

Nem-klasszikus primér hiperparatireózisok a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika 2005-2010 közötti beteganyagában

Kun Imre Zoltán^{1,2}, Szántó Zsuzsanna², Fazakas Gabriella², Balázs József¹

¹Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika, ²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Hiperparatiroidizmusul primar non-clasic în cazuistica Clinicii de Endocrinologie Târgu Mureş între anii 2005-2010.

Hiperparatiroidizmul primar (pHPT) este una dintre cele mai frecvente boli endocrine, totuși nu rareori diagnosticul se stabilește relativ tardiv. Diferențierea de celelalte forme etiopatogenice este uneori dificilă, creând astfel dificultăți în alegerea conduitei terapeutice adecvate. Ne-am propus studiul particularităților clinice și paraclinice, precum și al aspectelor practice de diagnostic diferențial și tratament în pHPT. Rezultatele celor 18 cazuri de pHPT, incluse în studiu, au fost comparate cu datele celor 25 HPT secundare, respectiv 10 HPT terțiare. Majoritatea pHPT-ilor (83,3%) erau deja în stadiul clinic manifest la diagnosticare, fiind atinse multiple sisteme și aparate (sistemul nervos și osteoarticular la 86%, aparatul cardiovascular la 73%, digestiv și genito-urinar la 40%). Restul de 16,6% din bolnavi erau asimptomatici, depistarea acestora fiind accidentală. Nivelul crescut de parathormon intact s-a asociat cu modificările clasice de laborator (hipercalcemie și hipofosfatemie) doar la 50%, restul pacienților prezentând calcemie și fosfatemie normale, ori, mai rar, hipercalcemie cu normofosfatemie sau normocalcemie cu hipofosfatemie. Investigațiile imagistice (scintigrafia paratiroidiană sestaMIBI, CT/MRI cervical și mediastinal) au identificat preoperator leziunea paratiroidiană la 66% din cazuri. Leziunea paratiroidiană (adenom solitar la 33,3%, multiple adenoame și adenom ectopic la 16,7%, hiperplazie la 5,5%) a fost localizată în 72,2% din pHPT, nefiind identificată încă în 27,8%. Tratamentul definitiv constituie cel ablativ, la unii pacienți dezvoltându-se postoperator stări hipocalcemice severe.

Cuvinte cheie: hiperparatiroidism primar manifest și asimptomatic, hiperparatiroidism primar normocalcemic

Non-classical primary hyperparathyroidism at the Endocrinology Clinic of Târgu-Mureş between 2005 and 2010

Primary hyperparathyroidism (pHPT) is one of the most common endocrine diseases. However, it is often diagnosed relatively late. The differentiation from other etiopathogenetic forms is sometimes difficult, thus creating some doubtfulness in choosing the adequate therapy. We proposed to study the clinical and laboratory/imagistic particularities, as well as the practical aspects of differential diagnosis and treatment in pHPT. The results of 18 pHPTs included in the study were compared to the data of 25 secondary and 10 tertiary HPTs. Most pHPTs (83.3%) were overt forms at diagnosis, usually more organs and systems being affected (nervous and osseous systems each in 86%, cardiovascular 73%, digestive and urinary apparatus each in 40%). The remained 16.6% were asymptomatic forms, these being detected accidentally. High parathyroid hormone level was associated with the classical laboratory modifications (hypercalcemia and hypophosphatemia) only in 50%, the other half having normocalcemia with normophosphatemia, or – rarely – hypercalcemia with normophosphatemia or normocalcemia with hypophosphatemia. Imagistic investigations (sestaMIBI scintigraphy of parathyroid glands, cervical and mediastinal CT/MRI) have identified before surgery the parathyroid lesion in 66% of patients. Parathyroid lesion(s) could be localized in 72.2% of pHPT (solitary adenoma in 33.3%, multiple adenomas and ectopic adenomas each in 16.7%, and hyperplasia in 5.5% of the patients), while the lesion is not yet identified in the rest (27.8%). The final treatment is surgery, being sometimes followed by severe hypocalcemia.

Keywords: overt and asymptomatic primary hyperparathyroidism, normocalcemic primary hyperparathyroidism

Orvostudományi Értesítő, 2011, 84 (2): 64-70

www.orvtudert.ro

A primér hiperparatireózist (pHPT) igen ritka kórképnek tartották az '50-es években, de az utóbbi évtizedek során fokozatosan növekedett a diagnosztizált betegek száma és jelenleg a harmadik leggyakoribb endokrin betegségnek számít [6, 5, 7]. A klasszikus primér hiperparatireózisra jellemző a különböző szervrendszerek és készülékek (ideg-, csont-, szívér-emésztőrendszer és a kiválasztókészülék) tünetei. A '70-es évektől, a kalciumszint rutinszerű meghatározása kapcsán, jelentősen megváltozott a betegség felismerése, klinikai megjelenése és súlyossága [4, 7], majd

a parathormon(PTH)-szint mérése elvezetett a *modern pHPT* fogalmához. Ez utóbbi magában foglalja a *tünetmentes* és az *enyhe formákat* is [4], valamint az újabban definiált *normokalcémiás pHPT*-t. E speciális pHPT formák felderítését az intakt PTH- (iPTH), serum kalcium-(se-Ca-) és foszfor(se-P)-szint egyidejű meghatározása teszi lehetővé.

