

DIAGNOSTIKA A LIEČBA HYPERPARATYREOIDIZMU

prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.¹, Ing. Daniela Polakovičová, CSc.¹, doc. MUDr. Peter Bujdák, PhD.¹,
MUDr. Ján Štefančík¹, doc. MUDr. Ján Podoba, CSc.²

¹Urologická klinika s centrom pre transplantácie obličiek FNsP Bratislava, pracovisko Kramáre

²I. interná klinika FNsP Bratislava, pracovisko Kramáre

Hyperparatyreóza patrí medzi ochorenia, ktoré v posledných rokoch významne ovplyvnila dostupnosť imunorádiometrických laboratórnych metód, zavedenie automatických analyzátorov do laboratórnej diagnostiky, rozšírené možnosti zobrazovacích a lokalizačných postupov a v neposlednej miere vývoj molekulárno-genetického skríningu u rizikových pacientov. Tieto metódy umožňujú diagnostikovať ochorenie u pacientov ešte pred závažným poškodením orgánov.

Kľúčové slová: primárny, sekundárny, terciárny hyperparatyreoidizmus, diagnostika, liečba.

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF HYPERPARATHYROIDISM

Hyperparathyroidism is one of the diseases significantly influenced by the accessibility of immunoradiometric laboratory methods in the last years as well as introduction of automatic analyzers for laboratory diagnostics, new possibilities of displaying and localization methods and, last but not least, the development of molecular-genetic screening of patients with risk of disease. These methods facilitate the diagnosis of disease in patients before serious damage to the internal organs occurs.

Key words: primary, secondary, tertiary hyperparathyroidism, diagnosis, treatment.

Hyperparatyreoidizmus (HPT) je ochorenie, ktoré je spôsobené patologickou nadprodukciou *parathormónu* (PTH) hlavnými bunkami prištítnych teliesok. Klinicky sa prejavuje viacerými orgánovými syndrómami. Prištítna telieska prostredníctvom tvorby PTH regulujú homeostázu kalcia (Ca) a fosforu (P) v organizme. Okrem PTH sa na regulácii metabolizmu Ca podieľa ešte kalcitriol (biologicky aktívny metabolit vitamínu D3) a kalcitonín, polypeptid hormonálnej povahy, ktorý vyvoláva hypokalcémiu znížením kostnej rezorpcie. V sére sa Ca nachádza v troch formách – viazané na bielkoviny (40%), viazané v komplexoch s aniónmi kyselín (13%) a ionizované (47%), ktoré je hlavným regulátorom sekrécie PTH. Súčet všetkých troch zložiek je 2,25–2,65 mmol/l (podľa metodiky stanovenia). Hodnota ionizovaného Ca v sére kolíše v rozpätí 1,10 až 1,30 mmol/l. Zníženie hladiny ionizovaného Ca v sére vedie k zvýšeniu sekrécie PTH a naopak. Hlavnou zásobárňou Ca v organizme je kostný systém a okrem prištítnych teliesok sa na regulácii hladiny Ca podieľajú aj obličky a črevo. Vplyvom PTH dochádza k aktivácii a maturácii osteoklastov s následnou rezorpciou kostí a uvoľňovaním Ca a fosfátov. PTH tiež zvyšuje reabsorpciu Ca v distálnych tubuloch obličiek a súčasne inhibuje reabsorpciu fosfátov v proximálnych aj distálnych tubuloch, výsledkom čoho je hyperfosfatúria (za normálnych okolností sa močom vylučuje 20–48 mmol fosfátov za deň) a hypofosfatémia (normálne hodnoty fosfátov v sére sú 0,75 až 1,45 mmol/l). PTH aktivuje

1 α -hydroxylázu v obličke s následnou tvorbou kalcitriolu (1 α ,25-dihydroxycholecalciferolu), ktorý zvyšuje rezorpciu Ca v čreve a tým aj zvýšenie jeho koncentrácie v sére.

