

UDK 616.447-008.61-073.9

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.198-204

## NALAZ SUPTRAKCIONE PARATIREOIDNE SCINTIGRAFIJE <sup>99m</sup>Tc- LIPOSOLUBILNIM RADIOFARMACIMA KOD PRIMARNE I SEKUNdarNE HIPERPLAZIJE PARATIREOIDNIH ŽLEZDA – KORELACIJA SA VELIČINOM I HISTOPATOLOŠKIM NALAZOM

### SUBTRACTION PARATHYROID SCINTIGRAPHY WITH <sup>99m</sup>Tc - LIPOSOLUBLE RADIOPHARMACEUTICALS IN PRIMARY AND SECONDARY HYPERPLASIA OF PARATHYROID GLANDS – CORRELATION WITH WEIGHT AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

Sanja Dugonjić

INSTITUT ZA NUKLEARNU MEDICINU, VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, BEOGRAD

**Sažetak:** Paratireoidnu hiperplaziju (PHP) definišemo kao apsolutno povećanje mase parenhimskih ćelija paratireoidnih žlezda (PŽ). PHP može biti primarna, sekundarna ili tercijarna. Hiperplastično izmenjene paratireoidne žlezde najčešće su asimetrično uvećane, uz postojanje „dominantne” žlezde. Da bi se postavila histološka dijagnoza PHP, potrebno je da budu pregledane najmanje dve PŽ. Suptotalna paratireoidna skintigrafija, koja predstavlja kompletno uklanjanje tri hiperplastične žlezde i ostavljanje malog dela četvrte PŽ, je terapija izbora. Postojanje velikog procenta rekurencije bolesti nalaže potrebu preoperativnog otkrivanja lokalizacije svih hiperplastično izmenjenih PŽ, dijagnostičkim lokalizacionim metodama visoke osetljivosti. Paratireoidna scintigrafija lokalizuje oko 60% hiperplastično izmenjenih PŽ. Cilj: Cilj ovog rada bio je da utvrdi povezanost pozitivnosti nalaza suptracione paratireoidne scintigrafije (SPS) <sup>99m</sup>Tc – liposolubilnim radiofarmacima, sa težinom i histopatološkim nalazom u patohistološkom supstratu PŽ, kod bolesnika sa primarnom, sekundarnom i tercijarnom hiperplazijom PŽ. Materijal i metode: Kod 27 bolesnika sa primarnom/sekundarnom PHP preoperativno je urađena paratireoidna scintigrafija. Petnaest minuta i dva sata od iv. injekcije 740MBq <sup>99m</sup>Tc – MIBI ili <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina, ispitaniku u ležećem položaju, rađene su statička scintigrafija regije glave i vrata i statička scintigrafija regije grudnog koša. Četiri sata (ili po potrebi i više – do 24 sata) od iv. davanja prve injekcije, kada se <sup>99m</sup>Tc – MIBI/<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin isprazni iz štitaste i paratireoidnih žlezda, davana je iv. injekcija 185MBq Tc<sup>99m</sup>-pertehnetata i rađena statička scintigrafija štitaste žlezde. Suptracija scintigrama štitaste žlezde od scintigrama PŽ rađena je posle normalizacije i korekcije scintigrafskih slika zbog pomeranja bolesnika. Scintigrafski nalazi ocenjivani su ocenom od 1 do 5, u zavisnosti od stepena nakupljanja radiofarmaka u PŽ. Scintigrami sa ocenom 3, 4 i 5 uzimani su kao pozitivni nalazi. Makroskopskom obradom odstranjenih PŽ analiziran je broj, veličina i masa žlezda, a u mikroskopskoj obradi intraoperativno *ex tempore* dijagnostikom i na stalnom preparatu, standardnim hematoksilin-eozin bojenjem, utvrđivan je supstrat: adenom, hiperplazija, vrsta hiperplazije, distribucija i zastupljenost glavnih, svetlih, oksifilnih ćelija i degenerativne promene. Rezultati: Scintigrafija je lokalizovala dominantnu PŽ kod svih bolesnika, sa osetljivošću izračunatu po bolesniku 100%. Od 73, otkrivena je 51 hiperplastično izmenjena PŽ, sa osetljivošću po broju otkrivenih žlezda 70%. Hiperplastične PŽ težile su od 0,1 do 6, g, (medijana – 1g). Značajna pozitivna korelacija nađena je između scintigrafskog nalaza i težine PŽ, ( $p < 0,0001$ ). Četiri bolesnika imalo je difuznu PHP, a 23 bolesnika nodularnu PHP. Nije bilo značajne razlike u scintigrafskom nalazu u odnosu na vrstu hiperplazije. Značajna pozitivna korelacija nađena je između težine PŽ i vrste hiperplazije ( $p < 0,05$ ). Zaključak: Osetljivost suptracione paratireoidne scintigrafije bila je 100% po bolesniku i 70% po broju otkrivenih hiperplastičnih PŽ. Visoka pozitivna korelacija nađena je između: nalaza SPS i težine PŽ, i težine PŽ i vrste hiperplazije. Značajna korelacija nije nađena između nalaza SPS i vrste hiperplazije.

