

Primárna hyperparatyreóza – kazuistika

MUDr. Peter Bobčák

Všeobecná ambulancia pre dospelých – APB, s. r. o., Liptovský Mikuláš

Primárna hyperparatyreóza nepatrí medzi ochorenia, s ktorými sa všeobecný lekár pre dospelých stretáva často. Vzniká v dôsledku dlhodobu zvýšenej produkcie parathormónu. Hyperkalcémia ako vedúci laboratórny príznak sa vyskytuje pri rôznych ochoreniach vrátane malígnych ochorení. Pri náleze hyperkalcémie je základným diferenciálno-diagnostickým parametrom, ktorý nasmeruje lekára k ďalším diagnostickým úvahám, hladina parathormónu v sére.

Kľúčové slová: hyperkalcémia, parathormón, adenóm

Primary hyperparathyroidism – case report

Primary hyperparathyroidism does not belong to diseases which a general practitioner meets very often. It arises from long-term parathormone hyperproduction. Hypercalcemia, as a leading laboratory sign, accompanies different diseases, including the malignant ones. After discovery of hypercalcemia, the most important differential diagnostic parameter, that could lead to other diagnostic reflections, is the serum parathormone level.

Key words: hypercalcemia, parathormone, adenoma

Via pract., 2017, 14(4): 198–200

Úvod

Primárna hyperparatyreóza je generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostného metabolizmu, ktorá je dôsledkom dlhodobu zvýšenej produkcie parathormónu (1). Incidencia primárnej hyperparatyreózy je 400 prípadov na 1 milión obyvateľov. Častejšie postihnuté sú ženy, v pomere 2 – 3 : 1 (2). Parathormón je produkovaný dvoma párami prítitných teliesok, ktoré sa nachádzajú na zadnej strane štítnej žľazy. Dolný pár môže byť uložený ektopicky. Bežná veľkosť jedného prítitného telieska je približne 5 x 5 x 3 mm, ich celková hmotnosť je 170 mg (3). Sekrécia parathormónu je spätnou väzbou regulovaná hladinou kalcia v krvi (3).

Hlavnou molekulovou formou parathormónu je intaktný parathormón tvorený 84 aminokyselinovými zvyškami. Parathormón zvyšuje mobilizáciu kalcia z kostí, v obličkách podporuje resorpciu kalcia a vylučovanie fosforu. Stimuláciou aktivity 1-hydroxylázy v obličkách zvyšuje produkciu vitamínu D3, čím prispieva aj k zvýšeniu resorpcie kalcia v čreve (4).

Primárna nadprodukcia parathormónu sa vyskytuje v troch prípadoch – adenóm najčastejšie jedného alebo viacerých prítitných teliesok, hyperplázia a zriedkavo karcinóm prítitných teliesok. Primárna nadprodukcia parathormónu sa môže vyskytovať aj v rámci geneticky podmieneného ochorenia – familiárna benigná hypokalcierická hyperkalcémia. Je to autozomálne dominantné ochorenie s mutáciou génu pre kalciový receptor, ktorý nereflektuje na primerané hladiny kalcia, a tak dochádza k produkcii parathormónu, zvýšenej resorpcii kalcia z moču

a k zvyšovaniu hladiny kalcia v krvi (5, 6). Zriedkavo sa primárna hyperparatyreóza vyskytuje v rámci syndrómu MEN (multiple endocrine neoplasia) v dvoch formách: MEN I – súčasný výskyt hyperparatyreózy, nádoru hypofýzy a nádoru pankreatických buniek a MEN IIA – súčasný výskyt hyperparatyreózy, feochromocytómu a medulárneho karcinómu štítnej žľazy (1). Jednou z príčin primárnej nadprodukcie parathormónu je terapia lítiom. Lítium môže vyvolať zvýšenú resorpciu vápnika v Henleho kľučke a súčasne môže alterovať mechanizmy spätnej väzby v prítitných telieskach, a zabrániť tak poklesu vylučovania parathormónu pri hyperkalcémii (7).

