

## اولین تظاهر هیپرپاراتیروئیدی همراه با DVT (گزارش مورد)

محمود پرهام<sup>۱</sup>، سید جلال اسحاق حسینی<sup>۲</sup>، محمد باقرزاده<sup>۳\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، بیماری غدد درون ریز نسبتاً شایعی است که در نتیجه ترشح خودکار و کنترل نشده هورمون پاراتورمون از یک یا چند غده پاراتیروئید ایجاد می شود.

**معرفی مورد:** بیمار خانم ۵۳ ساله ای است که با درد شدید و تورم پای چپ، که از یک شب قبل شروع شده بود به اورژانس مراجعه کرد. معاینه سر و گردن، قفسه سینه و شکم نرمال بود. اندام تحتانی چپ، اختلاف سائزی بیشتر از ۳ سانتی متر نسبت به پای راست داشت و بیمار دچار ادم گوده گذار +۳، تا بالای زانو بود. در سونوگرافی داپلر رنگی، ترومبوز وریدی عمقی وسیع اندام تحتانی چپ تا ورید ایلیاک گزارش شد. سونوگرافی شکم و لگن؛ تصویر یک ناحیه هیپواکو در رحم و کیست ۴۰ میلی متر در کلیه چپ را نشان داد. با توجه به افزایش ضایعات لیتیک استخوان لگن، کلسیم بالا و فسفر پایین؛ با شک به هیپرپاراتیروئیدیسم (با توجه به هیپرکلسمی و ضایعات استخوانی)، بیمار به جراح ارجاع داده شد و آدنوم پاراتیروئید در مجاورت تحتانی لوب چپ تیروئید مشاهده گردید. بیمار یک هفته بعد با اصلاح کلسیم و تنظیم سطح PT، با حال عمومی خوب مرخص شد.

**کلید واژه‌ها:** پرکاری تیروئید؛ پرکاری تیروئید اولیه؛ ترومبوز وریدی.

<sup>۱</sup>دانشیار بیماری‌های غدد، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۲</sup>استادیار جراحی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۳</sup>استادیار بیماری‌های داخلی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Parham M, Eshagh Hosseini SJ, Bagherzadeh M. The first manifestation of hyperthyroidism with deep vein thrombosis: A case report. Qom Univ Med Sci J 2014;8(6):81-84. [Full Text in Persian]

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

محمد باقرزاده، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

m\_bagherzadeh3@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۱۳

تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۱۲

## مقدمه

هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، بیماری غدد درون ریز نسبتاً شایعی است که در نتیجه ترشح خودکار و کنترل نشده هورمون پاراتورمون از یک یا چند غده پاراتیروئید ایجاد می شود. این بیماری با انسیدانس بیش از ۱/۱۰۰۰ دیده شده و با هیپرکلسمی و افزایش سطح پاراتورمون شناخته می شود، شایع ترین علل این بیماری آدنوم پاراتیروئید، هیپرپلازی پاراتیروئید، آدنوم دابل و سرطان پاراتیروئید می باشد. به ندرت کارسینوما پاراتیروئید منجر به هیپرپاراتیروئیدیسم می شود (۱). تولید بیش از حد هورمون پاراتورمون نیز موجب هوموستاز غیرطبیعی کلسیم می شود. علت هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه تنها در تعداد کمی از بیماران قابل شناسایی است و نقش جهش های ژنتیکی سوماتیک در ایجاد آن مطرح است (۲). شایع ترین تظاهر هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه هیپرکلسمی بدون علامت بوده که در مطالعات روتین بیوشیمی جهت غربالگری یافت می شود. تفاوت های جغرافیایی در تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه قابل توصیف است که حداقل تا حدودی می تواند مربوط به کمبودهای ویتامین D باشد (۳). در جوامعی که کمبود ویتامین D شیوع بالایی دارد، هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بیشتر به صورت بیماری های استخوانی و یا با تظاهرات سنگ های ادراری خود را نشان می دهد. علائم و نشانه های کلاسیک هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، نشان دهنده اثرات متقابل افزایش ترشح پاراتورمون و هیپرکلسمی است که به صورت علائم استخوانی، سنگ های ادراری، تظاهرات شکمی و روانی بروز می کند (۱). اختلالات غدد درون ریز می توانند تعادل هموستاتیک را تحت تأثیر قرار دهند (۴). طیف گسترده ای از اختلالات غدد درون ریز، با نتایج غیرطبیعی در تست های انعقادی و تظاهرات بالینی ترومبوتیک یا خونریزی همراه است (۵). همچنین در هیپرپاراتیروئیدیسم، عدم تعادل در انعقاد و فیبرینولیز مشاهده می شود (۶).

در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه؛ فشارخون بالا، عدم تحمل گلوکز، تغییر تون عروقی و کلسیفیکاسیون عروق کرونر بیشتر دیده می شود. این بیماران در معرض خطر حوادث قلبی - عروقی قرار دارند (۷). به نظر می رسد این خطر با گذشت زمان از پاراتیروئیدکتومی کاهش می یابد (۸).