**ključne reči:** paratireoidni adenom, paratireoidna hiperplazija, <sup>99m</sup>Tc-pertehnetat, <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin, <sup>99m</sup>Tc-sestamibi.

**Summary:** Background. Parathyroid hyperplasia (PHP) is defined as an absolute increase in mass of parenchymal cells of the parathyroid gland (PG). PHP is classified as primary, secondary and tertiary PHP. The enlargement of parathyroid glands is usually asymmetric, resulting in a “dominant” gland. In order to confirm the diagnosis, at least two glands should be examined histologically. Subtotal parathyroidectomy i.e. removal of

the three PG and leaving small remnant of forth, is a treatment of choice. High percentage of PHP recurrence imposes the need for preoperative high sensitivity localizing procedures. Parathyroid scintigraphy localizes about 60% of hyperplastic glands. Aim. The aim of this study was to correlate the findings of subtraction parathyroid scintigraphy (SPS) with  $^{99m}\text{Tc}$  - liposoluble radiopharmaceuticals ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin), with weight, pathohistologic findings of PG in patients with primary, secondary and tertiary parathyroid hyperplasia. Material and methods: 27 patients with primary/secondary PHP underwent SPS before surgery. Static scintigrams of neck and chest and static scintigram of chest were performed in supine position, 15min and 2h after iv. inj. of 740 MBq or  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/ $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin. Four hours later (or at need – 24 hours to the latest), thyroid scintigraphy was performed, after iv. inj. of 185 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ . Subtraction ( $^{99m}\text{Tc}$  from  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI/ $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin scintigrams) was done, after normalization and motion correction. Scintigraphic results were graded from 1–5, in relation to the degree of uptake. SPS graded 3, 4 and 5 were considered positive. Number, weight and mass of the removed PG were analyzed macroscopically, while the intraoperative ex tempore analyses was done microscopically on standard hematoxylin-eosin stained slides in order to determine the substrate: adenoma, type of hyperplasia, distribution and substitution of the main, light, OC and degenerative alterations. Results: SPS localized dominant gland in all patients with 100% sensitivity, and 51 of 73 hyperplastic PG, with sensitivity per gland of 70%. PG weighed 0.1g to 6.7g (median 1g). Between SPS results and PG weight, significant positive correlation was found ( $p < 0.0001$ ). Four patients had diffuse PHP and 23 patients had nodular HPH. Between PG weight and hyperplasia type significant positive correlation was found ( $p < 0.05$ ). Conclusion: Sensitivity of SPS per patient was 100% and per gland it was 70%. High positive correlation was found between: SPS results and PG weight and PG weight and hyperplasia type. Between SPS results and hyperplasia type, insignificant correlation was found.

**Keywords:** parathyroid adenoma, parathyroid hyperplasia,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin,  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi

#### UVOD

Paratireoidnu hiperplaziju (PHP) definišemo kao apsolutno povećanje mase parenhimskih ćelija paratireoidnih žlezda. Nalazi se u 7% rutinski pregledanih paratireoidnih žlezda (PŽ) pri autopsiji. Da bi se postavila histološka dijagnoza PHP, treba da budu pregledane najmanje dve PŽ. Makroskopski PŽ mogu biti normalne veličine ili znatno uvećane. Mogu biti podjednako zahvaćene sve žlezde, ali su najčešće asimetrično uvećane, uz postojanje „dominantne” žlezde [1]. PHP je kombinacija hiperplazije glavnih i oksifilnih ćelija, u najvećem broju slučajeva nastaje sekundarno zbog hiperplazije glavnih ćelija. Hiperplazija može biti difuzna ili nodularna, kao i primarna, sekundarna ili tercijarna [2-11].

Primarna hiperplazija javlja se u oko 15% bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom (pHPT). Većina slučajeva je sporadična. Oko 20% primarnih PHP (pPHP) posledica je hiperplazije glavnih ćelija i udružena je sa nekim od naslednih sindroma, od kojih su najvažniji sindromi multiple endokrine neoplazije jedan i dva (MEN 1 i 2). PŽ su izmenjene u 90% slučajeva MEN1, i 30-40% slučajeva MEN2 sindroma [7, 9, 12-15].

Sekundarna hiperplazija nastaje u okviru sekundarnog HPT, najčešće kao posledica terminalne bubrežne insuficijencije (TBI). Insuficijentni bubrežni usporeno izlučuje fosfate, što dovodi do smanjenja nivoa kalcijuma i povećane sekrecije PTH. Drugi uzroci nastanka sPHP mogu

biti: nedostatak vitamina D, hipomagnezijemija, malnutricija, povećan gubitak kalcijuma urinom, dejstvo pojedinih medikamenata. Tercijarni PHP predstavlja autonomnu funkciju jedne PŽ kod bolesnika sa prethodno dokumentovanim postojanjem sHPT. Postojanje tHPT je tipičan za bolesnike sa TBI na dijalizi [6, 16].

