

Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi Hastalarına Endokrinolojik Yaklaşım

Yusuf AYDIN¹, Gülhan AKBABA², Dilek BERKER²,

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Düzce

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, Ankara

ÖZET

Serum kalsiyum düzeyi ölçümünün giderek daha yaygın kullanıldığı günümüzde herhangi bir belirti, bulgu olmaksızın primer hiperparatiroidizm tanısı alan olguların sayısı artmaktadır. Çoğu zaman hiçbir klinik bulgu vermeyen bu hastalığın medikal ve cerrahi tedavi yaklaşımları açısından değişik görüşler yayınlanmaktadır. Bu derlememizde asemptomatik hiperparatiroidizm tanısı konulan hastalara endokrinolojik açıdan tedavi yaklaşımı özetlendi.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi, asemptomatik hiperparatiroidizm, medikal tedavi

Endocrinological Approach to the Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHPT) diagnosis were increased in recent years due to increase measurement of serum calcium without any signs and symptoms of hypercalcemia. There are different medical or surgical treatment approaches in silent or asymptomatic PHPT. In our summary, we reviewed the endocrinological treatment approaches to the asymptomatic PHPT.

Key Words: Hypercalcemia, asymptomatic hyperparathyroidism, medical treatment

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) paratiroid bezlerinden otonom olarak aşırı parathormon (PTH) salgısı sonucunda gelişen hastalık tablosudur. PHPT insidansı gerek erkekte gerekse kadında 50 yaşından sonra artar, kadınlarda 2-4 kat daha fazla görülür. Serum kalsiyum düzeyi ölçümünün giderek daha yaygın kullanıldığı günümüzde herhangi bir belirti, bulgu olmaksızın tanı alan olguların sayısı artmaktadır (1). PHPT'nin % 80-85'inden tek paratiroid adenomu, % 10-15'inden paratiroid hiperplazisi, % 2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, % 1'inden paratiroid karsinomu sorumludur (2,3). NIH (National Institutes of Health) konsensus panelinde PHPT olguları semptomatik ve asemptomatik olarak ikiye ayrılmıştır. Semptomlar hiperkalsemiye sekonder oluşan aşikâr kemik hastalığı, böbrek taşları ve nonspesifik gastrointestinal, kardiyovasküler ve nöromusküler disfonksiyonu içerir (4). PHPT tanısı serum kalsiyum yüksekliği ile beraber uygunsuz PTH yüksekliği ile konur (4,5).

Asemptomatik hiperparatiroidi hastalarında serum kalsiyumu hafif yüksek, PTH normalin 1,5-2 katı kadar yüksek ya da

kalsiyum düzeyi ile uyumsuz olarak normalin üst sınırına yakın olabilir (6). Radyografide iskelet tutulumu hemen hemen hiç saptanmazken, kemik dansitesinde azalma görülebilmektedir. Kemik dansitesinde azalma en fazla kortikal kemikten oluşan radius distal 1/3 kısmındadır (7). Asemptomatik hiperparatiroidi hastalarının % 20'sinde böbrek taşları, böbrek tutulumu ya da proksimal kas güçsüzlüğüne ait semptomlar görülebilir (8,9). Bazı hastalarda güçsüzlük, çabuk yorulma, entellektüel küntlük ve depresyon bildirilmiştir (10,11).

Asemptomatik hiperparatiroidi vakalarında daha az sıklıkta normal serum kalsiyumu ile birlikte artmış PTH seviyeleri görülebilmektedir. Bu durumun tanısı sekonder parathormon yüksekliği yapacak bir nedenin olmaması ve serum 25-hidroksivitamin D düzeyinin normal sınırlarda olması ile konur. D vitamini eksikliğinin sık olduğu ülkelerde, D vitamini eksikliğinin PHPT'ye bağlı serum kalsiyum konsantrasyonundaki artışı maskeleyesine bağlı olarak normokalsemik hiperparatiroidi görülme sıklığı artmaktadır (6).