Primárny hyperparatyreoidizmus (pHPT) vzniká ako dôsledok autonómnej, nekontrolovanej a neregulovanej hypersekrécie PTH patologicky zmenenými prištítnymi telieskami. Najčastejšou príčinou pHPT je solitárny adenóm niektorého prištítného telieska (u 80–86% pacientov) alebo viacpočetný adenóm (1–4,6%), menej často je pHPT dôsledkom hyperplastických zmien všetkých štyroch prištítnych teliesok (u 12–39% pacientov). Veľmi zriedkavou príčinou pHPT je karcinóm prištítného telieska (1–4%). V pozadí patogenézy týchto zmien prištítnych teliesok sú rôzne genetické mutácie. Asi u 10% pacientov sa pHPT vyskytuje ako súčasť dedičných geneticky podmienených syndrémov MEN 1 a MEN 2. Mnohopočetná endokrinná neoplázia typu I (MEN1) je podmienená genetickými mutáciami na chromozóme 11q13. Klinickou manifestáciou tohto ochorenia je v cca 95% prípadov pHPT. S pHPT sa urológovia stretávajú aj v rámci MEN 2A syndrómu (u pacienta sú postihnuté aspoň 2 endokrinné systémy z troch), ktorý charakterizuje hyperplázia alebo adenóm prištítného telieska, medulárny karcinóm štítnej žľazy a feochromocytóm. Ide o dedičný syndróm podmienený mutáciou centrálnych častí 10. chromozómu.

pHPT môže byť asymptomatickým ochorením, najčastejšie sa však prejavuje typickými orgánovými syndrómami, niekedy príznakmi

zo súčasného postihnutia viacerých orgánových systémov.

Jednoduchý hyperkalcemický syndróm je súbor príznakov vyvolaných hyperkalcémiou. Hyperkalcémia vyššia ako 3,0 mmol/l vedie k zníženiu nervovo-svalovej vzrušivosti a prejavuje sa psychickými príznakmi (apatia, depresia, somnolencia), neurologickými príznakmi (bolesti hlavy, parestézie, hyporeflexia, slabosť, malátnosť), kožnými príznakmi (pruritus) a kardiovaskulárnymi príznakmi (bradykardia, hypertenzia).

Hyperkalcemická kríza vzniká pri hodnotách sérového Ca do 4,0 mmol/l. Ide o akútny, život ohrozujúci stav, končiaci kómou a až 50% mortalitou (v dôsledku asystólie).

Kostný syndróm (Recklinghausenova kostná choroba) je dôsledkom uvoľňovania Ca a P z kostí a súčasnej fibróznej prestavby kostí. Pre osteodystrofiu sú typické osteolytické ložiská a difúzna osteopénia/osteoporóza, spontánne fraktúry a deformácie kostí. Kostný syndróm sa vyskytuje až u 55% pacientov s pHPT. Je to neskorý príznak, ktorý sa manifestuje až po strate 30% a viac kostných minerálov. Postihnutie kostného systému sa prejavuje tupými bolesťami v krížoch, bedrách a panve. U mladých pacientov sa zastavuje telesný rast.

Postihnutie obličiek pri pHPT sa nazýva **renálny syndróm**. V dôsledku hyperkalciúrie a hyperfosfatúrie dochádza ku vzniku nefrolitiázy, resp. nefrokalcinózy so všetkými ich komplikáciami (obrázky 1 a 2). Udáva sa, že pHPT je príčinným faktorom u 1–5% všetkých

