

مقدمه

اغلب پزشکان، هیپرپاراتیروئیدی را هیپرکلسمی خوش‌خیم و بدون علامتی می‌شناسند که به صورت اتفاقی و با اندازه‌گیری کلسیم، در یک بیمار بدون علامت شناسایی می‌شود؛ لذا در بسیاری از موارد، بیماران با وجود علائم شاخصی چون دردهای استخوانی و یا حتی سنگ‌های مکرر کلیه، مورد توجه از نظر احتمال هیپرپاراتیروئیدی قرار نمی‌گیرند. پاراتیروئید روی کورتکس استخوان اثر می‌گذارد و بنابراین استخوان‌هایی چون استخوان لگن، با کاهش تراکم استخوانی روبرو می‌شوند. اگرچه بیماری روی استخوان‌های کورتیکال، اثر بیشتری دارد ولی درگیری در استخوان‌های تراکولار نیز وجود دارد و شکستگی در ساعد، یافته منحصر به فرد در رابطه با تأثیر هورمون پاراتیروئید روی قسمت تراکولار استخوان‌های بلند است (۱). آنچه که شاخص درگیری استخوانی ثانویه به هیپرپاراتیروئیدی محسوب می‌شود، تغییرات خاصی در استخوان‌ها به نام *osteitis fibrosa cystica* است که در ۱۰ تا ۲۵٪ موارد رخ می‌دهد (۲). این عارضه در سال‌های اخیر کمتر مشاهده می‌شود و دلیل آن نیز تشخیص سریع‌تر این بیماری نسبت به گذشته است. شکستگی‌های خود به خود و مکرر در بعضی از قسمت‌های بدن، نتیجه تأثیر هیپرپاراتیروئیدی روی استخوان‌ها می‌باشد (۳). اگرچه شکستگی دنده‌ها اتفاق می‌افتد و حتی می‌تواند متعدد و مکرر باشد و باعث ایجاد قفسه سینه شناور شود، ولی مواردی که شکستگی به صورت خود به خود باشد بسیار نادر است (۴). *brown tumor*، مورد دیگری از ایجاد درد قفسه سینه در بیماری هیپرپاراتیروئیدی است. این تومر نتیجه فعالیت استئوکلاست‌ها در مقابله با فعالیت استئوبلاست‌ها است که با درگیر شدن پریوست، منجر به درد استخوانی می‌شود (۵). این روند در جریان هیپرپاراتیروئیدی، منجر به تشکیل تومرهایی در استخوان می‌شود که نئوپلاسم واقعی نیستند. هیپرپاراتیروئیدی اولیه میزان بروز حدود ۱٪ دارد و در زنان نیز شایع‌تر است (۶). این

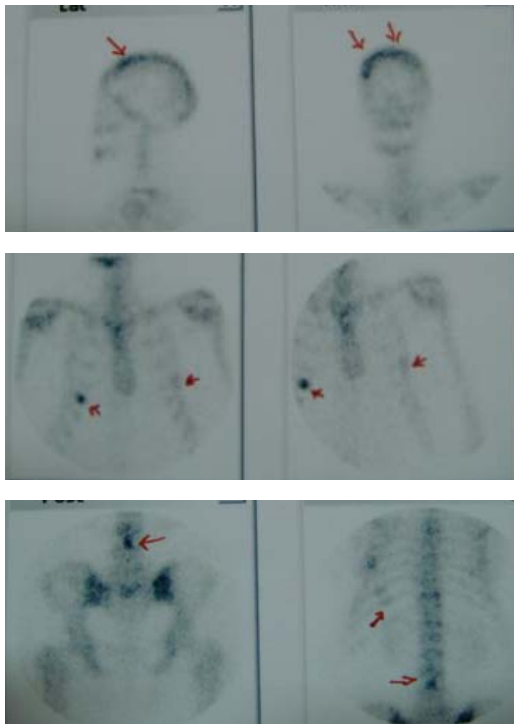
بیماری باید مورد توجه خاص تشخیصی در بیمارانی قرار گیرد که علائمی از بیماری متابولیک استخوان دارند. هدف از گزارش وضعیت بیمار حاضر، بررسی سیر بالینی و تأکید بر بررسی‌های تشخیصی در بیماری است که با علامت نادر هیپرپاراتیروئیدی؛ یعنی درد قفسه سینه مراجعه نموده و مورد ارزیابی قرار گرفته است.

