



Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidide Tanı ve Cerrahi Endikasyonlar

Doç. Dr. Mehmet Uludağ
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Genel Cerrahi Kliniği

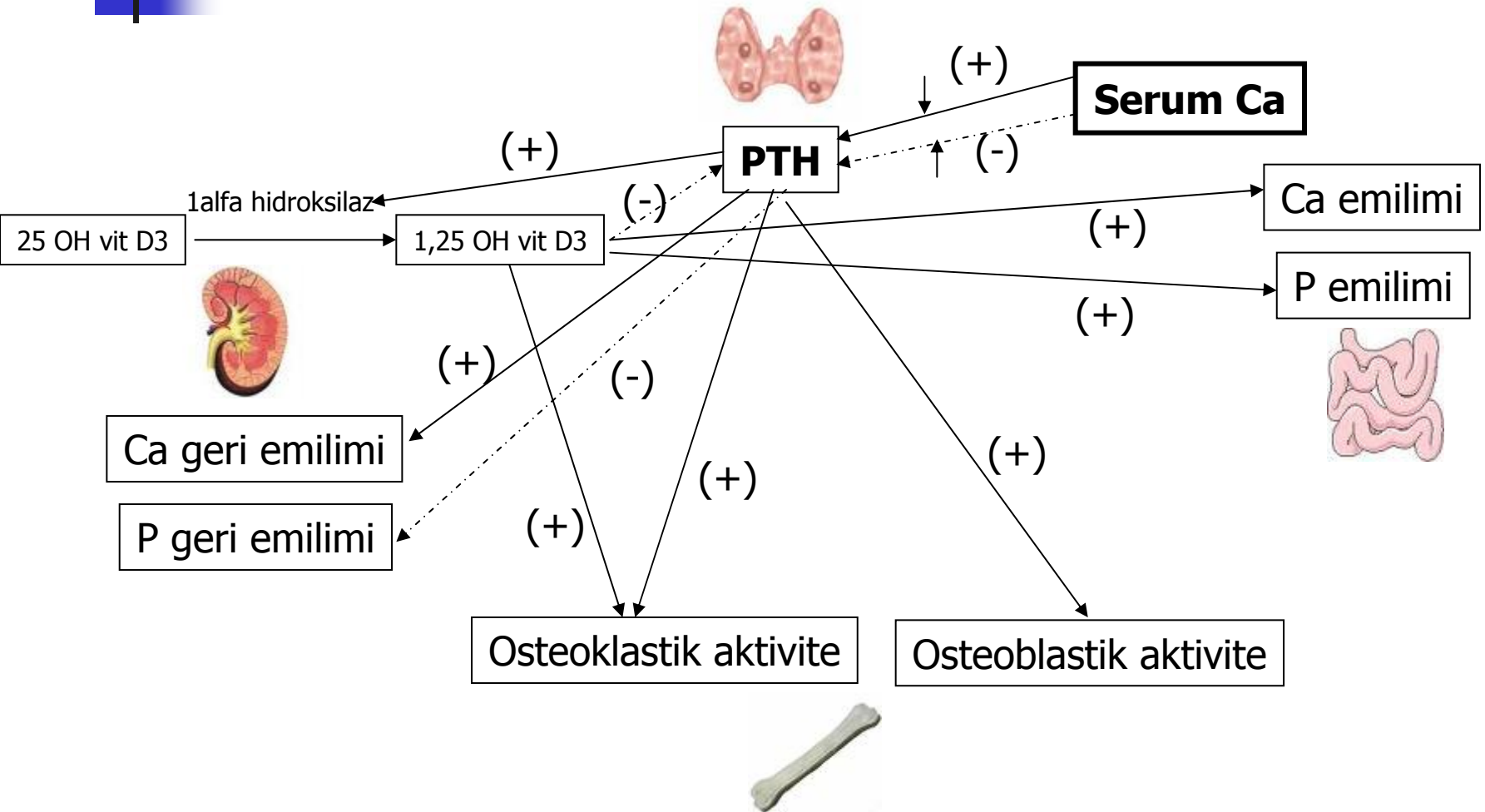
5. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi, 24-27 Nisan 2011, Antalya



Sekonder hiperparatiroidizm (sHPT) etyoloji

- Kronik böbrek yetmezliği
- D vitamini eksikliği
- İdiopatik hiperkalsiüri
- Malnutrisyon
- Malabsorbsiyon

