

Nečekaná příčina chronického onemocnění ledvin a její závažné non-renální důsledky

MUDr. Daniela Chobolová¹, prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.^{1,2}

¹ Nefrologická klinika FN Hradec Králové

² LF UK v Hradci Králové

KLÍČOVÁ SLOVA: hyperkalcemie – poškození ledvin při hyperkalcemii – primární hyperparatyreóza

Kazuistika

V červnu 2022 se do nefrologické ambulance dostavila 56letá žena odeslaná praktickým lékařem pro otoky dolních končetin, elevaci sérové koncentrace kreatininu (144 $\mu\text{mol/l}$) a s podezřením na diabetickou nefropatii dle donesené dokumentace.

Z anamnestických dat zmíníme diabetes mellitus 2. typu na perorálních antidiabetikách od roku 2011, arteriální hypertenzi, vysoký BMI (36 kg/m^2), známý těžký edém lymfatického původu obou dolních i horních končetin trvající přibližně tři roky, normochromní normocytární anémii a plicní embolii se systémovou trombolýzou před více lety v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce.

Ze vstupních laboratorních nálezů uvádíme S-krea 165 $\mu\text{mol/l}$, S-urea 10,1 mmol/l , S-Ca 3,28 mmol/l , S-P 0,84 mmol/l , alkalickou fosfatázu (ALP) 2,78 $\mu\text{kat/l}$, gamma-glutamyltransferázu (GGT) 0,22 $\mu\text{kat/l}$, negativní močový sediment, u-pro/u-krea 24,1 g/mol .

Na očním pozadí nebyly patrné známky diabetické retinopatie, nebyly prokázány žádné orgánové komplikace diabetes mellitus, proteinurie byla jen stopová, edémy končetin byly jednoznačně charakteru lipolymfedému. Diabetickou nefropatii jsme na podkladě vstupních vyšetření s jistotou potvrdit nemohli.

Pro nahlášenou hyperkalcemii bylo vyšetření z téhož vzorku rozšířeno: parathormon (PTH) 29,2 pmol/l (test 3. generace – PTH(1-84)), 25-hydroxyvitamin D (25D) 30,5 nmol/l , 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25D) 70,1 pmol/l . Ultrazvuk ledvin zobrazil kalcifikaci v dolním pólu pravé ledviny a drobnou kalcifikaci papily levé ledviny. Jako pracovní příčina chronicky omezené funkce ledvin (dlouhodobě funkční stadium CKD G2) byla stanovena chronická

neinfekční tubulointersticiální nefritida, resp. poškození ledvin při hyperkalcemii při primární hyperparatyreóze (PHPT), diagnóza PHPT byla nepochybná.

Okamžitě byl naplánován vyšetřovací program zaměřený na detekci a co nejpřesnější anatomickou lokalizaci příštítného tělíska (PT) či příštítných tělísek pro chirurgické řešení. Ultrazvukem nebyla v obvyklých lokalizacích příštítná tělíska nalezena. Scintigrafie PT zachytila ložisko patologické akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ velikosti 13 $\text{mm} \times 11 \text{ mm}$ v předním mediastinu na perikardu vpravo od odstupů aorty, které bylo vyhodnoceno jako ektopicky uložené zvětšené PT. Vyšetření hrudníku výpočetní tomografií (CT) tento náález potvrdilo. Vzhledem k lokalizaci ektopického tělíska bylo operační řešení v gesci pracoviště hrudní chirurgie.

Od počátku jsme podávali kalcimimetikum (cinacalcet), zprvu $2 \times 15 \text{ mg per os}$. Pro přetrvávající hyperkalcemii a již klinické symptomy (vertigo, cefalea) byla dávka navýšena na $2 \times 30 \text{ mg per os}$ spolu s rehydratační terapií, anxieta zmírnila kombinace anxiolytik a escitalopramu.

Exstirpace ektopického příštítného tělíska byla provedena videoasistovanou torakoskopií deset týdnů po vstupním nefrologickém vyšetření. Den před výkonem byl podán cholekalciferol v dávce 30 000 IU jednorázově a léčba kalcimimetikem byla ukončena. Torakoskopickým přístupem bylo příštítné tělísko kompletně odstraněno. Operační výkon byl komplikován rupturou *pars membranacea* distální trachey, kterou se podařilo konzervativně zahojit.

První pooperační den klesla sérová koncentrace PTH na 1,0 pmol/l . Koncentrace vápníku ihned po operaci klesla na 2,9 mmol/l , následující den byla 2,4 mmol/l a svého minima (1,89 mmol/l) dosáhla čtvrtý pooperační den. Při dimisi (15. pooperační den) byla kalcemie 2,18 mmol/l a koncen-

trance PTH 3,2 pmol/l. S patrným trendem obnovy euparatyreózy byla pacientka v dobrém stavu propuštěna domů.