شرح مورد

خانمی ۵۶ ساله، با شکایت از درد لوکالیزه در قسمت میانی و راست قفسه سینه به دنبال یک حرکت معمولی خم و راست‌شدن مراجعه نموده است. او درد مشابهی در سه سال قبل در قسمت تحتانی سمت چپ، به صورت ناگهانی داشته است که پس از مراجعه به پزشک و بررسی‌های اولیه قلبی و رادیوگرافی معمول قفسه سینه، با تشخیص درد لوکالیزه ناشی از گرفتگی عضلانی و تجویز مقداری داروهای مسکن مرخص شده است. بر اساس گزارش بیمار، رادیوگرافی آن زمان نرمال گزارش شده بوده است. در آن زمان، به مرور زمان درد تسکین می‌یابد و بیمار هم پیگیری بیشتری از بیماری نمی‌نماید. بیمار همچنین سابقه یک نوبت دفع سنگ از کلیه داشته است که مربوط به ۵ سال قبل بوده و دیگر تکرار نشده است. بیمار گاهی از حملات عصبی‌شدن، بی‌قراری و بی‌بوست نیز در گذشته شکایت داشته که چندان به آن اهمیت نمی‌داده است. بیمار سابقه بیماری دیگری نداشته و از نظر ظاهری در شرایط کاملاً نرمال به سر می‌برد و علائم عمومی مثل: تب، بی‌اشتهایی و کاهش وزن نیز نداشته است. در معاینه نیز درد و حساسیت لوکالیزه در قسمت میانی و قدامی-خارجی قفسه سینه در سمت راست احساس می‌شد. معاینات از سایر جهات نرمال بود. رادیوگرافی از قفسه سینه، تصویر برجستگی روی دنده در طرف راست و تصویر توده‌ای با زاویه باز در جدار قفسه سینه در سمت چپ را نشان داد (تصویر ۱). سی‌تی اسکن قفسه سینه، تصویر دمبلی شکل‌شدن بخشی از دنده در قسمت قدامی طرف راست و

phosphore= $2/6$ mg/dl, 25OHD3= 8 pg/ml,
ESR= 2 , Urea= 29 , PTH= $633/6$ pg/ml

سایر آزمایشات نکته مهمی نداشت و با توجه به علائم بالینی، افزایش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید و کلسیم، کاهش سطح فسفر و تشخیص هیپرپاراتیروئیدی اولیه گذاشته شد و برای تعیین کانون افزایش ترشح هورمون پاراتورمون Sestamibi parathyroid scan انجام گردید و با تعیین آدنوم در لب تحتانی و راست، تیروئید تحت عمل جراحی قرار گرفت. پاتولوژی، تشخیص آدنوم پاراتیروئید را تأیید نمود. بعد از چهار هفته از عمل جراحی، سطح هورمون پاراتورمون 20 pg/ml بود.

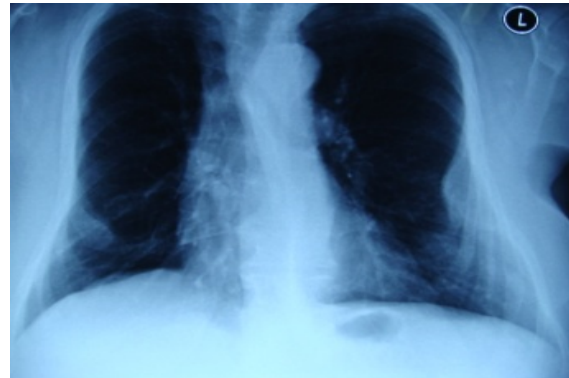


تصویر ۳- تصاویر اسکن ایزوتوپ استخوان، افزایش جذب در مجامه، دنده‌ها، مهره‌ها و لگن را نشان می‌دهد.