Literatürde normokalsemik hiperparatiroidi vakalarının takip sonuçlarının bildirildiği çalışmalar yayınlanmıştır. 32

hastanın incelendiği bir çalışmada 12 hastaya operasyon uygulanmış. Cerrahi uygulanmayan 20 hasta ortalama 4 yıl takip edilmiş, serum kalsiyum ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımlarında anlamlı bir artış gözlenmemiş. Hastaların hiçbirinde hiperkalsemi saptanmamış. Mevcut sonuçlar ışığında bu çalışmanın yazarları normokalsemik hiperparatiroidinin hiperkalsemik hastalığın öncüsü olmadığını savunmaktadırlar (12). Farklı görüş olarak normokalsemik vakaların hiperparatiroidinin erken dönemi olduğunu savunanlar da vardır. Bu teoriyi destekleyen çalışmalardan birinde, 22 normokalsemik hasta 1 yıl izlenmiş ve 3 hastada hiperkalsemi geliştiği görülmüş (13), normokalsemik hiperparatiroidili 37 hastanın, ortalama 3 yıl izlendiği başka bir çalışmada ise 7 hastada hiperkalsemi geliştiği bildirilmiştir (14).

Asemptomatik hiperparatiroidide cerrahi 2002 NIH konsensus panelinde belirlenen kriterleri (Tablo-1) taşıyan hastalara önerilmelidir (4). Cerrahi tedavi kriterlerini taşımayan hastaların takibi ile ilgili 2002 NIH konsensus önerileri tablo-2'de görülmektedir (4).

TABLolar

Tablo-1: PHPT'de Cerrahi Tedavi Endikasyonları

Asemptomatik hiperparatiroidi
Serum kalsiyumunun referans değerinin 1 mg/dl üstüne çıkması
Belirgin hiperkalsiüri > 400 mg/gün
Vertebra, femur ya da önkolda KMD T skorunun -2,5'den küçük olması
Herhangi başka bir neden olmaksızın kreatin klirensinde %30'dan daha fazla azalma
< 50 yaş hastalar

Tablo-2: Cerrahi Uygulanmayan Asemptomatik Hiperparatiroidi Hastalarında Takip Önerileri

Serum kalsiyum konsantrasyonu
Her 6 ayda bir ölçülmeli
24 saatlik idrar kalsiyum atılımı
Önerilmiyor
Serum kreatinin konsantrasyonu
Yılda bir ölçülmeli
Kreatinin klirensi
Önerilmiyor
Kemik mineral yoğunluğu
Yılda bir, 3 bölgede ölçülmeli
Abdominal radyografi
Önerilmiyor

Asemptomatik PHPT Hastalarında Medikal Tedavi

PHPT medikal tedavisinde östrojen replasman tedavisi (östrojen, progesteron, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM): raloksifen), kalsitonin, bifosfonatlar (alendronat, risedronat, etidronat) ve kalsimimetik ajanlar kullanılmıştır (15,16).

Alendronat çalışmalarda en sık kullanılan bifosfonattır, etkisini kemik döngüsünü yavaşlatarak ve üriner kalsiyum atılımını azaltarak gösterir. Bir çalışmada alendronatın kemik mineral yoğunluğunu plaseboya kıyasla lomber vertebralarda % 6.9, kalçada % 3.7 anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiş (17). Bu çalışmada bazal serum kalsiyum, PTH ve idrar kalsiyum atılımında anlamlı değişiklik gösterilmemiş. İki yıl süren ve 32 PHPT hastası ile yapılan başka bir çalışmada lomber kemik mineral yoğunluğu alendronat tedavisiyle belirgin düzelme gösterirken, kalça ve önkolda anlamlı fark bulunmamıştır. Serum kalsiyum ve PTH düzeylerinde de çalışmanın sonunda anlamlı fark gözlenmemiştir (18). Chow ve arkadaşları da buna benzer sonuçlar bildirmişler; lomber vertebra ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğunda alendronat tedavisiyle belirgin düzelme saptanmıştır. Bir yıl sonunda serum kalsiyum düzeyinde azalma görülürken, PTH seviyelerinde fark bulunmamıştır (19).

