

# Primární hyperparatyreóza u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková<sup>1</sup>; MUDr. Jana Brunová, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika nefrologie IKEM, Praha

<sup>2</sup> Klinika diabetologie IKEM, Praha

## SOUHRN

Primární hyperparatyreóza jako jedna z nejčastějších endokrinopatií se vyskytuje i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kde spíše očekáváme sekundární hyperparatyreózu. V pokročilejších stádiích CKD se však mohou vyskytovat i společně. Odlišení primární a sekundární hyperparatyreózy je důležité vzhledem k rozdílnému terapeutickému přístupu. Zatímco léčba primární hyperparatyreózy je většinou operační, u sekundární hyperparatyreózy postupujeme konzervativně.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** hyperkalcemie – chronické onemocnění ledvin – nefrolitiáza – paratyreoidektomie – primární hyperparatyreóza

Při záchytu zvýšené koncentrace parathormonu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) v první řadě uvažujeme o sekundární hyperparatyreóze. Tedy funkční poruše, která je adaptivní reakcí na metabolické dysbalance při CKD, jako jsou deficit kalcia, vitaminu D, retence fosfátů a s tím spojená zvýšená tvorba fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23). V diferenciální diagnostice ovšem musíme přemýšlet i o autonomní produkci parathormonu při adenomu příštítných tělísek, tedy o primární či terciární hyperparatyreóze. Rozlišení není vždy jednoduché vzhledem k modifikaci klinického obrazu právě onemocněním ledvin, ale je důležité pro volbu správného terapeutického přístupu.

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je jedním z nejčastějších endokrinních onemocnění. Její incidence je 34–120/100 000 pacientoroků u žen a 13–36/100 000 pacientoroků u mužů.<sup>1</sup> Prevalence PHPT činí přibližně 0,86 % v obecné populaci.<sup>2</sup> Nejčastěji jsou postiženy ženy ve věku mezi 50.–60. rokem. Incidence PHPT v posledních letech stoupá kvůli většímu záchytu asymptomatických forem při screeningových vyšetřeních. Příčinou PHPT je nejčastěji adenom příštítných tělísek (80 %), hyperplazie příštítných tělísek (15–20 %), vzácný je karcinom příštítných tělísek (< 1 %).<sup>3</sup> PHPT může být součástí syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN-1, MEN-2a, MEN-4), syndromu hyperparatyreózy a tumorů mandibuly (HPT-JT), familiární izolované hyperparatyreó-

zy (FIHPT), těžké novorozenecké primární hyperparatyreózy (NSHPT).<sup>4</sup> V diferenciální diagnostice lehčích forem PHPT je nutné vyloučit familiární hyperkalcemickou hypokalcii, genetické onemocnění způsobené mutací genu pro „calcium sensing receptor“ (CaSR), která snižuje jeho citlivost k  $\text{Ca}^{2+}$ . Při tomto onemocnění bývají obvykle přítomny mírně zvýšené hodnoty parathormonu a mírná či středně závažná hyperkalcemie, denní exkrece kalcia je velmi nízká (< 100 mg) a poměr clearance kalcia/clearance kreatininu < 0,01.<sup>5</sup>

Primární hyperparatyreóza je nejčastěji diagnostikována v rámci diferenciální diagnostiky náhodně zjištěné hyperkalcemie, v ambulanci nefrologa také v rámci screeningového vyšetření hodnoty parathormonu. Mírné formy hyperparatyreózy jsou často asymptomatické a projeví se pouze laboratorně (zvýšená hodnota parathormonu, hyperkalcemie a přibližně u 40 % pacientů hyperkalciurie, mohou být zvýšeny hodnoty markerů kostního obratu). Výjimečně nacházíme u PHPT normální hodnotu parathormonu, která je neadekvátní zjištěné hyperkalcemii, nebo tzv. normokalcemickou PHPT. Normokalcemická primární hyperparatyreóza je charakterizována jako trvalé zvýšení hodnoty parathormonu při normálních koncentracích korigovaného kalcia (potvrzeno alespoň dvěma vyšetřeními v odstupu tří až šesti měsíců), pokud byly vyloučeny sekundární příčiny hyperparatyreózy. Vzhledem k tomu, že se jedná o diagnózu *per exclusionem*, je

tedy tento subtyp PHPT u pacientů s CKD diagnosticky nejobtížnější. V první řadě musíme vyloučit významný deficit vitamínu D ( $25\text{OHD}_3 < 30 \text{ ng/ml}$ ), dále pak poruchy vstřebávání kalcia při různých malabsorpčních syndromech a efekt medikace ovlivňující vstřebávání, uvolňování a vylučování kalcia (kličková a thiazidová diuretika, lithium, bisfosfonáty, denosumab). V diferenciální diagnostice musíme rovněž pomýšlet na idiopatickou hyperkalciurii.<sup>6,7</sup> Nemocní s diagnostikovanou normokalcemickou hyperparatyreózou by měli být sledováni každý rok, protože často progredují do hyperkalcemie nebo se u nich vyskytnou komplikace jako nefrolitiáza a osteoporóza i při normální kalcemii.<sup>8</sup>