Kalsiyum metabolizması

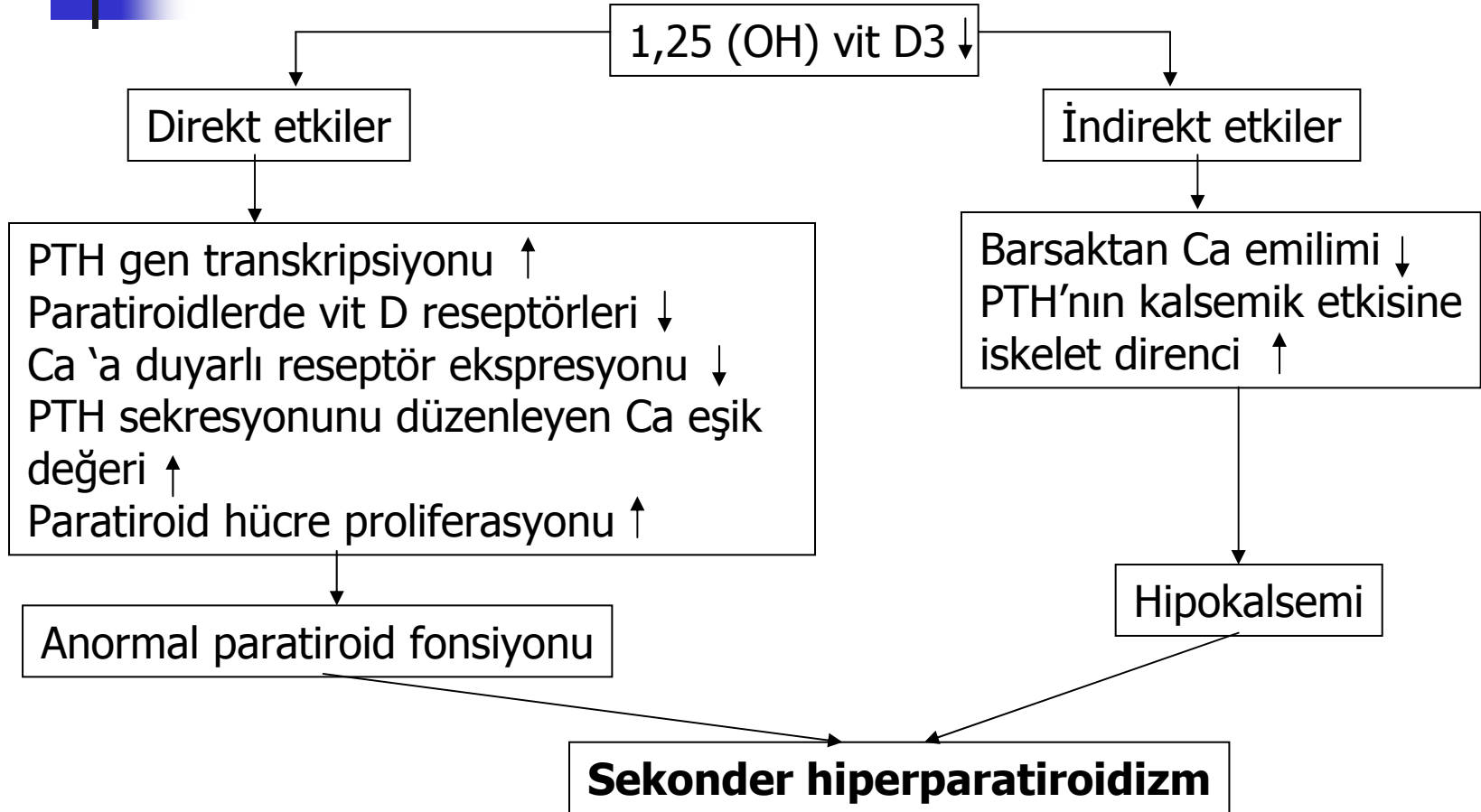




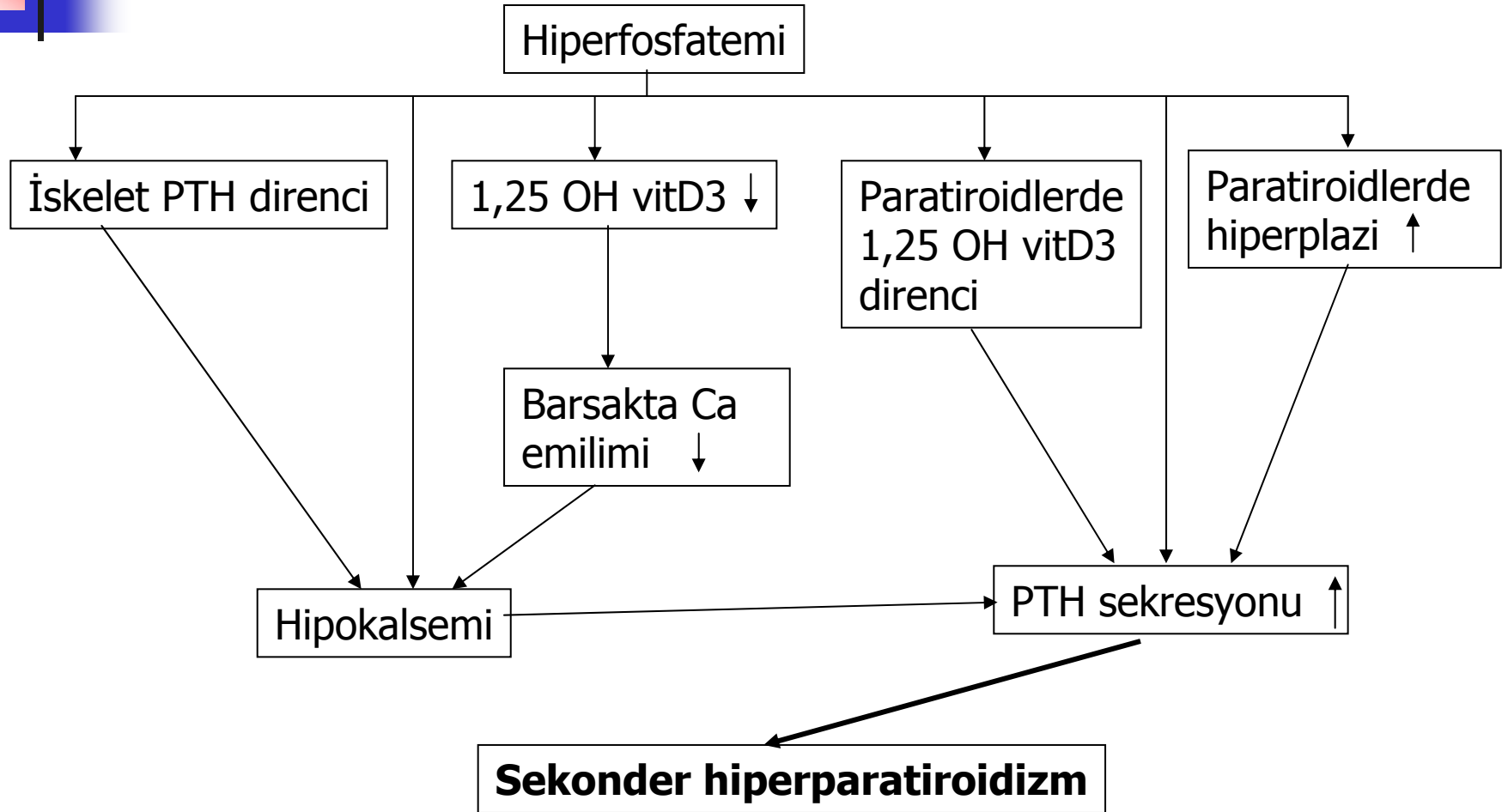
sHPT gelişiminde fizyopatolojik yollar

- 1,25 OH vitD3 (kalsitriol) azalması
- Hipokalsemi ile ilişkili PTH salgısı
- Hiperfosfatemi

