

HIRURŠKO LEČENJE HIPERPARATIROIDIZMA

*Aleksandar Diklić, Ivan Paunović, Vladan Živaljević, Ksenija Krgović,
Milena Kažić, Nevena Kalezić, Svetislav Tatić, Marija Havelka,
Vesna Božić*

S a ž e t a k: Najčešća patologija paratiroidnih žlezda vezana je za njihovu hiperfunkciju, kao najčešći uzrok hiperkalcemije. Hiperparatiroidizam se manifestuje promenama na buburezima, skeletu, digestivnom, nervnom sistemu, električnoj aktivnosti srca ili se dijagnostikuje samo na osnovu laboratorijskih analiza bez simptoma bolesti. Dok u razvijenim zemljama dominiraju asimptomatski oblici, kod nas su najčešće kliničke forme sa teškim promenama na buburezima ili skeletu. Hiperparatiroidizam se leči operativnim uklanjanjem izmenjenih paratiroidnih žlezda. Kod hiperplazije paratiroidnih žlezda, potrebno je da se sačuva se deo najmanje izmenjene žlezde, da obezbedi homeostazu kalcijuma. Kod karcinoma paratiroidne žlezde, potrebno je da se zajedno sa paratiroidnom žlezdom odstrane i infiltrisana tkiva kao i odgovarajući režanj štitaste žlezde. Hiperkalcemija zbog hiperparatiroidizma uspešno se koriguje operacijom.

U našoj seriji od 479 bolesnika sa hiperparatiroidizmom, dva bolesnika su bila sa transplantiranim bubregom, 183 bolesnika na hemodijalizi, a od 294 bolesnika sa primarnim hiperparatiroidizmom, adenom je nađen kod 218 (74%) bolesnika, hiperplazija kod 64 (22%) od kojih u 21 sa MEN sindromom i karcinom kod 8 (2.7%) bolesnika. Kod 4 bolesnika (1.3%) uzrok hiperparatiroidizma nije nađen na prvoj već tek na ponovnoj operaciji. Kod bolesnika sa perzistentnim ili recidivantnim hiperparatiroidizmom, primenjuju se lokalizacione metode, načešće scintigrafija TcTl ili Tc-MIBI. Hiperparatiroidizam se kod nas dijagnostikuje retko i kasno, tako da većina bolesnika već ima ispoljene komplikacije bolesti.

K l j u č n e r e č i: Hiperparatiroidizam hirurgija.

A b s t r a c t: Hyperparathyroidism is manifested as renal stones, changes in bone density, digestive problems, nerve disturbances, changes in heart electric activity or without any symptoms, only by laboratory changes. While the asymptomatic forms are predominant in developed countries, in our region the most frequent forms are with serious renal and skeletal illness. Hyperparathyroidism is treated by operative excision of enlarged parathyroid glands. In hyperplasia it is necessary to preserve a part of the least changed parathyroid in order to maintain calcium regulation. When parathyroid cancer is suspected, it is necessary to excise all infiltrated tissue together with the parathyroid tumor, in the first place ipsilateral thyroid lobe. Hypercalcemia in hyperparathyroidism can successfully be treated by surgery. In our series of 479 patients with hyperparathyroidism, 2 patients were with transplanted kidney, 183 were on hemodialysis and 294 patient had primary hyperparathyroidism.

Centar za endokrinu hirurgiju

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS

Email: adiklic@eunet.yu

In primary hyperparathyroidism, we found adenoma in 218 (74%) patients, hyperplasia in 64 (22%) among them in 21 with MEN syndrome and cancer in 8 (2.7%) patients. In 4 patients (1.3%) the cause was not found on the first operation. In patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism, localisation studies as scintiscan with TcTl or Tc-MIBI have been used. Hyperparathyroidism in our region is diagnosed seldom and late so most patients manifest complications of the disease.

Key words: Hyperparathyroidism surgery.