Obrázok 1. Natívna snímka brucha. Odliatková mnohopočetná nefrolitiáza vpravo



Obrázok 2. Natívna snímka brucha. Obojstranná nefrokalcinóza

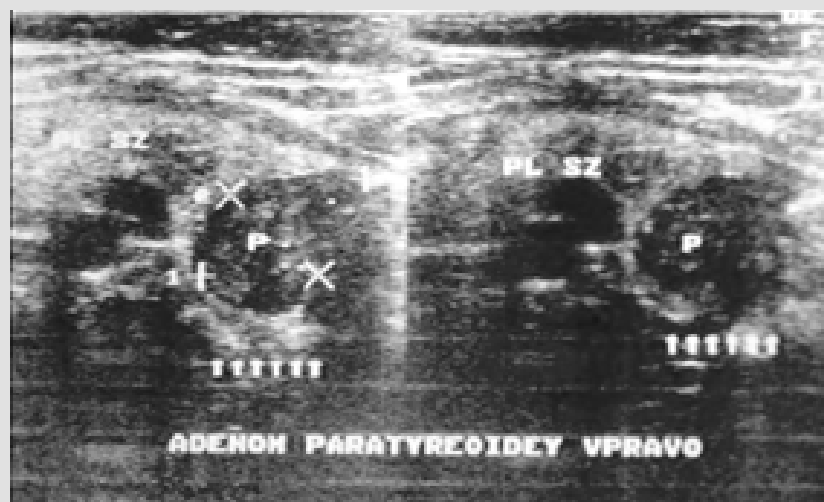


Obrázok 3. Osteodystrofia pri sekundárnom hyperparatyreoidizme



prípadoch urolitiázy a u 15–20% prípadov obojstrannej a recidivujúcej urolitiázy. Kalciumoxalátová, kalciumfosfátová alebo zmiešaná urolitiáza (často mnohopočetná a recidivujúca) sa však vyskytuje podľa rôznych autorov až u 40–75% pacientov s pHPT. Nefrokalcinóza

Obrázok 4. Ultrasonografia. Adenóm dolného prištítného telieska vpravo



sa vyskytuje u 7% pacientov s pHPT a iba zriedka sa kombinuje s nefrolitiázou. Dôsledkom osmotickej diurézy pri hyperkalciúrii a hyperfosfatúrii je pocit smädu a suchosť v ústach. Hyperurikemický syndróm sa vyskytuje u 50–60% pacientov a súvisí so zníženou glomerulárnou filtráciou a poruchami tubulárnych funkcií obličiek.

Gastrointestinálny syndróm charakterizujú dyspepsia (u 8–17% pacientov), príznaky vredovej choroby žalúdka a duodena (muži bývajú postihnutí 5-krát častejšie ako ženy), pankreatitidy (u 1–12% pacientov) a cholelitiázy (u 26–38% pacientov). Obzvlášť vysoká je incidencia vredovej choroby u MEN 1, kde je prítomná nadmerná sekrécia gastrínu. Zvýšené riziko **chorôb srdcovo-cievneho systému** u pacientov s pHPT je spojené so zvýšenými koncentraciami Ca aj intracelulárne (v trombocytoch), s hypomagnezémiou, poruchou metabolizmu tukov a inzulinovou rezistenciou.

Sekundárny hyperparatyreoidizmus (sHPT) je prejavom kompenzačnej difúznej a nodulárnej hyperplázie všetkých štyroch prištítných teliesok, ktorá je reakciou na dlhodobú hypokalciémiu pri negatívnej bilancii Ca v organizme. Pokles hladiny Ca vyvoláva homeostatickú odpoveď prištítných teliesok s 50–100-násobným vzostupom sekrécie PTH, ktorého úlohou je udržať normokalciémiu. Najčastejšou príčinou sekundárneho hyperparatyreoidizmu sú získané chronické ochorenia obličiek v štádiu chronickej renálnej insuficiencie. Pri poklese glomerulárnej filtrácie pod 25–30 ml/min. obličky nie sú schopné vylučovať fosfáty a vzniká hyperfosfatémia. Zvýšená hladina fosfátov v krvi viaže Ca (dochádza k hypokalciémii) a tiež inhibuje hydroxyláciu a tým aktiváciu vitamínu D v obličkách. Paralelne klesá aj sekrécia kalcitriolu poškodeným obličkovým parenchýmom. Zníženie tvorby kalcitriolu vedie k poklesu rezorpcie Ca z potravy v čreve. Pri pretrvávajúcom sHPT môže jedno z hy-

perplasticky zmenených prištítných teliesok uniknúť spod regulačného vplyvu kalcémie a sekrécia parathormónu týmto prištítnym telieskom sa stane autonómnou a neregulovanou. Ak zvýšená sekrécia PTH pokračuje aj po úspešnej transplantácii obličky a funkčnom štepe a v niektorých prípadoch sa vyvinie aj závažná hyperkalcémia, jedná sa o **terciárny hyperparatyreoidizmus (tHPT)**.

