

EKTOPIK PARATIROID BEZLERİNE KLİNİK VE CERRAHİ YAKLAŞIM

CLINICAL AND SURGICAL APPROACH TO ECTOPIC PARATIROID GLANDS

Bilal TURAN¹, Rasih YAZKAN²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta

Cite this article as: Turan B, Yazkan R. Clinical And Surgical Approach To Ectopic Paratiroid Glands. Med J SDU 2019; 26(2): 221-227.

Öz

Ektopik paratiroid bezleri, gözden kaçırıldıklarında, persistan veya rekürren hiperparatiroidizmin ortak bir etiolojisini oluştururlar. Ektopik paratiroid bezleri, embriyogenez sürecinde anormal göçten kaynaklanır ve başarılı bir identifikasyon olmaması paratiroid cerrahisinde başarı eksikliğine neden olabilir. Ektopik inferior paratiroidler anterior mediastende, timus veya tiroid bezinde en sık görülürken, ektopik superior paratiroidler için en sık görülen pozisyon trakeoözofageal oluk ve retro özofageal bölgedir. Boyun ultrasonografisi, 99mTc Sestamibi taraması ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya CT (SPECT / CT) ektopik paratiroidlerin tanınmasını arttıran görüntüleme yöntemleridir. Paratiroid dokusu için şüpheli bir lezyonun ince iğne aspirasyon sitolojisi ve aspire edilen materyalin paratiroid hormonu ölçümü ektopik bezlerin preoperatif lokalizasyonuna yardımcı olur. Cerrahi inceleme için yaygın alanlar, üst paratiroidler için üst tiroid kutbu, üst tiroid vasküler yapıları ve servikal özofagus, inferior paratiroidler için karotis arter bifurkasyonu ve timustur. Radyografik olarak başarılı lokalizasyondan sonra minimal invaziv paratiroidektomi, postoperatif hızlı parathormon ölçümü ile desteklenerek ektopik paratiroid adenomu olan hastalarda cerrahi sonuçları önemli ölçüde artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ektopik paratiroid, parathormon, primer hiperparatiroidizm

Abstract

Ectopic parathyroid glands, when missed, form a common etiology of persistent or recurrent hyperparathyroidism. Ectopic parathyroid glands originate from abnormal migration in the embryogenesis process and lack of a successful identification may lead to a lack of success in parathyroid surgery. While ectopic inferior parathyroids are most common in the anterior mediastinum, thymus or thyroid gland, the most common position for ectopic superior parathyroids is the tracheoesophageal groove and the retro esophageal region. Neck ultrasonography, 99mTc Sestamibi scanning and single-photon emission computed tomography (SPECT) or CT (SPECT / CT) are imaging modalities that increase the diagnostic accuracy of ectopic parathyroids. The fine needle aspiration cytology of the suspected lesion for parathyroid tissue and the parathyroid hormone measurement of the aspirated material help preoperative localization of ectopic glands. Common areas for surgery are upper thyroid pole, upper thyroid vascular structures and cervical esophagus for upper parathyroids and bifurcation of the carotid artery and thymus for inferior parathyroids. After radiographic successful localization, minimally invasive parathyroidectomy is supported by postoperative rapid parathyroid hormone measurement, which significantly increases surgical outcomes in patients with ectopic parathyroid adenoma.

Keywords: Ectopic parathyroid, parathormone, primary hyperparathyroidism

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: bturan117@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 06.12.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.12.2018

©Copyright 2018 by Med J SDU - Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

©Telif Hakkı 2018 SDÜ Tıp Fak Derg - Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), dış etkenlerden bağımsız aşırı aktif paratiroid bezlerinin neden olduğu yüksek paratiroid hormon (PTH) sekresyonu ile karakterize, çoğunlukla orta yaşlı kadınları etkileyen yaygın bir endokrin bozukluktur ve yaşla birlikte artan genel popülasyonda insidansı 100.000'de yaklaşık 25'dir. PHPT, hiperkalseminin en sık nedeni olup, çoğunlukla tek bir adenomdan (% 75-% 85) kaynaklanmaktadır. Geri kalanı hiperplazi (% 10 -% 20), çoklu adenom (% 4 -% 5) veya karsinoma (% 1) bağlıdır (1). Klinik prezentasyonun değişken olmasına rağmen, rutin tarama ile saptanan asemptomatik hiperkalsemi formu en sık görülenidir (% 50-80), sadece tarama ile saptanır (2). Düşük kemik mineral dansitesi ve kırıklar, nefrolitiazis, böbrek fonksiyon bozukluğu ve güçsüzlük, kolay yorulma, uyuşukluk ve depresyon gibi nöropsikolojik rahatsızlıkların yanı sıra, tüm hastalarda artmış özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite risk de dahil olmak üzere birçok uzun süreli komplikasyonla ilişkilidir (3).

