

Primární hyperparatyreóza s těžkou osteoporózou – recidiva onemocnění po 5 letech úplné remise

M. KRČMA

1. interní klinika, FN a LF UK, Plzeň

SOUHRN

Krčma M.: **Primární hyperparatyreóza s těžkou osteoporózou – recidiva onemocnění po 5 letech úplné remise**

Primární hyperparatyreóza, komplexní porucha kalciumfosfátového metabolismu, zasahující různé orgánové systémy, je jednou z méně častých příčin sekundární osteoporózy. Vyvíjí se dlouho skrytě a je pravděpodobně poddiagnostikována. Předložená kazuistika ilustruje na příkladu osmiletého sledování nemocného s těžkou hyperparatyreózou některé aspekty diagnostiky, léčby a terciární prevence.

Klíčová slova: hyperparatyreóza, příštítná tělíska, hyperkalcémie, sekundární osteoporóza

SUMMARY

Krčma M.: **Primary hyperparathyroidism with severe osteoporosis - relapse following five-year complete remission**

Primary hyperparathyroidism, a complex disorder of calcium-phosphate metabolism affecting many organs and tissues, is one of less common causes of secondary osteoporosis. Metabolic changes are long-term and the disease is underdiagnosed. The present case report shows some aspects and pitfalls of the diagnosis, treatment and follow-up.

Keywords: hyperparathyroidism, parathyroid glands, hypercalcemia, secondary osteoporosis

Osteologický bulletin 2016; 21(3):92–95

Adresa: MUDr. Michal Krčma, Ph.D., 1. interní klinika, FN a LF UK, Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, e-mail: krcmam@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 15. 8. 2016

Přijato k tisku: 10. 10. 2016

Úvod

Primární hyperparatyreóza patří ke středně vzácným onemocněním, její prevalence se odhaduje na 2 případy na 10 tisíc patientských let, starší studie popisují prevalenci okolo 0,5–0,8 %, a přestože výskyt těžkých forem v průběhu let klesá, díky lepší diagnostice incidence onemocnění narůstá [1,2]. Maximum výskytu je v 6. deceniu a častěji jsou postiženy ženy. V 85 % se jedná o solitární adenom, méně častěji o hyperplazii, vzácně o karcinom. Relativně vzácně (do 5 %) může být součástí mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN 1 nebo MEN 2A). Diagnostika je jednoduchá v situaci, kdy na onemocnění myslíme; řada příznaků je však nespecifických (nervozita či únava, polyurie, svalové slabosti, bolesti kostí, tvorba ledvinových a žlučových kamenů) a pozornosti uniká [3,4]. Nežádka až patologická fraktura nebo extraoseální kalcifikace podnítl úvahu o této nemoci.

Kazuistika

Pan Josef, narozený v r. 1948, byl zhruba do r. 2002 v dispenzární péči praktického lékaře, bez chronických onemoc-

nění či medikace, vyjma nekomplikovaného glaukomu a hyperplazie prostaty bez potřeby farmakoterapie. Pracoval jako technik v oblasti strojírenství. V rodinné anamnéze bez endokrinních či nádorových onemocnění, oba rodiče měli diabetes mellitus 2. typu a zemřeli po 75. roce věku na cévní mozkovou příhodu, sourozenci a děti pacienta byli zdraví a bez významnějších subjektivních obtíží.

Od r. 2002 se objevovaly chronické bolesti LS páteře, bez neurologického deficitu a pacient byl léčen různými analgetiky, rehabilitační léčbou až stav vyústil v částečný invalidní důchod. Tehdejší radiologické nálezy máme k dispozici jen ve formě popisu a neprokazovaly zásadní patologii. V r. 2005 byl pacient hospitalizován pro drobnou ischemickou CMP ve vertebrobazilárním povodí se spontánní reparací neurologického nálezu. Zhruba od té doby do r. 2007 se postupně zhoršovaly bolesti zad a mobilita. Závěrem roku 2007 byla nalezena osteolytická ložiska na dlouhých kostech (obr. 1), následovaly opakované kontakty s neurologem, ortopedem a navýšování analgetické léčby. V dubnu 2008 byl pacient nasměrován k internímu vyšetření, kde byla zjištěna vysoká hladina sérového kalcia (první odběr Ca),

doplněna hladina PTH, která již jasně poukázala na primární hyperparatyreózu a po scintigrafickém vyšetření byl pacient směřován k paratyreoidektomii pravého dolního příštítného tělíska, histologicky byly nalezeny typické struktury adenomu (CHK, FN Motol, Praha). Výkon byl o několik týdnů oddálen kvůli patologické fraktuře levého femuru, k níž došlo při pouhém překládání pacienta z lůžka na lůžko, a která byla ještě před paratyreoidektomií řešena osteosyntézou.