Az intakt PTH-meghatározás mellett a *technetium (Tc) szubtrakciós szcintigráfia*, a *nyaki és mediastinum CT/MRI-vizsgálatok* fontosak a kórisméhez [6], habár a képalkotó eljárások csupán az esetek 30-50%-ában lokalizálják a mellékpajzsmirigy-lézió(ka)t a műtéti feltárás előtt [7]. Következésképp, nehézségek adódhatnak a HPT etiopatogenetikai formáinak felismerésében és elkülönítésében, főleg ha nem-klasszikus pHPT-sal állunk szemben. Egyre nagyobb jelentőséggel bír a szekundér és a terciér hiperparatireózis (sHPT és tHPT) is, az átlagéletkor meghosszabodása kapcsán kialakult D-vitaminhiányos

Dr. Kun Imre Zoltán
540095 Marosvásárhely - Târgu Mureş
str. N. Grigorescu 29/8
e-mail: kunimre@gmail.com

Dr. Szántó Zsuzsanna
540064 Marosvásárhely - Târgu Mureş
str. Kogălniceanu 15
e-mail:szantozsuzsanna@freemail.hu

és hipokalcémiás állapotok, illetve az idült veseelégtelen betegek életkilátásainak javulása miatt.

Az enyhe, aszimptomatikus pHPT-ra is figyelniünk kell, mivel már e kezdeti fázisban is fokozott törési kockázattal számolhatunk [4, 7]. Ugyanakkor a tünetmentes betegek 10%-ánál vesekő és 1/3-ánál enyhe veseműködési zavar jelentkezik.

Az utóbbi években klinikánkon hozzáférhető az iPTH-szint és a sestaMIBI mellékpajzsmirigy szcintigráfia, lehetővé téve a pHPT aktuális jellegzetességeinek tanulmányozását, hangsúlyt fektetve a nem-klasszikus (tünetmentes, normokalcémiás) formákra.

Célkitűzés

Célunk vizsgálni a pHPT jellegzetességeit a klinikai kép, a szervrendszeri érintettség és a laboratóriumi eredmények tükrében, különös tekintettel az aszimptomatikus és a normokalcémiás formákra. Ugyanakkor felmértük a képkalkotó eljárások hatékonyságát a mellékpajzsmirigylézió(k) lokalizálásában, a pozitív és az elkülönítő kórisme korlátait, valamint a kezelési lehetőségeket és evolúciót.

Anyag és módszer

2005-2010 közt 53 HPT-os páciens kórisméztünk és követtünk a Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinikán. A beteganyag 18 primér, 25 szekundér és 10 terciér formát foglalt magában.

Részletesen elemeztük a *klinikai képet*, figyelve az esetleges nem specifikus tünetekre és klinikai jelekre is, majd ezek alapján *tünetekkel járó* és *tünetmentes* alcsoportokra osztottuk a 18 pHPT-t.

A teljes beteganyagban meghatároztuk az *intakt parathormon-szintet* (a teljes PTH1-85 molekulát), két antitestet felhasználó IRMA módszerrel (normálérték – NÉ: 15-65 pg/mL). Párhuzamosan mértük a szérum és vizelet *kalcium-*, illetve *foszfátszintjét*, esetenként a magnézium- és 25-OH-D₃-vitamin (NÉ > 30 ng/mL) plazmaszintjét. Vizsgáltuk a szimptomatikus/aszimptomatikus pHPT-ok laboreredményei közötti esetleges eltéréseket. Ugyanakkor elemeztük a nem szokványos kóris laboreredmények esetén, elsősorban a normokalcémiás pHPT-ok felderítésének körülményeit, százalékos gyakoriságát, klinikai és paraklinikai jellegzetességeit.

Vizsgáltuk a *modern képkalkotó eljárások* (ultrahang-vizsgálat, ^{99m}Tc sestaMIBI szcintigráfia, nyaki és mediastinum CT/MRI) hatékonyságát a mellékpajzsmirigy-eltérések *preoperatív felderítésében*, meghatá-

rozva a hyperplasia(k)/adenoma(k) kimutatási arányát az anatómiai lokalizáció függvényében. A *csont-Rtg. felvétel* és a *DXA-osteodensitometria* (dual-energy X-Ray absorptiometry) segítségével mértük fel a *csontrendszer érintettségét*.

Összehasonlítottuk az egyes *etiopatogenetikai* (primér, szekundér és terciér) HPT-ok laboratóriumi és imagisztikai paramétereit, vizsgálva a pozitív és elkülönítő kórismében felmerülő *diagnosztikai korlátokat*. Tanulmányoztuk az alkalmazott *kezelési lehetőségeket* és az *evolúciót*.

Az adatok statisztikai feldolgozása Student-, Fisher- és/vagy Chi²-teszttel történt. Az adatok közötti különbséget szignifikánsnak értékeltük, ha a P-érték < 0,05.