PHPT nedeni ile yapılan cerrahi sonuçları % 80-95 oranında başarılıdır (1). Cerrahi başarısızlık, yetersiz rezeksiyondan veya ikinci bir adenoma, paratiroid hiperplazisi veya paratiroid karsinomasından kaynaklanır (4). Paratiroidektomi sonrası direnç gösteren PHPT'nin yaygın ve majör bir nedeni de embriyolojik gelişimin erken evrelerinde paratiroid bezlerin anormal göçünün bir sonucu olarak paratiroid bezinin ektopik bir lokasyonda olmasıdır (1,4).

Embriyoloji

Paratiroid bezlerinin embriyolojik kökeni ve olgunlaşma sürecinde gerçekleşen kaudal göçü ektopik pozisyonlarda yatma eğilimlerini açıklar. İnsanlarda superior paratiroid bezleri dördüncü brankial poşdan gelişir ve pozisyonları nispeten sabittir. Lateral tiroid ile ortak embriyolojik orijini paylaşırlar ve sonuç olarak %80 oranında üst ve orta tiroid loblarının posterior yüzünün kenarında, krikoid kırık hizasında bulunur. Normal üst bezlerin yaklaşık %1'i paraözofageal ya da retroözofageal bölgede bulunabilir. Ektopik superior bezler aortopulmoner pencerede, orta ya da posterior mediastinumda bulunabilir (5).

Üçüncü brankial poşun dorsal kısmından inferior paratiroid bezleri gelişirken, ventral kısmından mediastinumda son pozisyonuna göç edecek olan timüs gelişir. Embriyo olgunlaştıkça, timüs ve inferior paratiroid bezler boyunda kaudale birlikte göç ederler ve alt tiroid kutbuna geldikleri zaman paratiroid bezlerinin timüs hücreleri ile birlikte olan göçü sona erer ve normal anatomik lokalizasyonlarına yerleşirler (5-7). Inferior

paratiroid bezleri en sık alt tiroid kutbunun posterio-lateral tarafında, inferior tiroid arter ve rekürren laringeal sinirin kesiştiği yerin 1 cm altında yer alır. Ancak inferior bezlerin pozisyonu göç yollarının daha uzun olması ve göçün devam etmesi veya göçün olmaması nedeni ile daha değişken olma eğilimindedir (6). Inferior bezlerin yaklaşık %15 i timusta bulunur (intratimik). Bu yerler arasında ayrıca, retro / paraözofageal alan, mediasten, karotis kılıfı, karotis bifurkasyonu ve yüksek inmemiş bir servikal pozisyon yer alır (6,8).

Epidemiyoloji

Ektopik paratiroidler, nadir olmakla birlikte, cerrah için önemli bir tanılal zorluk oluştururlar. Ektopik paratiroid adenomlarının hiperparatiroidili hastalarda patolojinin % 4 ila % 10'unu oluşturduğu bildirilmiştir (9), Ancak otopsi serilerinde bu oranın daha yüksek olduğu görülmüştür (%28-42) (10). Lokalizasyon çalışmaları yapılmış olan, persistan veya rekürren PHPT için yapılan cerrahi boyun re-eksplorasyon yapılan hastalarda ektopik paratiroid adenoma yüzdesi, bazı çalışmalarda daha yüksek oranda saptanmıştır (% 29-45). Görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, PHPT'nin araştırılması için başvuran hastalarda düşük ektopik adenom (% 1.4) oranlarını bildirmiştir (1,11).

İnsanlarda tipik olarak dört paratiroid bezi bulunmakta iken (%84), nadiren dörtten fazla paratiroid bezi bulunmaktadır (%13). Fazla sayıda paratiroid bezi bulunması, orijinal hücre taslaklarının ikiye bölünmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Popülasyonun %3 oranında üç paratiroid bezi saptanmıştır (12). Beşinci bez hem rekürren hem de sebat eden PHPT'de sebep olabilir (1,13). Beşinci bez genellikle boyun alt kısmı ve üst mediastende, sıklıkla timusun içinde yer alır (5). Literatürde çoğu adenom barındıran multipl ektopik paratiroidler de tanımlanmıştır (14).

Farklı embriyolojik orijinleri ve daha geniş göç alanı ve timusla birlikte göç etmeleri nedeniyle, inferior paratiroid bezlerin hem ektopik olma oranı hem de mediastinal ektopik yerleşme olasılığı daha yüksektir (15). Bununla birlikte ektopik superior bezler de nadir değildir. Paratiroid bezleri kapsüler fiksasyona sahip olmadığından, ektopik paratiroid bezi de başlangıçta normal anatomik bir pozisyonda bulunan bir bezden gelişebilir, bu da herhangi bir direnç varsa çok az karşılaştığı ektopik bir konuma doğru genişler ve yer değiştirir (8,16). Ektopik superior bezlerin çoğunun patofizyolojisi, normalden ektopik bir lokasyona doğru genişleme ve yer değiştirmedir (8).

Sekonder hiperparatiroidisi olan hastalarda ise paratiroidler % 13.6 ektopik bir pozisyona yerleşmiştir (17).

Sekonder hiperparatiroidili hastalarda dörtten fazla sayıda olan paratiroidlerin prevalansı PHPT olanlara göre daha yüksektir (% 16.5-30) (18).

Mediastinal paratiroid adenomunun prevalansı bilinmemekle birlikte, %6-30 olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (19).

