

## NORMOKALSEMİ İLE SEYREDEN VE METASTATİK KEMİK HASTALIĞINI TAKLİT EDEN BİR BROWN TÜMÖRÜ OLGUSU

*Nezih MEYDAN<sup>1</sup>, Mediha AYHAN<sup>2</sup>, Sabri BARUTCA<sup>1</sup>, Engin GÜNEY<sup>2</sup>, Şükrü BOYLU<sup>3</sup>*

### ÖZET

Kemik sintigrafisi oldukça yaygın kullanılan bir tarama yöntemidir. Brown tümör ilerlemiş hiperparatiroidinin oldukça nadir görülen bir bulgusudur. Primer hipertroidi, hiperkalsemi ve hipofosfatemisi ile seyreden bir hastalıktır ve sintigrafik görüntülemeye metastatik kemik hastalığını taklit edebilir. Biz bu yazımızda yaygın kemik ağrısı yakınması ile başvuran ve çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde kostalarda ve sol femur proksimalinde metastatik olarak değerlendirilen aktivite artışları saptanan 65 yaşında bir kadın hastayı sunuyoruz. Ancak, yapılan tetkiklerinde serum kalsiyum ve fosforu normal sınırlardaydı. Paratiroid sintigrafisinde sağ alt bölgede paratiroid adenomu ile uyumlu artmış tutulum saptandı ve paratiroidektomi yapıldı.

Anahtar sözcükler: normokalsemi, metastaz, Brown tümörü

### Normocalcemic Brown Tumor Mimicking Metastatic Bone Disease: Report of a Case

### SUMMARY

Bone scintigraphy is a commonly used screening tool in medicine. Brown tumor can be a rare skeletal manifestation of advanced hyperparathyroidism. Primer hyperparathyroidism presents with hypercalcaemia and hypophosphatemia and it can mimic metastatic bone disease. We described a 65-year-old woman who has referred for generalized pain exacerbating on movement and increased uptake in the ribs, proximal of the left femur neck suggestive of metastatic lesions by whole body bone scintigraphy. However, serum calcium and phosphorus levels were normal. Parathyroid scintigraphy revealed extensive uptake in the right lower neck regions consistent with parathyroid adenoma. Parathyroidectomy was performed.

Key words: normocalcemia, metastases, Brown tumor

Osteitis fibrosa cystica (OFC) ilk olarak 1981 yılında von Reclinghausen tarafından tanımlanan bir kemik hastalığıdır. OFC klasik olarak primer veya sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkili ileri dönem kemik hastalığını tanımlamaktadır. Primer hiperparatiroidizm (PHPT) vakalarının %75-80'i paratiroid adenomlarına, %20'si diffüz hiperplaziye, %1-2'sinden azı ise paratiroid karsinomlarına bağlıdır. Rutin biyokimyasal testlerde serum kalsiyumunun yaygın olarak bakılmaya başlanmasından sonra PHPT sıklığında bir artış olmuştur. Artmış erken tanı sıklığı nedeniyle, OFC artık oldukça nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla izlenmekte ve hayatın 6. dekadında görülme sıklığı en yüksek değere ulaşmaktadır.<sup>1,2</sup> Brown tümörler parathormonun direkt etkisi ile lokalize hızlı osteoklastik kemik döngüsü sonucu oluşurlar. Kanama, vasküler fibröz doku ve oluşan granülasyon dokusu normal ilik elemanlarının yerine geçer. Fibröz dokunun ve dev hücrelerin lokalize birikimi kemik ekspansiyonuna yol açar. Brown tümörler uzun süreli, ciddi hiperparatiroidizmin sonucunda oluşurlar ve bu nedenle hiperkalsemi beklenen bir bulgudur.<sup>3</sup> Biz bu yazımızda normokalsemi ile seyreden Brown tümörlü bir hastamızı sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

Altmışbeş yaşında bayan hasta başlıca göğüs duvarında ve kalçasında olmak üzere tüm vücutta yaygın ağrı şikayetiyle başvurdu. Yaklaşık 6 aydır süren bu şikayetleri başvurusunda direkt grafilerinde kostalarda litik lezyonlar saptanması üzerine çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde; kostalarda, sol femur proksimalinde ve asetabular bölgede osteoblastik aktivite artışları, L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> vertebralarda ve sol sakroiliak eklemden aktivite tutulumunda düzensiz artış saptanmış. Bu aktivite alanlarının metastatik lezyonlar olarak yorumlanması nedeniyle hasta kliniğimize odak araştırılması amacıyla gönderildi (Resim 1).