Eredmények

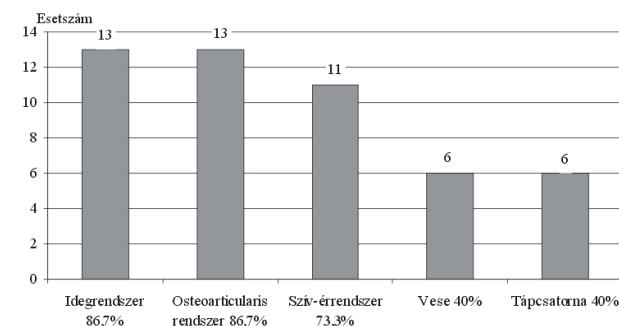
A 18 pHPT 83,3%-a (15 eset) klinikailag manifeszt volt a kórisme idején, zömében (80%-nál) több, és jóval ritkábban (20%-nál) egy szervrendszeri érintettséggel (1. ábra).

A manifeszt pHPT leggyakrabban idegrendszeri és osteoarticularis tünetekkel (mindegyik 86,7%-ban) járt, de gyakran észleltünk szív-érrendszeri (73,3%), illetve húgyivari és emésztőrendszeri tüneteket (40-40%) is.

Neuropszichés zavar 13 páciensnél (86,7%) jelentkezett aszténia, adinámia, memóriazavar, fejfájás, alvászavar, irritabilitás, csökkent idegizom-ingerlékenység, illetve szorongással társult depresszió formájában.

Csont-izületi érintettség ugyancsak 13 betegnél (86,7%) fordult elő, amely minden esetben osteoarticularis fájdalmakban nyilvánult meg, amihez extraverterbrális (boka, radius, ulna, femur) oszteoporotikus törés társult 6 nőbetegnél (40%-ban, átlag-életkor 52,7 év) és Recklinghausen-kór (fibrocystás osteitis) két betegnél.

Szív-érrendszeri tünet 11 esetben (az összes pHPT 61%-ában és a manifeszt formák 73,3%-ában) lépett fel, elsősorban magas vérnyomás (86,7%), jóval ritkábban



1. ábra. A különböző szervrendszerek érintettsége primér hiperparatireózisos betegeknél

ritmuszavar (20%) és cardialis hiperkinetikus szindróma (6,6%).

Húgyivarszervi érintettséget 6 betegünkönél (az összes pHPT 33%-ában és a manifeszt pHPT-ok 40%-ában) észleltünk: vesekőbetegség (33,3%), polyuro-polydipsiás szindróma (13,3%) és nephrocalcinosis (6,6%) formájában.

Tápcsatornai tünetek, külön-külön vagy társultan, ugyancsak 6 betegnél jelentkeztek: epulis (myeloplaxos daganat a mandibulában) – mint ritkán észlelt patognomónikus jel – két páciensnél, gyomorfájdalom és pepticus fekély (egyenként 13,3%-ban), obstipáció, gastrooesophagealis reflux- és epekőbetegség egy-egy esetben (egyenként 6,6%-ban).

A pHPT-ok 16,6%-a (3 eset) tünetmentesnek bizonyult, ezekre a rutin se-Ca-koncentráció emelkedett értéke hívta fel a figyelmet, majd a magas iPTH-szint bizonyította a kórismét.

Követtük a pHPT jellemző laboratóriumi paramétereit (iPTH, se-Ca, se-P) a tünetmentes és a manifeszt pHPT csoportban, majd összehasonlítottuk ezeket egymással. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport ezen adatai között (1. táblázat).

A 15 manifeszt pHPT-ból csupán nyolcnál volt magas a se-Ca-szint, míg a fennmaradó hétnél, vagyis az esetek majdnem felénél (46,7%) normokalcémiát észleltünk. A diagnosztizált aszimptomás betegek (3) mindenikénél magas se-Ca-koncentrációt mértünk, érthető módon, hiszen ez vetette fel a hiperparatireózis gyanúját. Ez magyarázhatja az 1. táblázatban ellentmondásosnak tűnő magasabb átlagkalcémiát a tünetmentes pHPT csoportban a manifeszt pHPT-éhez képest (a különbség nem szignifikáns, $P: 0,5$).

A hét normokalcémiás pHPT jelenlétére a klinikum utalt, majd az emelkedett iPTH-szint igazolta azt. A kór-

kép több szervrendszeri tünetben nyilvánult meg: mindenik páciensnél volt csont- és ízületi elváltozás (törés, csontfájdalmak, Recklinghausen-kór), 4-4-ben ideg-, illetve szív-érrendszeri érintettség, háromnál renális és kettőnél tápcsatornai tünetek.

Összességében a pHPT 38,9%-ában normális kalciumszintet mértünk.

Az iPTH értéke általában 200-500 pg/mL között volt, 1-1 esetben találtunk csupán enyhén, vagy kifejezetten emelkedett szintet (100, illetve 1,122 pg/mL).

A hiperkalcémiás pHPT-ban az átlag parathormonszint jelentősen, de nem szignifikánsan volt magasabb, mint a normokalcémiás csoportban (412 pg/mL vs. 232 pg/mL, P -érték: 0,22 – 2. táblázat), mivel a hiperkalcémiás csoportban nagy volt a szórás (± 1 SD), egy esetben mért nagyon magas iPTH-szint miatt.