Najuspešnije lečenje HPT postiže se hirurškim odstranjivanjem PŽ. Klasična operacija sa bilateralnom eksploracijom i disekcijom svih potencijalnih mesta PŽ na vratu, dovodi do izlečenja kod 95% bolesnika. Glavne uzroke nedovoljno uspešne intervencije predstavljaju ektopično lokalizovane PŽ i nedijagnostikovana multipla bolest PŽ kod pHPT. Paratireoidna hirurgija indikovana je i kod bolesnika sa hiperkalcemijom, povišenim nivoom PTH, i/ili renalnom osteodistrofijom u sPHP, koji ne mogu biti uspešno lečeni medikamentozno. Detekcija uvećanih PŽ metodama medicinskog slikanja je još jedan kriterijum za operaciju. Suptotalna paratireoidektomija, koja predstavlja kompletno uklanjanje tri žlezde i ostavljanje malog dela četvrte PŽ, je hirurgija izbora, iako se preporučuje i uklanjanje svih PŽ, uz autotransplantaciju paratireoidnog tkiva u sternokleidomastoidni mišić ili podlakticu [17, 18].

Uvođenjem ultrazvučne dijagnostike i scintigrafije liposolublinim radiofarmacima (RF), tj.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI i  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosminom, u poslednjih deset godina značajno je povećana detekcija

uvećanih PŽ. Ovom dijagnostikom omogućuje se skraćanje operativnog zahvata i smanjuje se mogućnost rekurencije bolesti i potrebe za reoperacijom [17]. Prednosti scintigrafije PŽ ogledaju se u njenoj visokoj osetljivosti, do 97%, i specifičnosti, do 95% kod pHPT za solitarne adenome [19, 20]. Kod primarne, sekundarne i tercijarne paratiroidne hiperplazije, osetljivost scintigrafije PŽ je manja i kreće se između 15% i 60% [21]. Lažno negativni nalazi najčešće su uzrokovani malim adenomatoznim i hiperplastičnim PŽ. Lažno pozitivni nalazi u najvećem broju slučajeva uzrokovani su koincidentalnim nodusima štitaste žlezde. Rezultati najvećeg broja analiza pokazali su pozitivnu korelaciju između scintigrafske detekcije i veličine hiperfunkcionalnih PŽ. U velikom broju analiza utvrđeno je da je intenzitet nakupljanja  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  u pozitivnoj korelaciji sa nodularnom hiperplazijom i zastupljenošću oksifilnih ćelija u PŽ. Korelacija pozitivnosti scintigrafskog nalaza sa veličinom i histopatološkim nalazom hiperfunkcionalnih PŽ predmet su analize velikog broja ranijih i sadašnjih istraživanja [22-28].

Neprepoznavanje hiperplazije u pHPT i veliki procenat, 10-70%, rekurencije bolesti u sHPT i tHPT nalaže potrebu za utvrđivanjem faktora koji utiču na pojačanje intenziteta nakupljanja RF i povećanja osetljivosti scintigrafije PŽ, posebno kod hiperplastično izmenjenih žlezda.

Cilj ovog rada je da utvrdi povezanost pozitivnosti nalaza suptrakcione paratiroidne scintigrafije (SPS)  $^{99m}\text{Tc-liposolubilnim}$  radiofarmacima, sa težinom i histopatološkim nalazom u patohistološkom supstratu PŽ, kod bolesnika sa primarnom, sekundarnom i tercijarnom hiperplazijom PŽ.

#### MATERIJAL I METODE

U ispitivanje je uključeno 27 bolesnika operisanih zbog primarnog ili sekundarnog HPT, prosečne starosti 50 godina (od 20 do 74), kod kojih su operisane 73 hiperplastično izmenjene PŽ. Kod svih bolesnika je preoperativno urađena scintigrafija PŽ. Sedam bolesnika bilo je sa pHPT, prosečne starosti 64,4 godine (od 52 do 74) i dvadeset sa sHPT, prosečne starosti 44,7 godina (od 20 do 73). Kod 18 bolesnika scintigrafija PŽ urađena je  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , kod 9 bolesnika  $^{99m}\text{Tc-tetrofosminom}$ .