Pooperační průběh byl komplikován extrémně náročným syndromem hladové kosti, který si v krátké době vyžádal hospitalizaci na třech pracovištích interního lékařství, přechodné zavedení centrálního žilního katétru, extrahovaného poté pro katérovou sepsi. Ambulantní léčba byla opakovaně neúspěšná i přes podávání dávek 3 000–5 000 IU D3 denně společně s 5 g kalcia denně, zkoušeno i podání alfa kalcidiolu. Na našem pracovišti bylo dosaženo efektivní substituce až kombinací 2 500 IU D3 v kombinaci s analogem vitamínu D dihydrotachysterolem [Tachystin gtt] a substitucí hořčičku. Dávkování substituční medikace a jeho vývoj v čase shrnuje *obr. 2*.

Velmi zvolna docházelo k reparaci renální insuficience při nefrokalcinóze, až se zpožděním pěti let se upravila glomerulární filtrace na hodnoty, které by odpovídaly jejímu fyziologickému poklesu vztahenému na parametry před vznikem onemocnění (*obr. 3*).

Rychleji se upravila kostní denzita měřená denzitometricky a kostní obrat. Během dvou let se kostní denzita L páteře i pravého femuru dostala do pásma osteopenie (*obr. 4*).

Především se zlepšil klinický stav pacienta, který zrehabilitoval do plné mobility, neproblematicky ujde 10 km denně, někdy s použitím vycházkové hole. Během prvních 6 měsíců byla ukončena analgetická léčba. Upravila se i mírná polyurie a nykturie, původně přisuzovaná hyperplastické prostatě. Antihypertenzní léčbu se podařilo ze čtyřkombinace zredukovat na trojkombinaci (amlodipin 10 mg + telmisartan 80 mg + indapamid 1,5 mg denně).

Pacient byl nadále kontrolován pravidelně 2× ročně a v r. 2015 byl jako první zaznamenán lehký pokles glomerulární filtrace, následně pokles potřeby D vitamínu a i přes jeho vynechání zvýšení sérové kalcémie na 2,7 mmol/l (při norm. hladině 25-OH vitamínu D 86 nmol/l a nezvýšené kalciurii). Hladina parathormonu se zvýšila na dvojnásobek horní hranice normy a sonografické vyšetření příštítných tělísek odhalilo recidivu adenomu v místě operace (*obr. 5*), kterou

potvrdila i scintigrafie MIBI (*obr. 6*). Po rozhovoru s nemocným a nastínění možných variant jsme naplánovali operační řešení, které proběhlo v září 2016 na téže pracovišti jako původní operace (CHK, FN Motol), bez komplikací. Histologie potvrdila recidivu adenomu příštítného tělíska převážně z hlavních buněk.

Diskuze

V první řadě kazuistika ilustruje důležitost vyšetřování hladiny kalcémie u všech pacientů s bolestmi pohybového aparátu. Zbytečná prodleva může vést k vystupňování osteoporózy a kostním traumatům [4]. U popisovaného případu musel být adenom příštítného tělíska přítomný několik (ne-li desítku) let před manifestací osteolytických změn, „hnědých tumorů“, které jsou zachyceny na *obr. 1*.