A pHPT-os betegek 61%-ánál (11 esetben) mértünk alacsony vagy a normáltartomány alsó határán levő se-P-szintet: 33,3%-ban találtunk hipofoszfatémiát (0,54-0,79 mmol/L között; átlag: $0,73 \pm 0,1$ mmol/L) és 27,7%-ban volt a P-szint a normális alsó határán (0,82-0,88 mmol/L között, átlag: $0,84 \pm 0,03$ mmol/L). A többi hét esetben (39%) a se-P-szint normális volt (0,89-1,12 mmol/L között, átlag: $0,98 \pm 0,09$ mmol/L), tehát nem észleltük a klasszikus pHPT-ra jellemző alacsony szérum-P koncentrációt. A manifeszt pHPT-csoportban (15 beteg) a se-P-szint 10 esetben (2/3) alacsony és a többi ötben (1/3) normális volt. A tünetmentes 3 betegből egynek (1/3) alacsony és kettőnek (2/3) normális foszforszintje volt.

A pHPT-ok felében (50%, 9 esetben) hiányzott a klasszikus laboratóriumi kép, azaz hiperkalcémia hipofoszfatémiával társulva. Elsősorban normokalcémia és normofoszfatémia (27,8%, 5 eset) társult, ritkábban normokalcémia hipofoszfatémiával (11,1%), ill. hiperkalcémia normofoszfatémiával (11,1%).

1. táblázat. Specifikus laboratóriumi eredmények (iPTH, se-Ca, se-P) manifeszt és tünetmentes pHPT-ban

Paraméter	Normálérték	Manifeszt pHPT	Tünetmentes pHPT	P-érték
iPTH	15-65 pg/mL	$323,47 \pm 281,70$	$303,23 \pm 240,68$	0,45
se-Ca	2,2-2,55 mmol/L	$2,51 \pm 0,26$	$2,88 \pm 0,18$	0,5
se-P	0,87-1,45 mmol/L	$0,90 \pm 0,30$	$0,72 \pm 0,05$	0,15

2. táblázat. Specifikus laboratóriumi vizsgálatok (iPTH, se-Ca, se-P) hiper- és normokalcémiás pHPT-ban

Paraméterek	Hiperkalcémiás pHPT	Normokalcémiás pHPT	P-érték
Esetszám/százalék	11 eset, 61,1%	7 eset, 38,9%	
se-Ca (mmol/L)	$2,77 \pm 0,17$	$2,28 \pm 0,15$	0,002
iPTH (pg/mL)	$412,4 \pm 301,60$	$232,82 \pm 187,46$	0,22
se-P (mmol/L)	$0,74 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,08$	0,18
Normális se-P-szint	2 eset	5 eset	

3. táblázat. Laboratóriumi eredmények a hiperparatireózis három formájában

Paraméter	Hiperparatireózis formája			P-érték		
	Primér (18 eset)	Szekundér (25 eset)	Terciér (10 eset)	I. vs. II.	I. vs. III.	II. vs. III.
iPTH (15-65 pg/mL)	361± 279	155±125	1,809±813	0,0035 S	<0,0001 S	<0,0001 S
se-Ca (2,2-2,55 mmol/L)	2,78±0,35	2,36±0,22	2,54±0,28	<0,0001 S	0,081 NS	0,0715 NS
se-P (0,87-1,45 mmol/L)	0,87±0,29	1,05±0,38	2,35±1,28	0,09 NS	0,0001 S	0,0001 S
Alkalikus foszfatáz (0-120 E/L)	247±231	254±308	740±469	0,94 NS	0,0017 S	0,002 S

I. : primér, II.: szekundér, III.: terciér. NS: nem szignifikáns, S: szignifikáns

A hiperparatireózis három etiopathogenetikai formájának elkülönítésében fontos szerepet tulajdonítanak – a kórelőzmény és klinikai kép mellett – a se-Ca-, se-P- és iPTH-szint egyidejű meghatározásának.

Az intakt parathormon (iPTH) szintje magas volt a hiperparatireózis mindhárom etiopatogenetikai formájában, ahogy az várható volt, azonban az emelkedés mértéke szignifikánsan különbözött a csoportok között. Míg szekundér HPT-ban az iPTH átlagértéke a normálszint kb. kétszerese volt, addig a pHPT-ban mért átlagérték ennél szignifikánsan magasabbnak bizonyult (P-érték: 0,0035), terciér HPT-ban pedig rendkívül magas értékeket (a normálérték 25-szörösét) találtunk (3. táblázat).

A serum kalciumszint szignifikánsan magasabb volt primér, mint szekundér HPT-ban (P-érték: 0,0001), és nem különbözött a tHPT csoporthoz képest. A pHPT-ban szenvedő betegek 61%-ánál (11 eset) hiperkalcémia, és 39%-ában normokalcémia jelentkezett.

A szérum foszfátszint átlaga a normáltartomány alsó határán volt pHPT-ban, szignifikánsan alacsonyabb, mint terciér formában (P: 0,0001), ahol az értékek jóval meghaladták a normális tartományt, a krónikus veseelégtelenség következményeként. Nem észleltünk szignifikáns különbséget a pHPT és sHPT csoportok között.