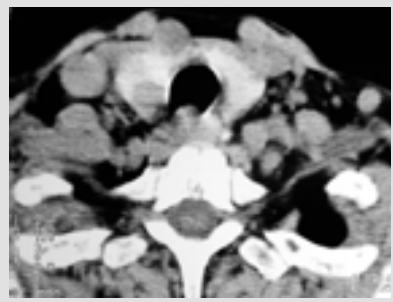
Klinické príznaky sHPT sú podobné, i keď miernejšie, ako pri pHPT. U pacientov obvykle dominuje uremický syndróm a výrazné príznaky renálnej osteodystrofie (obrázok 3).

Diagnostika hyperparatyreoidizmu

Diagnostika pHPT i sHPT sa opiera o zhodnotenie klinickej symptomatológie, laboratórneho vyšetrenia a vizualizačného resp. lokalizačného vyšetrenia zdroja hypersekrécie PTH.

Pri pHPT je potrebné opakovane laboratórne potvrdiť nález hyperkalcémie, hypofosfatémie, hyperkalciúrie a hyperfosfatúrie. Pre sHPT sú typické normo/hypokalciémie, hypofosfatémie a hyperchlorémia. U niektorých pacientov s normálnou hladinou Ca v sére môže byť zvýšená koncentrácia ionizovaného Ca. Práve rutinné skríningové vyšetrenie hladiny Ca v sére viedlo k tomu, že mnohé prípady pHPT sa diagnostikujú relatívne zavčasu, keď je ochorenie ešte asymptomatické. Incidencia pHPT je 7,8 prípadov na 100 000 obyvateľov. Počet pHPT sa výrazne zvyšuje tam, kde sa zaviedol populačný (na 0,08%) alebo nemocničný skríning hyperkalcémie (na 0,18%). Najpresnejším laboratórnym vyšetrením je však stanovenie hladiny intaktného parathormónu (iPTH), aktívneho polypeptidu, ktorý obsahuje 84 aminokyselín. Markery kostnej novotvorby, ktoré udávajú stav kostného metabolizmu a môžu byť využité na sledovanie dynamiky pred a po paratyreidektómii (PTX), sú kostný

Obrázok 5. CT. Adenóm dolného prištítného telieska vľavo



Obrázok 6. CT. Hyperplasticky zmenené dolné prištítné telieska obojstranne



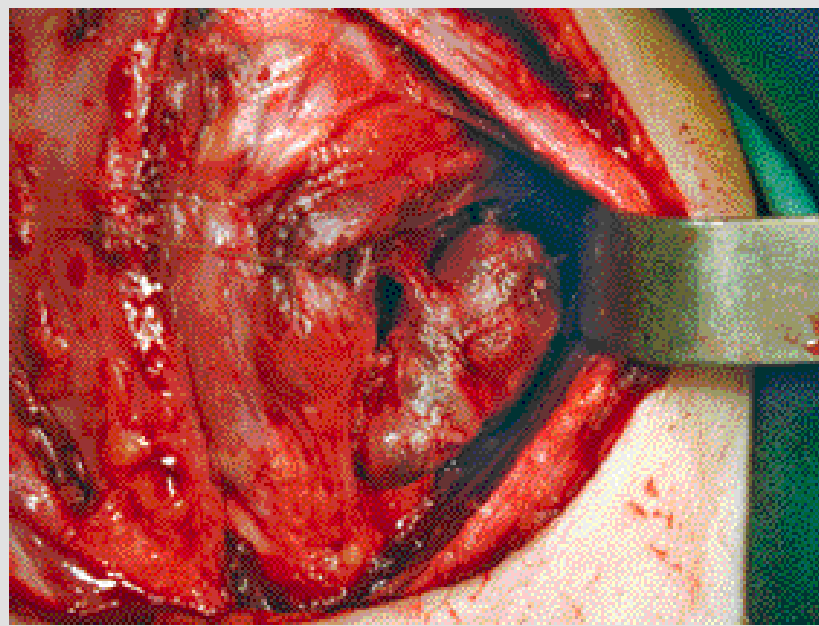
izoenzym alkalickéj fosfatázy, kostný izoenzym kyslej fosfatázy, cyklický adenosínmonofosfát (cAMP), osteokalcín, N-terminálny alebo C-terminálny propeptid, telopeptidy kolagénu NTx (špecifický marker úbytku kolagénu z kostí) a dU-hydroxyprolín, ktorý sa uvoľňuje z kostí v priebehu kostnej rezorpcie a novotvorby. Jeho zvýšené vylučovanie poklesne po úspešnej paratyreoidektómii (PTX) do 2 dní.