Symptomatická PHPT pak postihuje především ledviny a kosti – „stone and bone“. Mohou být rovněž přítomny symptomy doprovázející hyperkalcemii, jako jsou polyurie, polydipsie, zácpa, anorexie, zvracení, dehydratace, arytmie, psychická alterace.<sup>3</sup>

Plně vyjádřené postižení skeletu, které se již zachycuje poměrně vzácně, je označováno jako osteitis fibrosa cystica. Mezi radiografické známky tohoto onemocnění patří obraz demineralizace v oblasti kalvy (obraz soli a pepře), zúžení distální klavikuly, subperiostální resorpční cysty a hnědé tumory. Patognomickou známkou hyperparatyreózy je obraz neostrosti a rozvláknění kortikalis na radiální straně středního článku 2. a 3. prstu ruky. Při denzitometrickém vyšetření je patrné snížení kostní denzity v oblastech s vyšším podílem kortikální kosti, tedy v distální třetině radia.<sup>3,4</sup> Vertebální kostní denzita (BMD) u primární hyperparatyreózy nekoreluje s rizikem vzniku fraktur, jako užitečnější se ukazuje využití TBS (Trabecular Bone Score), které lépe hodnotí mikroarchitekturu kosti.<sup>7</sup>

Renální postižení zahrnuje hyperkalciurii, nefrolitiázu, vzácněji nefrokalcinózu či redukci renální funkce. Hyperkalcemie poškozuje epiteliální buňky tubulů, především Henleovy kličky, sběrných kanálků a distálního tubulu. Zároveň vede k downregulaci akvaporinových kanálů s následnou polyurií a poklesem koncentrační schopnosti. Hemodynamický efekt hyperkalcemie se projevuje jako snížení krevního průtoku ledvinou a pokles glomerulární filtrace. Parathormon zvyšuje tubulární reabsorpci kalcia a snižuje reabsorpci fosfátů a bikarbonátu, stimuluje alfa hydroxylázu v ledvinách pak zvyšuje tvorbu kalcitriolu. Nefrokalcinóza je charakterizována přítomností ložisek kalcia v renálních tubulech, které se zobrazují jako drobné kalcifikace v oblasti pyramid a meduly.<sup>9</sup>

Gastrointestinální příznaky mohou být funkční – např. anorexie, nauzea, zvracení a konstipace – nebo se mohou projevit vředovou chorobou v důsledku zvýšené sekrece kyseliny solné podmíněné hyperkalcemií nebo pankreatitidou, jež bývá komplikací kalcity v pankreatických vývodech.

K dalším projevům trvalé hyperkalcemie patří konjunktivální kalcifikace a oční keratopatie, svalová slabost, neuropsychiatrické příznaky, jako jsou apatie a deprese.

Těžká neléčená hyperkalcemie vede k srdečním arytmiím a kómatu.

### Specifika primární hyperparatyreózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Pokud u pacienta s CKD G1–G5 zjistíme hyperparatyreózu s hyperkalcemiemi a pacient neužívá medikaci, která by mohla být příčinou vysokých kalcemií (vysoké dávky vitamínu D, thiazidová diuretika, lithium), a má normální nebo zvýšené odpady vápníku do moči, jedná se s velkou pravděpodobností o primární hyperparatyreózu. Při normokalcemii je odlišení primární a sekundární hyperparatyreózy obtížnější. K diagnóze primární hyperparatyreózy se budeme přiklánět spíše u méně pokročilých stadií CKD, při normálních hodnotách vitamínu D, hyperkalciurii, normo- či hypofosfatemii, při symptomatické hyperparatyreóze a tehdy, pokud je zobrazovacími metodami již prokázáno zvětšené příštítné tělísko. V opačných případech jistě neuděláme chybu, pokud zahájíme léčbu kalcitriolem (ev. parikalcitolem u CKD G3–G5) a vyčkáme jejího efektu. U primární hyperparatyreózy normalizace hodnoty parathormonu nedosáhneme. Při interpretaci laboratorních výsledků nezapomínejme na vliv pH na kalcemii (acidemie vede k ionizované hyperkalcemii, alkalemie k ionizované hypokalcemii).

Obě onemocnění, primární i sekundární hyperparatyreóza, se mohou u pacientů s CKD, zejména nacházet-li se v pokročilejších stadiích, vyskytnout současně. U jedné naší pacientky, která měla známou diagnózu primární hyperparatyreózy zachycené již v časném stadiu své diabetické nefropatie a došlo u ní kvůli odmítnutí operačního řešení k rozvoji těžké symptomatické hyperparatyreózy s plně vyjádřenou osteitis fibrosa cystica, hyperkalcemiemi a hypofosfatemii, byl přítomen deficit vitamínu D (pro významné hyperkalcemie byla dlouhodobě bez suplementace). Tato pacientka souhlasila s operací až ve stadiu CKD G5, kdy byla provedena totální paratyreoidektomie objemného adenomu jednoho příštítného tělíska a tří zvětšených tělísek s nálezem difúzní hyperplazie, tedy kombinace primární a sekundární hyperparatyreózy. Při operačním řešení hyperparatyreózy u pacientů s pokročilejšími stadii CKD doporučujeme volit chirurgické pracoviště se zkušenými operátory, kteří při výkonu neodstraní pouze cíleně adenom, ale provedou i peroperační revizi zbývajících příštítných tělísek a o jejich eventuálním odstranění se rozhodnou dle peroperačního nálezu. Lze tak do jisté míry předejít budoucím reoperacím.

