

Zvýšená hladina sérového parathormonu při normální hladině sérového kalcia u pacientů odoperovaných pro primární hyperparatyreózu

O. NÝVLTOVÁ^{1,2}, D. NOVÁKOVÁ¹

¹KNM, FN Motol, ²Endokrinologická a osteologická ambulance v Kladně

SOUHRN

Nývtová O., Nováková D.: **Zvýšená hladina sérového parathormonu při normální hladině sérového kalcia u pacientů odoperovaných pro primární hyperparatyreózu**

Sdělení se zabývá etiologií postoperačně vzniklé zvýšené hladiny sérového parathormonu (PTH) u pacientů, kteří byli úspěšně odoperováni pro primární hyperparatyreózu (HPT) a u nichž je postoperační kalcémie zcela v normě. Většina autorů se shoduje v názoru, že se jedná o sekundární hyperparatyreózu (HPT), jejíž příčinou je hypovitaminóza D a hladová kost [1]. Na jejím vzniku se podílejí metabolické změny způsobené primární HPT a restrikce v příjmu kalcia v předoperačním období, které v souhrnu vedou k demineralizaci skeletu.

Jsou však i práce, které dávají vznik sekundární HPT u pacientů odoperovaných pro primární HPT do souvislosti s věkem pacientů, hmotností adenomů a renálními funkcemi, markery kostního metabolismu, denzitou skeletu a rasou.

O rekurenci či perzistenci primární HPT se jedná asi v 1–2 % a není předmětem tohoto sdělení.

Klíčová slova: parathormon, primární hyperparatyreóza, sekundární hyperparatyreóza, hypovitaminóza D, paratyreoidektomie, normokalcemická hyperparathormonémie

SUMMARY

Nývtová O., Nováková D.: **Increased serum parathyroid hormone concentration with normal serum calcium levels in patients operated for primary hyperparathyroidism**

The article is concerned with the etiology of a postoperative increase in serum parathyroid hormone (PTH) level in patients successfully operated for primary hyperparathyroidism (HPT) who have normal postoperative calcium levels. Most authors agree on this being secondary HPT due to hypovitaminosis D and hungry bone syndrome [1]. It is contributed to by metabolic changes caused by primary HPT and restricted calcium intake in the preoperative period, resulting in skeletal demineralization.

Other works, however, relate secondary HPT in patients operated for primary HPT to the age, adenoma weight and renal functions, bone metabolism markers, bone density and race.

Recurrent and persistent hyperparathyroidism account for approximately 1–2 % of cases and are not dealt with in the article.

Keywords: parathyroid hormone, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, hypovitaminosis D, parathyroidectomy, normocalcemic hyperparathormonemia

Osteologický bulletin 2010;15(3):92–94

Adresa: MUDr. Olga Nývtová, Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, FN Motol, V úvalu 84, 150 06 Praha 5, e-mail: nylvtova.endokrinologie@email.cz

Došlo do redakce: 2. 12. 2009

Přijato k tisku: 16. 5. 2010

Úvod

Postoperačně zvýšená hladina sérového parathormonu při normální hladině sérového kalcia u pacientů odoperovaných pro primární hyperparatyreózu je podle výsledků studií zaměřených na tuto problematiku přítomna v odstupu 1–5 měsíců od operace asi v 18–40 % [2,3,4,5,7,8,9,11], a to i v tom případě, že u nemocných je bezprostředně po operaci dokumentován pokles PTH do fyziologických mezí. Je však velmi pravděpodobné, že v každodenní ambulantní praxi diagnostikujeme zvýšení PTH v daleko menším procentu a to nejspíše u nemocných, které léčíme pro sekundární osteoporózu. U ostatních pacientů nebývá zvykem

dlouhodobě monitorovat hladinu PTH, o úspěšnosti operace nás nepřímo informuje histologický náález a sledování kalcémie.

K nutnosti zamyslet se nad otázkou, co je příčinou zvýšené hladiny PTH u normokalcemických nemocných po paratyreoidektomii, a ke studiu odborné literatury mne přivedl náález zvýšení hladiny parathormonu u pacientky, která 6 týdnů před tím prodělala operaci pro primární hyperparatyreózu s histologickým průkazem adenomu z hlavních buněk. Řešila jsem otázku – „jedná se o rekurenci či perzistenci primární HPT, nebo se jedná o sekundární HPT při dlouhotrvající depleci kalcia nebo vitamínu D?“

Stručný souhrn výsledků studií:

K uvedenému tématu se podařilo vyhledat asi 20 relevantních studií za posledních 18 let. Studie jsou prezentovány především chirurgickými pracovišti, autoři endokrinologického zaměření nejsou zastoupeni. Problematikou se zabývali především autoři ze severovýchodních států Evropy a Severní Ameriky.