Laboratórne nálezy

Základným laboratórnym nálezom pri primárnej hyperparatyreóze je hyperkalcémia. Vzniká v dôsledku mobilizácie kalcia z kostí, zvýšeného intestinálneho vstrebávania kalcia a zvýšenej obličkovej (tubulárnej) resorpcie kalcia (4). Pre vysokú filtráciu kalcia v obličkách sa nedokáže vápnik dostatočne resorbovať v tubuloch a dochádza k hyperkalcémii. Sekundárna hyperparatyreóza nebýva spojená s hyperkalcémiou a je asociovaná najčastejšie s deficitom vitamínu D alebo s vyššími štádiami chronického obličkového ochorenia. Terciárna hyperparatyreóza vzniká vtedy, keď následkom dlhobodej sekundárnej hyperparatyreózy dôjde k hyperplázii prítitných teliesok a ich autonómnej funkcii, ktorá pretrváva aj po úprave vyvolávajúceho faktora (5). Fyziologické hodnoty základných laboratórnych parametrov súvisiacich s metabolizmom kalcia sú vymenované v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Fyziologické hodnoty základných laboratórnych parametrov

Kalcium v sére	2,18 – 2,60 mmol/l
Ionizované kalcium v sére	1,03 – 1,30 mmol/l
Fosfor v sére	0,65 – 1,61 mmol/l
Parathormón celkový v sére	14,00 – 72 pg/l
Parathormón intaktný v sére	1,484 – 7,632 pg/ml
Odpad vápnika v 24-hodinovom moči	2,4 – 7,2 mmol/d

Klinické príznaky primárnej hyperparatyreózy

50 – 80 % pacientov nemá príznaky a ochorenie je zistené náhodne (3, 4). Môže sa manifestovať: **1. renálnymi príznakmi** – ako sú urolitiáza a jej komplikácie, nefrokalcinóza; ďalej tiež **2. kostnými príznakmi** – úbytkom hmoty kompaktnnej kosti. Úbytok sa najviac prejaví na kostiach distálneho predlaktia, menej na proximálnom femure (sú tvorené kompaktnou aj trabekulárnou kosťou) a na distálnej časti klavikul. Na lumbálnych stavcoch sa môže denzita naopak zvýšiť pre anabolické pôsobenie parathormónu na trabekulárnu kosť (5). Klasický výskyt hneďých tumorov, deformácií kostí a patologických fraktúr sa v súčasnosti vďaka skoršiemu záchytu ochorenia objavuje zriedka, pravdepodobne pre častejšie kontroly kalcémie (3). Na prítomnosť ochorenia nás môžu upozorniť aj **3. gastrointestinálne príznaky** – recidivujúce a zle sa hojace vredy duodena (hyperkalcémia podporuje produkciu gastrínu) (4), pankreatitída (pri ataku akútnej pankreatitídy však môže byť hladina kalcia v referenčných hodnotách a pátrať po hyperkalcémii treba až 2 mesiace po vyliečení)

(1), nešpecifické tráviace príznaky – obstipácia, meteorizmus – nauzea, nechutenstvo, váhový úbytok (4). U pacientov s primárnou hyperparatyreózou sa môžeme stretnúť i s **4. príznakmi zo strany kardiovaskulárneho systému** – ako sú hypertenzia, bradykardia, skrátenie QT intervalu na EKG, extrasystoly, AV blokády, fibrilácia komôr a pri vysokých hodnotách kalcia v sére hrozí aj zástava srdca v systole, prítomné môžu byť aj **5. neuromuskulárne príznaky** – svalová slabosť hlavne na horných končatinách, fascikulácie jazyka, zníženie šlachovo-okostnicových reflexov. Nesmieme zabúdať ani na **6. psychické príznaky** – depresia, psychotické prejavy s halucináciami, paranojou a dezorientáciou. Môžeme sa stretnúť aj s **7. ukladaním kalcia do rôznych orgánov** – napríklad rohovka, synovia, spojivkový vak. Extrémnym prejavom je **8. hyperkalcemická kríza**, ktorá vzniká hlavne pri kumulácii viacerých príčin hyperkalcémie (3).