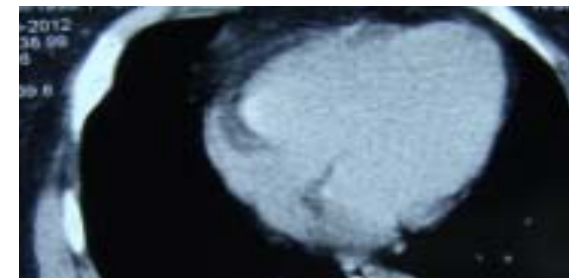
بحث

بیمار معرفی شده، موردی از هیپرپاراتیروئیدی اولیه و فراموش شده است. مهم‌ترین علامتی که باعث مراجعه بیمار به پزشک شده بود، درد موضعی قفسه سینه بود. این درد

توده اینترامدولاری (Brown tumor) در سمت چپ را نشان داد (تصویر ۲).



تصویر ۱- توده جداری در طرف راست و برجستگی روی دنده طرف چپ.



تصویر ۲- تصویر توده اینترامدولاری دنده سمت چپ (Brown Tumor) و تصویر دنبلی شدن دنده در طرف راست.

اسکن ایزوتوپ استخوان، افزایش منتشر جذب را در ناحیه مجامه و همچنین کانون‌هایی از افزایش جذب در لگن، مهره‌ها و دنده‌ها را نشان داد که بر اساس گزارش رادیولوژیست، مجموعاً مطرح‌کننده استئومالاسی است (تصویر ۳). نواحی از دنده‌ها که در سی‌تی اسکن به صورت توده‌های استخوانی مشاهده می‌شوند، در اسکن ایزوتوپ نیز جذب بالایی را نشان می‌دهند. در بررسی‌های آزمایشگاهی، یافته‌ها به شرح زیر است.

Alk. Phosphatase= 5761 U/I, Ca= $13/6$ mg/dl,

با توجه به مطالعاتی که با روش‌های HRpQCT¹ انجام شده، مورد دقت و ارزیابی قرار گرفته است. این نوع مطالعات نشان دادند که در جریان هیپروپاراتیروئیدی، علاوه بر استخوان‌های کورتیکال، تغییرات ساختمانی در استخوان‌های تراپیکولار هم مشاهده می‌شود و در نتیجه افزایش ریسک شکستگی در این استخوان‌ها به خوبی قابل توجه است (۹).

موضوع مهم دیگر، نقص رادیوگرافی ساده در تشخیص ضایعات استخوانی دنده‌ها است. رادیوگرافی ساده قفسه سینه، روشی مرسوم و سنتی است که در ارزیابی اولیه مشکلات مربوط به دنده‌ها به کار می‌رود ولی تا ۵۰٪ نمی‌تواند موارد شکستگی را نشان دهد (۱۰). این موضوع در بیمار معرفی شده نیز اتفاق افتاده بوده است و صرفاً بر مبنای گزارش رادیوگرافی نرمال، (سه سال قبل از تشخیص) تشخیص بیماری در استخوان دنده به فراموشی سپرده شده است. لازم است در مواردی که بیماری با درد لوکالیزه در قفسه سینه مراجعه می‌نماید، به شکستگی‌های پاتولوژیک و غیرتروماتیک و همچنین سایر ضایعات دنده‌ها توجه ویژه شود تا با تکیه بر تکنیک‌های ویژه در انجام رادیوگرافی، این ضایعات ثابت شوند؛ بنابراین در اینگونه موارد، علاوه بر درخواست یک رادیوگرافی معمولی باید به رادیولوژیست، راهنمایی‌های لازم برای تهیه رادیوگرافی در وضعیت‌هایی مثل نمای ابلیک و تغییر میزان اشعه برای بهبود رؤیت استخوان‌ها ارائه شود. تنها در این صورت است که از چشم‌افتادن ضایعات استخوانی دنده‌ها در قفسه سینه، به حداقل خواهد رسید. در صورتی که امکان انجام سی‌تی اسکن وجود داشته باشد، بهترین روش تصویربرداری برای دیدن ضایعات دنده‌ها در قفسه سینه، سی‌تی اسکن خواهد بود. سی‌تی اسکن علاوه بر این اینکه می‌تواند ضایعات مختلف در دنده‌ها را به خوبی نشان دهد، می‌تواند جزئیاتی چون: شکل درگیری استخوان‌ها، شکستگی با جابجایی، شکستگی‌های پاتولوژیک و همچنین شکستگی در غضروف دنده را که در CXR قابل رؤیت نیست را آشکار

