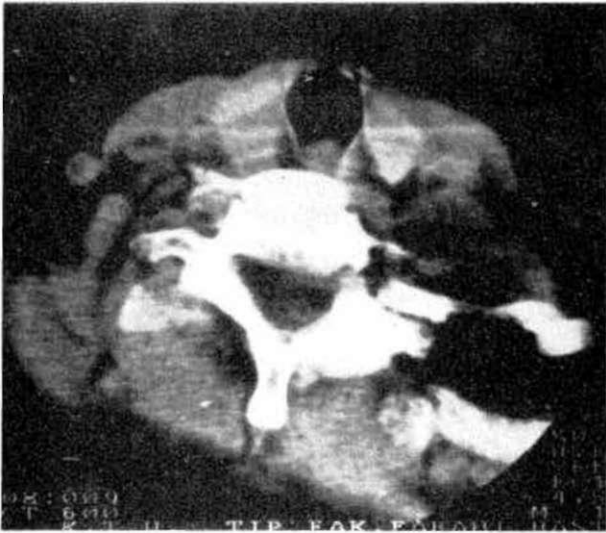
Şekil 1d. DÜSG (Sağ yan). Sağ böbrek lojunda 2 adet taşla uyumlu opasite.



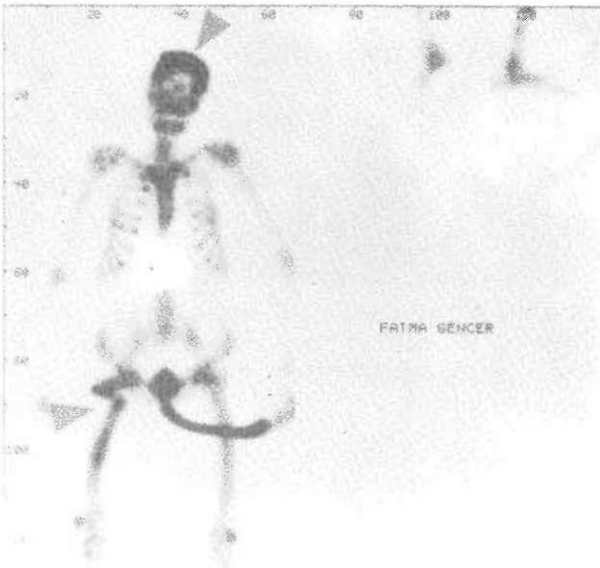
Şekil 2. Batin USG. Sağ böbrek orta kalikslerinde 3 adet taş (okla işaretli).



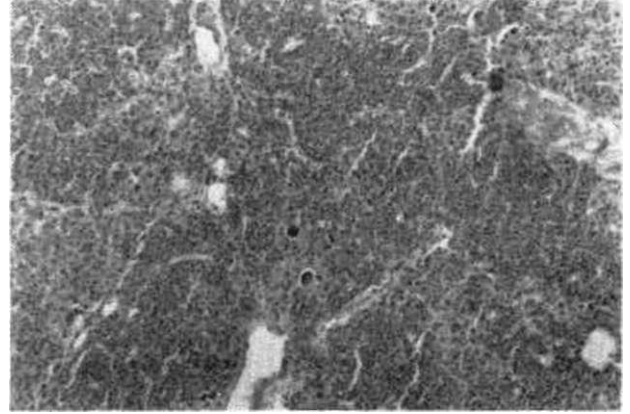
Şekil 3. Tiroid ve paratiroid USG. Her 2 tiroid lobu diffüz homojen büyük. Sağ tiroid lobu alt kısmında 17x11x12 mm boyutlarında hipoeoik soüid kitle. (T:Tiroid, PT:Paratiroid)



Şekil 4. Tiroid ve paratiroid CT. Sağ tiroid lobunun arkasında paratiroid lojunda 17x11 cm boyutlarında kitle (Okla işaretli).



Şekil 5. Kemik sirtıgrafisi. Radyonüklid madde tutulumu kafatası ve her 2 femurda belirgin artmış izlenmekte.



Şekil 6. PA'nun mikroskopik görünümü. PA'nda sellüler görünüm, diffüz patern, esas hücre hakimiyeti, az oranda oksifil hücreler, yer yer nukleus büyüklük ve boyanma farklılıkları izlenmekte (H.E.X100).

TARTIŞMA

PHP paratiroid hormon (PTH) sekresyonu artışına bağlı olarak ortaya çıkan biyoşimik olarak hiperkalsemi, hipofosfatemi ile, klinik olarak hiperkalsemik belirtiler, kemik ve böbrek bulgularıyla kendini gösteren bir sendromdur (7, 13). En sık görülen paratiroid hastalığıdır (14). PHP genellikle 50-60 yaşları arasında ve kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha sık görülür (15). Vakaların büyük çoğunluğundan (%81) paratiroid adenomu (PA) sorumludur (7, 14, 16). Daha ziyade tek bir paratiroid bezinden kaynağını alan benign adenom şeklindedir. Paratiroid bezlerinin hiperplazisi (%15) ve karsinomu (%4) da PHP'ye neden olabilir (14). Günümüzde tek bir bezdeki adenom PHP için en çok kabul edilen sebeptir (7, 13, 16).