Klinik

Ektopik adenomlara bağlı olarak gelişen PHPT hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, daha büyük boyutlu paratiroid bezleri, yüksek kalsiyum değerleri ve daha sık PHPT ilişkili kemik hastalığı ile kendini gösterebildiğinden, normal lokalizasyon PHPT hastalarına göre daha şiddetli olabilmektedir (20). Nadiren, bir ektopik adenom torasik kanamaya neden olabilir veya büyük boyutu nedeniyle stridor veya vokal kord felci ile sonuçlanan obstrüktif semptomlara neden olabilir (21,22). PHPT'nin nadir bir nedeni olmasına rağmen (%1), ektopik paratiroid karsinomu da olabilir; bu da hiperkalsemik krize veya superior vena kava obstrüksiyonuna neden olabilmektedir (23). Ektopik paratiroid adenomları genellikle palpe edilemez. Submandibular bölgelerdeki nadir olgularda ele gelebilir (1,24).

Ektopik Paratiroid Lokasyonları

Ektopik paratiroid adenomları ağız tabanından mediastene kadar herhangi bir yerde olabilir (16). Ektopik inferior paratiroidler, anterior mediastende sıklıkla timus bezi ile birlikte bulunur. Bu olgular ektopik vakaların yaklaşık % 30'unu oluşturur (8,10,20). Inferior bezlerin yaklaşık %15 i timusta bulunur (intratimik) (6). Sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi uygulanan hastalarda intratimik paratiroid bezlerinin sıklığı % 15 ile % 45 arasında değişmektedir (25). Daha az görülen diğer alanlar intratiroid (% 15-22), tirotimik ligament (% 17) ve nadiren submandibuler (% 9) alanlardır (8,16,20). Ektopik superior paratiroidler en sık trakeoözofageal olukta (% 43) yerleşmişken, azalan sıklıkla retroözofageal (% 22), posterosuperior mediastinal (% 14), paraözofageal (% 7), intratiroidal (% 7) pozisyonda veya karotis kılıfında da bulunabilir (% 7) (1,8). Çok daha nadir olmakla birlikte aortopulmoner pencere, perikardiyum, priform sinüs mukozası, vagus sinir kılıfı ve posterior servikal üçgen de ektopik paratiroid yerleşim yeri olabilir (24,26-29).

Tanı

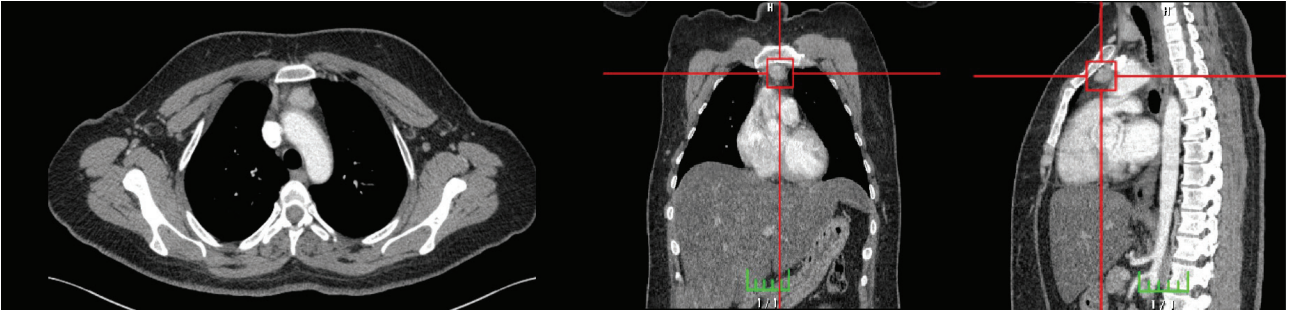
Ektopik paratiroid adenomundan şüphelenildiği durumlarda, preoperatif lokalizasyon için optimal yaklaşım belirlenmemekle birlikte, boyun ultrasonografisi (USG), gri skala veya renkli doppler ve Tc99-m Sestamibi taraması (MIBI), ilk başvuru yöntemlerdir (11,19,30). USG tiroidin alt kutbu seviyesindeki ade-

nomları tespit etmede etkilidir, ancak posterior veya superior mediastende ektopik paratiroid adenomları için yetersizdir (19,31). Ektopik paratiroidler, MIBI ile ortotopik adenomlarla hemen hemen aynı duyarlılıkta tespit edilebilir (32). MIBI görüntülemelerinde tiroid alt kutbundan ayrılan fokal aktivitenin artması timusta yerleşmiş ektopik paratiroid adenomu için yüksek bir ihtimal oluşturur. Ayrıca, submandibular tükürük bezi bölgesinde radyoaktivitenin asimetrisi, inmemiş bir adenomun göstergesi olabilir (33,34). USG'nin ektopik adenomların tanımlanması için tek başına duyarlılığı % 27-89 iken, MIBI'nin tek başına % 54-100, çoğunlukla % 80-90'dır (35). Çift adenom ve asimetrik hiperplazi yanlış negatif sonuçlara; tiroid adenomları, multinodüler guatr veya metastatik medüller kanserin yanı sıra mediastinal tutulum durumunda metastatik akciğer kanseri, seminom veya lenfoma, MIBI sonuçlarında yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (36).