Patologicky zmenené **prištítné teliesko možno spoľahlivo lokalizovať** ultrasonograficky (USG) (obrázok 4), počítačovou tomografiou (CT) alebo magnetickou rezonanciou (MR) (obrázky 5 a 6). Invazívna selektívna angiografia truncus thyrocervicalis nemá výhody voči iným vizualizačným metódam. Scintigrafiou pomocou rádioizotopu technécia ^{99m}Tc – MIBI (scintigrafia) alebo thália 206 sa patologické zmeny prištítných teliesok zobrazujú až vtedy, ak prištítné teliesko prekročí určitú veľkosť. Kombinácia USG a ^{99m}Tc – MIBI scintigrafie má senzitivitu až 96 %.

Liečba hyperparatyreoidizmu

Indikáciami pre liečbu pHPT je pretrvávajúca hyperkalcémia (sérové hladiny Ca vyššie ako 2,65 mmol/l), klinická symptomatológia hyperkalcémie, rádiologické známky osteodystrofie, znížená funkcia obličiek s metabolicky aktívnou urolitiázou, vznik gastro-intestinálnych komplikácií a vysoké hladiny PTH. U symptomatických pacientov s pHPT je kura-

Obrázok 7. Operačná snímka. Adenóm dolného prištítného telieska vpravo



Obrázok 8. Ostránený adenóm prištítného telieska



tívnou operačnou liečbou. U asymptomatických pacientov je chirurgický výkon indikovaný:

- a) ak sérová koncentrácia Ca > 0,25 mmol/l ako horná hranica normy,
- b) odpad Ca do moču > 10 mmol/d,
- c) kostná minerálna hustota v hodnotenej oblasti je < T-skóre pod -2,5,
- d) kreatinín clearance je znížený o 30 % a viac,
- e) vek < 50 rokov,

a závisí od toho, či je príčinou HPT adenóm alebo hyperplázia prištítných teliesok. V prípade solitárneho adenómu prištítného telieska je liečbou jeho exstirpácia (obrázky 7 a 8). Chirurgické odstránenie adenómu prištítného telieska vedie k vymiznutiu recidív urolitiázy u 90 až 100 % pacientov s nefrolitiázou. U pacientov so symptomatickou hyperkalcémiou a asymptomatickou nefrolitiázou pri pHPT je potrebné najskôr odstrániť zmenené

Obrázok 9. Subtotálna paratyreoidektómia



Obrázok 10. Totálna paratyreoidektómia. Z horného prištítného telieska vľavo chýba časť použitá pre autotransplantáciu



prištítné teliesko a následne riešiť nefrolitiázu. U pacientov so symptomatickou, obštrukčnou nefrolitiázou je postup opačný, ako prvú je treba riešiť nefrolitiázu (ak pacient nie je v hyperkalcemickej kríze). Exstirpácia adenómu prištítného telieska má za následok nielen normalizáciu biochemických parametrov, ale