مورد بی‌توجهی قرار گرفته بود. هیپروپاراتیروئیدی اولیه، بیماری متابولیسم کلسیم، فسفر و استخوان است. میزان بروز این بیماری در کل ۱٪ می‌باشد (۶). بروز علائم در آن، بسیار متنوع و از جمله بیماری‌های بدون علامت است و با اندازه‌گیری سطح کلسیم، به طور اتفاقی کشف می‌شود (۲). در صورت بروز علائم، مهمترین علائم بیماری، درگیری کلیوی و استخوانی می‌باشد. یافته استخوانی شاخص در این بیماران، osteitis fibrosa cystica است که در ۱۰ تا ۲۵٪ افراد رخ می‌دهد (۲).

علت درد در بیمار معرفی شده، کانون هیپروپلاستیک استئوکلاست‌ها (Brown tumor) در دنده قفسه سینه بود. تغییرات استخوانی در هیپروپاراتیروئیدی، به دلیل فعال شدن استئوکلاست‌ها در کانون‌های مختلف استخوانی است که منجر به جذب استخوان می‌شود. در مقابل، فعالیت استئوبلاست‌ها هم در همین مکان‌ها افزایش می‌یابد. این روند منجر به کانون‌های به ظاهر نئوپلاستیک استخوانی (Brown tumor) می‌شود که وقتی به پریوست کشیده می‌شود، باعث درد می‌شود (۵). چنین یافته‌هایی ممکن است گاهی با ضایعات متاستاتیک استخوانی نیز اشتباه شوند (۷). در بیماری هیپروپاراتیروئیدی، شکستگی در دنده‌های قفسه سینه به ندرت بروز می‌کند ولی مواردی از شکستگی‌های مکرر که حتی منجر به Flail Chest می‌شود وجود دارد (۴).

امروزه به دلیل تشخیص به موقع بیماری، این نوع عوارض استخوانی شایع نیست. به هر حال، در صورت عدم تشخیص به موقع بیماری، بیشترین تغییرات پیشرونده به خصوص در استخوان‌های کورتیکال به وجود می‌آید و کاهش مینرالیزاسیون (در محل ایلیاک) در بررسی‌های سنجش تراکم استخوان با DEXA مشاهده می‌شود ولی در بررسی با روش DEXA، استخوان‌های تراپیکولار (مهره‌ها) به طور نسبی حفظ می‌شوند. اما علی‌رغم این وضعیت، شکستگی در استخوان‌های محیطی (تراپیکولار) مثل: مهره‌ها و انتهای ساعد افزایش پیدا می‌کند (۸). این تناقض در سال‌های اخیر

¹ high-resolution peripheral quantitative computed tomography

نماید (۱۱).

نکته دیگری که در رابطه با مورد معرفی شده اهمیت دارد، بررسی‌های تشخیصی در مورد ضایعات مشاهده شده در رادیوگرافی جدید بیمار است. بر اساس همین تغییرات در رادیوگرافی ساده بود که ارزیابی‌های بیشتر، از جمله اندازه‌گیری کلسیم سرم و سایر آزمایشات لازم از نظر بیماری‌های متابولیک و یا غیر متابولیک استخوان انجام شد. بررسی‌های آزمایشگاهی با توجه به آلکالین فسفاتاز بالا، کلسیم بالا و فسفر پایین، منجر به شک در مورد وجود هیپوپاراتیروئیدی گردید که سطح افزایش یافته آزمایش PTH سرم، بیماری را تأیید نمود. همزمان، برای شناسایی بهتر ناهنجاری مشاهده شده در CXR، سی‌تی اسکن درخواست شد. در سی‌تی اسکن، توده استخوانی در دنده‌ها مشاهده شد که بیشتر به نفع توده‌های استخوانی از نوع Brown Tumor بود.