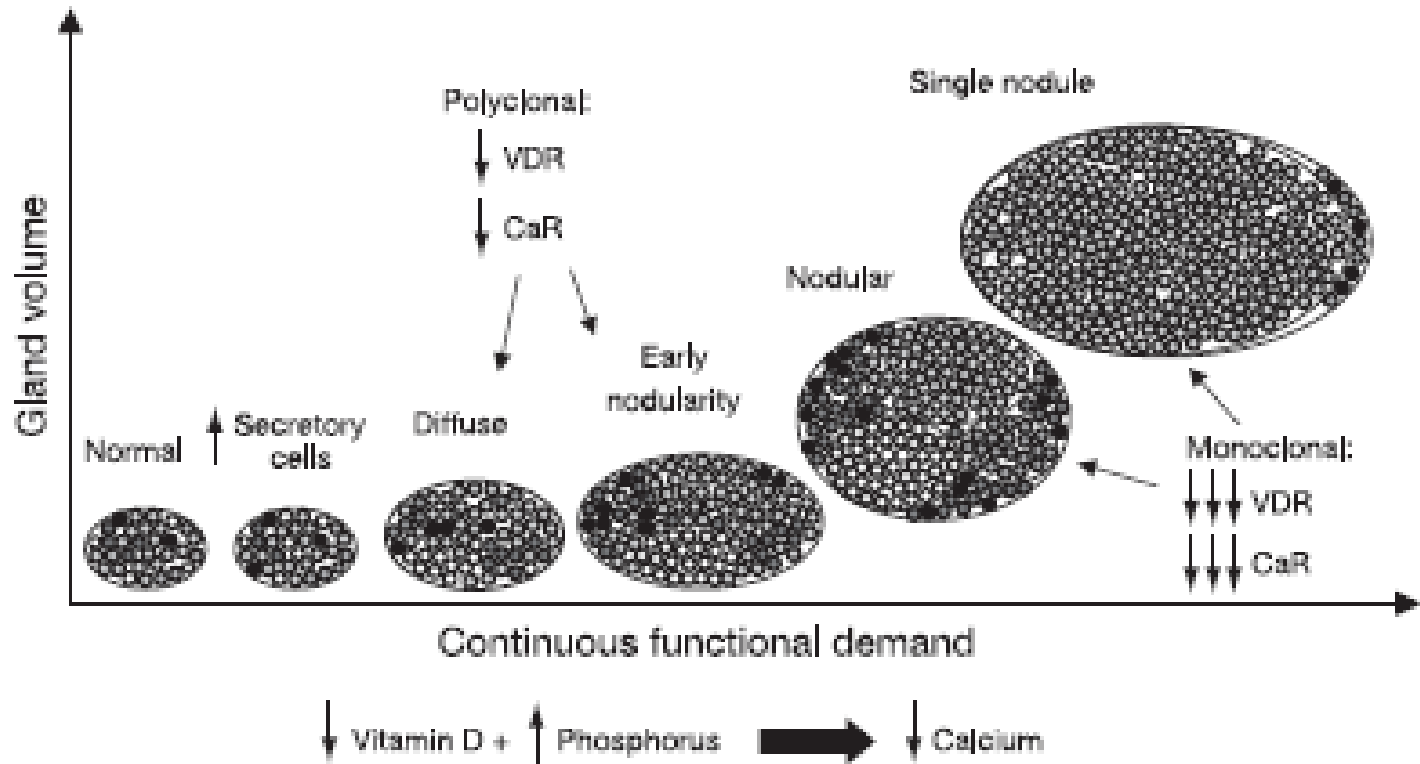
1,25 (OH) vitD3 ve sHPT



Fosfat retansiyonu ve sHPT



Paratiroid bezinde hiperplazi



Rodriguez M. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288:F253-64.
Tominaga Y. Ther Dial Apher. 2007;11:266-73.

Kronik böbrek yetmezliğinde mineral ve kemik bozuklukları

Böbrek fonksiyonunda azalma

Kronik böbrek yetmezliğinde mineral ve kemik bozuklukları

Ca ve P anormallikleri
D vitamini eksikliği
Sekonder hiperparatiroidi
Vasküler kalsifikasyon
Kemik anormallikleri

Kardiyovasküler hastalık

mortalite

yaşam kalitesinde azalma

fraktür



SHPT'de Tanı

- Klinik bulgular
- Laboratuvar



Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kalşifleksi

Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kalşifleksi



Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - **Brown tümörü**
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kalşifleksi



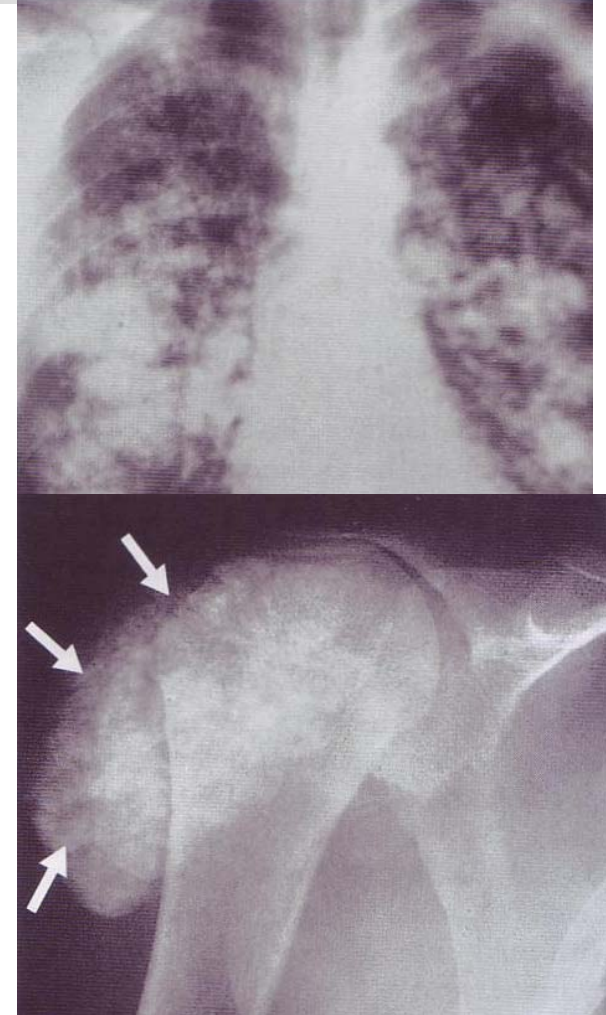
Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kalşifleksi



Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- **Yumuşak doku kalsifikasyonları**
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kalşifleksi



Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- **Vasküler kalsifikasyonlar**
- Kalşifleksi



Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- **Kalşifleksi**



Klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- **Kalşifleksi**



sHPT'de laboratuvar bulguları

- Ca ↓ N ↑
- P ↑
- PTH ↑
- D vitamini metabolitleri ↓
- ALP, Osteokalsin ↑ → **Osteoblastik aktivite**
- Tartrat resistan asit fosfataz } **Osteoklastik aktivite**
- Kollajen yıkım ürünleri }



sHPT'de hiperkalsemi

- Ciddi sHPT
- Adinamik kemik hastalığı
- Aşırı Ca tedavisi
- Aşırı D vitamini tedavisi
- İmmobilizasyon
- Malignite
- Granülamatöz hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliğinde iskelet anormallikleri