Z plánované časně kontroly v nefrologické ambulanci se omluvila. Dostavila se až na opakované vyzvání v březnu 2023, kdy uvedla, že v únoru 2023 upadla a zlomila si pažní kost, tříštivá fraktura byla řešena osteosyntézou s hřebem a hojila se pomalu, žádný vitamin D ani kalciové přípravky pacientka neužívala. Navíc CT vyšetření ukázalo kompresivní frakturu čtvrtého bederního obratle. Funkce

ledvin byla stabilní a močový nález byl negativní. Klinicky byl patrný významný ústup lymfedému dolních končetin, což pacientka vnímala velmi pozitivně.

Při kontrole kostního metabolismu byl zjištěn těžký deficit vitaminu D (25-D 29,5 nmol/l), elevace hodnot ALP (3,99 μ kat/l), normokalcemie (2,46 mmol/l) a opětovná elevace hodnot PTH (10,9 pmol/l). Doporučili jsme pacientce užívat vitamin D a časnou další kontrolu, ze které se však pacientka opět omluvila.

KOMENTÁŘ

Základní diagnózou pacientky, bohužel dlouho nepoznanou, byla primární hyperparatyreóza (PHPT). V době (pozdní) diagnózy byla již spojena s extrémní těžkou hyperkalcemií a s orgánovými komplikacemi, z nichž některé nebyly plně upraveny ani po úspěšném odstranění dominantního příštítného tělíska. Svůj podíl na tom mělo nejen podcenění možných iniciačních signálů, ale také problematická spolupráce pacientky.

Primární hyperparatyreóza (PHPT) je relativně častá.^{1,2} Prevalence ve Spojených státech amerických je u žen udávána 233 na 100 tisíc žen, u mužů 85 na 100 000 mužů.² Adenom je příčinou v 85 % případů, hyperplazie tělíska či tělísek je vzácnější. Většina pacientů (80 %) je asymptomatických, avšak pozor – orgánové poškození (kosti, ledviny) může nastat i při asymptomatické formě. Výskyt nefrolitiázy u asymptomatické formy PHPT je udáván až ve 22 % případů. Symptomatická forma PHPT je spojena s hyperkalcemií, která je příčinou symptomatického orgánového poškození – „stones, bones, moans and groans“, jak uvádí anglosaská literatura.² Všechny tyto příznaky byly u naší pacientky přítomny.

Konkrement („stones“) v ledvině byl prokázán ultrazvukovým vyšetřením již rok před nefrologickým vyšetřením, po příčině však nebylo pátráno. Mimochodem, ke vzniku litiázy nestačí samotná hyperkalciurie, je nutný i jiný rizikový faktor (např. hyperurikosurie, hyperurikemie, hyperoxalurie či hypocitraturie a abnormality pH tekutiny v renálních tubulech). Při hyperkalciurii a nízkém pH mohou vznikat krystaly kalcium oxalátu, zatímco kalcium fosfát precipituje při vyšším pH moči. Podmínkou pro vznik intraparenchymové nefrokalcinózy je krystalizace již v tubulech ledvin.

Kostní postižení („bones“) je pro PHPT charakteristické. Mimo uvedenou frakturu pažní kosti a kompresivní frakturu bederního obratle byl u naší pacientky nápadný nález četnějších lytických ložisek v tělech hrudních obratlů při CT vyšetření, které radiolog označil jako možné metastázy či atypické hemangiomy, magnetická rezonance je popisovala jako hemangiomy. Nemůžeme však zcela vyloučit možnost tzv. hnědých tumorů,³ nález bude podroben druhému čtení.

Pro zdravou kostní tkáň jsou nutné hodnoty 25D nejméně 75 pmol/l, jinak se i u osob s normální funkcí ledvin rozvine sekundární hyperparatyreóza z deficitu vitaminu D, tuto komplikaci zvažujeme u pacientky nyní.⁴ Naopak při primární hyperparatyreóze může těžký deficit vitaminu D v některých

situacích snížit původní hyperkalcemii, tj. pak je diagnóza o to obtížnější. V popisovaném případě však ani velký vstupní deficit vitaminu D nevedl k poklesu hyperkalcemie, tj. hyperparatyreóza byla velmi aktivní.