Diagnostika primárnej hyperparatyreózy

Základnými laboratórnymi vyšetreniami sú: vyšetrenie hladiny kalcia, ionizovaného kalcia, fosforu, alkalickéj fosfatázy a parathormónu v krvi, vylučovanie kalcia a fosforu v 24-hodinovom zbieranom moči. Zo zobrazovacích techník môžeme využiť ultrasonografiu, scintigrafiu, vyšetrenie počítačovou tomografiou, magnetickú rezonanciu a denzitometriu.

Diferenciálna diagnostika

Základným diferenciálno-diagnostickým parametrom hyperkalcémii je hladina parathormónu. V prípade hyperkalcémie s nízkou hladinou parathormónu treba vylúčiť v prvom rade paraneoplastickú hyperkalcémiu a následne ďalšie ochorenia – sarkoidózu, hypertyreózu, adrenálnu insuficienciu, VIPóm, feochromocytóm, užívanie vitamínu A, D, tiazidových diuretik, milk alkali syndróm, akútne renálne zlyhanie či hyperkalcémiu ako dôsledok imobilizácie.

Liečba

Indikáciou na operačnú liečbu je symptomatická primárna hyperparatyreóza s orgánovými príznakmi, v prípade asymptomatickej primárnej hyperparatyreózy kalcémie viac ako 0,25 mmol/l nad hornú hranicu normy, vek menej ako 50 rokov, klírens kreatinínu menej ako 60 ml/min, BMD (bone mineral density): T-skóre pod -2,5 SD (štandardná odchýlka) u peri- a postmenopauzálnych žien a mužov nad 50 rokov, Z-skóre pod -2,5 SD u premenopauzálnych žien a mužov pod 50 rokov (5, 8). V prípade kontrain-

Tabuľka 2. Prehľad laboratórných výsledkov pacienta

Laboratórny parameter	Fyziologická hodnota	Vyšetrenie v júni 2013	Vyšetrenie v júli 2013
Kalcium v sére	2,18 – 2,60 mmol/l	3,04 mmol/l	3,06 mmol/l
Ionizované kalcium	1,03 – 1,30 mmol/l	nevyšetrené	1,4 mmol/l
Fosfor v sére	0,65 – 1,61 mmol/l	nevyšetrené	0,78 mmol/l
Parathormón celkový	14,00 – 72 pg/l	76,52 pg/l	nevyšetrené
Parathormón intaktný	1,484 – 7,632 pg/ml	nevyšetrené	11,194 pg/l
Odpad kalcia v 24-hodinovom moči	2,4 – 7,2 mmol/deň	10,99 mmol/deň	nevyšetrené

dikácie operačného zákroku je nutné pacientov sledovať, dbať na dostatočnú hydratáciu, zabrániť užívaniu hydrochlorotiazidu. S cieľom zníženia hladiny kalcia podávame kľúčkové diuretiká, bisfosfonáty, kalcimimetiká zlepšujúce citlivosť receptorov prístítnych teliesok na kalcium – cinacalcet (1).