Adinamik kemik hastalığı

Normal

Hafif artış

Osteitis fibrosa sistika

Osteomalazi

Mikst

Hiperparatiroidizm

Yüksek kemik döngüsü

Düşük kemik döngüsü

Yüksek D vit tedavisi

Yüksek Ca tedavisi

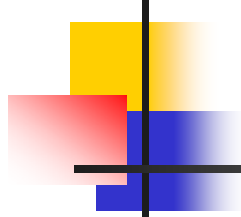
Aliminyum intoksikasyonu

Hipoparatiroidizm

Yaş

Steroid kullanımı

Diabet



sHPT'de kemik lezyonlarında biyokimyasal bulgular

Osteitis fibrosa sistika

PTH ↑
Ca N ↑
ALP ↑

Adinamik kemik hastalığı

PTH ↓
Ca ↑
ALP ↓

KEMİK BİYOPSİSİ

Patolojik kırığı olanlarda

Aluminyuma bağlı kemik hastalığından şüphelenilenlerde

Serum PTH düzeyi 400-600 pg/ml ve persistan hiperkalsemi

Sekonder hiperparatiroidide paratiroidektomi sıklığı

Ülke	Prevelans	İnsidans
Fransa	14.3	1.8
Almanya	6	1
İtalya	5	0.9
Japonya	4.1	0.6
İspanya	5.7	1.5
İngiltere	9.2	1.5
ABD	4	0.5

- Dializ süresi arttıkça paratiroidektomi sıklığı da artmaktadır. Japonya'da paratiroidektomi sıklığı;
 - 10 yıldan fazla hemodializ alan hastalar arasında % 10
 - 20 yıldan fazla hemodializ alan hastalar arasında % 30'dur.

Maeda K. J Jpn Soc Dial Ther 1997;32:1-17

- Sinakalset tedavisi plaseboya göre paratiroidektomi gerekliliğini yaklaşık % 90 azaltır.

Cunningham J. Kidney Int 2005;13:275-8

Young EW. Kidney Int 2005;67:1179-87



sHPT'de cerrahi endikasyonlar

- sHPT'nin şiddeti?
- sHPT şiddeti ile
 - PTH düzeyi
 - Semptomlar
 - Paratiroid bezlerinin hacmi

ilişkisi?

Stevens LA. J Am Soc Nephrol 2004;15:1570-9

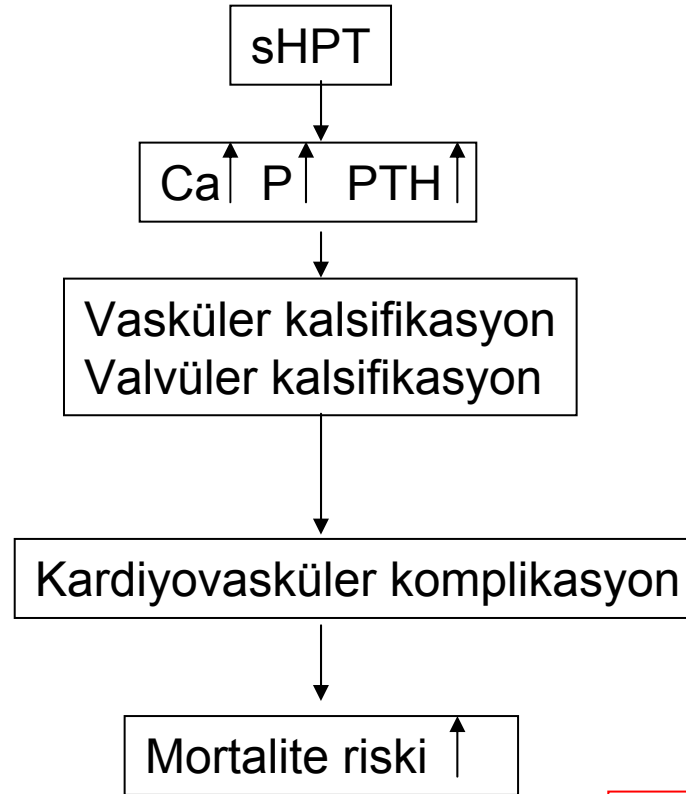
- Medikal tedavi için sınırlamaların tanımı
 - Hiperkalsemi derecesi
 - Hiperfosfatemi derecesi
 - PTH yüksekliği

Block GA. Am J Kidney Dis 1998;31:607-17.
Tominaga Y. World J Surg 2009;33:2335-42.

