

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická

MUDr. Helena Šiprová

**Perspektivy pacientů  
s oligosymptomatickou primární hyperparatyreózou**

Dizertační práce

Školitel doktorského studia: Doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

Olomouc 2016

Prohlašuji, že jsem svou disertační práci vypracovala samostatně. Všechny zdroje informací, ze kterých jsem čerpala, uvádím v seznamu literatury.

V Brně 20. dubna 2016

## Poděkování

Děkuji panu doc. MUDr. Zdeňku Fryšákovi, CSc., za vedení dizertační práce, za rozhodnutí o volbě tématu, které mě přivedlo k hlubšímu seznámení s aktuální endokrinologickou problematikou, i za diskuse, které mně pomohly lépe poznat širší souvislosti otázek primární hyperparatyreózy.

Za pochopení a povzbuzování děkuji také svým spolupracovníkům na II. interní klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Můj dík patří rovněž mým nejbližším za podporu a trpělivost, které projevovali po dobu mého studia.

## **OBSAH**

<b>Úvod</b> .....	6
<b>1 TEORETICKÁ VÝCHODISKA</b> .....	10
<b>1.1 Příštítná tělíska jako zdroj parathormonu</b> .....	10
<b>1.2 Parathormon a metabolismus kalcia</b> .....	14
<b>1.3 Primární hyperparatyreóza</b> .....	19
1.3.1 Příznaky .....	20
1.3.2 Diagnostika .....	20
1.3.3 Primární, sekundární a terciární hyperparatyreóza...	22
1.3.4 Normokalcemická a hyperkalcemická primární hyperparatyreóza .....	23
1.3.5 Symptomatická, oligosymptomatická a asymptomatická primární hyperparatyreóza .....	23
1.3.6 Terapie .....	25
<b>2 VLASTNÍ ŠETŘENÍ</b>	
<b>2.1 Soubor nemocných a metodika</b> .....	27
<b>2.2 Výsledky</b> .....	33
2.2.1 Subjektivní potíže nemocných .....	33

2.2.2 Sérová hladina parathormonu .....	35
2.2.3 Sérová hladina kalcia .....	37
2.2.4 Sérová hladina fosfátů .....	40
2.2.5 Korelace mezi biochemickými ukazateli .....	41
2.2.6 Zobrazovací metody.....	41
2.2.7 Přidružené choroby.....	43
2.2.8 Terapie.....	49
<b>2.3 Diskuse .....</b>	<b>52</b>
<b>Závěr .....</b>	<b>60</b>
<b>Souhrn .....</b>	<b>64</b>
<b>Summary.....</b>	<b>68</b>
<b>Seznam literatury.....</b>	<b>72</b>
<b>Příloha.....</b>	<b>86</b>

## Úvod

Primární hyperparatyreóza je chronicky probíhající onemocnění, které se vyznačuje generalizovanou poruchou kalciového, fosfátového a kostního metabolismu a je způsobeno dlouhodobým zvýšením sekrece parathormonu v příštítných tělískách (Broulík, 2003; Elaraj, Clark, 2008). Příštítná tělíska byla posledním větším orgánem, který byl u člověka rozpoznán.

Primární hyperparatyreózu poprvé popsal německý patolog Friedrich Daniel von Recklinghausen v roce 1891 (Brand 2011; Carney, 1996; Johansson, 2015; Recklinghausen, 1891, in Vermeulen, 2010). Choroba je tedy známa právě 125 let, za tu dobu se však názory na příčinu, charakteristické příznaky, léčbu, i výskyt nemoci pozoruhodně měnily.

Kauzální vztah mezi kostními projevy choroby a nádorem příštítných tělísek od počátku 20. století nebyl zpochybnován. Zpočátku však bylo zvětšení příštítných tělísek považováno za projev kompenzační reakce na kostní změny, a nikoli za příčinu choroby. Onemocnění označované *osteitis fibrosa cystica* proto bylo nejprve „léčeno“ podáváním parathyreoidálních extraktů, a teprve negativní výsledek takto uskutečňované terapie vedl k jiným úvahám (Vermeulen, 2010).