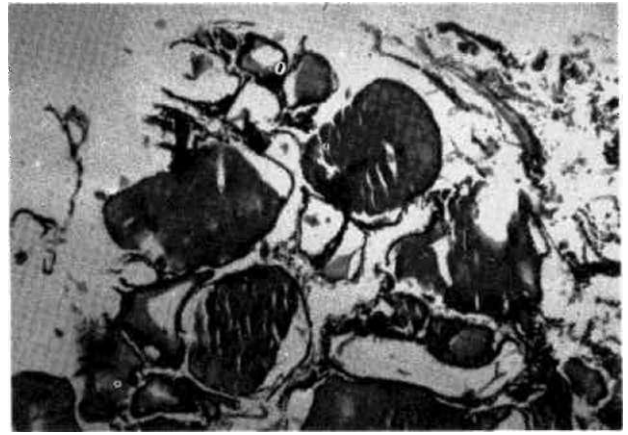
Vakamızda adenom makroskopik olarak sarı renkli 2x2x1 cm boyutlarında düzgün bir kapsülle çevrili ve yumuşak kıvamlı idi. Mikroskopik olarak esas hücre (chief celi) hakimiyeti ile birlikte daha az oranda tek tek hücreler veya gruplar halinde oksifil hücreler ve transiyonel hücrelerin katıldığı mikst örnek gösteriyordu (Şekil 6).

Bizim vakamızda PHP'nin klasik görünümünden hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve alkalen fosfataz artışı olmayıp hipofosfatemi, hiperfosfatüri, kan PTH seviyesinde artma, tipik iskelet sistemi değişiklikleri ve böbrek bulgularından ürolitiasis mevcuttu.

PHP tanısında radyolojik incelemeler en büyük yardımcıdır. Subperiostal kortikal rezorpsiyon artışı patognomonik bir bulgudur. Dişlerde lamina dura tabakası incelmış veya kaybolmuştur. Bütün kemiklerde tek veya multipl kistler, kafatasında buzlu cam (tuz-biber, salt and pepper) görünümü, böbreklerde taş veya kalsinozis tesbit edilebilir (7). Vakamızdaki en karakteristik değişiklikler iskelet sistemi ve böbreklerde olup yukarıdaki bulguların hemen tamamı mevcuttu. Özellikle kemiklerdeki diffüz osteopeni çok belirgindi. PHP'de diffüz iskelet osteoporozuna bağlı fraktürler gittikçe artan



Şekil 7. Sağ femur ve sol tibia-fibula grafisi. Sağ femur boyun, sol tibia ve fibula cisminde patolojik fraktür.



Şekil 8. Tiroid hiperplazisinin (kolloidal ötiroid guatr) mikroskopik görünümü. Tiroid dokusunda kolloide dolu çeşitli çapta, genellikle genişlemiş folliküller izlenmekte.

oranda tanımlanmıştır (6). Nitekim vakamızda hastanın tetkikleri yapılırken sağ femur boyunda ve sol tibia-fibula cisminde gelişti (Şekil 5 ve 7).

Böbrek taşı paratiroid adenomları için mutad bir klinik prezentasyon değildir. Paratiroid adenomlarının %17'sinde görüldüğü Levin'in raporlarında göstermiştir (17).

Son çalışmalarda PHP tanısında hiperkalsemi ve PTH yüksekliğinin birlikte bulunması %90 oranında tanısal olarak kabul edilmektedir (18). Bununla birlikte literatürde bazı araştırmacılar normokalsemik PHP vakaları yayınlamışlardır (19, 20, 21, 22). Ülkemizde ise Yalın ve ark. PHP tanısıyla cerrahi uyguladıkları 33 hastanın %87.8'inde hiperkalsemi tesbit etmişlerdir. Normokalsemik PHP oranı ise %12.2 idi (23). PTH seviyesi ise vakamızda belirgin derecede yüksek bulundu.

PHP vakalarında genellikle hiperkalsemi olduğunu belirttik. Ayrıca günümüzdeki vakalarda erken tanıya bağlı olarak böbrek taşı ve "Osteitis fibrosa cystica"nın görülme sıklığı azalmıştır (3). Vakamızın normokalsemili ve ilerlemiş bir vaka (böbrek taşı ve "Osteitis fibrosa cystica") olması da özellik arz etmektedir.