sHPT için paratiroidektomide kanıt durumu

- sHPT'nin cerrahi endikasyonları konusunda kanıta ihtiyacımız var.
- Paratiroidektomi vs plasebo veya medikal tedavi;
 - Mortalite
 - Kardiyovasküler hastalık
 - Klinik kemik hastalığı
 - Ağrı
 - Fraktür
 - Biyokimyasal parametreleri
iyileştirdiğini gösteren güvenilir kanıta sahip değiliz.
- Paratiroidektomi sıklığına etki konusunda kanıt eksikimiz var.
 - Hasta popülasyonu kompozisyonu
 - Medikal tedavi

sHPT'de morbidite ve mortalite



Stevens LA. J Am Soc Nephrol 2004;15:770-9
Block GA. Am J Kidney Dis 1998;31:607-17
Block GA. Am J Kidney Dis 2000;35:1226-37
Kanıt düzeyi: I

Paratiroidektomiden sonra klinik düzelme

- Paratiroidektomiden sonra sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde Ca ve P için önerilen hedef değerler genelde en az 3 yıl kolayca sağlanabilir.

Tominaga Y.Nephrol Dial Transplant .2008;1(Suppl3):iii35-8. (Kanıt düzeyi: V)

- sHPT'nin semptomları –örneğin: kemik ağrısı, depresyon, kaşıntı, kolay yorulma- başarılı paratiroidektomiden sonra etkili bir şekilde hafifler.

Paseika JL.Surgery.2000;128:531-39. (Kanıt düzeyi: V)

- Paratiroidektomiden sonra kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu artar.

Chou FF. Arch Surg 136:1064-8. (Kanıt düzeyi: V)

- Paratiroidektomiden sonra kemik resorpsiyonu hemen baskılanıp, kemik formasyonu hızlanır.

Yajima A. Am J Kidney Dis. 2003;42:729-38. (Kanıt düzeyi: V)

- Paratiroidektomi uygulanan hemodializ hastaları arasında fraktür riski eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre daha düşüktür.

Rudser KD.J Am Soc Nephrol.2007;18:2401-7. (Kanıt düzeyi: II)

Paratiroidektomiden sonra klinik düzelme

- Paratiroidektomiden sonra genelde kalsifleksi ve yumuşak doku kalsifikasyonları belirgin olarak iyileşir. Duffy A. Ann Surg Oncol.2066;13:96-102, Sabeel A. Am J Nephrol.2000;20:421-24 (Kanıt düzeyi: V)
- Vasküler ve valvüler kalsifikasyonlar genelde başarılı paratiroidektomiden etkilenmez. Bu nedenle, kalsifikasyon ilerleyici hale gelmeden önce erken safhada paratiroidektomi uygulamak önemlidir. Leo CD. Clin Nephrol.2003;59:59-63. (Kanıt düzeyi: V)
- Diastolik kardiyomiopati paratiroidektomiden sonra belirgin olarak iyileşir. Goto N. Clin Exp Nephrol 2005;9:138-141 (Kanıt düzeyi: V)
- Paratiroidektominin anemi, kas gücü, beslenme durumu, idrak, immun sistem ve kan basıncı üzerine yararlı etkileri vardır.

Diezhandino MG. Clin Nephrol. 1996;45:420-1, Chou FF. World J Surg. 1999;23:452-7. Yasunaga C. Am J Surg. 1999;178:322-6. (Kanıt düzeyi: V)

Paratiroidektomiden sonra mortalite riski

- Paratiroidektomi major kardiyovasküler olaylarda ve toplam mortalitede azalma ile ilişkilidir.

Costa-Hong V.Surgery.2007;142:699-703. (Kanıt düzeyi: V)

- Paratiroidektomi yapılan hastalarda survi paratiroidektomi yapılmayanlardan daha iyidir.

Trombetti A.World J Surg.2007;31:1014-21. (Kanıt düzeyi: III)

- Paratiroidektomi düşük mortalite riski ile ilişkili olup, yüksek riskli popülasyonda sHPT'nin daha agresiv tedavi edilmesi mortaliteyi düşürebilir.

Dussol B.Ren Fail. 2007;29:579-86. (Kanıt düzeyi: II)

- İleri sHPT'li hastalarda paratiroidektomi sonrası survi 10 yıllık periyotta ortalama % 77.6, % 50 survi periyodu ise ortalama 189 aydır.

Tominaga Y. Nephrol Dial Transplant 1(Suppl 3):iii35-8. (Kanıt düzeyi: V)

sHPT'de cerrahi endikasyonlar

- Persistan PTH yüksekliği (>500-800 pg/ml) ile birlikte;
 - Tedaviye dirençli Ca yüksekliği (>10-10,2 mg/dl)
 - Tedaviye dirençli P yüksekliği (>6-6.5 mg/dl) (CaxP>70)
 - PTH değeri >50 pmol/l (455 pg/ml) olduğunda ve 2 aylık mediakl tedavi ile % 50'den fazla düşme olmadığında
- USG ile ölçülen paratiroid bezi volümünün 500 cm³ veya çapın 1 cm'den büyük ölçülmesi
- Semptomatik hastalar
 - Ciddi osteitis fibrosa sistika (yüksek kemik döngüsü)
 - Kemik mineral içeriđinin progressiv düşmesi
 - Patolojik kırık
 - Progressiv ektopik kalsifikasyonlar
 - Kemik, eklem ağrısı, kas zayıflığı
 - Asabi mizaç veya depresyon
 - Kaşıntı
 - Kalşifleksi
 - Eritropoetine dirençli anemi
 - Dilate kardiyomyopati

National Kidney Foundation clinical practice guidelines. 2003;42:S1-140.