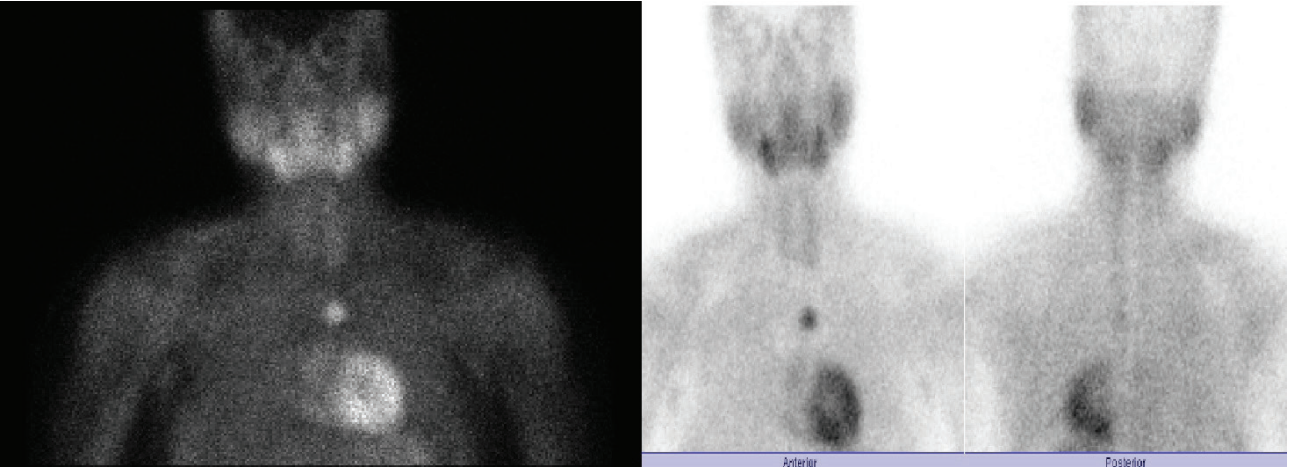
Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ektopik paratiroidlerin tanımlanmasına ve diğer lezyonlardan ayırıcı tanısına katkıda bulunabilir. Paratiroid bezlerinin saptanmasında, tek başına BT duyarlılığı % 42-68 oranında, MRG duyarlılığı ise % 77-82 arasındadır (37). Bununla birlikte, MIBI'nin USG ile kombinasyonu, duyarlılığı % 78-96'ya yükseltmektedir ve MIBI ile BT veya MRG kombinasyonu duyarlılığı % 100'e çıkarabilmektedir (11). Bu kombinasyonlar özellikle MIBI taramaları negatif olan veya rekürren veya sebat eden ektopik paratiroid adenomlarının preoperatif lokalizasyonu için rutin bir uygulama olarak önerilmiştir (38) (Resim 1).

Yeni yöntemler arasında paratiroid adenom lokalizasyon tespitini daha da kolaylaştıran, bilgisayarlı tek foton emisyonlu tomografi (SPECT) veya BT kombinasyonu (SPECT/BT) yer alır (39). SPECT duyarlılığı %95'e ulaşmaktadır (40). Boyun USG'nin, çift fazlı 99mTc-sestamibi / 99mTcO₄ düzlemsel sintigrafi ve SPECT ile kombinasyonu, paratiroid lezyonlarını başarılı bir şekilde saptamada duyarlılığını % 96'ya yükseltmiştir (41) (Resim 2).

Son zamanlarda modern bir teknik olan çift-enerji BT (Dual Energy CT-DECT) gösterilmiş olup, aynı anatomik bölgenin iki ayrı enerji düzeyinde görüntülenmesini yapma ve dokuların farklı enerji seviyelerindeki farklı davranışlarını ortaya koyarak birbirinden ayırt etme prensibi ile çalışan ve yumuşak dokularda iyot kontrast tutulumunu ölçebilen özelliğe sahiptir, bu yöntemin, rutin yöntemlerle sonuç alınamayan ektopik paratiroid adenomlarını başarıyla saptadığı bildirilmiştir (42). Başarı alınamayan durumlarda ayrıca pozitron emisyon tomografi (PET) MRI ve PET CT gibi diğer yöntemler faydalı olabilir (43).