Uvod

Uloga paratiroidnih žlezda je u regulaciji metabolizma kalcijuma. Poremećaji funkcije paratiroidnih žlezda se češće ispoljavaju kao posledice paratiroidne hiperfunkcije, a mnogo ređe kao posledica paratiroidne hipofunkcije. U jasno ispoljenoj kliničkoj slici, hiperparatiroidizam se manifestuje abdominalnim bolovima, kamenom u bubregu i bolovima u kostima. Danas, u zemljama sa razvijenom zdravstvenom službom, većina bolesnika se operiše i izleči pre pojave simptoma bolesti jer se dijagnoza postavi rano, prvenstveno zbog unapređene biohemijske tehnike u detekciji hiperkalcemije. Kod nas, međutim, hiperparatiroidizam se otkriva retko pre pojave izraženih manifestacija bolesti koje se ponekad i ne prepoznaju čak i kad se komplikuju bubrežnom insuficijencijom ili patološkim prelomima (Janković i sar. 1994)¹.

Hiperparatiroidizam je metabolički poremećaj koji nastaje kao posledica preterane produkcije parathormona (PTH). To je najčešći uzrok hiperkalcemije kod pacijenata koji nisu hospitalizovani (Evans 1986)². Međutim, ima pacijenata sa hiperparatiroidizmom koji nemaju povišen nivo kalcijuma u serumu, što najviše zavisi od funkcije bubrega. Hiperparatiroidizam se javlja kod odraslih u oko 1/100 stanovnika, češće kod žena, kod starijih žena u Švedskoj čak i do 3% (Akerstrom 1990)³.

Cilj rada

Ispitati zastupljenost primarnog i sekundarnog hiperparatiroidizma kod operisanih bolesnika u Centru za endokrinu hirurgiju.

Ispitati zastupljenost različitih kliničkih formi kod primarnog hiperparatiroidizma, dužinu trajanja bolesti kod različitih kliničkih formi.

Ispitati učestalost histopatoloških formi primarnog hiperparatiroidizma.

Ispitati efekat operacije na nivo kalcijuma kod primarnog i sekundarnog hiperparatiroidizma.

Metod rada

Ovo je retrospektivna klinička studija 479 operisanih bolesnika u Centru za endokrinu hirurgiju od 1980. do 2003. godine zbog hiperparatiroidizma.

Analizirani su pol, starost bolesnika, vrsta hiperparatiroidizma, nivo kalcijuma, fosfata, parathormona u serumu pre i posle operacije, postoperativna supstitucija kalcijumom i D vitaminom, broj i veličina odstranjenih paratiroidnih žlezda. Svi hirurški preparati odstranjenih tkiva pregledani su histopatološkoj laboratoriji Centra za endokrinu hirurgiju.

Rezultati

Od 1980. do 2003. godine, u Centru za endokrinu hirurgiju operisano je 479 bolesnika sa oboljenjima paratiroidnih žlezda, i to 294 sa primarnim HPT, 183 sa sekundarnim HPT i 2 bolesnika sa tercijernim HPT posle transplantacije buburega. Kod 294 bolesnika sa primarnim hiperparatiroidizmom, muškaraca je bilo 58 (20%), a žena 236 (80%). Većina bolesnika (60%) imala je izažene promene na kostima i buburezima. Renalni klinički oblik bio je predominantan kod 103 bolesnika, kostni oblik kod 32 bolesnika, mešoviti renalni i kostni kod 45 bolesnika. Prethodne operacije na kostima imalo je 30 bolesnika (10%), a na bubrezima 54 (18%). Hiperkalcemični i asimptomatski klinički oblik bio je zastupljen kod 84 (29%), dok je kod 30 (10%) bolesnika slučajno otkriven adenom prilikom operacije štitaste žlezde.

Adenom je nađen kod 218 (74%) bolesnika, hiperplazija kod 64 (22%) i karcinom kod 8 (2.7%) bolesnika. Kod 4 bolesnika (1.3%) uzrok hiperparatiroidizma nije nađen na prvoj već tek na ponovnoj operaciji.

Kod 21 (7%) bolesnika hiperparatiroidizam je nađen u sklopu sindroma multiple endokrine neoplazije tipa I i II.