Andia JBC.2000;15(Suppl5):2-57.

Guidline Working Group, Japanase Society for dialysis theraphy. Ther Apher Dial.2008;12:514-25.

Tominaga Y. World J Surg. 2009;33:2335-42, Pitt SC. Surg Clin N Am.2009;89:1227-39.

Sinakalset tedavisinde cerrahi endikasyonlar

- Vit D ve vit D analogları ile tedaviye dirençli uzun süreli survi beklentisi olan sHPT'li hastalar;
 - 16 aydan kısa dializ tedavisi alacak hastalarda sinakalset tedavisi fiyat açısından daha avantajlı

Narayan R. Am J Kidney Dis.2007;49:801-13. (kanıt düzeyi: II)

- Yan etkileri nedeni ile sinakalset tedavisinin kesilmesi gerektiğinde
- Sinakalset tedavisine kötü hasta uyumu
- Sinakalset ile yeterli PTH düşmesi sağlanamadığında

Tominaga Y. Ther Apher Dial.2008;12 (Suppl 1):S21-6.

Cerrahi açıdan sinakalset tedavisinin endikasyonları

- Genel anestezi ile cerrahinin yüksek riskli olduğu hastalar
 - Çok yaşlı hastalar
 - Ciddi kardiyak hastalığı olanlar
 - Ciddi serobrovasküler hastalık
 - Ciddi solunum problemi
 - İnfeksiyonlar
 - Ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu
 - Ciddi demans
- Paratiroid bezleri rezeksiyonu güç bir bölgede lokalize olduğunda (ör: mediasten)
- Rekürren ve persistan sHPT'de görüntüleme yöntemleri ile fazla PTH salgılayan odağın saptanamaması
- Paratiromatosis veya paratiroid kanseri gibi etkilenen tüm paratiroid dokusunun rezeksiyonunun güç olduğu hastalar
- Cerrahi veya perkütan ethanol enjeksiyonu sonrası yapılacak ikincil cerrahi girişim ile bilateral vokal kord paralizisi gibi önemli komplikasyon riski olan hastalar
- Paratiroidektomiden önce uzun süre bekleyecek olan hastalar

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Genel Cerrahi Kliniği

2006-2010 paratiroidektomi uygulanan 34 sHPT'li hastanın bulguları

- PTH: $2111,85 \pm 1096,59$ pg/ml (857-4570 pg/ml)
- 29 hastada (% 85,3) Ca 10 mg/dl üzerinde
- 24 hastada (% 70,5) hiperfosfatemi
 - 9 hastada (%26,5) 6'nın üzeri
- 33 (% 97) ALP yüksek
- Klinik semptom ve bulgular
 - Kas güçsüzlüğü: 25 hasta (% 74)
 - Kemik ağrıları: 19 hasta (% 55)
 - El grafisi: 15 hastada (% 44) subperiostal rezorbsiyon
 - Spontan kemik kırığı: 6 hasta (% 17,6)
 - Kalşifleksi: Bir hasta (% 2,9)

Tersiyer hiperparatiroidizm

- Başarılı transplantasyon sonrası PTH değeri aşamalı olarak normal sınırlara düşer. En büyük düşme ilk 1 yılda gözlenir.

Evenepoel P. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1714-20

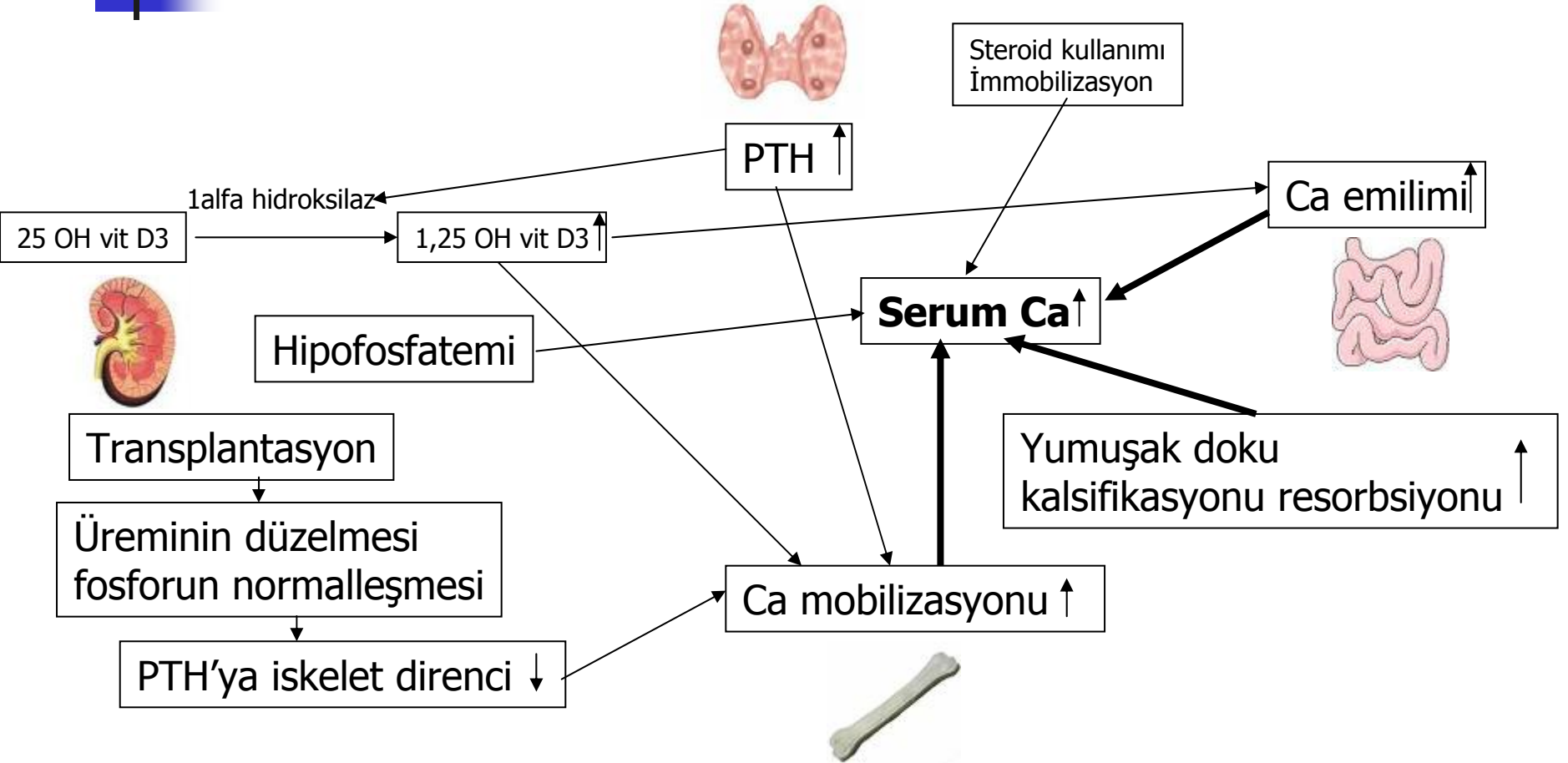
- 1 yıldan sonra % 25 hastada PTH yüksekliği vardır. Persistan hiperparatiroidi oranı uzun dönemde % 17-43 arasında değişmektedir.

Evenepoel P. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1714-20.
Torres A. J Am Soc Nephrol.2002; 13: 551-8.

- 1. yılda hiperkalsemi % 30, 5. yılda ise % 12 olarak saptanmıştır.

Reinhart W. Nephrol Dial Transplant.1998;13:436-42.

Böbrek transplantasyonu sonrası persistan hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi



Persistan hiperparatiroidi için risk faktörleri

- Dializ süresi ve dializ öncesi böbrek yetmezliği süresinin uzunluğu
- Transplantasyon anında PTH, Ca, P düzeyleri
- Paratiroid bezinin çapı ve nodüler hiperplazi gelişmiş olması

Evenepoel P. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1714-20.

Koch Nogueira PC. Pediatr Nephrol 2000;14:342-6.

Tersiyer hiperparatiroidide cerrahi endikasyonlar

- Ciddi hiperkalsemi ($\text{Ca} > 12 \text{ mg/dl}$)
- Persistan hiperkalsemi
 - Serum $\text{Ca} > 10.2 \text{ mg/dl}$ 3ay-1 yıldan fazla
- Renal fosfor kaybı (hipofosfatemi ile)
- Ciddi osteopeni (düşük kemik mineral yoğunluğu)
- Semptomatik hiperparatiroidi
 - Halsizlik
 - Böbrek taşı
 - Kaşıntı
 - Kemik ağrısı veya patolojik kırık
 - Peptik ülser
 - Mental durum değişikliği
- Paratiroid bezi ağırlığının 500 mg'dan fazla olması



SONUÇ

- Günümüzde sekonder ve tersiyer HPT'nin cerrahi endikasyonları için ulaşılan kanıtların hemen hepsi retrospektiv ve gözlemsel çalışmalara dayanmakta olup kesin kanıta ihtiyaç vardır.