Erem و همکاران گزارش کردند ۲۴ بیمار دچار هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، سطوح پلاسمایی بالای t-PA، PAI-1 و سطوح پایین TFPI را نسبت به گروه کنترل داشته اند. علاوه بر این، در این بیماران هورمون پاراتیروئید سرم، ارتباط مثبتی با سطوح PAI-1 را نشان می دهد (۹). در مقاله پیشین Erem و همکاران (سال ۲۰۰۸)؛ افزایش تعداد پلاکت، فعالیت بالای فاکتور VII و IX، افزایش سطح D-dimer در ۲۳ بیمار مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه در مقایسه با افراد سالم مشاهده گردید، در حالی که هیچ تفاوت معنی داری بین فیبرینوژن پلاسما، VWF، فاکتور V و IX، آنتی ترومبین، پروتئین S، t-PA و PAI<sub>1</sub> در دو گروه مشاهده نشد (۱۰). همچنین Chertok-Shacham و همکاران، ارتباط مثبتی بین پاراتورمون و سطح PAI-1 در ۳۵ بیمار با هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بدون تظاهرات بالینی قلبی - عروقی آشکار گزارش کردند (۱۱). با این حال، مطالعات مورد - شاهدی و مداخله ای بیشتری برای بررسی اختلالات هموستاتیک و فیبرینولیتیک بیماران با هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه مورد نیاز است. در این مقاله به معرفی بیماری با تظاهرات نادر هیپرپاراتیروئیدی همراه با DVT پرداخته شده است.

## شرح مورد

بیمار خانم ۵۳ ساله ای است که با درد شدید و تورم پای چپ، که از یک شب قبل شروع شده بود به اورژانس مراجعه کرد. تورم و درد در کل پای چپ بود. بیمار سابقه ای از دیابت، تروما، بی تحرکی و جراحی اخیر یا بیماری خاصی ذکر نکرد. در بررسی ارگان ها، بیمار شکایتی از احساس خستگی، کسالت، درد مفاصل، پلی اوری یا درد شکم نداشت. سابقه بیماری قلبی منفی بود و بیمار ۵/۱۰ میلی گرم، آلپرازولام و ۴۰ میلی گرم، پنتوپرازول صبح ناشتا مصرف کرده بود. علائم حیاتی بیمار در بدو مراجعه به صورت فشارخون ۱۳۰/۷۰ میلی متر جیوه، تنفس ۱۴ بار در دقیقه، نبض ۹۰ bpm و درجه حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد بود. معاینه سر و گردن، قفسه سینه و شکم نرمال بود. اندام تحتانی چپ، اختلاف سائیزی بیشتر از ۳ سانتی متر نسبت به پای راست داشت و دچار ادم گوده گذار ۳+، تا بالای زانو شده بود. علائمی از تدرنس و قرمزی در وی یافت نشد. نبض چهار اندام پر و قرینه

مورد - شاهدهی انجام شده ارتباط هیپرپاراتیروئیدیسم با کوآگولوپاتی مشاهده شده است (۹-۱۱). در هیپرپاراتیروئیدیسم با توجه به افزایش خطر هیپرتانسیون، عدم تحمل گلوکز و کلسیفیکاسیون عروق کرونر، همچنین بالا بودن سطح فاکتورهای انعقادی مانند PAI<sub>1</sub> و سطح پایین پروترومبین C، S و...؛ بیماران مستعد ترومبوز می‌باشند (۶). در این گزارش مورد که بیمار به علت DVT اندام تحتانی مراجعه کرده بود، با توجه به آنمی و یبوست اخیر، طی بررسی‌ها کلسیم بالا گزارش شد. در طی مطالعات انجام شده جهت هیپرکلسمی، در نهایت هیپرپاراتیروئیدیسم تشخیص داده شد که طی اقدامات پاراکلینیک انجام شده اعم از سونوگرافی پاراتیروئید و اسکن سستامینی تکنیتیوم- ۹۹ ام (افزایش برداشت در پاراتیروئید) و با توجه به پاتولوژی انجام شده بعد از بررسی پاراتیروئید، آدنوم پاراتیروئید قطعی شده و هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه جهت بیمار تشخیص داده شد. بیمار از لحاظ دیگر علل هیپرکوآگولوپاتی (مانند فاکتور C، S و آنتی‌ترومبین III، هموسیستین و فاکتور V لیدن و بیماری روماتولوژی مستعد ترومبوز) نیز مورد بررسی قرار گرفت که تمامی موارد فوق طبیعی بودند. با توجه به اقدامات فوق، اولین تظاهر هیپرپاراتیروئیدیسم با DVT در این مورد گزارش شد. در پیگیری، بیمار تکرار ترومبوز نداشت، لذا برای وی قرص وارفارین روزانه به میزان ۵ میلی‌گرم به مدت ۶ ماه تجویز شد. علت احتمالی ترومبوز را می‌توان به وجود التهاب در بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم نسبت داد. پیشنهاد می‌گردد با توجه به افزایش ریسک ترومبوز در بیماران هیپرپاراتیروئیدیسم، تمامی بیماران هیپرپاراتیروئیدیسم از لحاظ DVT در شرایط مستعدکننده، بررسی و در صورت امکان پروفیلاکسی دریافت کنند. همچنین توصیه می‌شود در بیماران که با DVT بدون عوامل زمینه‌ساز مراجعه می‌کنند، سطح کلسیم خون بررسی گردد. در گزارش حاضر با توجه به رد سایر علل هیپرکوآگولوپاتی، در یک خانم میانسال بدون علت خاص کوآگولوپاتی، DVT وسیع بیمار به هیپرپاراتیروئیدیسم نسبت داده شد که در این مقاله اولین تظاهر هیپرپاراتیروئیدی با DVT گزارش شد.