U pacientů léčených dialýzou je ve hře již tolik faktorů, které ovlivňují laboratorní nálezy, že odlišení jednotlivých forem hyperparatyreózy je často nemožné a diferenciální diagnóza primární a terciární hyperparatyreózy je spíše předmětem k akademické diskusi, než že by měla klinický význam pro pacienta. U dialyzovaných pacientů je paratyreoidektomie indikována při selhání konzervativní léčby. Naši pracovní diagnózu definitivně potvrdí většinou až výsledek histologie.

## Vyšetření

Při podezření na primární hyperparatyreózu provádíme:<sup>10</sup>

- laboratorní vyšetření – stanovení hodnoty parathormonu (metody II. nebo III. generace), kalcemie (ionizované nebo korigované kalcium), fosfatemie, alkalická fosfatáza, kalcie/24 h a stanovení poměru clearance kalcia/clearance kreatininu. Vyšetření by mělo být provedeno po přerušení hyperkalcemizující medikace (thiazidy, lithium);
- zobrazovací vyšetření – ultrasonografie a <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT/CT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie/výpočetní tomografie), při diagnostických rozpacích výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MR), pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT) s cholinem;
- pro posouzení klinických projevů PHPT – DEXA (L páteř, femur, distální třetina předloktí) + VFA (vertebral fracture assessment) nebo RTG hrudní páteře k vyloučení fraktury, eventuálně RTG rukou;
- ultrazvukové vyšetření ledvin pro zhodnocení přítomnosti nefrolitiázy či nefrokalcinózy, „stone risk profile“ (biochemické vyšetření moči – pH, denní odpady kalcia, oxalátů, kyseliny močové, kreatininu, citrátů, cystinu, fosfátů, magnesia, sodíku).

## Terapie

Léčebnou metodou volby je chirurgické odstranění adenomu příštítných tělísek – paratyreoidektomie.

Indikací paratyreoidektomie je:<sup>4,10</sup>

- primární hyperparatyreóza u pacientů mladších 50 let;
- hyperkalcemie – korigovaná sérová koncentrace kalcia převyšuje normu o více než 0,25 mmol/l;

- symptomatická primární hyperparatyreóza – kostní komplikace (snížené BMD T skóre  $\leq 2,5$  nebo vertebrální fraktura), renální komplikace (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR]  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kalcieurie  $> 10$  mmol/den, nefrolitiáza nebo nefrokalcinóza).

Jestliže pacient nesplňuje indikační kritéria pro paratyreoidektomii, je doporučována reevaluace daných kritérií jednou ročně. U pacientů, u kterých by bylo indikováno provedení paratyreoidektomie, ale jejich zdravotní stav neumožňuje operační zákrok provést, je léčebnou alternativou podávání kalcimimetik.

## Závěr

Primární hyperparatyreóza se vyskytuje ve třech různých fenotypech: 1. plně vyjádřená PHPT s hyperkalcemiemi a komplikacemi, 2. normokalcemická PHPT, 3. asymptomatická PHPT, tedy hyperparatyreóza s hyperkalcemiemi bez orgánových komplikací. Zatímco první podtyp nečiní ani u pacientů s CKD větší diagnostické obtíže, odlišení normokalcemické PHPT od sekundární hyperparatyreózy je obtížnější. Většinou vyžaduje podrobnější a komplexnější vyšetření a dlouhodobější sledování případného efektu konzervativní léčby. Asymptomatická PHPT je u pacientů s pokročilejší CKD tak trochu „tricky“ kategorií, protože za jeden z orgánových projevů je považován i pokles eGFR pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Do jaké míry přispívá mírná PHPT k progresi CKD, a naopak CKD k progresi PHPT, není zatím zcela objasněno. A je otázkou, zda u starších polymorbidních pacientů, kdy je PHPT jen mírná, indikovat operační výkon pouze na základě indikačního kritéria snížené eGFR.

## LITERATURA

1. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1122–1129.
2. Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery* 2013;154:1232–1238.
3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018;391:168–178.
4. Kršek M, Čáp J, Šumník Z, et al. Doporučený postup České endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparatyreózy a hypoparatyreózy. *Vnitř Lék* 2021;67(Suppl. A).
5. Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:19.
6. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? *JBM Plus* 2020;4:e10391.
7. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, et al. Trabecular bone score (TBS) – a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1963–1970.
8. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:413–421.
9. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):N87–N94.
10. Bilezikian JP, Brandi. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3561–3569.