Petnaest minuta od iv. injekcije  $^{740}\text{MBq}$   $^{99m}\text{Tc-MIBI}/^{99m}\text{Tc-tetrofosmina}$  ispitaniku u ležećem položaju, rađene su statička scintigrafija regije glave i vrata, i statička scintigrafija regije grudnog koša. Snimanje je obavljano u anteriornoj projekciji, gama kamerom ADAC, sa pripadajućim

računarom, u matrici 128x128, uz korišćenje kolimatora za niske energije, visoke rezolucije, u zum modu, sa energetske prozorom 20%. Sakupljano je 2 000 000 impulsa po položaju. Kasne statičke scintigrafije glave i vrata i grudnog koša rađene su 2 sata od davanja iv. injekcije  $^{99m}\text{Tc-MIBI}/^{99m}\text{Tc-tetrofosmina}$ , pod istim uslovima, uz slikanje širokog vidnog polja. Četiri sata (ili po potrebi i više, do 24 sata) od iv. davanja prve injekcije, kada se  $^{99m}\text{Tc-MIBI}/^{99m}\text{Tc-tetrofosmina}$  isprazni iz štitaste i paratiroidnih žlezda, davana je iv. injekcija  $^{185}\text{MBq}$   $^{99m}\text{Tc-pertehnetata}$ , koji se specifično nakuplja samo u štitastoj žlezdi. Deset minuta od inj.  $^{99m}\text{Tc-pertehnetata}$ , rađena je statička scintigrafija glave i vrata, u anteriornoj projekciji, u zum modu, uz sakupljanje 2 000 000 impulsa po položaju. Posle normalizacije ranog scintigrama rađenog  $^{99m}\text{Tc-MIBI}/^{99m}\text{Tc-tetrofosminom}$  i scintigrama  $^{99m}\text{Tc-pertehnetatom}$  i korekcije zbog pomeranja ispitanika, sledila je suptrakcija scintigrama štitaste žlezde  $^{99m}\text{Tc-pertehnetatom}$ , od ranog scintigrama  $^{99m}\text{Tc-MIBI}/^{99m}\text{Tc-tetrofosminom}$ , na kojem se prikazuje štitasta žlezda i hiperfunkcionalno paratiroidno tkivo. Na dobijenoj suptrakcionoj slici zone pojačanog nakupljanja  $^{99m}\text{Tc-MIBI}/^{99m}\text{Tc-tetrofosmina}$  predstavljaju hiperfunkcionalno tkivo hiperplastičnih paratiroidnih žlezda. Scintigrafski nalazi ocenjavani su ocenom od 1 do 5: ocena 1 – normalno nakupljanje RF, SCT ocena 2 – diskretno jače nakupljanje RF, SCT ocena 3 – nešto jače nakupljanje RF, SCT ocena 4 – pojačano nakupljanje RF, SCT ocena 5 – jasno pojačano nakupljanje RF. Scintigrami ocenjeni sa 1 i 2 uzimani su kao negativni. Scintigrami sa ocenom 3, 4 i 5 uzimani su kao pozitivni.

Makroskopskom obradom odstranjenih PŽ analiziran je broj, veličina i masa žlezda, a u mikroskopskoj obradi intraoperativno, *ex tempore* dijagnostikom i na stalnom preparatu, standardnim hematoksilin-eozin bojenjem, utvrđivan je supstrat: adenom, hiperplazija, vrsta hiperplazije (difuzna (slika 1), nodularna (slika 2)), distribucija i zastupljenost glavnih, svetlih, oksifilnih ćelija i degenerativne promene.

Osetljivost suptrakcione scintigrafije računata je korišćenjem matrice odlučivanja. Od podataka prikupljenih kliničkim istraživanjem formirana je datoteka u statističkom program SPSS 12 for Windows pomoću kojeg su podaci analizirani. Spearman-ov test korelacije ranga korišćen je za ispitivanje korelacije scintigrafskog nalaza i težine PŽ; težine PŽ i procenta oksifilnih ćelija u PŽ. Za ispitivanje značajnosti razlike

histopatološkog nalaza (difuzna ili nodularna hiperplazija) u odnosu na scintigrafski nalaz i težinu PŽ, korišćen je test sume rangova (Mann-Whitney). Uzimani nivo značajnosti bio je  $p < 0,05$ .

#### REZULTATI

Svi bolesnici imali su pozitivan nalaz suptrakcione paratireoidne scintigrafije, tj. videna je bar jedna uvećana PŽ. Osetljivost scintigrafije izračunata po bolesniku bila je 100%.

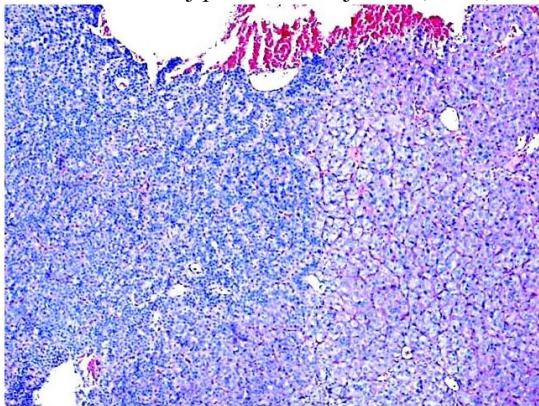
Scintigrafski je otkrivena 51 od 73 hiperplastično izmenjene paratireoidne žlezde, (SCT ocena 5 – trideset devet PŽ, SCT ocena 4 – devet PŽ i SCT ocena 3 – tri PŽ). Nisu se videle 22 žlezde, (SCT ocena 2 – četiri PŽ i SCT ocena 1 – osamnaest PŽ). Osetljivost scintigrafije izračunata po broju otkrivenih žlezda iznosila je 70%.