Tabela. Kliničke forme primarnog HPT, trajanje bolesti i starost u godinama

Kliničke forme	Broj bolesnika	%	Trajanje bolesti	Starost bolesnika
Kostna forma	32	11	3.6	47
Kostni i renalni	45	15	6.9	46
Renalni oblik	103	35	6.2	47
Ostali	84	29	1.6	47
Slučajno otkriven	30	10	-	
Ukupno	294	100		23-79 godina

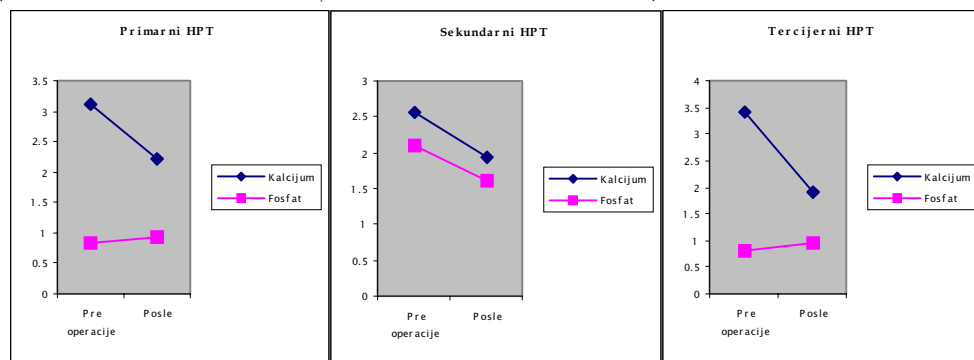
Tabela. Uzrok primarnog hiperparatiroidizma kod 294 bolesnika

Uzrok	Broj bolesnika	%
Adenom	218	74
Hiperplazija	64	22
Karcinom	8	2.7
Bez nalaza	4	1.3
Ukupno	294	100

Tabela. Kalcijum i fosfat kod HPT pre i posle operacije

	Pre operacije mmol/l		Posle operacije mmol/l		
Hiperparatiroidizam	Kalcijum	Fosfat	Kalcijum	Fosfat	Nor.kalcijum
Primarni	3.1	0.84	2.23	0.94	2.1-2.7
Sekundarni	2.56	2.09	1.93	1.6	Nor.fosfat
Tercijerni	3.4	0.79	1.92	0.96	0.8-1.6

Grafikon 1: Kalcijum i fosfat u hiperparatiroidizmu pre i posle operacije



Od postoperativnih komplikacija, prolazna pareza rekurensa javila e kod 3 bolesnika (1%), a postoperativni hipoparatiroidizam kod 123 bolesnika operisanih zbog primarnog hiperparatiroidizma.

Tabela. Postoperativni hipoparatiroidizam

Kliničke forme	Bolesnika	Hipoparatiroidizam	%
Kostna forma	32	21	65
Kostni i renalni	45	30	66
Renalni oblik	103	52	50
Ostali	84	17	20
Slučajno otkriveni	30	3	10
Ukupno	294	123	42

Diskusija

Operativno lečenje

Lečenje hiperparatiroidizma je hirurško i sastoji se u odstranjenju adenoma paratiroidne žlezde ili uvećanih hiperplastičnih paratiroidnih žlezda. Cilj lečenja je da se ukloni hiperfunkciona paratiroidna žlezda ili više njih, a da se sačuva dovoljna količina paratirodnog tkiva da se obezbedi homeostaza kalcijuma.

Kod asimptomatskih oblika nije jednostavno doneti odluku za operaciju, pa su podeljeni stavovi raznih autora po pitanju indikacija. Na jednoj strani su oni koji eksplozaciju vrata savetuju kod svih asimptomatskih pacijenata sa hiperparatiroidizmom, prvenstveno zbog toga što je povećana smrtnost kod bolesnika sa primarnim hiperparatiroidizmom (Tisell 1997)⁴. Na drugoj strani su konzervativniji zagovornici, s obzirom da se kod asimptomatskih bolesnika progresija bolesti sa metaboličkim komplikacijama očekuje samo kod 30-50%, eksplozaciju vrata stoga savetuju kad se pogoršava hiperkalcemija i gubitak koštane mase ili kod bolesnika sa poremećenom bubrežnom funkcijom (Sivula 1997)⁵.

Operativna strategija

U toku operacije potrebno je da se pažljivo pregledaju paratiroidne žlezde, a po potrebi i da se klinički nalaz histološki potvrdi analizom smrznutog preparata. Kad je u pitanju adenom, uvećana je samo jedna žlezda, dok su ostale normalne ili smanjene. Savremena pouzdana dijagnostika u nekim slučajevima omogućuje da se eksploriše samo jedne strane vrata, nađe i odstrani adenom, ponekad uz pomoć minimalno invazivne endoskopske tehnike u lokalnoj ili blok anesteziji (Chen i sar. 1999)⁶. Opisani su i retki slučajevi sa više adenoma kod istog bolesnika.