Opis prípadu

20-ročný pacient, bez vážnejších ochorení v anamnéze, prišiel 2. 5. 2013 do ambulancie obvodného lekára s neurčitými bolesťami v ľavom podbrušku trvajúce 3 dni. Bolesť neboli intenzívne, nepotreboval užiť analgetiká, tráviace ťažkosti nemal, problémy so stolicou negoval. Krvný obraz bol v norme. Pacientovi nebola nasadená žiadna liečba, avšak o 2 dni došlo ku zhoršeniu stavu, objavili sa prudké bolesti od Th-L prechodu chrbtice smerujúce dopredu do podbruška, so sprievodným pálením pri močení. Pacient bol vyšetrený v ambulancii ústavnej pohotovostnej služby. Krvný obraz bol v norme, CRP 0,8 mg/l. Nativná snímka brucha bola rádiológom zhodnotená ako negatívna. Stav bol uzavretý ako renálna kolika a pacient odoslaný so spazmoanalgetickou liečbou do domáceho ošetrovania. Nasledujúci deň bol vyšetrený u urológa, ktorý pre suspektný tieň konkrementu vo výške L1, 2 na natívnej snímke indikoval intravenóznou vylučovaciu urografiou a sonografické vyšetrenie obličiek. Pri vyšetrení bola zistená litiáza v ľavej obličkovej panvičke. Pacient sa o 3 týždne podrobil litotripsii (ESWL – extracorporeal shock wave lithotripsy), ale za 4 dni sa u neho opäť objavila renálna kolika, ktorá ustúpila po bežnej spazmoanalgetickej liečbe. Následne bol pacientovi extrahovaný kameň z ľavého močového zavedením stentu. O necelý týždeň, 4. 6. 2013, teda mesiac po prvej návšteve, znovu prišiel do ambulancie všeobecného lekára. Na základe anamnestických údajov bolo realizované laboratórne vyšetrenie krvi a moču s nasledovnými výsledkami: kreatinín 95,9 umol/l (hodnota v referenčnom pásme), kyselina močová 444,47 umol/l (referenčné hodnoty 150 – 420 umol/l), kalcium 3,04 mmol/l (referenčné hodnoty 2,18 – 2,6 mmol/l),

odpad kalcia v 24-hodinovom zbieranom moči 10,99 mmol/deň (referenčné hodnoty 2,4 – 7,2 mmol/l). Na základe týchto výsledkov bola dovyšetrovaná aj hladina parathormónu 76,52 pg/l (referenčné hodnoty 14 – 72 pg/l). O 5 dní bol pacient vyšetrený rýchlou lekárskou službou pre paroxysmus supraventrikulárnej tachykardie. Na dodiagnostikovanie bol pacient obvodným lekárom odoslaný na špecializované pracovisko, na ktorom boli zistené nasledovné hodnoty: kalcium v sére 3,06 mmol/l, ionizované kalcium 1,4 mmol/l (norma do 1,3 mmol/l), fosfor v sére 0,78 mmol/l, intaktný parathormón 11,194 pg/l (norma do 7,632 pg/l). Výsledky vyšetrení sú uvedené v tabuľke 2.

Pri sonografii štítnej žľazy bolo pod ľavým lalokom zistené hypoechogénne ložisko 7 x 7 x 12,5 mm – suspektné prístítno teliesko. Štítna žľaza nezáväčšená, s echoštruktúrou zodpovedajúcou zmenám pri autoimunitnom postihnutí. Hodnoty TSH a T4 v norme. Denzitometria (ľavý proximálny femur a L chrbtica) v norme, predlaktie nebolo vyšetrené. Pre primárnu hyperparatyreózu so suspektným adenómom prístítno telieska bolo doplnené scintigrafické vyšetrenie prístítnych teliesok a magnetická rezonancia mozgu (na vylúčenie možného MEN I syndrómu). Magnetická rezonancia mozgu bola negatívna, na scintigrafii bolo zistené patologické ložisko na úrovni dolného pólu ľavého laloka štítnej žľazy – suspektný adenóm dolného prístítno telieska. Necelých 5 mesiacov od prvej návštevy u obvodného lekára – 30. 9. 2013, bola vykonaná extirpácia adenómu. Pooperačný priebeh bol primeraný, bez výraznejšej tetánie, substitučná liečba kalcium bola nutná len krátkodobu. Histologické vyšetrenie extirpovaného telieska ukázalo, že ide o nezhubný nádor prístítno žľazy. Kontrolná kalcémie 3 týždne po operácii bola 2,5 mmol/l. Na ďalšie kontroly kalcémie pacient prestal chodiť. Ďalšia kontrola sérovej hladiny kalcia bola preto vykonaná len v rámci periodickej preventívnej prehliadky rok po operácii, s hodnotou 2,4 mmol/l, TSH, ktorá bola v referenčnom rozpätí, urologické vyšetrenie bolo bez patologického nálezu.