Sistem sorgulamasında yaygın vücut ağrısına ek olarak yıllardır olan kabızlık şikayeti ile kilo kaybı ve bacaklarında uyuşma tarifliyordu. Son 6 yıldır epilepsi öyküsü olan hasta günde 3 kez epdantoin kullanıyordu. Alkol veya sigara kullanım öyküsü yoktu. Hastada sekonder hiperparatiroidizme yol açabilecek herhangi bir böbrek yetmezliği öyküsü yoktu. Aile öyküsünde babasında kalp yetmezliği dışında belirgin bir özellik saptanmadı.

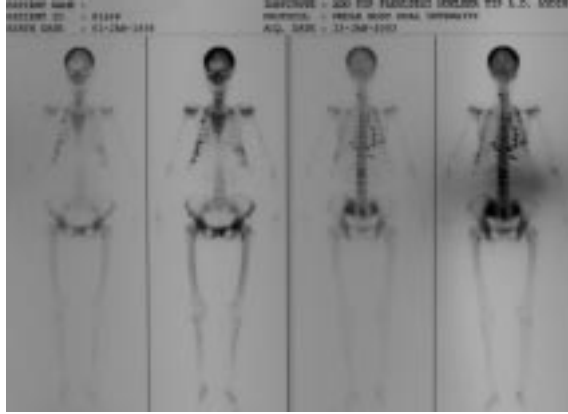
Fizik muayenesinde pozitif sakroiliak germe testleri dışında patolojik bulgu saptanmadı.

Biyokimyasal testlerinde serum intakt

<sup>1</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, AYDIN

<sup>2</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, AYDIN

<sup>3</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, AYDIN



**Resim 1.** Tüm vücut kemik sintigrafisinde kostalarda, L1-2 seviyesinde ve sakroiliak eklemlerde artmış aktivite tutulumları.

parathormon (iPTH) düzeyi 1007 pg/ml iken serum kalsiyum ve fosfor değerleri, idrar kalsiyum atımları ise normal sınırlardaydı. Hastada yapılan ikinci tayindeki iPTH düzeyi 1400 pg/ml olarak bulundu. Başvurudaki laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. Tümör belirteçleri (CEA: 1.76 nm/ml, AFP: 1.75 IU/ml, CA 15-3: 17.30 U/ml, CA-125: 5.65 U/ml) normal olarak bulundu. Serum D vitamini düzeyine ise hastanemizde çalışılmaması ve hastanın maddi sorunları nedeniyle bakılmadı.

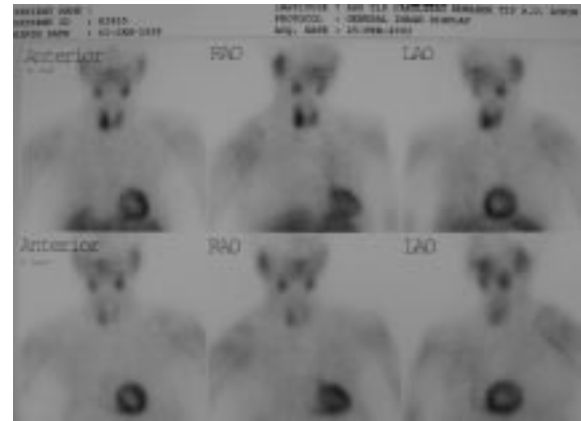
**Tablo 1.** Operasyon öncesi biyokimya ve hemogram değerleri

Biyokimyasal Değerleri	Hasta (normal)
BUN (mg/dl)	12 (7-18)
Kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.6-1.1)
Kalsiyum (mg/dl)	9.4 - 9.5 (8.4-10.2)
Fosfor (mg/dl)	2.0 - 2.2 (2.3-4.7)
Alkale fosfataz (U/L)	321(40-150)
Gama glutamil transpeptidaz (IU/L)	219 (9-36)
Urik asit (mg/dl)	6.8 (2.6-6)
Total protein (g/dl)	6.8 (6.4-8.3)
Albumin (g/dl)	4.3 (3.5-5)
Aspartat aminotransferaz (IU/L)	20 (5-34)
Alanin aminotransferaz (IU/L)	19 (0-55)
LDH (IU/L)	278 (125-243)
Hemoglobin (gr/dl)	10.1(11.7-15.5)
Hematokrit (%)	30.0(34.5-46.3)
Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	200 (159-388)
Beyaz küre ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7.2 (4.1-11.2)

**Tablo 2.** Operasyon öncesi bazı laboratuvar verileri.

Değerler	Hasta	Normal değerler
Paratiroid hormonu (pg/ml)	1007 - 1400	(15 - 65)
Osteocalcine (ng/ml)	132.1	(11 - 43)
Urinary deoxyypyridinoline (nmol/nmol creatinine)	90.0	(5 - 22)
İdrar kalsiyumu (24 saat) (mg/dl)	127	80 - 250
Spot kalsiyum (idrara) (mg /dl)	10.2	8.4 - 10.2
L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> ; T-skoru)	-4.3	-
L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> ; Z-skoru)	-2.5	-
Femur boynu (g/cm <sup>2</sup> ; T-skoru)	-4.6	-
Femur boynu (g/cm <sup>2</sup> ; Z-skoru)	-3.4	-