Kod bolesnika sa pozitivnim scintigrafskim nalazom, PŽ su težile od 0,1 do 6,7g, (medijana – 1g). Kod primarnog HPT težina PŽ kretala se od 0,2 do 2g (medijana – 0,75g), a kod sekundarnog HPT od 0,1 do 6,7g (medijana – 0,8g). Pronađena je značajna pozitivna korelacija između ocene scintigrafskog nalaza i težine hiperplastičnih PŽ, ( $p < 0,0001$ ). Žlezde koje se scintigrafski nisu videle (SCT ocena 1 i 2) bile su teške između 0,1 i 1g (medijana – 0,5g). Scintigrafski videne PŽ (SCT ocena 3, 4 i 5) težile su od 0,1 do 6,7g, (medijana – 1g) i bile su statistički značajno veće od PŽ koje nisu lokalizovane scintigrafski ( $p < 0,001$ ).

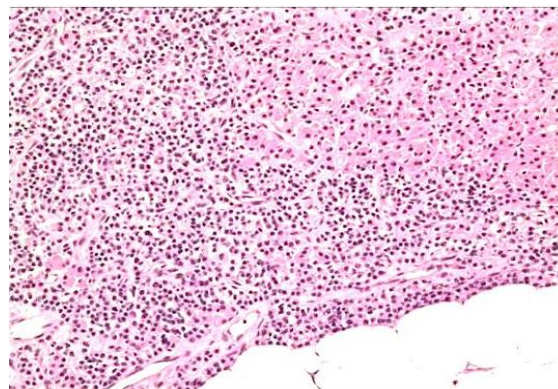
Četiri bolesnika imalo je difuznu hiperplaziju PŽ (2 sa pHPT, 2 sa sHPT), 23 bolesnika imalo je nodularnu hiperplaziju (5 sa pHPT i 18 sa sHPT). Nije nađena statistički značajna razlika između scintigrafskog nalaza u odnosu na vrstu hiperplazije PŽ.

Nije nađena statistički značajna razlika između težine hiperplastičnih PŽ u pHPT i sHPT, ali je utvrđena značajno veća težina PŽ sa nodularnom hiperplazijom ( $p < 0,05$ ).

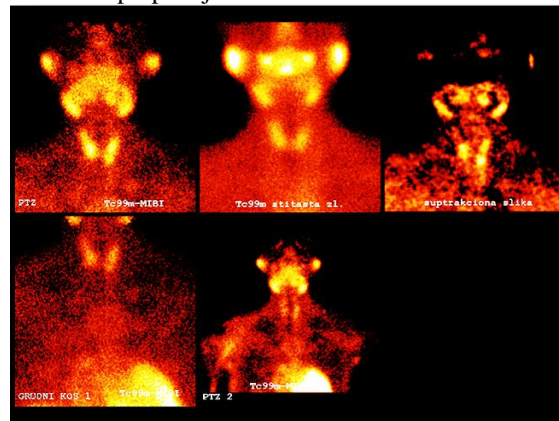
Slika 1 – Hiperplazija glavnih i oksifilnih ćelija u difuzno uvećanoj paratireoidnoj žlezdi, PAS, 5x.



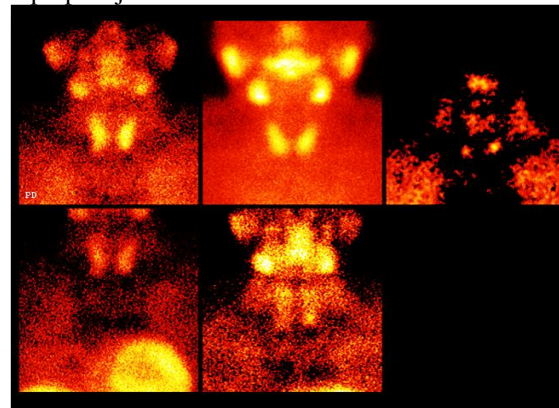
Slika 2 – Nodularna hiperplazija paratireoidne žlezde.



Slika 3 – Bolesnik star 20 godina sa sHPT, 2 godine na peritonealnoj dijalizi i 2 godine na hemodijalizi, PTH-1683pg/ml, scintigrafski videne tri PŽ: SCT ocena 4 – 0,2g, SCT ocena 4 – 0,3g, SCT ocena 5 – 0,3g, patohistološki nalaz – difuzna hiperplazija.



