

Nové pohledy na primární hyperparatyreózu v internistické praxi

MUDr. Helena Šiprová¹, prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.¹, prof. MUDr. Květoslav Šipr, CSc.²

¹Il. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF UP Olomouc

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je celosvětově třetím nejčastějším endokrinním onemocněním a díky stále běžnějšímu používání screeningových metod se počet rozpoznávaných onemocnění výrazně zvyšuje. Přibývá zejména nemocných s asymptomatickou a normokalcemickou PHPT, zřetelně se zlepšují i terapeutické možnosti. Je potřeba léčit také nemocné, kteří nemají žádné subjektivní potíže, a tak snížit riziko vzniku komplikací.

Klíčová slova: parathormon, hyperparatyreóza, hyperkalcémie, osteoporóza.

Current problems of primary hyperparathyroidism in clinical practice

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most often endocrine disease worldwide and the number of cases is growing up due to a frequent use of biochemical screening. Particularly number of asymptomatic and normocalcemic PHPT increases and therapy results have improved significantly. It is necessary to treat also the asymptomatic patients, and in such a way reduce the risk of major complications.

Key words: parathyroid hormone, hyperparathyroidism, hypercalcemia, osteoporosis.

Úvod

Primární hyperparatyreóza (PHPT) již dávno není označována *ostitis fibrosa cystica*, jak ji koncem 19. století pojmenoval Recklinghausen. Sotva se dnes někdo bude snažit chorobu rozpoznat podle nálezu hnědých tumorů na dlouhých kostech nebo podle erozí na lebce typu „sůl a pepř“. Oprávněně se však dosud připomíná úsloví, které PHPT charakterizuje: „stones, bones, abdominal moans and groans with psychic overtones“. Komplikace, ke kterým směřuje zanedbané onemocnění, se totiž i v současnosti projevuje poškozením ledvin, kostí, zažívacího ústrojí a neuropsychickými příznaky.

Celosvětově jde o třetí nejčastější endokrinní onemocnění, v USA se odhaduje prevalence PHPT na 0,1 až 0,5 % (1, 2). V České republice připadá jedno onemocnění na 1 000 nemocných

hospitalizovaných za období jednoho roku (3, 4). V posledních letech nemocných evidovaných pro PHPT ovšem zřetelně přibývá.

Primární, sekundární a terciární hyperparatyreóza

Primární hyperparatyreóza je způsobena dlouhodobě zvýšenou sekrecí parathormonu: nejčastěji v jednom adenomu parathyreoidey (v 80–90 % případů), méně často ve více adenomech příštítných tělísek, nebo v hyperplazii, nebo vzácně v karcinomu parathyreoidey (méně než 1 %). Adenom parathyreoidey však může být lokalizován kdekoli od úhlu čelisti až po mediastinum, nezřídka i přímo ve štítné žláze (3).

Sekundární hyperparatyreóza vzniká nejčastěji jako reakce na hypokalcémii, zejména při renální insuficienci, nedostatku vitamínu D,

dlouhodobém užívání lithia nebo thiazidových diuretik, případně při nedostatečném příjmu kalcia u nemocných s malabsorpčním syndromem. Ve všech těchto případech se dlouhodobá hypokalcémie stává podnětem pro stimulaci parathyreoidey a sekreci parathormonu.

Terciární hyperparatyreóza se může vyvinout u nemocných s těžkou dlouho trvající sekundární hyperparatyreózou, jestliže se hyperplazie v příštítných tělískách stane autonomní a vede k závažné hyperkalcémii. K rozvoji terciární hyperparatyreózy dochází nejčastěji u chronické renální nedostatečnosti, hladina parathormonu se zvyšuje až na desetinásobné či dvacetinásobné hodnoty. Ke korekci rozvinuté terciární hyperparatyreózy bývá nutná resekce nejméně tří a půl příštítných tělísek, a často také léčba cinacalcetem.

Příznaky, diagnostika a komplikace

PHPT se vyskytuje nejčastěji ve věku 50 až 70 let, u žen se třikrát častěji než u mužů. V převážné většině případů se dnes choroba zjišťuje při pátrání po příčinách hyperkalcémie rozpoznané při biochemickém screeningu a probíhá asymptomaticky (5). PHPT může být spojena s genetickými abnormalitami, zejména MEN 1 a MEN 2a.