Radyolojik ve sintigrafik incelemelerinde ise paratiroid sintigrafisinde, tiroid sağ lobu alt kısmında anormal tutulum saptanırken (Resim 2), DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) ile ölçülen kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma gözlemlendi (Tablo 2). Lomber vertebraların manyetik rezonans görüntülemesinde L 4-5 vertebralarda daralma ve sol posterolateral hernia nucleus pulposus ve dejeneratif değişiklikler mevcuttu. İki yönlü el grafilerinde 1. ve 2. distal interfalangial eklemlerde daralma ve sklerotik dejeneratif değişiklikler ile radial uçta yeniklik saptandı.



**Resim 2:** Paratiroid sintigrafisinde (Tc-99 m MIBI) tiroid sağ lobu alt kısmında paratiroid adenomuyla uyumlu tutulum.

Serum iPTH düzeyi yüksekliği, paratiroid sintigrafisinde paratiroid adenomu ile uyumlu artmış aktivite saptanması üzerine primer hiperparatiroidi olarak değerlendirilerek cerrahi tedavi önerildi. Hastanın cerrahi eksplorasyonunda, tiroid sağ lobu alt kısmında iyi sınırlı 3x2 cm boyutlarında nodül saptanarak çıkarıldı. Nodülün patolojik incelemesi paratiroid adenomu olarak değerlendirildi. Bu bulgular eşliğinde primer hiperparatiroidi ve tüm vücut kemik sintigrafisindeki aktivite alanları Brown tümör olarak değerlendirilen hastanın operasyon sonrası serum kalsiyum düzeyi hızla 6.3mg/dl'ye kadar düştü. Hastanın hipokalsemiye ait semptomu olmadı ve günlük 2000 mg elementer kalsiyum ve D-vitamin desteği ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm göreceli olarak yaygın görülen bir hastalıktır. Diyabet ve tiroid hastalıklarından sonra üçüncü yaygın endokrinolojik patoloji olarak bildirilmektedir. Yıllık insidansı ABD'de 28/100000 olarak bildirilmektedir.<sup>1</sup> Birçok sistemi etkilemekle birlikte, en çarpıcı değişiklikler kemiklerde izlenir. PHPT'li hastaların yaklaşık %2'sinde OFC, yaklaşık %0,8'inde ise Brown tümör geliştiği bildirilmektedir. Bu sayılardan yola çıkılarak Brown tümör sıklığının son derecede düşük olduğu söylenebilir.<sup>4,5</sup> Başlangıçtaki kemik değişiklikleri hafif olabilir ve radyolojik olarak tespit edilemeyebilir. Bu dönemde kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi tanısal değere sahip olabilir. Özellikle kortikal kayıp izlenmektedir. Daha ileri evrede ise direkt grafilerde artmış kemik rezorpsiyonu, brown tümörler, kemik sklerozu ve kondrokalsinozis gibi daha belirgin değişiklikler görülebilir. Brown tümörler genellikle yüz kemikleri, pelvis, kostalar ve femurda izlenir. Aksiyel iskeleti nadiren tutarlar. Bazen patolojik kırıklara yol açabilirler.<sup>6</sup>

Brown tümörlerin benzer klinik ve radyolojik görünümü nedeniyle dev hücreli tümörler ve metastatik lezyonlardan ayırıcı tanısı güçtür. Hastamıza benzer şekilde kemik metastazlarını taklit eden birkaç vaka bildirilmiştir.<sup>2,4,7</sup>

Primer hiperparatiroidizm ve kanserler hiperkalseminin en sık iki nedenidir.<sup>1</sup> PHPT olgularının neredeyse tamamı hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile komplikedir. Ancak hastamızda olduğu gibi normokalsemik olgular oldukça nadirdir.<sup>8</sup> Literatürde şu ana kadar sadece 7 normokalsemik Brown tümör olgusu bildirilmiştir.

Uzun süreli hastalığa bağlı olarak kemik kalsiyum depolarının boşalması bunun nedeni olabilir. Ancak D vitamini eksikliği (osteomalazi) ile komplike olan PHPT'de de normokalsemi ve normofosfatemi olabilmektedir. Bu nedenle PHPT'li hastalarda serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinin normal olması durumunda D-vitamini eksikliği de akla gelmelidir.<sup>7</sup> Ancak hastamızda serum D-vitamin düzeyi maddi sorunları nedeniyle ölçülemediği görülmüştür.