Pokud jde o indikaci k paratyreoidektomii, snažíme se někdy postupovat konzervativně a většinou respektujeme doporučení při asymptomatické primární hyperparatyreóze

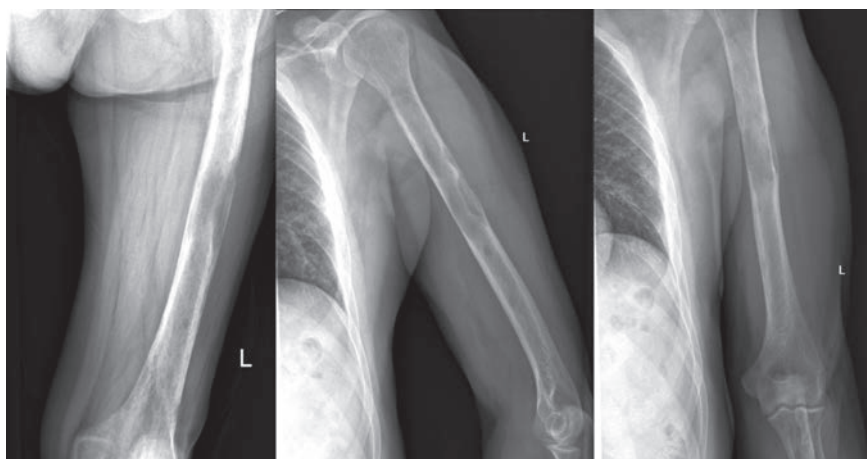
Tabulka 1

Indikace k paratyreoidektomii podle 4. mezinárodního workshopu (upraveno podle Bilezikian JP et al., 2014)

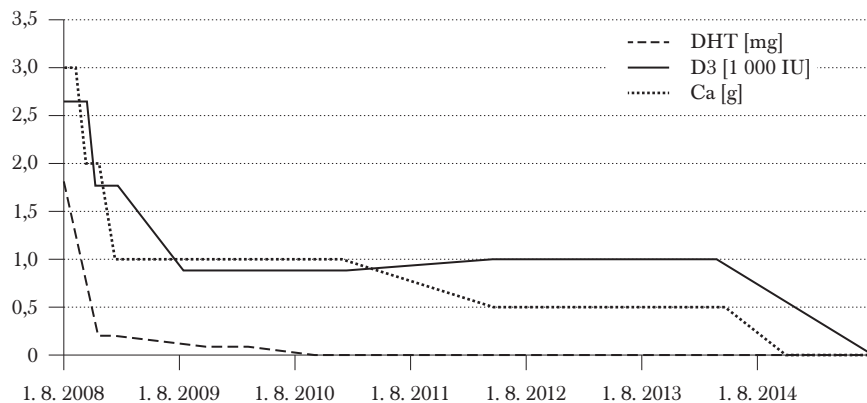
• sérová kalcémie více než 0,25 mmol/l nad horní hranici normálního rozmezí
• T-skóre méně než –2,5 na bederní páteři, kyčli, krčku kosti stehenní nebo distální třetíne radi
• zlomenina obratle prokázaná zobrazovacími metodami
• clearance kreatininu pod 60 ml/min
• odpad kalcia více než 10 mmol/den (400 mg/den), zvýšené riziko litiázy
• přítomnost nefrolitiázy nebo nefrokalcinózy na zobrazovacích metodách
• věk pod 50 let

Obr. 1

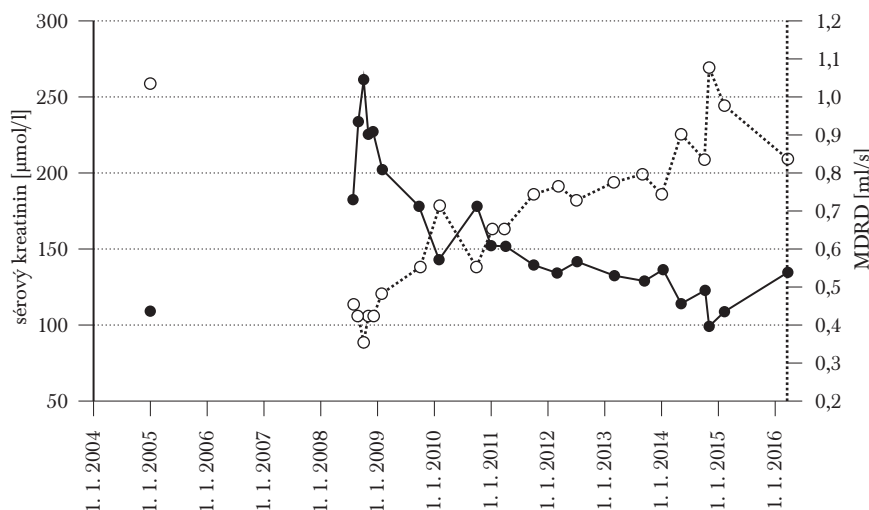
Osteolytické změny na dlouhých kostech
(rtg snímky laskavě poskytnuty Klinikou zobrazovacích metod, FN Plzeň)