**Resim 1:**

Toraks BT'de anterior mediastende hafif lobüle konturlu 19 x 18 mm boyutlarında homojen kontrastlanan kitle lezyonu

**Resim 2:**

15 mCi Tc-99m MIBI i.v olarak enjekte edilmesinden 20 ve 180 dakikada alınan boyun statik görüntüler, tüm vücut taramalar ve SPECT görüntülerde; erken ve geç görüntülerde anterior mediastende paratiroid adenomunu düşündüren fokal aktivite birikimi

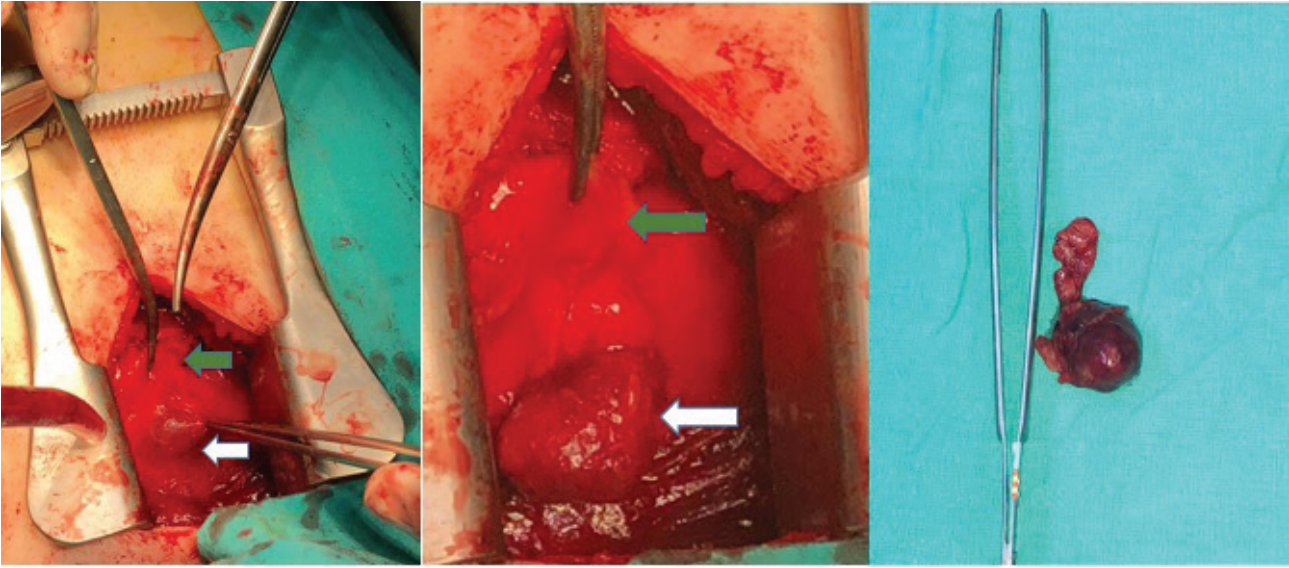
Paratiroid dokudan şüphelenilen bir lezyonun ince iğne aspirasyon sitolojisi ve aspire edilen materyalde (genellikle çok yüksek seviyelerde) PTH ölçümü ektopik bezlerin başarılı preoperatif lokalizasyonuna katkıda bulunabilir (44).

Tedavi

PHPT tüm paratiroid bezlerini tanımlamak ve aramak için titiz bir cerrahi gerekir. Bu bağlamda cerrah güvenli ve başarılı bir ameliyat gerçekleştirmek için paratiroidlerin olabileceği anatomik lokasyonlardan haberdar olmalıdır. Ektopik paratiroidlerin cerrahi tedavisinde, üst paratiroidler için üst tiroid kutbu, superior tiroid arter bölgesi, retroözefageal alan, inferior paratiroidler için tiroidden perikarda kadar, karotid bifürkasyon ve timüs da dahil olmak üzere araştırılmalıdır (16,45). Her zamanki pozisyonunda paratiroid bulunamadığında, tiroid bezinin dikkatlice incelenmesi gerekir. Bir nodül bulunduğunda, frozena gönderilmelidir (38,45,46). Eğer bunların hiçbirinden sonuç alınamazsa sadece rekürren sinir sağlam kalacak şekilde ipsilateral tiroid ve tüm paratrakeal doku rezeke

edilmelidir. İnferior paratiroidler için bir sonraki adım, intratimik paratiroidlerin yüksek prevalansı nedeniyle timus rezeksiyonudur. Son olarak, cerrahi eksplorasyonun ayrıca üst mediastene ve özofagusa doğru uzatılması gerekir (38,45,46). Bu yaklaşımlar gizli paratiroidin devaskularize olmasından emin olunmasını sağlayacaktır (46).

Mediastinal paratiroid adenomları servikal insizyonla rezeke edilebilir. Bu yöntemle erişilemeyen mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarının cerrahi eksizyonu için geleneksel açık cerrahi yöntemler uygulanabilir. Preoperatif lokalizasyon çalışmalarında yeri belirlenen patolojik paratiroid dokusu için sternotomi kesisi uygulanıp eksizyon rahatlıkla gerçekleştirilebilir. Median split sternotomi uygulanacaksa genellikle parsiyel sternotomi insizyonu eksizyonun gerçekleştirilmesi için yeterli olacaktır (Resim3) Ancak eksplorasyonun başarısız olması durumunda insizyon aşamalı olarak genişletilebilir. Torakotomi de kitlenin yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre olgulara uygulanabilir (47).