در نهایت، موضوع، اهمیت و کاربرد اسکن با ماده رادیوایزوتوپ در بیمار مربوطه می‌باشد. در بیمار مربوطه، اسکن استخوان و اسکن پاراتیروئید با ایزوتوپ درخواست شد. علت درخواست اسکن ایزوتوپ استخوان، با توجه به درگیری دنده‌ها در سی‌تی اسکن، برای ارزیابی ضایعات استخوانی در سایر قسمت‌ها بود. از بیمار، اسکن ایزوتوپ استخوان با روش Technetium Tc 99m methylene diphosphonate bone scanning درخواست گردید که در آن الگوی افزایش جذب در سایر قسمت‌ها از جمله: لگن، دنده‌ها، جمجمه و مهره‌ها مشاهده شد. این تغییرات بنا بر نظر متخصص مربوطه، مطرح‌کننده استئومالاسی بود. اسکن ایزوتوپ استخوان در تشخیص بیماری‌های متابولیک استخوان کاربرد دارد، ولی بهترین مورد کاربرد آن، در تشخیص بیماری پازه استخوان است که ارزش تشخیصی دارد. این نوع تصویربرداری در بیماری پازه، علاوه بر ارزش تشخیصی آن، می‌تواند وسعت درگیری استخوان و میزان فعال بودن بیماری را نیز نشان دهد. کاربرد ایزوتوپ اسکن در استئوپروز،

تشخیصی نیست ولی می‌تواند شکستگی‌های پاتولوژیک را نشان دهد و علاوه بر تعیین سن شکستگی، شکستگی‌های مخفی را نیز آشکار نماید. اسکن ایزوتوپ در استئودیستروفی، استئومالاسی و هیپوپاراتیروئیدی نیز مفید است ولی باز هم تشخیصی نیست و می‌تواند انواع اختلالات متابولیک استخوانی را آشکار نماید (۱۲). اسکن ایزوتوپ در تشخیص متاستازهای استخوانی از جمله متاستازهای پستان، اولین روش انتخابی است (۱۳)؛ بنابراین درخواست اسکن ایزوتوپ در بیماری که با شکستگی پاتولوژیک و یا دردهای استخوانی لوکالیزه، در مکانی غیرمعمول مثل دنده‌ها مراجعه نموده است، می‌تواند در تشخیص افتراقی ضایعات بدخیم از خوش‌خیم کمک‌کننده باشد.

کاربرد اصلی استفاده از اسکن ایزوتوپ در بیماری هیپوپاراتیروئیدی اولیه، تعیین کانون پرکاری یا تعیین آدنوم پاراتیروئید است که می‌تواند راهنمایی مناسب برای جراح باشد. روش انتخابی اسکن ایزوتوپ برای تشخیص محل آدنوم پاراتیروئید، technetium Tc 99m sestamibi است (۱۴). این نوع اسکن در مورد بیمار معرفی شده، محل آدنوم را در قسمت تحتانی و راست تیروئید مشخص نمود و عمل جراحی انجام شد. گفته می‌شود در مواردی که مشکل تشخیصی در لوکالیزه کردن آدنوم وجود دارد و اسکن ایزوتوپ کمک نماید، PET می‌تواند کمک‌کننده باشد.

نتیجه‌گیری

نکته مهمی که باید مورد توجه قرار گیرد این است که اگرچه هیپوپاراتیروئیدی، به عنوان یک بیماری بدون علامت و خوش‌خیم شناخته می‌شود ولی نباید زمانی هم که سابقه دردهای استخوانی لوکالیزه و بهبودیابنده وجود داشته باشد، از آن غافل بود. در چنین مواردی علاوه بر درخواست رادیوگرافی قفسه سینه به روش استاندارد و معمول، باید از سایر تکنیک‌ها و نماهای تصویربرداری کمک گرفته شود. در نهایت، تغییرات تصویربرداری با اسکن ایزوتوپ،

مطرح کننده استئومالاسی بود. لازم است تا در تشخیص افتراقی استئومالاسی به هیپرپاراتیروئیدی نیز توجه شود.