Slika 4 – Bolesnik star 41 god. sa sHPT, 7,5 godina na peritonealnoj dijalizi, PTH – 828pg/mL, scintigrafski videne 3 od 4 PŽ: SCT ocena 5 – 0,8g; SCT ocena 5 – 1g; SCT ocena 1 – 0,3g; SCT ocena 5 – 1,5g, patohistološki nalaz – nodularna hiperplazija.



### DISKUSIJA

<sup>99m</sup>Tc-MIBI i <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin prvenstveno su uvedeni kao radiofarmaci za perfuzionu scintigrafiju miokarda. Ova dva radiofarmaka nakupljaju se i u pojedinim malignim tumorima, uvećanim, hiperfunkcionalnim paratireoidnim žlezdama (slika 3 i 4), kao i u funkcionalnom tkivu štitaste žlezde. <sup>99m</sup>Tc-MIBI i <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin su intraćelijski obeleživači [17, 19, 20, 28-31]. Zbog svoje liposolubilnosti prolaze kroz ćelijsku membranu i ulaze u ćeliju. Mesto nakupljanja RF u ćeliji predstavljaju mitohondrije, ali su kompletni mehanizmi njihovog vezivanja i oslobađanja (perfuzija, faze ćelijskog ciklusa i metabolička aktivnost) još uvek nedovoljno poznati [24, 29]. Njihova eliminacija najčešće je brža iz normalnog tkiva štitaste žlezde u odnosu na hiperfunkcionalne PŽ, što omogućava vizualizaciju PŽ na odloženim, tj. kasnim scintigramima posle jednog i više sati od davanja injekcije RF. Suptrakciona scintigrafska tehnika omogućava vizualizaciju PŽ koje brzo nakupljaju i brzo otpuštaju radiofarmaci, intratireoidno smeštenih PŽ, kao i razlikovanje nodusa štitaste žlezde od uvećanih PŽ. Hiperplastične paratireoidne žlezde makroskopski mogu biti normalne veličine ili znatno uvećane. Mogu biti podjednako zahvaćene sve žlezde, ali su najčešće asimetrično uvećane, uz postojanje „dominantne” žlezde. Manja veličina hiperplastično izmenjenih u odnosu na adenomatozno izmenjene PŽ, glavni su razlog manje osetljivosti scintigrafske detekcije hiperplazije [21, 22, 25, 27, 28, 32]. U našoj studiji scintigrafija je lokalizovala najveću hiperplastičnu žlezdu u 100% slučajeva, dok je osetljivost za otkrivanje svih hiperplastično izmenjenih PŽ bila 70%. Palestro i saradnici [32] pretpostavljaju da je manja osetljivost scintigrafske detekcije u sPHP uzrokovana i manjim brojem oksifilnih ćelija i ukupnog broja mitohondrija i, stoga, manjim stepenom nakupljanja i bržim otpuštanjem RF iz ćelija.

Rezultati najvećeg broja analiza pokazali su pozitivnu korelaciju između scintigrafske detekcije i veličine, tj. težine hiperfunkcionalnih PŽ, bez obzira na to da li se radi o adenomu, hiperplaziji ili karcinomu [21, 22, 24-28, 32-34]. U našoj grupi bolesnika utvrđena je pozitivna korelacija između pozitivnosti scintigrafskog nalaza i veličine hiperplastično izmenjenih žlezda, kako u pPHP, tako i u sPHP.

U velikom broju analiza utvrđeno je da je intenzitet nakupljanja Tc<sup>99m</sup>-MIBI u pozitivnoj korelaciji sa nodularnom hiperplazijom [24, 26-28, 32]. Muros i sar. [21] pokazali su da nema

korelacije između vrste sekundarne hiperplazije i scintigrafskog nalaza. U našoj grupi bolesnika, takođe, nije nađena značajna pozitivna korelacija između vrste hiperplazije i pozitivnosti scintigrafskog nalaza. Ovaj nalaz mogao bi delom da se objasni malim brojem PŽ sa difuznom hiperplazijom, (6 sa pHPT i 7 sa sHPT), kao i njihovom značajno manjom težinom.