Resim 3:

Median parsiyel sternotomi ile anterior mediastenden paratiroid adenomu eksizyonu.(yeşil ok:timüs, beyaz ok: ektopik paratiroid adenomu)

Cerrahide başarı, esas olarak lokalizasyon çalışmalarının doğruluğu ve paratiroid adenomlarının sayısına bağlıdır (48). Bununla birlikte, lokalizasyon çalışmalarındaki ilerleme, minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) cerrahisinin geliştirilmesini sağlamıştır (49). Konvansiyonel paratiroidektomi ile karşılaştırıldığında MIP, ameliyat süresi, ameliyat sonrası iyileşme süresi ve komplikasyon oranları açısından daha üstün bir teknik olarak kabul edilmektedir (1,49). MIP intraoperatif gama prob (IGP) tekniği kullanılarak daha etkili yapılabilir. IGP yardımcı MIP, intraoperatif prob tespiti öncesinde anestezi induksiyonu sırasında düşük MIBI dozu ve bunu takiben yapılan IGP ile boyun taramasını içeren, küçük bir insizyonla yapılan paratiroid adenomunun eksizyonu prensibine dayanır. Bu teknik % 97'lik başarı oranlarına yol açabilir (50). Video yardımcı torakoskopik cerrahi eksizyon yöntemlerinin (VATS) gelişmesi ve rutin uygulamaya girmesiyle, tanı ve tedavi amaçlı uygulanmaya başlanmıştır (51). Özellikle anterior mediasten yerleşimli paratiroid patolojileri VATS yöntemi ile kolayca eksize edilebilmektedir. Ancak minimal invaziv yaklaşım uygulanan vakalar, ektopik paratiroid dokusunun kesin olarak lokalize edildiği olgular olmalıdır. Çünkü minimal invaziv yöntemlerde genellikle dokuların palpasyonu imkanı bulunmamaktadır (52).

Paratiroidektomi, intraoperatif şüpheli adenom rezeksiyonu ve frozen kesit histolojisi ile periferik kanda hızlı PTH ölçümü ile de desteklenebilir. PHPT'li hastalarda intraoperatif PTH düzeyleri 10 dakikada % 79, sekonder hiperparatiroidili hastalarda % 86-88 ora-

nında azalır (53). PTH seviyelerinin, eksizyondan en az 15 dakika sonra ölçülmesi gerektiği ve preoperatif düzeyin en az % 50'sine düşmesi gerekmektedir. PTH yüksekliği devam ederse ektopik paratiroid olmasından şüphelenilir (54).

Mediastinal paratiroidler için robotik torakoskopik yaklaşımlar da geliştirilmiştir (55). Mediastende ektopik paratiroid bezinin tedavisi için anjiyografik ablasyon da denenmiştir. Bu yöntem, şimdiye kadar uygulanan yöntemler arasında en minimal invaziv tedavi seçeneğidir, ancak % 40'lık bir başarı oranına sahiptir (37).

Ameliyatın yapılamadığı, ciddi komorbid hastalarda kalsimimetikler (sinakalset) kullanılabilir (56). Sinakalset, paratiroid hücreleri üzerindeki kalsiyum duyarlı reseptörlerin duyarlılığını artırarak etki eder ve PTH düzeylerinde ılımlı bir azalma olan hastaların serum kalsiyum seviyelerini % 90'ına kadar eski haline getirebilir (57).

Sonuç

Sonuç olarak, embriyogenezin erken evresinde ortaya çıkan gelişimsel defektler, paratiroid bezlerinin ektopik bölgelerde yerleşimi ile sonuçlanmaktadır. Ektopik paratiroidler, cerrahi başarısızlık ve sonrasında devam eden dirençli hiperparatiroidizm ve oluşan rekürren hiperparatiroidizmin önemli nedenleridir. Cerrah paratiroid bezi anatomik anormalliklerinden ve varyasyonlarından haberdar olmalı ve onları diğer yaygın patolojilerden ayırt etmelidir. Bu yüzden

preoperatif görüntüleme çalışmaları büyük önem arz etmektedir. Paratiroid sintigrafi, SPECT gibi modern teknikler ve bunların paratiroid USG ve bilgisayarlı tomografi ile kombinasyonları sayesinde ektopik paratiroidlerin tanımlanması ve lokalizasyon tespitinde büyük aşama kaydedilmiştir. Paratiroid bezlerin tespiti, tiroid veya timüs bezi gibi ektopik bezlerin ortak bölgelerinde yapılan cerrahi eksplorasyon, intaoperatif görüntüleme ve PTH ölçümü ile daha kolay hale getirilebilmektedir.