Z výsledků dostupných studií vyplývá, že jen u minimálního procenta (1–2 %) nemocných jde o **rekurenci onemocnění**. U nich zvýšení PTH predikuje vznik hyperkalcémie, ke které může dojít v odstupu až 3 let.

Zbylou velkou skupinu asi 98 % nemocných se zvýšeným PTH tvoří odoperovaní pacienti, u nichž se většina autorů shoduje v názoru, že postoperačně **došlo k vývoji sekundární HPT**. Etiologie jejího vzniku však není zcela jasná, i když bylo toto téma předmětem mnoha odborných sdělení především v 90. letech. Studie se lišily svým uspořádáním a sledováním různých dat a jejich možného vztahu k nálezům zvýšení PTH. Byla studována závažnost primární HPT, výška hladiny PTH a Ca a hladina vitamínu D před operací a bezprostředně po ní ve vztahu k pooperačně vzniklé zvýšené hladině PTH. Dobrý terapeutický efekt suplementace vitamínem D nebo kalcíem, jindy kombinací obou preparátů, byl především v prospektivních studiích důkazem efektivní léčby vzniklé sekundární HPT.

Jiní autoři sledovali souvislosti nálezů pooperačně zvýšené hladiny PTH s hmotností adenomu, případně s přítomností vícečetného postižení tělísek. Byl hledán vztah k renálním funkcím, denzitě skeletu a markerům kostního metabolismu.

K problému postoperačně zvýšené hladiny PTH při normální kalcémii u pacientů odoperovaných pro primární HPT se vrátili většinou stejní autoři o 10 let později. Řešili otázku, čím se liší nemocní, u nichž došlo k vývoji sekundární HPT od těch, u nichž k vývoji sekundární HPT nedošlo. Studie z posledních let se zabývají také zvýšením PTH v závislosti na technice operace. Bilaterální explorace s identifikací všech 4 příštítných tělísek je dávana do kontrastu k minimálně invazivní paratyreoidektomii (MIP) prováděné v kombinaci s peroperačním stanovením PTH.

V následujícím stručném přehledu se pokusím o rozdělení autorů do skupin podle závěrů, k nimž ve svých studiích došli.

Skupina autorů, mezi něž patří A. Bergenfelz a spol. [2], D. Todd, T. D. Beyer [3] a A. Denizot a spol. [4], došla k názoru, že vznik sekundární HPT u pacientů, kteří prodělali úspěšnou operaci pro primární HPT, závisí na existenci hladové kosti. Tato je důsledkem metabolických změn způsobených primární HPT a současně restrikcí v příjmu kalcia v předoperačním hyperkalcemickém období. Byla také nalezena korelace postoperačního zvýšení hladiny PTH s předoperačně i pooperačně nízkou hladinou vitamínu D.

Práce J. Silverberga [1] nazvaná „Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism“ se snaží sumarizovat data o spojitosti hypovitaminózy D a vzniku primární HPT. Upozorňuje na možnost, že koexistence hypovitaminózy D s primární HPT způsobuje ještě předoperačně diagnostické

rozpaky tím, že u pacientů snižuje hladiny sérového kalcia, které neodpovídají výši PTH. Tito pacienti pak mají před i po prodělané operaci vysoké riziko hladové kosti. Nepoznaná hypovitaminóza D tak vede postoperačně velmi rychle ke zvýšení hladiny PTH jako důsledku vzniku sekundární HPT.

Tracy S. Wang a spol. [5] a E. Nordengström [6] se ztotožňují s výsledky výše jmenované skupiny, navíc však v závěru svých studií vyslovují domněnku, že u některých pacientů při hledání zdroje hypersekce PTH nebyla pomocí metody ^{99m}Tc sesta MIBI detekována všechna hyperfunkční tělíska. Dle jejich názoru operační metoda minimálně invazivní paratyreoidektomie v kombinaci s peroperačním stanovením PTH nezaručuje odstranění veškeré hyperfunkční tkáně. Tito pacienti i po operaci trpí přetrvávající lehkou primární HPT. Proto jsou výsledky pacientů, kteří prodělali bilaterální exploraci s identifikací všech čtyř příštítných tělísek s ohledem na výskyt pooperační hyperparathormonémie, lepší.