Osim ispitivanih faktora, navedenih u ovom radu, koji utiču na kinetiku nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-liposolubilnih radiofarmaka u hiperplastično izmenjenim PŽ, ispituju se mnogi drugi razlozi koji bi uticali na kinetiku nakupljanja radiofarmaka u hiperfunkcionalnim PŽ. Ovo se, pre svega, odnosi na faktore koji sprečavaju ulazak i zadržavanje radiofarmaka u ćelijama PŽ. Individualne histološke karakteristike, posebno procenat mitohondrija bogatih oksifilnih ćelija, i metabolička aktivnost hiperfunkcionalnog paratireoidnog tkiva, utiču na pozitivnost nalaza paratireoidne scintigrafije <sup>99m</sup>Tc-MIBI i <sup>99m</sup>Tc-tetrofosminom [9, 26, 34, 38]. Takođe, kod scintigrafskog neprepoznavanja nekih hiperfunkcionalnih PŽ, utvrđena je predominacija svetlih ćelija [22, 24, 25, 26, 40]. Ovi rezultati još uvek su sporni. Kinetika radiofarmaka može biti promenjena različitim nivoima serumskog kalcijuma, zbog njegovog uticaja na membranski potencijal [23, 34, 41] i sadržaj mitohondrija u ćelijama PŽ [41]. Dokazano je da ćelijska ekspresija P-glikoproteina (P-gp) i proteina povezanog sa rezistencijom na lekove (MDR – multidrug resistance) može biti značajna u pojavi lažno negativnih nalaza scintigrafije kod HPT [28, 37, 42]. Koncentracija <sup>99m</sup>Tc-MIBI i <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina u ćelijama izmenjenih PŽ u negativnoj je korelaciji sa ekspresijom P-gp [28, 37, 42]. Pozitivna korelacija između intenziteta nakupljanja <sup>99m</sup>Tc-MIBI u PŽ i faze ćelijskog ciklusa, predmet je analize novijih studija. Veći stepen nakupljanja radiofarmaka, kao pokazatelja metaboličkog statusa, u pozitivnoj je korelaciji sa fazom aktivnog rasta hiperfunkcionalnog paratireoidnog tkiva [43]. Kompletni mehanizmi vezivanja i oslobađanja radiofarmaka iz ćelije hiperfunkcionalnih paratireoidnih žlezda još uvek nisu utvrđeni i predmet su mnogih studija.

### ZAKLJUČAK

U ovoj studiji utvrđena je visoka osetljivost suptrakcione paratireoidne scintigrafije, 100% po bolesniku i 70% po broju otkrivenih hiperplastičnih PŽ. Visoka pozitivna korelacija nađena je između nalaza suptrakcione paratireoidne scintigrafije i težine paratireoidnih žlezda, kao i

između težine paratireoidnih žlezda i vrste hiperplazije. Nije nađena značajna korelacija između nalaza suptrakcione paratireoidne scintigrafije i vrste hiperplazije.

Dodatne uzroke koji utiču na pojačano nakupljanje 99mTc-liposolubilnih radiofarmaka u hiperfunkcionalnom tkivu PŽ, kao i one koji sprečavaju ulazak radiofarmaka i njihovo zadržavanje u ćelijama PŽ, još uvek treba tačnije i preciznije odrediti. Detaljni histopatološki pregled, najmanje dve hiperplastično izmenjene PŽ u celini, uz biopsiju *ex tempore*, doprineće odgovarajućem hirurškom pristupu i sprečiti rekurencu bolesti.