Brown tümörlerin başlıca tedavisi ilişkili paratiroid patolojisinin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Tedavinin başarısı serum PTH, kalsiyum ve fosfor seviyelerinin normale dönmesi ile saptanır. Ayrıca izleyen dönemde kemik mineral kitlesindeki artış önemli bir gösterge olabilir.<sup>9</sup>

Kemik sintigrafisi kemik metabolizmasındaki değişikliklere karşı oldukça duyarlı bir yöntemdir. Ancak travma, enfeksiyon veya metabolik kemik hastalıkları gibi kanser dışı bir çok durumda da sintigrafide artmış aktivite tutulumu izlenebildiğinden, özgüllüğü düşüktür.<sup>10</sup> Yeni saptanan bir lezyonun metastaza ait olma olasılığı vertebralarda %53, kafa kemiğinde %15, ekstremitelerde ise %12 olarak bulunmuştur. Sıklık

bakımından en çok aktivite artışı saptanan bölge olmasına rağmen, kostalardaki anormal tutulumun metastaza bağlı olma olasılığı %35 olarak bildirilmiştir.<sup>11,12</sup> Primeri bilinmeyen izole iskelet metastazları ise oldukça nadir olarak karşımıza çıkan bir durumdur. Başlıca primer tümör bölgeleri meme, prostat, tiroid, akciğer böbrek ve pankreas olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda öykü, fizik muayene, rutin laboratuvar testleri sintigrafideki tutulum bölgelerinin direkt grafileri, toraks ve batin tomografileri ile köken aldığı bölgenin saptanma olasılığı %85 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Biz hastamızda bu tetkiklerle herhangi bir primer kanser odağı saptayamadık.

Yaygın kemik ağrısı nedeni ile başvuran hastalarda öncelikle sintigrafik değerlendirme yapılması nadir bir uygulama değildir. Ancak özgüllüğü yüksek değildir ve saptanan lezyonların direkt grafilerle mutlaka karşılaştırılması gereklidir. Direkt grafilerde metastatik veya primer kemik tümörlerini düşündürecek osteolitik lezyonların izlenmesi halinde serum kalsiyum, fosfor ve PTH bakılması, gerekirse lezyondan biyopsi alınması, Brown tümörü ile ayırıcı tanıda gereklidir. Ek olarak serum kalsiyum ve fosforunun normal sınırlarda olması primer hiperparatiroidizme bağlı Brown tümörleri dışlamamaktadır. Aktivite artışı saptanması durumunda buna neden olabilecek kanser dışı nedenler de akla gelmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hypercalcemic disorders. In: Williams Textbook of Endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Science, 2003:1323-1340.
2. Bassler T, Wong ET, Brynes RK. Osteitis fibrosa cystica simulating metastatic tumor. An almost-forgotten relationship. Am J Clin Pathol 1993;100:697-700.
3. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. New Engl J Med 1990;302:189-193.
4. Gupta A, Horattas MC, Moattari AR, Shorten SD. Disseminated brown tumor from hyperparathyroidism masquerading as metastatic cancer: a complication of parathyroid carcinoma. Am Surg 2001;67:951-955.
5. Keyser JS, Postma GN. Brown tumor of the mandible. Am J Otolaryngol. 1996; 17:407-410.
6. Polat P, Kantarcı M, Alper F, Koruyucu M, Suma S, Onbaş O. The spectrum of radiographic findings in primary hyperparathyroidism. Clin Imaging 2002; 26:197-205.
7. Pai M, Park CH, Kim BS, Chung YS, Park HB. Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. Clin Nucl Med 1997;22:691-694.
8. Emin AH, Süoğlu Y, Demir D, Karatay MC. Normocalcemic hyperparathyroidism presented with mandibular brown tumor: report of a case. Auris Nasus

- Larynx 2004;31:299304.
9. Kulak CA, Bandeira C, Voss D, Sobieszczyk SM, Silverberg SJ, Bandeira F, Bilezikian JP. Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:732-735.
  10. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. Q J Nucl Med 2001; 45:53-64.
  11. Jacobson AF, Stomper PC, Jochelson MS, Ascoli DM, Henderson IC, Kaplan WD. Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. J Nucl Med 1990; 31:387-392.
  12. Tumeh SS, Beadle G, Kaplan WD. Clinical significance of solitary rib lesions in patients with extra skeletal malignancy. J Nucl Med 1985; 26:1140-1143.
  13. Rougraff BT, Kneisl JS, Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin. J Bone Joint Surg Am 1993; 75:1276.

### **YAZIŞMA ADRESİ**

*Dr. Nezih MEYDAN*  
*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Medikal Onkoloji B.D., 09100 AYDIN*

*Tel : (256) 212 00 20 / 344*  
*Faks : (256) 213 62 14*  
*E-posta : nezihmeydan@yahoo.com*

*Geliş Tarihi : 15.08.2005*  
*Kabul Tarihi : 06.01.2006*