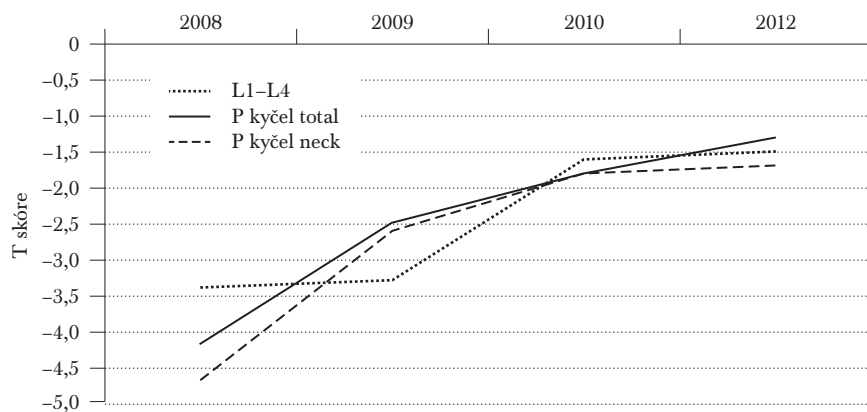
Obr. 2
Vývoj substituční medikace v průběhu let
dihydratychysterol DHT, aktivní metabolit vitamínu D D3,
vápník ve formě rozpustného preparátu Ca



Obr. 3
Vývoj renální funkce



Obr. 4
Vývoj denzitometrického nálezu



stanovená 4. mezinárodním workshopem v r. 2014 (*tabulka 1*) [5]. V případě primomanifestace nebylo o indikaci pochyb, v případě recidivy nás vedla k agresivnějšímu přístupu snaha vyhnout se budoucím komplikacím v již fragilním terénu (kosti, ledviny). Otázkou je léčba inhibicí calcium sensing receptoru cinacalcetem, kterou používáme u pacientů, kde operace v celkové anestézii představuje nadměrné riziko z obecně interního pohledu (u těchto pacientů vesměs nedostačuje podávání bisfosfonátu a ostatní opatření). Malý počet pacientů s primární hyperparatyreózou léčenou kalcimimetikem znemožňuje provedení větší studie, zejména randomizované, k zamyšlení jsou však výsledky studie EVOLVE u dialyzovaných pacientů s terciární hyperparatyreózou, kde podání cinacalcetu nezměnilo kardiovaskulární mortalitu ani morbiditu pacientů [6]. V případě nenalezení patologicky funkčního tělíska klasickou MIBI scintografií (v uspořádání SPECT/CT) v poslední době přibyla možnost provádění PET/MR vyšetření s 18F značeným flurocholinem (od letošního roku dostupné na Klinice zobrazovacích metod, FN Plzeň). Výhodou je větší senzitivita funkčního vyšetření i detailnější rozlišovací schopnost MR v porovnání s CT [7].

Syndrom hladové kosti, těžká hypokalcémie, způsobený masivním přílivem vápníku z krve do kostí, které přestaly být bourány osteoklasty pod vlivem vysoké hladiny parathormonu, je stále obtížnou komplikací po úspěšném odstranění déletrvající hyperparatyreózy. Prevencí může být předoperační podávání bisfosfonátu (není obecně přijato, jsou k dispozici malé studie prokazující benefit a chybí data z randomizovaných studií) [8], v léčbě používáme vysoké dávky vápníku, vitamínu D (s preferencí alfacalcidolu nebo kalcitriolu) a zapomenout nesmíme ani na substituci hořčíku. Dříve s výhodou používaný analog vitamínu D dihydratychysterol není v ČR dostupný. U pacientů, u nichž byla hyperparatyreóza odstraněna ještě v době, kdy nebyly patrné změny na rtg skeletu, je syndrom hladové kosti spíše výjimečný [9].