#### LITERATURA

- Wenig BM, Heffess CS, Adair CF. Atlas of endocrine pathology. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1997.
- Ghandur-Mnaymneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol* 1984; 115 (1): 70-83.
- Parathyroid\_hyperplasia. Available from: [http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/parathyroid\\_hyperplasia.htm](http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/parathyroid_hyperplasia.htm)
- Allen TB, Thorburn KM. The oxyphil cell in abnormal parathyroid glands. A study of 114 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105 (8): 421-7.
- Roth SI, Munger BL. The cytology of the adenomatous, atrophic, and hyperplastic parathyroid glands of man. A light- and electron-microscopic study. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962; 335: 389-410.
- Tominaga Y, Johansson H, Johansson H, Takagi H. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management. *Surg Today* 1997; 27 (9): 787-92.
- Penner CR, Thompson LD. Primary parathyroid hyperplasia. *Ear Nose Throat J* 2003; 82 (5): 363.
- Akerström G, Grimelius L, Johansson H, Lundqvist H, Pertoft H, Bergström R. The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1981; 89 (5): 367-75.
- Johnson SJ, Sheffield EA, McNicol AM. Best practice no 183. Examination of parathyroid gland specimens. *J Clin Pathol* 2005; 58 (4): 338-42.
- Pino Rivero V, Pantoja Hernández CG, Mora Santos ME, González Palomino A, Pardo Romero G, Gómez de Tejada Romero R, et al. [Morphology of the parathyroid glands. A study of 146 samples and review of the literature]. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2007; 34 (2): 135-42. (Spanish)
- Faccini JM. The ultrastructure of parathyroid glands removed from patients with primary hyperparathyroidism: a report of 40 cases, including four carcinomata. *J Pathol* 1970; 102 (4): 189-99.
- Richards ML, Carter SM, Gross SJ, Pourmotabbed G, Talavera F, Khardori R, et al. Multiple endocrine neoplasia, type 2. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/123447-overview#showall>
- Sherman SI, Gagel RF. Disorders affecting multiple endocrine systems. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 2231-8.
- Saint-André JP, Berger-Dutrieux N, Le Bodic MF, de Micco C, Trouillas J. [Multiple endocrine neoplasia type I. Review and presentation of the study group of multiple endocrine neoplasia type I (GENEM I)]. *Arch Anat Cytol Pathol* 1994; 42 (2): 77-82. (French)
- O'Riordain DS, O'Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Surgery* 1993; 114 (6): 1031-9.
- Roth SI, Marshall RB. Pathology and ultrastructure of the human parathyroid glands in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969; 124 (4): 397-407.
- Clark PB. Parathyroid scintigraphy: optimizing preoperative localization. *Appl Radiol* 2005; 34: 24-8.
- Russell CF, Edis AJ. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. *Br J Surg* 1982; 69 (5): 244-7.
- Fine EJ. Parathyroid imaging: its current status and future role. *Semin Nucl Med* 1987; 17 (4): 350-9.
- Hindie E. applications of parathyroid imaging. In: *European Associations of Nuclear Medicine, editor. Parathyroid scintigraphy. A technologist's guide*. Vienna: EANM; 2005. p. 6-12.
- Muros MA, Bravo Soto J, López Ruiz JM, Rodríguez-Portillo M, Ramírez Navarro A, Bellón Guardia M, et al. Two-phase scintigraphy with technetium 99m-sestamibi in patients with hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *Am J Surg* 2007; 193 (4): 438-42.
- Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131 (6): 493-8.
- Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun* 2003; 24 (2): 121-4.
- Nishida H, Ishibashi M, Hiromatsu Y, Kaida H, Baba K, Miyake I, et al. Comparison of histological findings and parathyroid scintigraphy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroid glands. *Endocr J* 2005; 52 (2): 223-8.
- Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 2006; 30 (5): 697-704.
- Custódio MR, Montenegro F, Costa AF, dos Reis LM, Buchpiguel CA, Oliveira SG, et al. MIBI scintigraphy, indicators of cell proliferation and histology of parathyroid glands in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (9): 1898-903.
- Pham TH, Sterioff S, Mullan BP, Wiseman GA, Sebo TJ, Grant CS. Sensitivity and utility of parathyroid scintigraphy in patients with primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30 (3): 327-32.
- Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Ziessman HA. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 1998; 39 (9): 1617-20.
- Fukumoto M. Single-photon agents for tumor imaging: 201Tl, 99mTc-MIBI, and 99mTc-tetrofosmin. *Ann Nucl Med* 2004; 18 (2): 79-95.
- Farley DR. Technetium-99m 2-methoxyisobutyl isonitrile-scintigraphy: preoperative and intraoperative guidance for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004; 28 (12): 1207-11.
- Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, et al. Technetium-99m tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a direct comparison with (99m)Tc-MIBI, (201)Tl, MRI and US. *Eur J Nucl Med* 2001; 28 (12): 1817-27.

32. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35 (4): 266-76.
33. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Seo H, Tominaga Y, Takagi H. Oxyphil cell function in secondary parathyroid hyperplasia. *Nephron* 1996; 73 (4): 580-6.
34. Arbab AS, Ueki J, Koizumi K, Araki T. Effects of extracellular Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ions and Ca<sup>2+</sup> channel modulators on the cell-associated activity of 99mTc-MIBI and 99mTc-tetrofosmin in tumour cells. *Nucl Med Commun* 2003; 24 (2): 155-66.
35. Arnold BM, Kovacs K, Horvath E, Murray TM, Higgins HP. Functioning oxyphil cell adenoma of the parathyroid gland: evidence for parathyroid secretory activity of oxyphil cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38 (3): 458-62.
36. Christie AC. The parathyroid oxyphil cells. *J Clin Pathol* 1967; 20 (4): 591-602.
37. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, Kaneko S, Nishihara M, Niibori D, et al. Relation between technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg* 2002; 26 (1): 29-34.
38. Piñero A, Rodriguez JM, Ortiz S, Soria T, Bermejo J, Claver MA, et al. Relation of biochemical, cytologic, and morphologic parameters to the result of gammagraphy with technetium 99m sestamibi in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122 (6): 851-5.
39. Ugur O, Bozkurt MF, Hamaloglu E, Sokmensuer C, Etikan I, Ugur Y, et al. Clinicopathologic and radiopharmacokinetic factors affecting gamma probe-guided parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139 (11): 1175-9.
40. Westreich RW, Brandwein M, Mechanick JI, Bergman DA, Urken ML. Preoperative parathyroid localization: correlating false-negative technetium 99m sestamibi scans with parathyroid disease. *Laryngoscope* 2003; 113 (3): 567-72.
41. Boquist L. Ultrastructural study of calcium-containing precipitation in human parathyroid glands. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 368 (2): 99-108.
42. Grzela T, Chudzinski W, Lazarczyk M, Niderla J, Dziunycz P, Milewski L, et al. Persisted/recurrent hyperparathyroidism associated with development of multidrug resistance phenotype and proliferation of parathyroid transplants. *Int J Mol Med* 2004; 14 (4): 595-9.
43. Yamaguchi S, Yachiku S, Morikawa M. Analysis of proliferative activity of the parathyroid glands using proliferating cell nuclear antigen in patients with hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (8): 2681-8.