Kaynaklar

- Noussios G, Anagnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Nov;120(10):604-10.
- Francisco B, Luiz G, Narriane C, Nara CCA, Livia MB, Marise LC et al.. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57(6) São Paulo.
- Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) . *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73 : 30–34
- Weber A L , Randolph G , Aksoy F G . The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings . *Radiol Clin North Am* 2000; 38:1105–29
- Akerstrom G, Malmeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984;95:14-21
- Brunicardi FC, Geeta L, Orlo H.C. Tiroid, Paratiroid ve Adrenal. *Schwartz Cerrahinin İlkeleri*(10. Baskı). 2016;1556-57.
- Mohebat A, Shaha A R. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations . *Clin Anat* 2012;25 :19–31
- Roy Phitayakorn M.D., Christopher R, McHenry M.D. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *The American Journal of Surgery* 2006; 191(3):418-23
- Vail, A.D., Collier, F.C. The parathyroid glands: clinicopathologic correlation of parathyroid disease as found in 200 unselected autopsies. *Missouri Medicine* Volume 64, Issue 3, March 1967, Pages 234-38
- Hojaj F, Vanderlei F, Plopper C, Rodrigues CJ, Jacomo A, Cerna C. Parathyroid gland anatomical distribution and relation to anthropometric and demographic parameters: a cadaveric study. *Anat Sci Int* 2011 ; 86 : 204–12
- Zerizer I, Parsai A, Win Z, Al-Nahas A. Anatomical and functional localization of ectopic parathyroid adenomas: 6-year institutional experience . *Nucl Med Commun* 2011 ; 32 : 496-502.
- Reyhhan K, Mustafa K. Paratiroid adenomalarının preoperatif lokalizasyonunun saptanmasında paratiroid sintigrafisi ve minimal invaziv cerrahide gama prob kullanımı. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011; 2 (2): 238-43.
- Uludag M, Isgor A , Yetkin G, Atay M, Kebudi A, Akgun I. Supernumerary ectopic parathyroid glands. Persistent hyperparathyroidism due to mediastinal parathyroid adenoma localized by preoperative single photon emission computed tomography and intraoperative gamma probe application . *Hormones (Athens)* 2009 ; 8 : 144–49.
- Dedivitis R A , Guimarães A V , Pontes G B . Multiple ectopic parathyroid adenomas . *Sao Paulo Med J* 2004 ; 122 : 32 – 34.
- Mariani G , Gulec S A , Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003 ; 44 : 1443–58.
- C.A. Wang The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg*, 183 (1976), pp. 271-75
- Gomes EMS, Nunes RC, Lacativa PGS, Almeida MH de, Franco FM, Leal CTS et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease . *Acta Cir Bras* 2007 ; 22 : 105–09
- Pattou FN, Pellissier LC, Noël C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism . *World J Surg* 2000 ; 24 : 1330–34.
- Jesse H, Ngiam KY , Parameswaran R . Mediastinal parathyroid adenomas and their surgical implications. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015; 97(4): 259–61.
- Mendoza V, Ramirez C, Espinoza AE, González GA, Peña JF, Ramirez ME et al. Characteristics of ectopic parathyroid glands in 145 cases of primary hyperparathyroidism . *Endocr Pract* 2010 ; 16 : 977–81
- Akimoto T, Saito O, Muto S, Hasegawa T, Nokubi M, Numata A et al. A case of thoracic hemorrhage due to ectopic parathyroid hyperplasia with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2005 Jun; 45(6):e109-14.
- Chaffanjon PC, Chavanis N, Chabre O, Brichon PY. Extracapsular hematoma of the parathyroid glands *World J Surg*. 2003 Jan; 27(1):14-7.
- Meng Z, Li D, Zhang Y, Zhang P, Tan J. Ectopic parathyroid carcinoma presenting with hypercalcemic crisis, ectopic uptake in bone scan and obstruction of superior vena cava . *Clin Nucl Med* 2011 ; 36 : 487–90.
- Karvounaris D C , Symeonidis N , Triantafyllou A, Flaris N, Sakadamis A. Ectopic parathyroid adenoma located inside the hypoglossal nerve . *Head Neck* 2010 ; 32 : 1273–76
- Schneider R , Waldmann J , Ramaswamy A, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathyroid parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy . *World J Surg* 2011 ; 35 : 1260–65
- C.R. McHenry, M. Walsh, H. Jarosz, Henkin R, Tope J, Lawrence AM. Resection of parathyroid tumor in the aortopulmonary window without prior neck exploration *Surgery*, 104 (1988), 1090-94
- B.D. Nguyen. Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and single photon emission computed tomographic imaging scintigraphy *Radiographics*, 19 (1999), pp. 601-14
- M.P. Joseph, J.B. Nadol, B.Z. Pilch, Goodman ML. Ectopic parathyroid tissue in the hypopharyngeal mucosa (pyriform sinus). *Head Neck Surg*, 5 (1982), 70-74
- A.O. Udekwo, E.L. Kaplan, T.C. Wu, Arganini M. Ectopic parathyroid adenoma of the lateral triangle of the neck: report of two cases *Surgery*, 101 (1987), 114-18
- Billingsley KG, Fraker DL, Doppman JL, Norton JA, Shawker TH, Skarulis MC. Localization and operative management of undescended parathyroid adenomas in patients with persistent primary hyperparathyroidism . *Surgery* 1994 ; 116 : 982–89
- Beierwaltes W H . Endocrine imaging: parathyroid, adrenal cortex and medulla and other endocrine tumors . *J Nucl Med* 1991 ; 32 : 1627-39
- Castellani M , Reschini E , Longari V , Paracchi A, Corbetta S, Marotta G. Role of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the diagnosis and surgical decision-making process in primary hyperparathyroid disease . *Clin Nucl Med* 2001 ; 26 : 139–44
- Oh S Y , Kim S , Eskandar Y, Kim DW, Krynyckiy BR, Machac J et al. Appearance of intrathyroid parathyroid adenomas on pinhole sestamibi parathyroid imaging . *Clin Nucl Med* 2006 ; 31 : 325–27
- Axelrod D , Sisson J C , Cho K, Miskulin J, Gauger PG. Appearance of ectopic undescended inferior parathyroid adenomas on technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy: a lesson from reoperative parathyroidectomy . *Arch Surg* 2003 ; 138 : 1214–18
- McHenry C R . What's new in general surgery: endocrine sur-