Diskusia

Zvýšená kalcémia, hlavne opakovane zachytená, môže byť prejavom hyperparatyreózy, ale aj početných ďalších ochorení vrátane malignómov. U pacienta bola vyšetrená hladina kalcia po opakovaných renálnych kolikách, ktoré si vyžiadali aj ESWL a prechodné zavedenie stentu v močovode. Zvýšená hladina parathormónu vylúčila veľkú časť ochorení. Paraneoplastické syndrómy nie sú sprevádzané zvýšenou hladinou parathormónu, môžu byť sprevádzané symptomatológiou malígneho ochorenia. V rámci diferenciálnej diagnózy bolo treba uvažovať o primárnej hyperparatyreóze a familiárnej benígnej hypokalcicurickej hyperkalcémii. Ako bolo vyššie spomínané, u pacienta bol prítomný zvýšený odpad kalcia v moči, na základe čoho sme familiárnu benígnu hypokalcicurickú hyperkalcémiu vylúčili. Primárna hyperparatyreóza je často asymptomatická alebo oligosymptomatická (6). U pacienta prevládala symptomatológia recidivujúcich renálnych kolík. Žiadne iné klinické príznaky sa u neho nevyskytovali, čo súvisí pravdepodobne s krátkym trvaním ochorenia. Zvýšená hladina

kalcia aj parathormónu v krvi bola laboratórne opakovane zachytená. Zobrazovacími vyšetrovanými metodikami (sonografia, scintigrafia) bol diagnostikovaný nádor ľavého dolného prístitného telieska. Malígný charakter nádoru bol vylúčený na základe histologizácie. V rámci diagnostiky boli vylúčené syndrómy MEN (magnetická rezonancia mozgu i sonografia štítnej žľazy bez ložiskových zmien). Postihnutie kostí nebolo pri denzitometrickom vyšetrení zistené, čo pravdepodobne tiež súvisí s krátkym trvaním ochorenia. Pooperačné obdobie býva u pacientov po extirpácii adenómu prístitného telieska často komplikované hypokalcémiou s tetániou, a to pre náhly pokles hladiny parathormónu v krvi. Z tohto dôvodu je prechodne nutná substitúcia kalcia. U pacienta neboli zachytené významnejšie prejavy tetánie a perorálna substitúcia kalcia bola ukončená do 1 mesiaca po operácii.

Záver

V práci je opísaný prípad primárnej hyperparatyreózy spôsobenej adenómom prístitného telieska u 20-ročného pacienta.

Literatúra

1. Klener P, et al. *Vnitřní lékařství* 2. Praha: Karolinum; 2006: 932–935.
2. Češka R, et al. *Interní medicína* 2. 1. vyd. Stanislav Juhaňák – Triton; 2015.
3. Podoba J, Povinec P. Meniaca sa tvár primárnej primárnej hyperparatyreózy 1. časť. Etiopatogenéza. Klinický obraz, diagnostika. *Interná medicína*. 2013; 13(2): 62–63.
4. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Koln: Verlag arzt; 2014: 767–771.
5. Baňárová A, Killinger Z, Payer J. Hyperkalcémia – príčiny, diagnostika, diferenciálna diagnostika a liečba. *Interná medicína*. 2013; 13(2): 71–76.
6. Longo D, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011: 3099–3105.
7. Leo RJ, Sharma M, Chrostowski DA. A Case of Lithium-Induced Symptomatic Hypercalcemia. *The primary care companion to the journal of clinical psychiatry* [online]. 2010; 12(4). Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2983452/>>. Accessed March 03, 2016.
8. Podoba J, Brychta I. Meniaca sa tvár primárnej primárnej hyperparatyreózy 2. časť. Indikácie liečby a terapeutické postupy. *Interná medicína*. 2013; 13(4): 187–192.

MUDr. Peter Bobčák

Všeobecná ambulancia pre dospelých
– APB, s. r. o.
Jilemnického 22, 031 01 Liptovský Mikuláš
peterbobcak@hotmail.com