Slika. Adenom donje leve PT 33 grama



U hiperplaziji su uvećane sve paratiroidne žlezde. Ponekad najmanje uvećana paratiroidna žlezda može makroskopski da se shvati kao normalna žlezda. Hiperplazija može da se potvrdi ako postoji hipercelularnost kod bar dve žlezde analizom smrznutog preparata. U tom slučaju potrebno je da se odstrani skoro svo paratiroidno tkivo, a da se sačuva samo dobro vaskularizovan deo najmanje izmenjene žlezde u količini koja bi odgovarala jednoj normalnoj funkcionalnoj paratiroidnoj žlezdi. Na taj način se načini subtotalna paratiroidektomija. Neki autori savetuju totalnu paratiroidektomiju i autotransplantaciju najmanje izmenjene paratiroidne žlezde, koju implantiraju isitnjenu u malim fragmentima u mišiće podlaktice, da se obezbedi homeostaza kalcijuma. Ako se razvije recidiv hiperparatiroidizma, višak autotransplantata može da se odstrani u lokalnoj anesteziji bez rizika i bez potrebe ponovne eksploatacije vrata. Ako se na prvoj operaciji deo odstranjene paratiroidne žlezde zamrzne i sačuva u banci tkiva, u slučaju postoperativnog hipoparatiroidizma deo sačuvane smrznute paratiroidne žlezde može naknadno da se implantira u mišiće podlaktice u lokalnoj anesteziji.

Slika. Hiperplazija paratiroidnih žlezda



Kad je u pitanju karcinom paratiroidne žlezde, potrebno je radikalno odstraniti tumor, okolna infiltrisana tkiva do u zdravo tkivo, zajedno sa lobusom štitaste žlezde na zahvaćenoj strani. Tumor treba da se odstrani u celini, a da se pri tome ne preseče ili otvori jer bi se time povećao rizik od implantacionog recidiva u mekim tkivima vrata (Živaljević 2002)⁷.

Pojava multiplih lokalnih implantata posle rasejanja nazvana je hiperparatiromatoza (Rattner i sar 1985⁸, Fitko i sar. 1990⁹, Lentsch i sar. 2003¹⁰) i događa se čak i kod rupture benignih promena u paratiroidnim žlezdama.

Postoperativne komplikacije

Postoperativno krvavljenje i nastali hematomi mogu da budu opasni zbog kompresije disajnih puteva, pa je kod ovih operacija neophodna pažljiva hemostaza. Povreda donjeg laringealnog živca javlja se u specijalizovanim ustanovama u niskom procentu oko 1-2%. Posle operacije može da se javi hipoparatiroidizam, koji je obično prolaznog karaktera osim ako nisu odstranjene ili devaskularizovane sve paratiroidne žlezde. Kod bolesnika sa teškim koštanim promenama, posle operacije može da se javi hipokalcemija zbog “gladnih kostiju”, koja u nekim slučajevima zahteva produženu parenteralnu supstituciju kalcijuma. U prolongiranom hipoparatiroidizmu primenjuju se oralni kalcijum i aktivni D3 vitamin.

Bolesnici sa adenomom paratiroidnih žlezda imaju najbolju prognozu. Posle operacije nivo kalcijuma pada i normalizuje se u roku od nekoliko sati do par dana, prosečno oko -0.4mmol/dan. Prolazna hipokalcemija je uobičajena pojava jer su preostale

žlezde dugo bile suprimovane. Kod bolesnika sa hiperplazijom, postoji veći rizik od recidiva hiperparatiroidizma i potrebne su dugotrajne kontrole.

Rezidualni i recidivantni hiperparatiroidizam

Ako hiperkalcemija perzistira ili se kasnije javi posle operacije, potrebno je preispitati sve elemente prethodne dijagnoze primarnog hiperparatiroidizma. Revizija operativnog nalaza i histopatološkog nalaza može da ukaže na grešku u interpretaciji adenoma ili hiperplazije. Perzistentna hiperkalcemija se definiše kao povišen nivo kalcijuma unutar prvih šest meseci posle operacije. Najčešće je posledica rezidulanog adenoma paratiroidne žlezde zbog čega su potrebna lokalizaciona ispitivanja koja bi trebalo da usmere hirurga i ponovnu eksploraciju na lokalizaciju paratiroidne žlezde koja nije nađena na prvoj operaciji (Bošković 1997)¹¹.