منابع:

- 1- Khosla S, Melton J 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 (2): N103-7.
- 2- Potts JT, Harald Jupner JR. Disorders of the Parathyroid Gland and Calcium Homeostasis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. New Yourk: The McGraw-Hill Education; 2012. pp: 3096-120.
- 3- Scharla S, Lempert U. Stress fractures of the feet as symptoms of primary hyperparathyroidism: treatment by parathyroidectomy followed by teriparatide injections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114 (S 1): P08-104.
- 4- Kanda K, Okada Y, Arao T, Tanaka Y, Kishikawa H. Primary hyperparathyroidism complicated with flail chest due to severe osteoporosis. *Clin Calcium.* 2006; 16 (4): 682-7.
- 5- Mori H, Okada Y, Arao T, Shimaziri S, Tanaka Y. A case of multiple brown tumors with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2013; 31 (1): 123-7.
- 6- Deshmukh RG, Alsagoff SA, Krishnan S, Dhillon KS, Khir AS. Primary hyperparathyroidism presenting with pathological fracture. *J R Coll Surg Edinb.* 1998; 43 (6): 424-7.
- 7- Su AW, Chen CF, Huang CK, Chen PC, Chen WM, Chen TH. Primary hyperparathyroidism with brown tumor mimicking metastatic bone malignancy. *J Chin Med Assoc.* 2010; 73 (3): 177-80.
- 8- Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000; 321 (7261): 598-602.
- 9- Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013; 28 (5): 1029-40.
- 10- Dubinsky I, Low A. Non-life threatening blunt chest trauma: appropriate investigation and treatment. *Am J Emerg Med.* 1997; 15 (3): 240-3.
- 11- Traub M, Stevenson M, McEvoy S, Briggs G, Lo SK, Leibman S, et al. The use of chest computed tomography versus chest x-ray in patients with major blunt trauma. *Injury.* 2007; 38 (1): 43-7.
- 12- Hain SF, Fogelman I. Nuclear medicine studies in metabolic bone disease. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2002; 6 (4): 323-29.
- 13- Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE, Hamaoka T, Theriault RL, Yu TK. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (6): 606-14.
- 14- Untch BR, Barfield ME, Bason J, Olson JA JR. Minimally invasive radio-guided surgery for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (12): 3401-2.

Chest pain in a 56 year old female with neglected primary hyperparathyroidism

Seyyed Gholamreza Mortazavimoghaddam¹,

Primary hyperparathyroidism is a benign disease and is most often diagnosed during routine calcium measurement. It would be astonishing if a patient is symptomatic, but the diagnosis is neglected.

A 56-year-old woman was admitted with complaint of localized pain in the chest wall following a regular bending and straightening. CXR showed a mass like lesion of the chest wall on the left and also bulged margin of the rib on the right side of the rib cage. Chest CT images revealed a dumbbell-shaped lesion of the rib on the right and an intramedullary mass on the rib on the left rib cage (brown tumor). Isotope bone scan showed an increased uptake in the skull, pelvis, spine, and ribs suggestive of osteomalacia. The main laboratory findings were: Ca=13.6 mg/dl, phosphorus=2.6mg/dl and PTH=633.6pg/ml. Sestamibi parathyroid scan revealed thyroid adenoma in the right lower lobe. Pathological lab tests confirmed parathyroid adenoma. Therefore, the patient was operated on. Four weeks after surgery, PTH level was 20pg/ml. Although most cases of hyperparathyroidism are patients with asymptomatic hypercalcaemia, it is important to have a good insight into diagnosing patients with localized and unexplained bone pain; particularly because the pain may be felt in uncommon sites like the chest cavity.

Key Words: Hypercalcemia, Chest pain, Hyperparathyroidism

Journal of Birjand University of Medical Sciences (supplementary: cardiovascular). 2013; 19 (6): 69-75

Received: January 4, 2013

Accepted: March 11, 2013

¹Corresponding Author, Assosiated Professore, Department Of Internal Medicine, Pulmonary Devision, Vali-E-Asre Hospital, Univesrity Of Medical Sciense, Birjand, Iran.