S hyperkalcemií jsou spojeny i únava, úzkost a deprese („moans“). Pacientka si stěžovala na „nekontrolovaný pláč“, nevykonnost, únavu a na „pocit, že selhává“. Po chirurgickém vyřešení hyperkalcemie psychické obtíže vymizely a při poslední kontrole byla pacientka „jako vyměněná“, i když svou spolupráci s námi poté opět přerušila. Ústup lymfedému hypoteticky přisuzujeme úpravě hyperkalcemie (viz časovou shodu s manifestací tohoto postižení s hyperkalcemií), ale žádný doklad pro to nemáme.

V komentáři ještě cíleně zmíníme několik pozoruhodností spojených s touto kazuistikou.

- Pacientka měla sice diagnostikovanou litiázu, ale vápník v séru nikdy nebyl stanoven, resp. byl stanoven až pozdě. Přitom se jedná o jednoduché a základní vyšetření. Hyperkalcemie při vstupním nefrologickém vyšetření sice není častá, ale nesmí být přehlédnuta ani podceněna, protože může být spojena s poškozením ledvin.
- Závažným až invalidizujícím nálezem, nepochybně zhoršujícím kvalitu života a podílejícím se na psychické dekompenzaci, byl až extrémní lymfedém obou nejen dolních, ale i horních končetin (pro pacientku bylo velmi bolestivé i samotné měření krevního tlaku). Vzhledem k tomu, že trval tři roky a prakticky vymizel po paratyreoidektomii, zvažujeme, že mohl být projevem poškození lymfatických cév v souvislosti s hyperkalcemií, která byla po paratyreoidektomii trvale upravena. V literatuře jsme žádné podobné sdělení nenašli. Protože pacientka byla sledována ve specializovaném centru a její lymfedém řešen symptomaticky, zřejmě obdobná souvislost není známa.
- Ultrazvukové vyšetření představuje „zlatý standard“ pro detekci příštítných tělísek. Pokud však jsou laboratorní a klinické nálezy přesvědčivé, nemůžeme se s případným negativním ultrazvukovým nálezem spokojit. Až doprovodné zobrazovací metody ukázaly, že pacientka měla tělísko lokalizované v mezihrudí v těsném sousedství aorty, operaci bylo nutné provést specifickým postupem, jenž vyžadoval nejen specializované pracoviště, ale i specializovaný tým.
- Odstranění autonomního příštítného tělíska je obvykle kurativní, ale je třeba vědět, že in situ zůstávají další tělíska,

která mohou reagovat na případné nefyziologické podněty svou hyperfunkcí. V našem případě nastala opětová elevace PTH. Její příčinou již není primární, ale sekundární hyperparatyreóza, velmi pravděpodobně v důsledku těžkého deficitu vitamínu D (viz laboratoř 3/2023, hladina 25D). Souvislost s těžkým deficitem vitamínu D a stimulací příštítných tělísek je dobře dokumentována.⁴

- Deficit vitamínu D, který zřejmě vedl nejen k opětové elevaci PTH, ale přinejmenším se částečně podílel i na pravděpodobném zhoršení mechanických vlastností skeletu, byl dlouhodobý. Vstupně totiž nebyla suplementace možná pro hyperkalcemii; pooperačně již ambulantní kontrola s vřazením této léčby neproběhla. Daná situace ukazuje, jak důležité jsou kontroly pacientů i po úspěšné paratyreoidektomii.

- Vysoká hodnota ALP při normální hodnotě GGT má vždy upozornit nejen na možný deficit vitamínu D, kde by osteomalacie byla spojena s hypokalcemií, ale i na vysoce vystupňovaný kostní obrat, tj. na aktivní osteoresorpci, která je provázena vysokou aktivitou osteoblastů (novotvorba osteoidu). Právě hyperparatyreóza je situací, kdy elevace ALP může upozornit na její závažnost.⁵

Uvedená kazuistika a zkušenosti našeho pracoviště ukazují, že primární hyperparatyreóza spojená s hyperkalcemií (či hyperkalcemie jako projev primární hyperparatyreózy) jako příčina poškození ledvin není úplně vzácnou diagnózou a nefrolog se s ní může setkat ve své běžné praxi. Je pak důležité, aby na tuto možnost pomyšlel a také aby uměl odlišit primární hyperparatyreózu od sekundární.

LITERATURA

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 2022;37:2293–2314.
2. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:115–125.
3. Parikh P, Shetty S, Rodrigues G, et al. Brown tumour mimicking skeletal metastasis. *BMJ Case Rep* 2021;14:e243478.
4. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88:720–755.
5. Sardiwal S, Magnusson P, Goldsmith DJ, Lamb EJ. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone disorder. *Am J Kidney Dis* 2013;62:810–822.