Sally E. Carty [7] ve své 6 let trvající prospektivní studii dokázal, že nález pooperačního zvýšení hladiny PTH v kombinaci s normokalcémií je častější u pacientů po resekci dvou adenomů. Dobrou terapeutickou odezvou odložené suplementace kalcíem a vitamínem D u pacientů, kteří měli zvýšenou hladinu PTH 5 měsíců po operaci, také považuje za důkaz, že příčinou vzniku zvýšené hladiny PTH je hladová kost a hypovitaminóza D. Avšak na rozdíl od jiných autorů navrhuje, aby se pro nález postoperačního zvýšení hladiny PTH u normokalcemických pacientů neuzíval termín sekundární HPT, který je zavádějící a je vhodný v jiném kontextu. Navrhuje termín „**kompenzatorní normokalcemická hyperparathormonémie**“, který více vystihuje situaci než termín sekundární HPT.

S otázkou hypovitaminózy D jako důvodu vzniku postoperační sekundární HPT úzce souvisí názor autorů K. S. Dhillon a spol. [8], kteří se domnívají, že příčinou vzniku sekundární HPT po operaci pro primární HPT je rezistence ledvinové 1-alpha hydroxylázy na PTH. Nedochází proto ke konverzi kalcidiolu na kalcitriol, a fakticky se projevuje nedostatek aktivního metabolitu vitamínu D. Na rezistenci 1-alpha hydroxylázy usuzují ze skutečnosti, že hladiny kalcitriolu a poměr kalcitriol ku kalcidiolu a kalcitriol ku PTH jsou pooperačně výrazně nižší u normokalcemických pacientů se zvýšenou hladinou PTH ve srovnání s pacienty s normální hladinou PTH.

Ve světle dnešních poznatků o vyšším výskytu osteoporózy u příslušníků černé rasy žijících ve vyšších zeměpisných šířkách nás nepřekvapí výsledek studie Elizabeth A. Mittendorf [9] z Clevelandu, Ohio, která ve své prospektivní studii prokázala, že zvýšená hladina PTH, kterou zjistila u normokalcemických pacientů po operaci pro primární HPT, je častěji spojena s černou rasou a muskuloskeletálními symptomy, které předcházejí operaci.

Autoři J. Westerdahl a spol. [10] a A. K. Mandal [11] se zabývali korelací nálezů elevace PTH a předoperačního zvýšení markerů kostní resorpce. Dokumentovali sníženou denzitu kosti a zvýšenou hladinu kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu a propeptidu I kolagenu u normokalcemických pacientů s pooperační elevací PTH.

Závěr

1. Z uvedených studií vyplývá, že příčinou postoperačně zvýšeného PTH u normokalcemických pacientů, kteří prodělali operaci pro primární HPPT je asi v 98 % vznik sekundární HPT, o rekurenci či perzistenci primární HPT, se jedná asi v 1–2 %.
2. Monitorování hladiny PTH spolu s hladinami Ca v období 2–5 měsíců od operace odhalí vznik sekundární HPT. Její kauzální léčba přispěje k rychlejší obnově kosti (tato dg a terapeutická intervence je zvlášť důležitá u pacientů léčených pro již rozvinutou sekundární osteoporózu).
3. Za úvahu stojí i preventivní podávání kalcia a vitamínu D u všech nemocných po prodělané operaci pro primární HPT po dobu nejméně 6 měsíců s monitorováním úspěchu suplementace stanovením hladiny PTH alespoň před zamýšleným ukončením léčby. V případě zvýšení hladiny PTH a normokalcémie pak pokračovat v léčbě s úpravou dávky léku.
4. Předoperační vyšetření metabolitů vitamínu D před plánovanou paratyreoidektomií by jistě pomohlo vytipovat pacienty, kteří mají postoperačně vysoké riziko vzniku sekundární HPT.

Literatura

1. Silverberg SJ. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007; 22:S2;V100/V104.
2. Bergenfelz A, Valdemarsson S, Tibblin S. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease. *Surgery* 1996;119(6): 624–633.
3. Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA et al. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;141(6):777–83. Epub 2007 Apr 2.
4. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C et al. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2001;182(1):15–19.
5. Wang TS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery* 2005;138(6):1130–1135.
6. Nordenström E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Long-term follow-up of patients with elevated PTH levels following successful exploration for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004;28(6):570–575.
7. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathyroid hormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132(6):1086–1092.
8. Dhillon KS, Cohan P, Darwin C, Van Herle A, Chopra IJ. Elevated serum parathyroid hormone concentration in eucalcemic patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its relationship to vitamin D profile. *Metabolism* 2004;53(9):1101–1106.
9. Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(3):275–279.
10. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: sign of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* 2000;24(11):1323–1329.
11. Mandal AK, Udelsman R. Secondary hyperparathyroidism is an expected consequence of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Surgery* 1998;124(6):1021–1026.
12. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S et al. Skeletal remineralization after surgery for primary and secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 1990;107(2): 128–133.
13. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology* 2005;63:506–513.