A vizelet-kalcium- és -foszforszintet 13 esetben határoztuk meg, de az eredményeket nem lehetett érdemben kiértékelni, és a tHPT csoportban csupán két esetben lehetett megbízhatóan megállapítani (a krónikus dialízis miatt). Az átlag mágnéziumszint mindhárom csoportban normális volt, alacsony szintet két betegnél mértünk. A sHPT csoport 5 esetében mért 25 OH-D₃-vitamin-szint alacsony volt.

A pHPT kórismézésére alkalmazott képalkotó módszerek közül minden esetben elvégeztük a mellékpajzsmirigy ultrahangos vizsgálatát. Ez 12 betegnél (66%) lokalizálta az organikus elváltozást. A kiegészítő 3 nyaki és mediastinum CT minden esetben, míg az 5 elvégzett

MR-ből 3 lokalizálta a mellékpajzsmirigy adenomát/hiperpláziát, elsősorban az ektópiás formákat. A négy betegnél végzett Tc^{99m} sesta-MIBI-szcintigráfia minden esetben konfirmálta a mellékpajzsmirigy-léziót. Tehát, összességében a képalkotó eljárások (UH, CT, MR és sesta-MIBI szcintigráfia) az esetek 66%-ában (12 páciensnél) lokalizálták az adenomát(kat) műtét előtt. Kilenc betegnél az elváltozás eutópiásan, míg háromnál ektópiásan helyezkedett el: a brachiocephalikus régióban, a pajzsmirigy-lebény alsó szélé és az a. carotis communis között konglomerátum formájában, illetve juxtatrachealisan. A többi hat esetből egynél a műtét során sikerült lokalizálni az adenomát, míg ötnél a képalkotó vizsgálat nem mutatta ki az elváltozást és műtéti feltárássra még nem került sor.

A pHPT etiológiája a következő: 33,3%-ban (6 eset) solitaer és 16,7%-ban (3 eset) többszörös eutópiás mellékpajzsmirigy-adenoma, 16,7%-ban (3 eset) ektópiás adenoma, illetve 5,5%-ban (1 eset) baloldali többszörös hyperplasia. Nem találtunk MEN-szindrómára utaló társuló endokrin betegséget.

A három tünetmentes pHPT mindenikénél kórisméztük a mellékpajzsmirigy adenomát(kat) (egy-egy esetben solitaer, illetve multiplex eutópiás adenoma, valamint ektópiás elváltozás). Az elváltozásokat ultrahang igazolta, egy esetben az MR is segítségünkre volt.

A csontrendszer paraklinikai vizsgálata magába foglalta a csontok röntgenfelvételét, illetve a DXA-osteodensitometriát, a csonttritkulás felmérésére használt „gold standard” eljárást. A pHPT 33,3%-ában fordult elő extravertebrális törés (fele-fele arányban egyetlen, illetve többszörös törés) a kórelőzményben. A betegek 50%-ában találtunk röntgenelváltozásokat: hétnél a koponyatető „molyrágta” aspektusát és oszteolitikus göcöket, háromnál az alkar és az ujjpercek szubperiostális felszívódását, ötnél a gerincoszlop diffúz csonttritkulását és széli csontkinövéseit, valamint kettőnél a medence osteoporosisát és coxarthrosist. Hat betegnél végzett

DXA-csontsűrűségmérés négy esetben osteopeniát, a másik kettőben osteoporosist kórismézett [átlag T-score: lumbális csigolyákon $-2,26 \pm (-0,74)$ SD és combnyakon $-2,02 \pm (-1,50)$ SD].

A *pHPT* műtéti kezelése képezi a végleges megoldást, azonban konzervatív terapiát ajánlunk, ha a beteg tünetmentes vagy a se-Ca-szint $2,75$ mmol/L alatt van. Így, nyolc páciens megfigyelés alatt van, fokozott folyadékbevitel és normális kalcium-tartalmú étrend mellett, illetve más négy beteg gyógyszert is kap (bifoszfonátot, illetve stroncium ranelátot). Hat páciens műtéten esett át, mivel a se-Ca-szintjük meghaladta a $2,76$ mmol/L-t és manifest *pHPT* állott fenn. Közülük ötnél eltávolították az *adenomát(kat)*, míg egynél – több mellékpajzsmirigyet érintő hiperplázia miatt – *szubtotális paratireoidektómia* történt, *suprasternalis implantátummal*. A *postoperatív evolúció kedvező* volt, két esetben alakult ki *hipokalcémiás krízis*, melynek leküzdésére *napi 2-12 g iv. kalcium-* és nagy adag *aktív D-vitamin* ($2 \mu\text{g}$ /nap alfacalcidol po.) pótlás történt 7 napig. Fokozatosan csökkentettük az intravenás és emeltük a perorális kalcium adagját, míg 10-14 nap leforgása alatt sikerült az injekciós gyógyszeradásról rátérni a kizárólagos orális adagolásra. Ez hosszútávú kombinált kezelést jelent napi $1-2 \mu\text{g}$ alfacalcidollal és $2-3$ g kalcium-készítménnyel. A műtétet és a szubsztitúciós kezelést követően az *iPTH-* és *se-Ca-szintek* a normális alsó határán voltak, a *se-P* és *alkalikus foszfatáz (AP)* szintje minden esetben normalizálódott. Egy betegnek emelkedett *iPTH* (112 pg/ml) és alacsony *se-Ca* szintje ($2,01$ mmol/L) volt a műtét után 3 hónapra, valószínűleg a nem megfelelő compliance és gyógyszerzedés miatt. Egy másik betegnél újabb műtétre került sor a perzisztáló adenoma miatt.