بود. معاینه عصبی نیز نرمال گزارش شد. در سونوگرافی داپلر رنگی (Deep Vein Thrombosis, DVT)، ترومبوز وریدی عمقی وسیع اندام تحتانی چپ تا ورید ایلیاک گزارش شد. سونوگرافی شکم و لگن، تصویر یک ناحیه هیپواکو در رحم و کیست ۴۰ میلی‌متر در کلیه چپ را نشان داد. لنفادنوپاتی گردنی یا تحت فکی وجود نداشت.

آزمایشهای بیمار به قرار زیر بود:

WBC=6300 per $\mu$ L	Na=132mg/dL (135-145)
Hb=11.5mg/dL (MCV= 67)	K=4.1mg/dL (3.5-5.5)
Plt=335.000 per $\mu$ L	ESR=40mm/h
Ca=11.3mg/dL (6.2-10.2)	CRP= +
P=2.02mg/dL (2.5-4.5)	U/A= NL
D-dimer= 10mcg/mL (0.2-0.5)	Antinuclear antibody = Negative
C Prothrombin= Negative	Rheumatoid Factor= Negative
S Prothrombin= Negative	Hemocysteine= Negative
Ferritin= 101mg/dL	V Leiden factor= Negative
Antithrombin III= 85% (80-120%)	

در سونوگرافی شکمی انجام شده، کیست ۱۱×۳۵ میلی‌متر در تخمدان راست مشاهده گردید. سی. تی. اسکن جهت رؤیت توده هیپواکو انجام شد و رحم بزرگ با دانسیته هتروژن، توده هیپودنس ۲۲×۲۹ میلی‌متر به نفع فیروم، کیست کلیه چپ ۴۱×۵۲ میلی‌متر، DJD در ایلتوم، ضایعات لیتیک ۲۶×۱۲ میلی‌متر درمال ایلیاک و Circumscribed مشاهده گردید. با توجه به افزایش ضایعات لیتیک استخوان لگن، کلسیم بالا، فسفر پایین و افزایش پاراتورمون، با شک به هیپرپاراتیروئیدیسم، بیمار به جراح ارجاع داده شد و پاراتیروئیدکتومی انجام گرفت و آدنوم پاراتیروئید (۳۱×۲۰×۱۸mm) در مجاورت تحتانی لوب چپ تیروئید دیده شد. جواب پاتولوژی نمونه، مؤید آدنوم پاراتیروئید بود. بیمار یک‌هفته بعد با اصلاح کلسیم و تنظیم سطح PT، با حال عمومی خوب (با درمان روزانه ۵ میلی‌گرم قرص وارفارین) مرخص شد و دو هفته جهت پیگیری به درمانگاه مراجعه کرد که در پیگیری فوق، PT در حد نرمال بود و برای بیمار قرص وارفارین (روزانه ۵ میلی‌گرم به مدت ۶ ماه) تجویز شد.

## بحث

براساس اطلاعات، تاکنون هیچ گزارشی از همراهی DVT و هیپرپاراتیروئیدیسم گزارش نشده، ولی در مطالعات

## References:

1. Kamani F, Mohammadi SS, Tavassoli S, Hessami R, Peirovi H. Clinical survey of patients with primary hyperparathyroidism who underwent surgery at Taleghani hospital during 20 Years Ago. *Iranian J Surgery* 2011;19(3):43-50. [Full Text in Persian]
2. Colaço SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *Am J Surg* 2007;194(3):323-7.
3. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72.
4. Squizzato A, Gerdes VE, Ageno W, Büller HR. The coagulation system in endocrine disorders: A narrative review. *Intern Emerg Med* 2007;2(2):76-83.
5. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1371-80.
6. vanZaane B, Reuwer AQ, Büller HR, Kastelein JJ, Gerdes VE, Twickler MT. Hormones and cardiovascular disease: A shift in paradigm with clinical consequences? *Semin Thromb Hemost* 2009;35(5):478-87.
7. Procopio M, Barale M, Bertaina S, Sigrist S, Mazzetti R, Loiacono M, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine* 2014 Nov; 47(2):581-9.
8. Hedbäck G, Odén A. Persistent disease after surgery for primary hyperparathyroidism: The long-term outcome. *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):19-25.
9. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yilmaz M, Ucuncu O. Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):863-8.
10. Erem C, Kocak M, Hacıhasanoglu A, Yilmaz M, Saglam F, Ersoz HO. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: Increased plasma factor VII and X activities and D-Dimer levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):619-24.
11. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit* 2008;14(12):CR628-32.