Většina příznaků PHPT souvisí s hyperkalcémií a stále k nim patří *syndrom kostní* (snížená kostní denzita, kostní deformity, patologické fraktury), *syndrom ledvinový* (nefrolitiáza a nefrokalcinóza), *syndrom gastrointestinální* (zácpa, pálení žáhy, nechutenství, nevolnost, zvracení, akutní nebo recidivující pankreatitida, váhový úbytek a neurčité bolesti břicha), a *syndrom neuropsychický* (únava, slabost, poruchy neuromuskulární, deprese a poškození neurokognitivních funkcí). Až u 5 % nemocných se objevuje zmatenost a delirantní stavy. Bývá také bradykardie, polydypsie a polyurie (6, 7). U nemocných s akutní pankreatitidou by vždy měl být vyšetřen kalciofosfátový metabolismus k vyloučení primární hyperparathyreózy.

Symptomy PHPT jsou ovšem nespecifické, obvykle málo výrazné, nebo vůbec chybí. Diagnóza choroby se proto musí opírat o laboratorní nález, nejlépe opakovaně osvědčený. U starších nemocných je ovšem potřeba považovat za závažné již mírné zvýšení sérového parathormonu i kalcia, protože sérové hladiny těchto látek se ve vyšším věku za normálních okolností spíše snižují (8).

O podílu symptomatických a asymptomatických nemocných s PHPT rozhoduje především pozornost, jaká se v daném socioekonomickém prostředí věnuje prevenci a screeningu. Například v Asii a v Latinské Americe je asymptomatických nemocných podstatně méně než ve Spojených státech nebo v Evropě (9).

V České republice nemocných s PHPT zřetelně přibývá, na některých endokrinologických pracovištích se během posledních 40 let incidence PHPT ztrojnásobila (10). Přibývá zejména asymptomatických nemocných, ale také pacientů, u kterých je PHPT chorobou přidruženou k jiné endokrinopatii, relativně často se zjišťuje PHPT u pacientů léčených pro onemocnění štítné žlázy (11).

Nemocní s PHPT trpí častěji nefrolitiázou, osteoporózou, opakovanými zlomeninami, arteriální hypertenzí, vředovou nemocí, dnou, pseudo-

dnou, poruchami metabolismu lipidů a komplikacemi aterosklerózy. Je prokázána rovněž vyšší úmrtnost na srdeční infarkty i náhlé cévní příhody mozkové, především ovšem u nemocných s hyperkalcemickou formou PHPT. Riziko komplikací je dostatečným důvodem pro to, abychom také po nemocných s normokalcemickou PHPT aktivně pátrali a dlouhodobě je sledovali.

O průkaz adenomu je potřeba se pokusit zejména ve všech případech, kdy se uvažuje o chirurgické léčbě. Ve více než 70 procentech případů se podaří adenom identifikovat ultrazvukem, scintigrafické vyšetření jej pak potvrdí. Při pátrání po adenomu lokalizovaném ektopicky, zejména v mediastinu, se kromě sestamibi osvědčí magnetická rezonance či CT, případně pozitronovou emisní tomografií.

Normokalcemická primární hyperparatyreóza

Stále častěji se setkáváme s nemocnými s PHPT, u kterých se opakovaně zjišťují normální hodnoty celkového i ionizovaného sérového kalcia. Již v závěrech třetího workshopu o asymptomatické PHPT, který proběhl v Orlandu v roce 2008, byla normokalcemická PHPT uznána za samostatnou entitu a bylo doporučeno, aby se jejímu studiu věnovala zvýšená pozornost (12).

Normokalcemická PHPT může hyperkalcemické formě předcházet, případně být její lehčí formou (13). Normokalcemičtí nemocní se mění v pacienty hyperkalcemické nejčastěji do dvou let od zjištění choroby, někdy však také později než po pěti letech. K přechodu z normokalcémie do hyperkalcémie někdy dochází intermitentně, ve více než polovině případů však náhle a trvale. Zatím se nepodařilo nalézt známky, podle kterých by bylo možno předvídat, u kterých normokalcemických pacientů dojde k přechodu do hyperkalcémie. Nemocné s normokalcemickou PHPT je tedy nutno sledovat dlouhodobě.

Diferenciální diagnostika hyperkalcémií

K posouzení kalcémie vyšetřujeme hladinu celkového sérového kalcia a hladinu ionizovaného kalcia, jejich normální hodnoty stanoví příslušná laboratoř. Jen orientačně lze říci, že za hyperkalcemické jsou považovány hladiny celkového kalcia vyšší než 2,6 mmol/l a hladiny ionizovaného kalcia vyšší než 1,32 mmol/l. K di-

ferenciální diagnostice je ovšem třeba znát také hladiny fosfátů a 25-hydroxyvitaminu D.