PHP'de proksimal renal tübüllerde inorganik fosfatların reabsorpsiyonunun azalması fosfatüri ve hipofosfatemiye neden olur. Serum fosforunun düşük olması PHP tanısı için öncelikli değildir (24). Bununla birlikte vakamızda serum fosfor seviyesi 1.8-2.5 mg/dl arasın-

da seyretmiştir. Aynı zamanda fosfatüri saptanmıştır. Ameliyattan sonra serum fosforu 2.7 mg/dl değerine çıkmıştır. Serum Mg, ürik asit ve alkalen fosfataz seviyeleri normal değerlerde seyretmiştir.

Vakamızın bir özelliği de tiroid hiperplazisi ile beraber bulunmasıdır. Histolojik olarak içi kolloid dolu çeşitli çapta, genişlemiş foliküller izlenmiştir (Şekil 8).

Vakamızda serum kalsiyum ve alkalin fosfatase seviyeleri uymamakla beraber belirgin PTH yüksekliği, hipofosfatemi, hiperfosfatüri, böbrek taşı, karakteristik iskelet değişiklikleri ile PHP düşünülerek USG ile paratiroidde soliter adenom tesbit edilmiş, CT ile tanı doğrulanmıştır.

Normokalsemik bir PHP vakası takdim edilmiş olup klasik belirtiler büyük oranda ortaya çıkmıştır. Ameliyat sonrası vakamız iyi seyretmiştir. Paratiroidektomi sonrası komplikasyon gelişmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL, et al. Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic, and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. *Surgery* 1989; 106:639-46.
2. Minisola S, Carnevale V, Romagnoli E, Romano S, Pacitti MT, Scarnecchia L, Mazzuali G. Primary hyperparathyroidism: The recent findings. *Medicina* 1990; 10(3):263-72.
3. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 1990; 328(14):1031-35.
4. Rao DS. Primary hyperparathyroidism. Changing patterns in presentation and treatment decisions in the eighties. *Henry Ford Hosp Med J* 1985; 33:194-7.
5. Numann PJ, Torppa AJ, Blumetti AE. Neuropsychologic deficits associated with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1984; 96:1119-23.
6. Dauphine RT, Riggs BL, Scholz DA. Back pain and vertebral crush fractures: An unemphasized mode of presentation for primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1975; 83:365-7.
7. Heath DA. Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management. *Endocrinol and Metab. Clin of North Am* 1989; 18(3):631-58.
8. Mundy GR, Cove DH, Finken R, et al. Primary hyperparathyroidism: Changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 1:1317.
9. Potts JT Jr, Kronenberg HM, Rosenblatt M. Parathyroid hormone: Chemistry, Biosynthesis, and mode of action. *Adv Protein Chem* 1982; 35:323-96.
10. Reeve J, Zanelli JM. Parathyroid hormone and bone. *Clin Sci* 1986; 71:231-8.
11. Genant HK, Baron JM, Straus FH II, Paloyan E, Jowsey J. Osteosclerosis in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1975; 59:104-13.
12. Raisz LG, Yajnik CH, Bookman RS, Bower BF. Comparison of commercially available parathyroid hormone immunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to hyperparathyroidism or malignancy. *Ann Intern Med* 1979; 91:739.
13. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al. Harrison's principles of internal medicine. Eleventh Edition 1987; 1929-39.
14. Telkes M, Csernay L, Holzinger G, Hodi M. Radionuclide imaging of parathyroid adenoma using the 201Tl-99mTc subtraction scintigraphy method. *Dry Hetil* 1990; 131(9):479-80, 483-4.
15. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302:189-93.
16. Sahin A, Robinson PA. Papillae formation in parathyroid adenoma. A source of possible diagnostic error. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112(1):99-100.
17. Chang CH, Jeng KS, Chen JS, Lin YN, Shih SL. Parathyroid adenoma associated with bilateral renal calculi. A case report. *Chung Hua. I Hsueh Tsa Chih* 1989; 43(4); 269-72.
18. Marcus R. Laboratory diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol and Metab Clin of North Am* 1989; 18(3):647-57.
19. Hole T, Rokkones T, Halse J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. Skeletal scintigraphy findings indicated a metastatic malignant disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1989; 109(14):1524-5.
20. Merritt RM, Anarayanan S, Wei JP. Asymptomatic and normocalcemic parathyroid adenoma: Detection by preoperative ultrasound. *Am Surg* 1993; 59(4): 232-4.
21. Siperstein AE, Shen W, Chan AK, Duh QY, Clark OH. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery. *Arch Surg* 1992; 127(10):1157-61.
22. Shimada I, Anaba M, Nakano H, Miki T, Nishizawa Y, Morii H. A case of normocalcemic primary hyperparathyroidism with osteomalacia. *Endocrinol Jpn* 1986; 33(5):575-82.
23. Yalın F, Dülger M, Oğuz M. Primer hiperparatiroidizm ve cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri* 1983; 3:217-24.
24. Nikkila MT, Saaristo JJ, Koivula TA. Clinical and biochemical features in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1989; 105:148.