Recidivantna hiperkalcemija se javlja nakon perioda dužeg od šest meseci posle prve operacije i obično ukazuje na hiperplaziju.

Pokazatelji razvijenosti zdravstvene službe

Uspešnost u detekciji primarnog hiperparatiroidizma predstavlja značajan indikator razvijenosti zdravstvene službe u jednoj zemlji. Kod nas se hiperparatiroidizam dijagnostikuje retko i kasno. Najveći broj bolesnika je sa izraženim simptomima i komplikacijama sa kalkulozom i kalcinozom buburega, čak i renalnom insuficijencijom kao posledicom hiperkalcemije ili sa izraženim promenama na koštanom sistemu, pa čak i sa patološkim prelomima. U zavisnosti od dominantne kliničke slike, hiperparatiroidizam delimo na više kliničkih oblika:

- renalni (nefrokalculoza, nefrokalcinoza, renalna insuficijencija),
- kostni oblik (osteoporoza, ciste, tumor kostiju, patološki prelomi),
- hiperkalcemijski oblik u kome dominiraju nespecifični hiperkalcemijski simptomi ali bez promena na buburezima i kostima i
- asimptomatski oblik.

U razvijenim zemljama u kliničkoj praksi danas dominira asimptomatski oblik, koji je kod nas najređe zastupljen kod bolesnika operisanih zbog primarnog hiperparatiroidizma (Browder i sar. 1983¹², Lumachi i sar. 2000¹³). Zastupljenost raznih kliničkih oblika kod nas, može da se uporedi sa stanjem kakvo je bilo u razvijenim zemljama polovinom dvadesetog veka.

Ima više pokazatelja u prikazanim rezultatima koji ilustruju da se hiperparatiroidizam kod nas dijagnostikuje retko i kasno. U prvom redu to je broj operisanih bolesnika koji je izuzetno mali u odnosu na očekivanu učestalost primarnog hiperparatiroidizma od 0.5% kod muškaraca i 1.5% kod žena (Palmer 1988)¹⁴.

Drugi pokazatelj je dužina trajanja bolesti, koji je kod bolesnika sa komplikacijama na kostima i bubrezima izuzetno dug.

Treći pokazatelj je učestalost bolesnika sa komplikacijama na kostima i bubrezima među operisanim bolesnicima. U vreme kada se u svetu objavljuju serije od po 100 uzastopnih operacija kod bolesnika sa primarnih hiperparatiroidizmom od kojih je većina u asimptomatskom obliku (Ryan 1997)¹⁵, a kao retkost se objavljuju u medicinskim časopisima slučajevi sa patološkim frakturama iz zemalja u razvoju (Deshmukh 1998)¹⁶, kliničke forme naše serije pokazuju zastupljenost kakva je u razvijenim zemljama opisivana polovinom dvadesetog veka.

Četvrti pokazatelj je učestalost karcinoma paratiroidne žlezde, koja je izuzetno mala u razvijenim zemljama gde se hiperparatiroidizam operiše rano, tako da se najveći broj karcinoma i ne razvije u punoj formi već se operiše pod dijagnozom adenoma dok su još mali. Dakle, velika učestalost karcinoma u našim serijama jeste posledica uglavnom dugotrajne neprepoznate bolesti i dugotrajnog stimulansa rasta i transformacije paratiroidnog tkiva.

Poseban pokazatelj je broj bolesnika operisanih zbog sekundarnog i tercijernog hiperparatiroidizma koji je kod nas još uvek relativno mali u odnosu na broj bolesnika koji su na hemodijalizi i broj bolesnika kojima je transplantiran bubrež. U razvijenim zemljama i pored konzerativnog lečenja, hirurška paratiroidektomija je neophodna kod bolesnika na hemodijalizi u oko 28% slučajeva (Niederle i sar. 1982)¹⁷, a kod bolesnika funkcionim bubrežnim transplantatom u oko 17% (D'Alessandro i sar. 1989)¹⁸. Kod nas je taj broj mnogo manji.

Svi ovi pokazatelji ukazuju na potrebu da se ovom problemu posveti mnogo više pažnje posebno u smislu ranog otkrivanja hiperparatiroidizma.