Ačkoli se udává přes 30 hlavních příčin hyperkalcémií, ve více než v 90 % případů jde o PHPT nebo zhoubné nádory. Oba stavy rozliší výsledek vyšetření hladiny parathormonu (8).

Od PHPT je potřeba odlišit také *familiární hypokalcuriickou hyperkalcémii* (FHH). Její příčinou je nedostatečná citlivost kalcium senzitivních receptorů (*calcium sensing receptors*) na vápník, a to pak vede k hyperkalcémii. Parathyreoidektomie průběh FHH neovlivní, před uvažovanou chirurgickou léčbou PHPT je proto nezbytné FHH vyloučit.

Terapeutické možnosti

Prokázalo se, že chirurgickou léčbou je možno dosáhnout trvalých léčebných výsledků: upravit hyperkalcémii, zvýšit kostní denzitu a snížit riziko rozvoje nefrolitiázy.

Na IV. mezinárodním workshopu o asymptomatické PHPT (Florence, 2013) bylo dosaženo shody, že parathyreoidektomie má být nabídnuta všem nemocným, u kterých není kontraindikace chirurgické léčby a u kterých byla splněna alespoň jedna z následujících podmínek:

1. Sérová hladina vápníku přesahuje normu stanovenou příslušnou laboratoří o více než 0,25 mmol/l.
2. Kostní denzita vyjádřená pomocí T score je v kterékoli lokalizaci menší než -2,5 nebo nemocný v minulosti utrpěl zlomeninu obrátle.
3. Glomerulární filtrace je nižší než 60 ml/min.
4. Kalcieurie přesahuje 400 mg/den.
5. Věk nemocného je nižší než 50 let (14).

O prospěšnosti chirurgické léčby u normokalcemické PHPT se dosud diskutuje, parathyreoidektomie se však také v těchto případech indikuje stále častěji.

Medikamentózní léčbě přísluší nezastupitelné místo u nemocných, u kterých je chirurgický postup kontraindikován. Používají se *bisfonáty*, které snižují kostí resorpci a jsou indikovány zejména při osteoporóze. U nemocných s výraznou hyperkalcémií podáváme spíše *kalcimimetika*, která snižují citlivost receptorů na vápník a vedou k poklesu sérové hladiny kalcia i parathormonu. Kalcimimetika (cinacalcet) jsou vhodná také pro přípravu nemocných před chirurgickou léčbou, zejména u nemocných se sekundární hyperparatyreózou.

Při chirurgické i medikamentózní terapii dbáme ovšem také na celkový stav nemocných. Vždy je nezbytné pečovat o dostatečnou hydrataci, zejména při léčbě bisfonáty.

Závěr

Častější používání screeningových vyšetřovacích metod výrazně zvyšuje počet nemocných evidovaných pro asymptomatic-

kou PHPT. Ve snaze o předcházení závažným komplikacím je nezbytné dlouhodobě aktivně sledovat také nemocné s normokalcemickou PHPT.

LITERATURA

1. Habib Z, Camacho P. Primary hyperparathyroidism: un update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(6): 554–560.
2. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 33–39.
3. Adámek S, Naňka O. Primární hyperparathyreóza: Diagnostika a terapie. Praha: Galén, 2006.
4. Čáp J. Léčba primární hyperparatyreózy. *Remedia* 2010; 20: 96–98.
5. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. In: Waas J, Stewart P. *Oxford textbook of Endocrinology and Diabetes*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2011.
6. Souček M. *Vnitřní lékařství*. Praha: Grada, 2011.
7. Khan A, Bilezikian JP, Potts JT. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Commentary on the Revisited Guidelines. *Endocr Pract* 2009; 15(5): 494–498.
8. Mc.Dermott MT. *Endocrine Secrets*. 5 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009.
9. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3580–3594.
10. Broulík P, Adámek S, Libánský P, Kubinyi J. Changes in the Pattern of Primary Hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Medical Report*. 2015; 116(2): 112–121.
11. Halenka M, Fryšák Z, Koranda P, Hluší A. Kombinace do- sud asymptomatické primární hyperparatyreózy a papilokar- cinomu štítné žlázy u pacienta s B-non-Hodgkinovým lym- fomem. *Interní med* 2015; 17(1): 38–38.
12. Bilezikian J, Khan A, Potts J. Guidelines for the Manage- ment of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Sum- mary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 335–339.
13. Silverber SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic pri- mary hyperparathyroidism. *Clin Densitom* 2013; 16(1): 14–21.
14. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3561–3569.
15. Šíprová H, Fryšák Z, Souček M. Primary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: To treat or not to treat? *Endocr Pract* 2016; 22(3): 294–301.