Megbeszélés

A hiperparatireózis manapság az egyik leggyakoribb endokrin megbetegedésnek számít, főleg az 5.-6. évtizedben nyilvánul meg, de az utóbbi időkben már a 4. évtizedtől gyakrabban előfordul, elsősorban nőknél (78%) [7, 4, 5, 12]. Beteganyagunkban a *pHPT*-t főleg az 5. évtizedben kórisméztük, de a panaszok és klinikai tünetek korábban jelentkeztek, mivel eseteink zömében (83,3%-ában) manifest, több szervrendszert érintő formáról volt szó.

Az utóbbi időben egyre ritkábban kórismézik a *pHPT*-t klasszikus tünetekben megnyilvánuló előrehaladott stádiumban, ugyanis már kezdeti, tünetmentes vagy enyhe formában felismerésre kerül [2]. Ennek magyarázata az *iPTH-mérés* és a speciális képalkotó eljárások (pl. *sestaMIBI-scintigraphia*) hozzáférhetősége, valamint a

megváltozott orvosi szemlélet, ui. egyre gyakrabban gondolnak a kórkép lehetőségére [2]. Beteganyagunk zömét (83,3%, 15 eset) mégis *manifest formában* diagnosztizáltunk, és azok nagy részében (80%-ában) már *több szervrendszert* érintett a betegség. Ezt magyarázhatja, hogy a klinikára főleg a súlyosabb esetek kerültek felvételre, amelyeket csupán ekkor kórisméztek. Ezért fontos a kórelőzmény alapos felvétele, melynek során egy vagy több, akár nem jellegzetes megnyilvánulás (izomgyengeség, obstipáció, csontfájdalmak, polyuria, gyomorfekély, magasvérnyomás, csonttörés, veseérintettség stb.) már fel kell keltse a hiperparatireózis gyanúját [4, 5], melynek alapján elindulhat a kivizsgálás. A *pHPT* tünetei *diagnosztikai jelentősége* miatt fontosnak tartottuk felmérni azok gyakoriságát betegeinknél. Leggyakrabban (86,7%) *idegrendszeri* és *osteoarticularis* tünetek, de ugyancsak nagy arányban (73%) *szív-érrendszeri* megnyilvánulások is felléptek. A *klasszikus hiperparatireózis* diagnosztizálásának egyik alapeleme, a *Recklinghausen-kór*, csupán két betegnél fordult elő a 15 manifest *pHPT*-ből. Az anamnézisben felbukkanó gyanús jelek esetén keresni kell a *hiperparatireózis egyéb elemeit* is, főleg, ha nincsen klasszikus kóros laboratóriumi elváltozás, amiről majd a következőkben lesz szó.

Beteganyagunkban *aszimptomatikus pHPT*-ok is feltehetőek, ezek aránya növekvő tendenciát mutat (16,6%) amióta (2-3 éve) hozzáférhetővé váltak a specifikus laboratóriumi vizsgálatok és a modern képalkotó eljárások. Újabban a szakirodalom egyre nagyobb fontosságot tulajdonít a *pHPT modern* koncepciójának, amely magába foglalja az egyre gyakrabban felismerésre kerülő enyhe formákat is, a fokozatosan ritkuló súlyos, manifest formák mellett. Emelkedik a *tünetmentes* és a *klasszikus tünetek nélküli pHPT*-ok száma [4, 7, 11], ezért a *betegség incidenciáját alábecsülhetik* [7], főleg ha a hiperkalcémia az egyik fő diagnosztikai kritérium. A *se-Ca-szint rutinszerű mérése* elősegítette a betegség szűrését a hiperkalcémia kimutatásával, azonban új tanulmányok rámutattak arra is, hogy ez *nem mindig* jelentkezik [8].

Az anamnézis és objektív vizsgálat kapcsán feltehető gyanú esetén – anyagi megfontolásból – előbb a *se-Ca-* és *P-szintet* határozzuk meg, és jellegzetes kóros laborelváltozások esetén az *iPTH* értékét is. A klasszikus laborelváltozás a hiperkalcémia és hipofoszfatémia [4, 7], de – meglepő módon – csupán beteganyagunk felében észleltük ezeket, a másik felében normokalcemia és normofoszfatémia volt, ritkábban normokalcémia hipofoszfatémiával, ill. hiperkalcémia normofoszfatémiával. Újabb kutatások rámutattak arra, hogy enyhe hiperparatireózisban előfordulhat *normokalcémia* [4, 9, 10], ami akár késleltetheti a kórisme felállítását. Tehát, ha

a rutin se-Ca- és/vagy se-P-szint normális, akkor a klinikai tünetek és panaszok fontossága kerül előtérbe a speciális vizsgálatok folytatásának szükségességét illetően és a hiperparatireózis gyanújának esetleges megerősítésében.