Profesor patologické anatomie na vídeňské univerzitě Friedrich Schlagenhauer (1866 – 1930) si v roce 1915 povšiml, že při Recklinghausenově chorobě se zjišťuje tumor jen jednoho ze čtyř příštítných tělísek. Vyslovil názor, že primárně je postižena parathyreoidea a změny na kostech jsou druhotné (Schlagenhauer, 1915, in Carney, 1996).

U nemocného s patologickou zlomeninou stehenní kosti a s vysokou sérovou hladinou kalcia odstranil v roce 1925 vídeňský chirurg Felix Mandl tumor příštítného tělíška a následně došlo k výraznému ústupu patologických kostních změn (Mandl, 1925 in Vermeulen 2010; Mandl, 1926, in Carney 1996). Představa o rozhodující roli parathyreoidey nebyla opuštěna, ani když se po sedmi letech kostní změny u nemocného vrátily, reoperace byla neúspěšná a pacient na chorobu zemřel (Kafetzis et al., 2011; DuBose, Morvant, 2005). Návrat známek choroby, ke kterému u nemocného po prvním chirurgickém zákroku došlo, bývá dnes vysvětlován především tím, že u pacienta pravděpodobně šlo o hyperplazii parathyreoidey, a nikoli o nádor příštítného tělíška.

Pohled na klinické projevy choroby se časem značně měnil. Ještě v polovině minulého století se v učebnicích vnitřního lékařství uvádělo, že příznaky primární hyperparatyreózy jsou „velmi výrazné“. Byly připomínány zejména silné bolesti v zádech a dolních končetinách, *„které vzdorují jakékoli léčbě a nutí nemocného ulehnout. Často vznikají samovolné zlomeniny, při nichž bolesti poleví.“* (Netoušek, 1954). Začátkem sedmdesátých let se uznávaly tři formy projevu primární hyperparatyreózy: syndrom ledvinový (v 70 %), syndrom hyperkalcemický (v 18 %) a syndrom kostní (12 % - Lukl, 1971).

V současnosti se obecně uznává, že kostní projevy (hyperparatyreózní osteodystrofie) jsou důsledkem specifického působení zvýšené hladiny parathormonu (Souček, 2011), zatímco ostatní symptomy primární hyperparatyreózy souvisí především s hyperkalcemií. V ledvinách dochází ke vzniku nefrolitiázy i nefrokalcinózy, četné a variabilní jsou příznaky neuropsychické, gastrointestinální i neuromuskulární.

V anglosaském prostředí se pro výčet příznaků primární hyperparatyreózy jako mnemotechnická pomůcka se stalo oblíbené úsloví: „*painful bones, kidney stones, abdominal groans, psychic moans and fatigue overtones*“, tedy bolesti kostí, nefrolitiáza, zažívací potíže, psychické problémy, snadná únavnost (Elaraj, Clark 2008).

Údaje o incidenci primární hyperparatyreózy se značně změnily po zavedení preventivního biochemického vyšetřování. Zjišťování velkého počtu onemocnění primární hyperparatyreózou u osob, které neměly žádné potíže, vedlo k vytvoření tradice mezinárodních workshopů věnovaných aktuálním otázkám asymptomatické primární hyperparathyreózy. První tři setkání proběhla v USA, čtvrté ve Florencii v roce 2013.

V roce 2008 na Třetím mezinárodním workshopu o asymptomatické primární hyperparatyreóze v Orlandu byla normokalcemická primární hyperparatyreóza akceptována jako samostatná klinická jednotka (Bilezikian et al., 2009; Silverberg et al., 2009). Doporučení věnovat pozornost normokalcemické primární hyperparatyreóze ve výzkumu bylo podnětem k zaměření předkládané dizertační práce.



Podíl „asymptomatických“ primárních hyperparathyreóz závisí především na zvolených kritériích. Uznáme-li za „symptom“ pouze nápadné známky choroby, bude symptomatických hyperparathyreóz mnohem méně než v případě opačném. Také proto jsme považovali za vhodné hovořit v názvu naší práce o primární hyperparatyreóze oligosymptomatické.