aj zvýšenie denzity kostných minerálov. K operačnej liečbe u pacientov so sHPT je potrebné prikrčiť po zlyhaní konzervatívnej liečby (nárazové podávanie vysokých dávok kalcitriolu per os alebo i. v., pulzná terapia kalcitriolom, využitie nových analógov vitamínov D_2 , D_3 , využitie nových účinných viazačov fosforu na úpravu hyperfosfatémie, nádejnou sa ukazuje liečba kalcimimetikami – nízkomolekulovými organickými zlúčeninami, ktoré stimulujú receptory pre Ca na povrchu buniek paratyreoidálneho adenómu, čím sa potlačí sekrécia PTH týmito bunkami). Konzervatívna liečba zlyháva u dlhodobo dialyzovaných pacientov s nodulárnou hyperpláziou prištítnych teliesok, ktoré majú znížený počet receptorov pre Ca aj pre kalcitriol. Hodnoty iPTH u týchto pacientov sú vyššie ako 1 000 pg/ml. Pokročilá nodulárna hyperplázia sa vyvíja u pacientov už po 77 mesiacoch pravidelnej hemodialyzačnej liečby.

pHPT a sHPT podmienený hyperpláziou všetkých štyroch prištítnych teliesok sa lieči subtotálnou alebo totálnou PTX. Pri subtotálnej PTX sa odstraňujú tri celé prištítne telieska a 1/2 štvrtého prištítného telieska (obrázok 9), po totálnej PTX sa najmenšie prištítne teliesko alebo jeho časť autotransplantuje na prístupné miesto – na-

pr. do podkožnej štrbiny na volárnej strane predlaktia (obrázok 10). Týmto postupom sa možno vyhnúť pooperačnému iatrogénemu hypoparathyreoidizmu. V prípade, že by však po operácii pretrvávala biochemická i klinická symptomatológia HPT, možno autotransplantované teliesko z predlaktia pacienta jednoducho odstrániť.

Predoperačná aplikácia farbiva metylénovej alebo toluidínovej modrej, ktorú vychytávajú bunky prištítnych teliesok, čím sa zmení ich farba oproti tkanivu štítnej žľazy alebo oproti iným okolitým štruktúram, a tým sa uľahčí ich identifikácia, sa v súčasnosti nepoužíva.

Ďalšou možnosťou semi-invazívnej liečby HPT je cieleňá perkutánna injekcia etanolu alebo kalcitriolu priamo do zmenených prištítnych teliesok. Nodulárna hyperplázia prištítnych teliesok je voči tejto liečbe obvykle rezistentná.

Najzávažnejšou **pooperačnou komplikáciou** PTX je hypokalcemická tetánia, úmerná kostnej dystrofii, ktorá vyjadruje hlad kostí po vápniku. Ca v sére totiž po úspešnej operácii rýchlo klesá. V snahe vyhnúť sa tejto nepríjemnej a nebezpečnej komplikácii je potrebné po operácii monitorovať hladinu Ca, ionizovaného Ca a magnézia (Mg) v sére a zavčas suplementovať chýbajúce ióny. Liečba a prevencia

deficitu Mg po odstránení adenómu prištítného telieska je potrebná už od prvých pooperačných hodín, lebo neliečený deficit Mg môže byť príčinou vážnych pooperačných komplikácií i príčinou náhlej smrti pacienta. Ďalšou chirurgickou komplikáciou, typicky sa vyskytujúcou po PTX, je lézia nervus laryngeus recurrens. Podľa druhu poranenia nervu sa prejavuje buď dočasnou alebo trvalou dysfóniou/afóniou. Špecifická liečba tejto komplikácie neexistuje, možno jej predísť opatrnou a precíznou technikou operácie.

Záver

Pacienti s nálezom HPT sú po vyčerpaní možností konzervatívnej liečby (hydratácia, farmakologická liečba kalcitriolom, bisfosfátmi, estrogénmi u žien, viazačmi fosfátov u sHPT) indikovaní na chirurgické riešenie na špecializovanom pracovisku. Pre dobrý výsledok komplexnej liečby je dôležitá multidisciplinárna spolupráca urológa, endokrinológa, biochemika, rádiológa a genetika. Nemenej dôležité je včasné rozpoznanie príznakov ochorenia lekárom prvého kontaktu.

Literatúra u autora.