A se-Ca és se-P szintekben észlelt szórás némi nehézséget képezhet a hiperparatireózis három etiopathogenetikai formájának *elkülönítésében*, például ha normokalcémia társul magas iPTH-értékkel. Ezért összehasonlítottuk a iHPT különböző formáiban mért specifikus laboratóriumi paramétereket, felmérve a kóros eltérések mértékét mindhárom formában. Természetes módon az iPTH-szint magas volt mindhárom csoportban, azonban az *emelkedés mértéke* szignifikánsan különbözött a csoportok között. Míg szekundér HPT-ban az iPTH átlagértéke a normál-szint kb. kétszeresét érte el, addig a pHPT-ban mért átlag-érték ennél szignifikánsan magasabb volt (P-érték: 0,0035), míg a terciér HPT-t rendkívül magas értékek jellemezték (P-érték: <0,0001). A társuló átlag se-Ca-szint a pHPT-ban magas volt, sHPT-ban a normális intervallumba illett be, s a két forma között szignifikáns különbség volt, azonban mindkét etiopathogenetikai formában találtunk normokalcémiás eseteket, amelyek átfedést képeztek a két csoport között. Ilyenkor segíthet az iPTH-szint, amely általában jóval emelkedettebb primér, mint szekundér formában, illetve a normális tartományban lévő se-Ca-érték, mely általában a normális felső határa fele közelít primér és alsó határa felé szekundér HPT-ban. A terciér formában az aktuális se-Ca-szint főleg a dializálástól eltelt idő függvénye, de az iPTH-szintje általában extrém magas. A vizelet Ca- és P-koncentráció fontos lehet a pozitív és az elkülönítő kórisme szempontjából, de klinikánkon ezek az adatok nem voltak megbízhatóak.

Az alkalikus foszfátáz (AP) szintje magas hiperparatireózisban, mely az emelkedett parathormon-secretio kiváltotta fokozott csontturnoveret tükrözi [4, 10]. Minden esetben emelkedett AP-értéket mértünk.

A mellékpajzsmirigy-elváltozások 30-40%-át az ultrahangos vizsgálat, 50-60%-át a CT és MR, 70-80%-át a subtractió sistaMIBI scintigraphia mutatja ki [7]. Más szakirodalmi adatok alapján az esetek 50%-ában a lézió nem lokalizálható képalkotó eljárásokkal a műtét előtt [1, 3], de egyéb források szerint csupán 20-30%-ban mutatható ki preoperatív és a többi esetben a műtéti beavatkozás tárja fel a mellékpajzsmirigy-elváltozást. Az irodalomban észlelt eltérések valószínűleg függenek az adott beteganyagban található ektópiás formák arányától is, tekintve, hogy ezek gyakoriak. *Beteganyagunk 66%-ánál* sikerült műtét előtt kimutatni a *mellékpajzsmirigy-elváltozást*, ezekből 1/3 (3 eset a 9-ből) *ektópiásan* helyezkedett el, és lokalizációjuk is különbözött egymástól minden esetben.

Hiperparatireózisban a csontfájdalmak az elsőként fel-lépő osteoarticularis tünetek, ezt követi az osteoporosis, ami atraumatikus törésekhez, illetve deformitásokhoz vezet [4, 5]. Beteganyagunkban a koponya, alkar, kéz, medence és boka szintjén észleltünk röntgenelváltozásokot, és pacienseink 33%-ánál, elsősorban 50 év körüli nőknél találtunk spontán csonttörést.

A betegség végleges megoldása a műtét, de a kezelési irányelvek nem mindig egyértelműek. Egyes szerzők aszimptomatikus formában az abláció helyett inkább megfigyelést ajánlanak, esetleg a betegség előrehaladása esetén gyógyszeres beavatkozást. Követni kell a vérnyomást, félévente ionogramot és kreatininszintet kell mérni, évente röntgenfelvételt és DXA-át kell végezni. Újabb irányelvek szerint a kalcium-bevitelt nem kell korlátozni [3, 5, 7, 12].

Evidens klinikai megnyilvánulások (vesekő, spontán törés, neuromuscularis panaszok és tünetekkel járó hiperkalcémia), vagy életveszélyes állapotok (pl. anamnézisben hiperkalcémiás krízis) esetén műtét javallt [4, 7]. Ugyancsak operációt javallnak, ha a kalcémia 1mg/dL-rel (0,25 mmol/L) meghaladja a normális felső határt, a kalcúria >400 mg/24 h, a kreatinin-clearance a normál-érték 70%-ánál kisebb, csökkent a csontsűrűség (T-score <-2,5 DS), a beteg 50 év alatti, vagy ha nem valószínű meg a beteg periódikus követése [6, 10].

A mi anyagunkban 6 beteget (33,3%) műtöttek eddig. A korai postoperatív periódusban átmeneti hipokalcémia, sőt hipokalcémiás krízis is kibontakozhat, mert a meghagyott mellékpajzsmirigyek működése még egy ideig gátolt lehet és a Ca-éhes csontok erőteljesen kötik a kalciumot [5, 7]. Hipokalcémiás krízis csak két esetünkben fordult elő, és nagy adagú elemi kalcium-, illetve D-vitamin-pótlást követően normalizálódott a Ca-, iPTH-, P-, AP-szint minden esetben.