Zaključak

U našim uslovima se operiše relativno mali broj bolesnika sa primarnim hiperparatiroidizmom u odnosu na očekivanu učestalost u populaciji,

Kao i mali broj bolesnika sa hiperparatiroidizmom na hemodijalizi.

Kod primarnog hiperparatiroidizma najviše su zastupljene najteže kliničke forme sa teškim promena na bubrezima i skeletnom sistemu.

Primarni hiperparatiroidizam suviše dugo ostaje neotkiven.

Od histoloških formi, najređi je karcinom, koji je kod nas pokazatelj zakasnele dijagnoze.

Hiperkalcemija se hirurški uspešno koriguje kod bolesnika sa hiperparatiroidizmom.

Literatura

1. Janković R., Diklić A., Paunović I., Malenković V.: Rezultati hirurškog lečenja primarnog hiperparatiroidizma. *Acta Chir.Iugoslav.* 1994.41(supl 2):125-7.
2. Evans RA. Hypercalcaemia. What does it signify? *Drugs.* 1986 Jan;31(1):64-74.
3. Akerstrom G, Rastad J, Ljunghall S, Johansson H. Clinical and experimental advances in sporadic primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand.* 1990 Jan;156(1):23-8.
4. Tisell LE, Hansson G. Natural history of treated primary hyperparathyroidism. In: Clark OH, Duh QY. *Textbook of endocrine surgery.* WB Saunders Co. London 1997, 39:321-6.
5. Sivula A, Pelkonen R. Asymptomatic hyperparathyroidism. In: Clark OH, Duh QY. *Textbook of endocrine surgery.* WB Saunders Co. London 1997, 40:327-32.
6. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery.* 1999 Dec;126(6):1016-21; discussion 1021-2.
7. Zivaljevic V, Krgovic K, Tatic S, Havelka M, Dimitrijevic Z, Diklic A, Paunovic I, Jankovic R. Parathyroid cancer in a hemodialysis patient: a case report. *Tumori,* 88(5):430-2, 2002.
8. Rattner DW, Marrone GC, Kasdon E, Silen W. Recurrent hyperparathyroidism due to implantation of parathyroid tissue. *Am J Surg.* 1985 Jun;149(6):745-8.
9. Fitko R, Roth SI, Hines JR, Roxe DM, Cahill E. Parathyromatosis in hyperparathyroidism. *Hum Pathol.* 1990 Feb;21(2):234-7.
10. Lentsch EJ, Withrow KP, Ackermann D, Bumpous JM. Parathyromatosis and recurrent hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Aug;129(8):894-6.
11. Bošković S, Diklić A. Primarni hiperparatiroidizam ektopična lokalizacija. *Klinička endokrinologija-Odabrani slučajevi VIII, Poglavlje III-Bolesti paratiroidnih žlezda.* Galenika A.D. i Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KC Srbije, Beograd, 1997, 3:63-72.
12. Browder W, Rakinic J, Schlechter R, Krementz ET. Primary hyperparathyroidism in the seventies. A decade of change? *Am J Surg.* 1983 Sep;146(3):360-5.
13. Lumachi F, Zucchetta P, Angelini F, Borsato N, Polistina F, Favia G, D'Amico DF. Tumors of the parathyroid glands. Changes in clinical features and in noninvasive localization studies sensitivity. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar;19(1):7-11.
14. Palmer M, Jakobsson S, Akerstorm G, Ljunghall S: Prevalence of hypercalcemia in helth survey : a 14 year follow-up of calcium values. *Eur.J.Clin.Invest,* 1988, 118:39-45.

15. Ryan JA Jr, Lee F. Effectiveness and safety of 100 consecutive parathyroidectomies. *Am J Surg*. 1997 May;173(5):441-4.
16. Deshmukh RG, Alsagoff SA, Krishnan S, Dhillon KS, Khir AS. Primary hyperparathyroidism presenting with pathological fracture. *J R Coll Surg Edinb*. 1998 Dec;43(6):424-7.
17. Niederle G, Roka R, Brennan MF: The transplantation of parathyroid tissue in man: Development, indications, technique and results. *Endocr. Rev.* 3:245, 1982.
18. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, Sollinger HW, Kalayoglu M, Vernon WB, Belzer FO, Starling JR: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Operative indications. *Surgery* 106:1049, 1989.