U nemocných s pozdě rozpoznanou primární hyperparatyreózou často dochází k závažným orgánovým komplikacím a onemocnění se stává chorobou ohrožující život. Včas zjištěné onemocnění je naopak dobře léčitelné, především chirurgicky. Věnovat náležitou pozornost rozpoznání primární hyperparatyreózy již v asymptomatickém nebo oligosymptomatickém stadiu tedy je také záležitostí lékařské etiky.

# 1 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

## 1.1 Příštítná tělíska jako zdroj parathormonu

Příštítná tělíska (glandulae parathyreoideae, parathyreoidea, parathyroidální žlázy) sestávají zpravidla ze čtyř malých žlázek oválného tvaru o velikosti zhruba 5 x 3 x 2 mm, které bývají uloženy párově na zadní ploše štítné žlázy (Kühnel, Fritsch, 2014). V jednom ze šetření uskutečněného u „normálních“ jedinců se zjistila průměrná váha jednoho příštítného tělíska u mužů 26,4 mg a u žen 32,8 mg (Carney, 1996).

K rozpoznání příštítných tělísek došlo poměrně pozdě. V roce 1850 našel srovnávací anatom a paleontolog Richard Owen při pitvě nosorožce indického v londýnské zoologické zahradě na štítné žláze útvar, který popsal jako „malé žluté žláznaté tělísko umístěné na štítné žláze v místě odstupu vén“ (Johansson, 2009; Johansson, 2015). Svůj objev sice sdělil Londýnské zoologické společnosti, širší odborná veřejnost ovšem měla příležitost k seznámení s nálezem mnohem později (Owen, 1862, in: Vermeulen 2010).

Prvenství objevu příštítné žlázy u člověka přísluší Ivaru Sandströmovi. (Johansson, 2015). V roce 1877 pracoval student medicíny Ivar Viktor Sandström (1852 – 1888) jako asistent v Anatomickém ústavu Lékařské fakulty v Uppsale. Při pitvě psa si v oblasti štítné žlázy všiml drobného útvaru velikosti konopného semene a zjistil, že jde o orgán s mikroskopickou žlázovou strukturou, která však je zřetelně odlišná

od struktury štítné žlázy. Pátral po přítomnosti obdobného útvaru také u lidí a z 50 pitvaných osob našel ve 43 případech čtyři žlázy velikosti menšího hrachu, které byly umístěny vždy dvě a dvě po obou stranách při zadní ploše štítné žlázy. Ivar Sandström usoudil, že jde o embryonální reziduum štítné žlázy. Nalezení příštítných tělísek bývá označováno jako poslední anatomický objev u člověka (Johansson, 2009).

Příštítná tělíska jsou uložena na zadní ploše štítné žlázy. Dvě příštítná tělíska jsou nejčastěji umístěna ve výši dolního okraje prstencové chrupavky, v úhlu mezi hltanem a zadní plochou štítné žlázy. Další dvě příštítná tělíska bývají zpravidla lokalizována poblíž dolního okraje štítné žlázy (obr. 1). Bývá proto zvykem hovořit o horním a dolním páru příštítných tělísek. Poloha příštítných tělísek ovšem bývá dosti variabilní, mohou se nacházet také značně kaudálněji, například v tkáni thymu nebo jinde v mediastinu (Waas, Stewart, 2011).

Obr. 1 Lokalizace příštítných tělísek



Nejen poloha, ale také počet příštítných tělísek může ovšem být odlišné. U čtyř pětin osob jsou přítomna čtyři příštítná tělíska, ve skutečnosti se však jejich počet může pohybovat od dvou do šesti až osmi (Finlayson, Sanders, 2007; Goodman, 2009). Cévní zásobení obstarává dolní tyreoidální arterie. Příštítná tělíska se během embryonálního vývoje diferencují dosti časně, bývají rozeznatelná již u jednocentimetrového embrya. Během nitroděložního vývoje se tvar příštítných tělísek mění z kulovitého na elipsoidní. U starších osob se během postnatálního vývoje vylučování parathormonu snižuje (Adámek, