مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال سوم ـ شمارهٔ ۴ ـ صفحه‌های ۲۸۱ ـ ۲۷۷ (زمستان ۱۳۸۰)

مقالهٔ پژوهشی

بررسی موارد هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه که طی ۲۰ سال شیراز تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند

دکتر سهراب عاطفی

چکیده

در یک مطالعهٔ ۲۰ ساله، ۴۰ بیمار مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه مورد بررسی قرار گرفتند. ۹۰٪ بیماران زن و ۱۰٪ مرد بودند و متوسط سن آنان ۱۲±۳۵ با دامنهٔ ۶۲–۲۵ سال بوده است. متوسط کلسیم تام سرم ۰/۹±۱۱/۴ و فسفر سرم ۰/۳±۲/۰ میلی‌گرم درصد بود و درگیری استخوانی در ۸۰٪ و درگیری کلیه بصورت وجود سنگ‌های ادراری در ۲۲/۵٪ بیماران وجود داشت. این بیماران در مقایسه با مطالعات کلاسیک انجام شده در کشورهای غربی سن کمتری داشته و نسبت زن به مرد در آنها بالاتر بود. هیپوفسفاتمی و فرم نورموکلسمی شایعتر و سنگ‌های کلیوی نادرتر بود. علایم استخوانی پیشرفته‌تر و اندازهٔ تومور بزرگتر تخمین زده شد. شیوع هیپرپلازی نیز در مقایسه با آدنوم کمتر بود. در پایان نتیجه‌گیری می‌شود که این اختلافات احتمالاً در نتیجهٔ تشخیص دیرتر بیماری و عوامل تغذیه‌ای بخصوص کمبود ویتامین D می‌باشد.

واژگان کلیدی: هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، هیپوکلسمی، عوارض جراحی

مقدمه

هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه در نتیجهٔ ترشح خودکار و کنترل نشده هورمون PTH از یک یا چند غدهٔ پاراتیروئید ایجاد می‌شود. هیپرکلسمی که مشخصهٔ عمدهٔ این بیماری است، برخلاف حالت طبیعی نمی‌تواند ترشح PTH را از غدد پاراتیروئید مهار کند. منشأ ترشح غیرطبیعی PTH می‌تواند یک آدنوم ایجاد شده در یک غدهٔ پاراتیروئید یا (با شیوع کمتر) هیپرپلازی هر چهار غدهٔ پاراتیروئید باشد. بندرت کارسینومای پاراتیروئید می‌تواند باعث هیپرپاراتیروئیدیسم شود.[۱]

در مورد اتیولوژی این بیماری نقش جهش‌های ژنتیکی سوماتیک مهم است. آدنوم پاراتیروئید به علت جهش ژنتیکی در ژن‌های سرکوب‌کنندهٔ تومور که منجر به زیاد شدن قابلیت تقسیم سلول‌های پاراتیروئید می‌شود، ایجاد می‌گردد.[۲] هیپرپلازی غدد پاراتیروئید می‌تواند بصورت خانوادگی و به علت جهش ژنتیکی در سلول‌های ژرمینال در ناحیهٔ ژن‌های سرکوب‌کنندهٔ تومور ایجاد شود.[۳]

وجود سابقهٔ تابش اشعهٔ یونیزان به گردن به عنوان عامل شناخته شدهٔ ایجاد آدنوم پاراتیروئید مشخص شده است، ولی اکثر بیماران چنین سابقه‌ای ندارند. اختلال در فیزیولوژی ویتامین D هم ممکن است فرد را مستعد این بیماری کند. افراد مبتلا به آدنوم پاراتیروئید بیش از افراد طبیعی دارای یک نوع آلل مخصوص برای ژن رسپتور ویتامین D هستند.[۵] تظاهر بالینی هیپرپاراتیروئیدیسم یک طیف را تشکیل می‌دهد که در یک طرف طیف افرادی هستند که فقط دچار هیپرکلسمی هستند و هیچ علامت بالینی ندارند و در طرف دیگر طیف بیماران ممکن است دچار علایم پیشرفته استخوانی و کلیوی و در نهایت مرگ شوند.[۶] در کشورهایی که اندازه‌گیری مکرر کلسیم خون مرسوم شده

بخش جراحی، دانشکدهٔ پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شیراز

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]

است ـ به علت تشخیص موارد زیادتر بیماری ـ شیوع هیپرپاراتیروئیدیسم به ۱ مورد در هزار نفر رسیده است و اکثر این بیماران بدون علامت بالینی هستند.[۷] در ایران اکثر بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم در مراحل پیشرفتهٔ بیماری تشخیص داده می‌شوند و اگر کل بیماران مبتلا را به یک کوه یخ تشبیه کنیم، در واقع آن قسمت از کوه یخ که از آب بیرون است تشخیص داده می‌شوند و قسمت اعظم بیماران مخفی هستند. بنابراین باید انتظار داشت که علایم بالینی بیماران در ایران با آنچه امروزه در کشورهای غربی گزارش می‌شود، متفاوت باشد.

مواد و روش‌ها

در طی یک دورهٔ ۲۰ ساله از سال ۱۳۵۹ تا ۱۳۷۸ بیمارانی که بر پایهٔ علایم بالینی، آزمایشگاهی، و نتیجهٔ جراحی و پاتولوژی دچار هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بررسی بیماران شامل تاریخچه و معاینهٔ بالینی، اندازه‌گیری کلسیم، فسفر، کلر و در بعضی از موارد PTH سرم، بررسی رادیولوژی شامل عکسبرداری از استخوان جمجمه، اندام‌ها، لگن و ستون فقرات، سونوگرافی یا سی‌تی‌اسکن از پاراتیروئید می‌باشد.

یافته‌ها

در این دورهٔ ۲۰ ساله، ۴۰ بیمار مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه تشخیص داده شدند. ۳۶ بیمار (۹۰٪) زن و ۴ بیمار (۱۰٪) مرد بودند (نسبت مرد به زن ۱ به ۹). متوسط سن بیماران ۱۲±۳۴ با دامنهٔ ۶۲–۲۵ سال بود. متوسط سن بیماران زن ۱۲±۳۴ و بیماران مرد ۱۵±۳۴ بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. بیشترین میزان ابتلا در دههٔ چهارم زندگی بود.

علایم بالینی:

شایعترین علایم بالینی احساس ضعف و خستگی و درد استخوان بود. جدول (۱) شیوع علایم بالینی را در بیماران مورد بحث نشان می‌دهد. فاصلهٔ بین شروع علایم بیماری تا زمان تشخیص ۲ ماه‌تا ۱۷ سال و به‌طور متوسط ۴ سال بود.

جدول ۱ـ شیوع علایم بالینی مختلف در ۴۰ بیمار مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه

علامت بالینی	تعدادبیماران	شیوع(٪)
احساس ضعف وخستگی	۳۶	۹۰
درد استخوان	۳۲	۸۰
یبوست	۱۶	۴۰
تودهٔ قابل لمس در گردن	۱۰	۲۵
سنگ کلیوی	۹	۲۲/۵
فشارخون بالا	۴	۱۰
شکستگی پاتولوژیک استخوان	۳	۷/۵
افسردگی	۲	۵
زخم دوازدهه	۱	۲/۵

علایم آزمایشگاهی:

جدول (۲) میانگین و انحراف معیار برخی از متغیرهای آزمایشگاهی را در بیماران مورد مطالعه نشان می‌دهد. در ۱۰٪ بیماران کلسیم در حد طبیعی بود و همهٔ بیماران هیپوفسفاتمی داشتند. PTH سرم با روش IRMA در ۲۲ بیمار اندازه‌گیری شد که در همهٔ موارد به طور نامتناسب بالا بود. افزایش آلکالین فسفاتاز و کلر و کراتینین بترتیب در ۸۵، ۷۵ و ۱۲/۵٪ موارد وجود داشت.

جدول ۲ـ میانگین و انحراف معیار برخی از متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه

	Mean±SD	حدطبیعی
کلسیم تام(mg/dL)	۱۱/۴±۰/۹	۸/۵–۱۰/۸
فسفر(mg/dL)	۲/۰±۰/۳	۲/۵–۴/۵
آلکالین فسفاتاز(U/L)	۳۸۵±۱۳۶	۲۵–۱۵۰
پاراتورمون(pg/mL)	۸۸±۲۴	۱۳–۶۶
کلر (meq/L)	۱۱۸±۱۱	۹۷–۱۰۵

علایم رادیولوژی ـ سونوگرافی:

همهٔ بیماران دچار استئوپنی عمومی بودند و ۹۰٪ بیماران علایم استخوانی مشخصهٔ هیپوپاراتیروئیدیسم را در رادیولوژی داشتند. جدول (۳) شیوع علایم مختلف رادیولوژی را نشان می‌دهد. درگیری جمجمه از همهٔ نواحی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]

بیشتر بود. در ۱۵ بیمار سونوگرافی تیروئید و پاراتیروئید انجام شد که در ۱۴ بیمار آدنوم پاراتیروئید در سونوگرافی تشخیص داده شد. در یک بیمار با سی‌تی‌اسکن گردن یک ندول در لوب تحتانی تیروئید گزارش گردید که بعد از عمل جراحی مشخص گردید که یک آدنوم تیروئید بوده است و آدنوم پاراتیروئید در ناحیهٔ دیگر یافت شد.

جدول ۳ـ شیوع یافته‌های مثبت رادیولوژی در ۴۰ بیمار مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه

یافته‌های رادیولوژی	شیوع(٪)
استئوپنی	۱۰۰
نمای فلفل ـ نمکی در جمجمه	۸۰
خورده شدن زیرپوستی در انگشتان دست	۷۵
کیست استخوان	۱۵
شکستگی پاتولوژیک استخوان	۷/۵
سنگ کلیه	۲۲/۵

نتایج آسیب‌شناسی:

در ۳۷ بیمار (۹۲/۵٪) یک آدنوم پاراتیروئید، در ۲ بیمار (۵٪) هیپرپلازی همهٔ غدد پاراتیروئید و در ۱ بیمار (۲/۵٪) کارسینوم پاراتیروئید یافت شد. بزرگترین قطر تومور از ۱ تا ۳ سانتیمتر و میانگین آن ۱/۱±۲ سانتیمتر بود. اندازهٔ تومور کارسینوم ۳×۳ سانتیمتر بود. در ۳۵ مورد (۸۷/۵٪) تومور در پاراتیروئیدهای تحتانی بود که ۲۰ مورد آن در سمت راست و ۱۵ مورد سمت چپ بود. در ۲ مورد که هر دو مرد بودند، تومور در پاراتیروئیدهای فوقانی ایجاد شده بود. کارسینوم پاراتیروئید در پاراتیرئید راست تحتانی بروز کرده بود.

نتایج جراحی:

در بیماران مورد مطالعه میزان موفقیت جراحی ۱۰۰٪ بود، البته علاوه بر تبحر جراح، بزرگی آدنوم‌ها نیز در این موفقیت سهیم بوند. در ۳۶ بیمار (۹۰٪) بعد از عمل جراحی هیپوکلسمی پدید آمد. زمان بروز هیپوکلسمی بین ۹۶-۲۴ ساعت بعد از عمل بود. هیپوکلسمی در سه چهارم موارد نیاز به درمان وریدی کلسیم داشت و در بقیه موارد با تجویز خوراکی کلسیم بر طرف گردید. مدت درمان با کلسیم بین ۷ روز تا ۸ ماه بود.

بحث

مقایسهٔ نتایج این مطالعه با مطالعات انجام شده در کشورهای غربی نشان دهندهٔ تفاوت‌های عمده بخصوص از نظر علایم بالینی است.

نسبت مرد به زن در بیماران مورد مطالعه ۱ به ۹ بود در صورتی که در اکثر آمارهای موجود، این نسبت ۱ به ۲ می‌باشد.[۱] در مطالعات غربی بیشتر موارد بیماری در دهه‌های ۵ تا ۷ زندگی بخصوص در زنان بعد از یائسگی بروز می‌کند،[۷،۸] در صورتی که بیشتر بیماران مورد مطالعه در دههٔ چهارم زندگی بودند که این امر ممکن است به علت بافت جوان جامعهٔ ایران باشد. از نظر پاتولوژی در اکثر مطالعات ۱۵-۱۰درصد موارد هیپرپاراتیروئیدیسم در نتیجهٔ هیپرپلازی چهار غده است، در صورتی که در بیماران مورد مطالعه ۵٪ موارد به این علت بود.[۹] در مورد محل آدنوم نتیجهٔ این مطالعه با سایر مطالعات تطبیق می‌کند.[۱۰] از جمله تفاوت‌های بارز نتایج مطالعه، اندازهٔ تومور است. در اکثر مطالعات، اندازهٔ آدنوم زیر ۱ سانتیمتر و تومور غیر قابل لمس بوده است،[۱۰] در صورتی که در مطالعهٔ ما حداقل اندازهٔ تومور ۱ سانتیمتر و متوسط آن ۱/۱±۲ سانتیمتر بود و در ۲۵٪ موارد در معاینهٔ بالینی قابل لمس بود. البته قاعدهٔ کلی بر این است که اگر مریض هیپرپاراتیروئید بود و گرهی در جلوی گردن لمس شد، آن گره، گرهٔ تیروئید است. علت بزرگتر بودن اندازهٔ آدنوم در بیماران مورد مطالعه تشخیص دیرتر بیماری و وجود فرصت بیشتر برای رشد تومور می‌باشد. در کشورهای غربی ۸۰٪ بیماران هیپرپاراتیروئیدیسم در زمان تشخیص هیچگونه علامتی ندارند[۶] و شیوع درگیری استخوان هم کمتر شده است. در فاصلهٔ زمانی ۱۹۶۵ تا ۱۹۷۳ میلادی ۹٪ بیماران علایم پیشرفتهٔ استخوانی داشتند،[۱۱] در صورتی که در دههٔ ۱۹۸۰ هیچکدام از بیماران دچار بیماری پیشرفتهٔ استخوانی نبودند.[۱۲] در بیماران مورد مطالعه بیش از ۸۰٪ موارد علایم بالینی ـ رایولوژی درگیری استخوان داشتند. علت شیوع علایم استخوانی در این بیماران می‌تواند دیر تشخیص دادن بیماری به علت این بیماری یا اشکال در اندازه‌گیری کلسیم باشد و می‌توان فرض کرد که به علت مسایل تغذیه‌ای بخصوص کمبود ویتامین D، درگیری استخوانی در کشور ما شایعتر است. در هیپرپاراتیروئیدیسم به علت PTH در تشدید فعالیت ۱ـ هیدروکسیلاز متابولیسم ویتامین D تسریع

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]

می‌شود و در دراز مدت در افرادی که ذخیرهٔ کمتر ویتامین D دارند، می‌تواند باعث کمبود ویتامین D و اضافه شدن عوارض استئومالاسی و پیشرفت ضایعات استخوانی شود.[۱۳] با توجه به شیوع کمبود ویتامین D در زنان کشورهای خاورمیانه[۱۴] و با در نظر گرفتن اینکه ۹۰٪ بیماران در این مطالعه زن بودند، پیشرفته بودن عوارض استخوانی قابل توجیه است. نکتهٔ جالب دیگر در این بیماران شیوع زیادتر هیپوفسفاتمی است. در آمار کشورهای غربی هیپوفسفاتمی در ۵۰٪ موارد دیده می‌شود،[۱] ولی در بیماران مورد مطالعه، ۱۰۰٪ بیماران هیپوفسفاتمی داشتند. سطح کلسیم تام نیز در این بیماران کمتر از دیگر مطالعات بود و ۱۰٪ بیماران هم کلسیم در حد طبیعی داشتند. علت پایین‌تر بودن سطح کلسیم و فسفر خون نیز ممکن است با کمبود ویتامین D قابل توضیح باشد. بالا بودن PTH باعث زیاد شدن دفع فسفات از کلیه می‌شود و در صورت کمبود ویتامین D و کم شدن جذب روده‌ای فسفات، کاهش سطح فسفات تشدید می‌شود. کمبود ویتامین D همچنین اثر PTH را در بالا بردن کلسیم خون کمتر می‌کند. در آمار کلاسیک غربی حدود ۸۰-۶۰٪ بیماران درگیری کلیه بصورت سنگ‌های کلیوی و یا نفروکلسینوز داشتند[۱] که در مقایسه با شیوع ۲۲/۵٪ سنگ کلیوی در بیماران مورد مطالعه اختلاف قابل توجهی دارد.

این تفاوت نیز با توجه به پایین‌تر بودن سطح کلسیم تام سرم در این بیماران قابل توضیح است؛ سطح کلسیم در این بیماران پایین‌تر بوده است، پس شدت هیپرکلسیوریا و احتمال بروز سنگ‌های کلیوی آنها کمتر است. شیوع سنگ‌های کلیوی در هیپرپاراتیروئیدیسم با سطح سرمی ویتامین D در ارتباط است و کمبود احتمالی ویتامین D در بیماران مورد مطالعه، احتمالاً در کم بودن میزان درگیری کلیه نقش دارد.[۱۵]

در آمارهای غربی سونوگرافی در ۳۰ تا ۴۰٪ موارد محل آدنوم پاراتیروئید را مشخص می‌کند،[۹] در صورتی که در این بیماران از ۱۵ بیمار که سونوگرافی شدند، در ۱۴ مورد (۹۳٪) در تعیین محل آدنوم کمک کرده است که این اختلاف نیز مربوط به اندازهٔ بزرگتری آدنوم در بیماران ما است.

با توجه به پیشرفته بودن علایم در این بیماران و فاصلهٔ زمانی قابل توجه (به طور متوسط ۴ سال) تا زمان تشخیص بیماری می‌توان نتیجه گرفت که تشخیص هیپرپاراتیروئیدیسم معمولاً دیر صورت می‌گیرد. با اندازه‌گیری بموقع کلسیم سرم در افرادی که علایم استخوانی یا کلیوی (بخصوص سنگ‌های کلیوی) دارند و دقت در اندازه‌گیری کلسیم سرم، شاید بتوان بیماری را در مراحل خفیف و کم علامت تشخیص داد.

References

1. Bringhurst FR, Marie B, Kronenberg HM. Primary hyperparathyroidism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia. WB Saunders; 1998. 1172-1180.
2. Arnold A. Molecular basis of hyperparathyroidism In: Bilezikian JP. Ed. The parathyroids. Neu York: Raven Press; 1994. 407-421.
3. Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, Fusco A, Vecchio G, Matoskova B, Kraus MH, et al. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2Aand MEN2B. Science 1995; 267:381-3.
4. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore Freedman E. Dose response relationship for radiation induced hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1736-39.
5. Carling T, Kindmark A, Hellman P, Lundgren E, Ljunghall S, Rastad J, Akerstrom G, Melhus H.Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. Nat Med 1995; 1:1309-11.
6. Heath H 3rd.Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes inmedical practice and technology. J Bone Miner Res 1991; 6:S63-70.
7. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA.Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impactin a community. N Engl J Med 1980; 302:189-93.
8. Diamond TH, Botha JR, Vermaak WJ.Primary hyperparathyroidism. S Afr J Surg. 1986; 24:3-4.
9. Habener J, Arnold A, Potts J. Primary hyperparathyroidism. In: DeGroot LJ editor. Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. 1044-60.
10. Russell CF, Edis AJ.Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive casesand evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. Br J Surg 1982; 69:244-7.
11. [No authors listed] Clinical conference: Hyperparathyroidism: recent studies. Ann Intern Med 1973; 79:566-81.
12. Rao DS.Primary hyperparathyroidism: changing patterns in presentation and treatmentdecisions in the eighties. Henry Ford Hosp Med J 1985; 33:194-7.
13. Theintz GE, Sizonenko PC, Paunier L.Primary hyperparathyroidism and rickets. A case report and review of theliterature. Helv Paediatr Acta 1984; 39:509-16.
14. el-Sonbaty MR, Abdul-Ghaffar NU.Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women.Eur J Clin Nutr 1996; 50:315-8
15. Broadus AE, Horst RL, Lang R, Littledike ET, Rasmussen H.The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis ofhypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 1980; 302:421-6.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]