- gery . J Am Coll Surg 2002 ; 195 : 364–71
36. Taki J, Higuchi T, Sumiya H, Tsuchiya H, Minato H, Tomita K et al. Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: comparison with Tl-201 imaging. J Orthop Res. 2008 Mar;26(3):411-8.
 37. Yazkan R, Çeviker K, Aydı B, İlhan AA, Çiriş İM. Parathyroid adenoma located on anterior mediastinum. Turk J Clin Lab 2016; 7(3): 83-85
 38. Caron N R , Sturgeon C , Clark O H . Persistent and recurrent hyperparathyroidism . Curr Treat Options Oncol 2004 ; 5 : 335–45
 39. Akram K, Parker J A, Donohoe K, Kolodny G . Role of single photon emission computed tomography/computed tomography in localization of ectopic parathyroid adenoma: a pictorial case series and review of the current literature . ClinNucl Med 2009 ; 34 : 500-02
 40. Lorberboym M , Minski I , Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma . J Nucl Med 2003 ; 44 : 904–08
 41. Ansquer C, Mirallie E, Carlier T, Abbey-Huguenin H, Aubron F, Kraeber-Bodere F. Preoperative localization of parathyroid lesions: value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection . Nuklearmedizin 2008 ; 47 : 158–62
 42. Gimm O , Juhlin C , Morales O , Persson A. Dual-energy computed tomography localizes ectopic parathyroid adenoma . J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 3092–093
 43. Purz S, Kluge R, Barthel H, Steinert F, Stumpp P, Kahn T et al. Visualization of ectopic parathyroid adenomas. N Engl J Med. 2013 Nov 21;369(21):2067-9.
 44. Lorberboym M , Minski I , Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma . J Nucl Med 2003 ; 44 : 904-08
 45. Kobayashi T, Man-I M, Shin E, Kikkawa N, Kawahara K, Kurata A et al. Hyperfunctioning intrathyroid parathyroid adenoma: report of two cases . Surg Today 1999 ; 29 : 766–68
 46. Francis D.M., Atul G. Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm. Master of Surgery Türkçe (5. Baskı). 2011;37:439-42
 47. Çakmak H, Tokat AO, Karasu S, Özkan M. Giant mediastinal parathyroid adenoma. Tuberk Toraks. 2011;59(3):263-5.
 48. Wells S A Jr , Debenedetti M K , Doherty G M . Recurrent or persistent hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 2002 ; 17 : (Suppl 2) : N158–62
 49. Marcocci C , Cetani F . Primary hyperparathyroidism . N Engl J Med 2011 ; 365 : 2389–97
 50. Rubello D , Casara D , Giannini S, Piotta A, De Carlo E, Muzzio PC. Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low (99m)Tc-MIBI dose. Technical considerations and long-term clinical results . Q J Nucl Med 2003 ; 47 : 129–38
 51. Batirel HF. Mediastinal Kitlelere Yaklaşımında VATS. Toraks Cerrahisi Bülteni, Mediasten Hastalıkları II, Editörler: Liman ŞT, Cangır AK, Mart 2011;57-60.
 52. Randone B, Costi R, Scatton O, Fulla Y, Bertagna X, Soubrane O. Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid glands: a critical appraisal of an emerging technique. Ann Surg. 2010;251(4):717-21.
 53. Ohe M N , Santos R O , Kunii I S, Barros ER, Lage A, Abrahão M et al. Usefulness of intraoperative PTH measurement in primary and secondary hyperparathyroidism: experience with 109 patients . Arq Bras Endocrinol Metabol 2006 ; 50 : 869–75
 54. Phillips I J , Kurzawinski T R , Honour J W . Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery . Ann Clin Biochem 2005 ; 42 : 453–58
 55. Harvey A, Bohacek L , Neumann D, Mihaljevic T, Berber E. Robotic thoracoscopic mediastinal parathyroidectomy for persistent hyperparathyroidism: case report and review of the literature . Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2011 ; 21 : e24–27
 56. Anagnostis P , Karagiannis A , Tziomalos K, Athyros VG, Kita M, Mikhailidis DP. Endocrine Hypertension: Diagnosis and Management of a Complex Clinical Entity . Curr Vasc Pharmacol 2010 ; 8 : 646–60
 57. Picazo Sánchez M , Cuxart Pérez M , Sans Lorman R, C. Sarda Borroy. Cinacalcet in the treatment of hypercalcaemia and control of hyperparathyroidism due to ectopic parathyroid glands . Nefrologia 2011 ; 31 : 126–27