A többi 12 páciens megfigyelés alatt van, közülük négy részesül gyógyszeres (bifosfonát és stroncium ranelát) kezelésben.

Következtetések

Habár az újabb irodalmi adatok arra utalnak, hogy a pHPT-t egyre korábbi stádiumban kórismézik és fokozatosan nő a kezdeti, tünetmentes fázisban felismert, enyhe formák aránya, klinikánkon még mindig a *súlyos, több szervrendszert érintő esetek dominálnak*. Ezen a helyzeten csak a gondos anamnézis és klinikai vizsgálat, valamint a figyelem ilyen irányú felkeltése javíthat.

A *tünetmentes pHPT*-okat a rutinszerűen elvégzett *magas se-Ca-szint* szűrte ki, és indokolta az iPTH-mérést.

Minden ilyen esetünkben a képalkotó vizsgálat konfirmálta a mellékpajzsmirigy-eltávolítást.

A manifest pHPT-ok közel fele (46,7%) normokalcémiás forma volt, így a kórisme felismerésében fontos szerep hárult a panaszok és tünetek felkutatására. A pHPT-os betegek felében nem észleltük a betegségre jellemző klasszikus laboratóriumi eltéréseket, azaz a hiperkalcémiával társuló hipofoszfatémiát, hanem normokalcémiát és normofoszfatémiát találtunk, ill. – ritkán – hipercalcémiát normofoszfatémiával, vagy normocalcemiát hipofoszfatémiával. Ezért, ha a betegségre utaló szubjektív panaszok és tünetek jelentkeznek, a normális *se-Ca* és *se-P*-szint ellenére is ajánlott az *iPTH*-meghatározás. Így nagyobb arányban diagnosztizálhatók a kezdeti és normokalcémiás pHPT-k, és megelőzhető a manifest, súlyos forma kialakulása.

Az emelkedett *PTH*-szint mértéke szignifikánsan különbözött a hiperparatireózis három etiopathogenetikai formája között: míg szekundér HPT-ban az *iPTH* átlagértéke a normálszint kb. kétszeresét érte el, addig a pHPT-ban mért átlagérték ennél szignifikánsan magasabb volt, míg a terciér HPT-t rendkívül magas értékek jellemezték.

A képalkotó vizsgálatok beteganyagunk 66%-ában mutatták ki a mellékpajzsmirigy-eltávolítást műtét előtt, az eutópiás léziókat elsősorban az ultrahang vizsgálat, míg az ektópiás adenomákat a sestaMIBI-scintigraphia, CT, valamint az MRI. Az esetek 1/3-ában az eltávolítás ektópiásan helyezkedett el, és a lokalizáció is különbözött egymástól minden esetben.

A primaer HPT végleges megoldása a műtét. A mellékpajzsmirigy-eltávolítás kiirtása után hipokalcémiás krízis a műtött betegek 33%-ánál fordult elő, főleg az „éhes csont”-szindróma miatt. A műtétet követően nagy adag Calcium- (2-3 g/nap elemi Ca akár iv. adagolásban) és aktív D-vitamin-bevitel (1,5-2 µg/nap) szükséges 1-3 hétig parenterálisan, melyet hosszútávú per os kezelés követ.

Irodalom

1. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. - Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop, *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2):335-339.
2. Bringhurst F.R., Demay M.B., Kronenberg H.M. - Hormones and Disorders of Mineral Metabolism, In: Melmed S, Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. (szerk.): *Williams Textbook of Endocrinology*, 12. kiadás, Elsevier Saunders Kiadó, 2011, 1237-1290.
3. Khan A.A., Grey A., Shoback D. - Medical Management of Asymptomatic Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop, *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2):373-381.
4. Kronenberg H.M., Polonsky K.S., Larsen P.R. - *Williams Textbook of Endocrinology*, 11. kiadás, Saunders Elsevier Kiadó, 2008, 1203-1324.
5. Kun I.Z. - Klinikai endokrinológia, Misztótfalusi Kis Miklós Sajtóközpont, Kolozsvár, 2000, 245-269.
6. Lakatos P. - Osteoporosis, osteomalacia, hyperparathyreosis a gyakorlatban, Ed. Helianthus, Budapest, 1994, 173-198.
7. Lakatos P., Szathmári M. - A kalcium-anyagcsere betegségei, In: Leövey A., Nagy V.E., Paragh G.Y. et al. (szerk.): *Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve*, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2010, 225-260.
8. Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R. et al. - Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:3001-3005.
9. Pietkiewicz M., Nienartowicz E., Sokolowska-Dabek D. - Hyperparathyroidism: molecular, diagnostic and therapeutic aspects, *Postepy Hig Med Dosw* (online), 2010, 64:555-567.
10. Suter-Widmer I., Kraenzlin M.E., Meier C. - Primary hyperparathyroidism, *Ther Umsch*, 2011, 68(6):321-326.
11. Tardin L., Pratts E., Andres A. - Ectopic parathyroid adenoma: Scintigraphic detection and radioguided surgery, 2011, 30(1):19-23.
12. Udelsam R., Pasiaka J.L., Sturgeon C. et al. - Surgery of Asymptomatic Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop, *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2): 366-372.