Konečně je otázkou délka, frekvence a způsob sledování po paratyroidektomii. V literatuře je toto téma

zmiňováno okrajově, ani výše uvedená guidelines nedávají jednoznačný návod [10]. Frekvence recidiv se odhaduje na méně než 5 % a většina observací trvala mezi 5–10 lety. Na našem pracovišti pacienty sledujeme po dobu zhruba 5 let alespoň jedenkrát ročně (většinou častěji) a dále doporučujeme odběr sérové kalcémie a kreatininu jedenkrát za dva roky (a při podezřelých obtížích) doživotně. Otázka je, zda by nebylo výhodou vyšetřovat i kalcii, resp. frakční exkreci kalcia.

Závěr

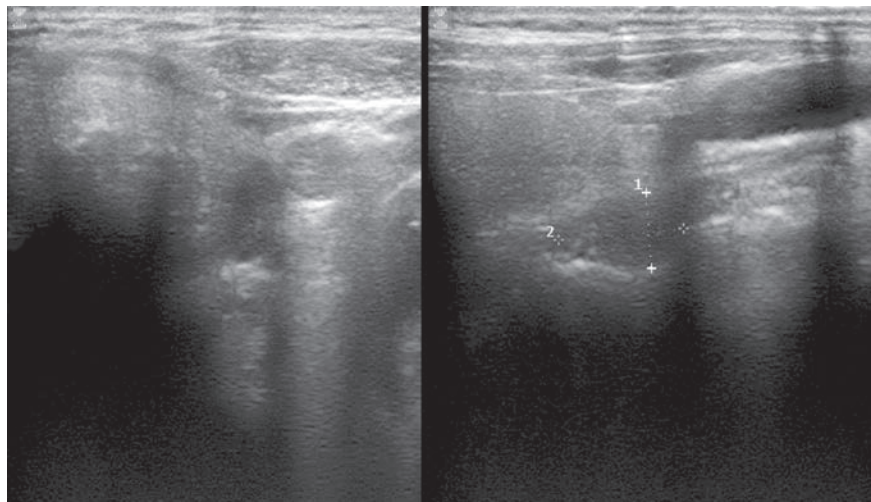
Je důležité vyšetřovat hladiny kalcémie u všech pacientů s bolestmi či frakturami pohybového aparátu. Řada příznaků je nespecifických a nečastých je primární hyperparatyreóza diagnostikována až po několika letech. Diagnostika je založena na funkčním i morfologickém vyšetření nejčastěji pomocí SPECT/MIBI, nebo nyní nově PET/MR s fluorocholinem, léčba je v první řadě chirurgická.

Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (PRVOUK – P36).

Literatura

1. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21(1): 171–177.
2. Jodkowska A, Tupikowski K, Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Bolanowski M, Bednarek-Tupikowska G. Interdisciplinary Aspects of Primary Hyperparathyroidism: Symptomatology in a Series of 100 Cases. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25(2):285–293.
3. Broulík P, Adáček S, Libánský P, Kubinyi J. Changes in the Pattern of Primary Hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Med Rep* 2015;116(2):112–121.
4. Adáček S, Libánský P, Lischke R, Foltán R, Kubinyi J, Broulík P. Chirurgická léčba primární hyperparatyreózy v kontextu ortopedické diagnostiky a léčby: naše zkušenosti u 441 pacientů. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2011;78(4): 355–360.
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3561–3569.
6. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482–2494.
7. Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefèvre M, Tassart M, Ohnna J, Kerrou K, Balogova S, Talbot JN, Périé S. Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4531–4536.
8. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuate hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2006;24(3):255–258.
9. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):R45–53.
10. Hedbäck G, Odén A. Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4): 413–421.

Obr. 5
Sonografický nálezní recidivy adenomu
(fotodokumentace autora)



Obr. 6
MIBI + SPECT nálezní recidivy adenomu přístředného tělíska
(obrazovou dokumentaci laskavě poskytla
Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň)