Östrojen tedavisi ile serum kalsiyumu düşürdüğü bildirilmiştir. Uzun süreli östrojen kullanımındaki çekinceler nedeni ile kemik döngüsünü ve kemik resorpsiyonunu azaltan selektif raloksifen daha çok önerilmektedir. Raloksifen kemik dokusu ve lipid metabolizmasında α ve β östrojen reseptörlerine parsiyel agonist etki gösterirken, meme dokusu ve uterusu α ve β östrojen reseptörlerine parsiyel antagonist etki gösterir (15,20). Zanchetta ve Bogado PHPT'li postmenapozal 3 bayanda yaptıkları çalışmada raloksifen tedavisinin 12. ayında total serum kalsiyum düzeyinde 1 mg/dl düşüş olduğunu, üriner kalsiyum atılımında ve spesifik kemik dönüşüm belirteçlerinde de bazal değerlere göre azalma olduğunu göstermişlerdir. PTH düzeylerinde 6. ayda azalma görülmüş ancak 12. ayda tekrar bazal değerlere çıktığı gözlenmiş (20). Postmenapozal PHPT'li 18 kadında yapılan plasebo kontrollü başka bir çalışmada 8 haftanın sonunda benzer sonuçlar bulunmuş. Tedavi kesildikten 8 hafta sonra ise serum kalsiyum düzeyinin ve spesifik kemik

dönüşüm belirteçlerinin bazal düzeylere geldiği gösterilmiştir (21).

Kalsimimetik ajan olarak cinekalset denenmiş, hem serum kalsiyum hem de PTH düzeylerinde anlamlı düşme yaptığı gösterilmiştir (22). Bu çalışmalardaki hasta sayıları ve takip süreleri kısıtlı olduğu için medikal tedavi henüz cerrahiye alternatif değildir.

Sonuç olarak asemptomatik PHPT hastalarında medikal tedavi düşünülen hastalarda bisfonatlar (alendronat veya risedronat) ile SERM (Raloxifene) tedavileri ön planda düşünülmelidir.

Son yıllarda eğer çalışılan merkezde paratiroid ameliyatları konusunda deneyimli cerrah varsa bu hastaların uzun süreli izlemde ziyade ameliyat edilmesi yönünde görüşler ağır basmaktadır.

Yazışma adresi: Dr. Yusuf Aydın

Pınarbaşı Mh Afacan sk No:6/9 Keçiören-Ankara

Tel: +90 312 3812089

+90 505 4848465

E mail: dryusufaydin@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd: The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med.* 126 (6): 433-40, 1997.
2. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 77(1):87-91, 2002.
3. Taniagra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician.* 69(2): 333-39, 2004.
4. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA Jr: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 17 (Suppl 2):N2-11, 2002.
5. Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 29 (3): 451-64, 2000.
6. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 350 (17): 1746-51, 2004.

7. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV, et al: Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 4(3):283-91, 1989.

8. Bilezikian JP. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. *Kidney Stones: medical and surgical treatment.* Philadelphia: Lippincott-Raven. pp: 783-802, 1996.

9. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, De La Cruz L, Cimino C, Lange DJ, Lovelace RE, Bilezikian JP: Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 87 (5): 553-37, 1989.

10. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med.* 96(2):101-6, 1994.

11. Silverberg SJ. Non-classical target organs in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 17 Suppl 2:117-25, 2002.

12. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, et al. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 117(11):861-63, 2004.

13. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (11):5348-52

14. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(8):3001-05, 2007

15. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 82 (3): 351-55, 2007.

16. Weigel RJ. Nonoperative management of hyperparathyroidism: present and future. *Curr Opin Oncol.* 13(1): 33-38, 2001.

17. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, Schussheim D, Rubin MR, Shaikh AM, Silverberg SJ, Standish TI, Syed Z, Syed ZA: Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(7): 3319-25, 2004.

18. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis:

- a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 87 (10): 4482-89,2002.
19. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW, Cockram CS: Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (2):581-87, 2003.
20. Zanchetta JR, Bogado CE: Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 16(1): 189-90, 2001.
21. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ: Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (3):1174-78, 2003.
22. Sajid-Crockett S, Singer FR, Hershman JM: Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 57 (4): 517-21, 2008.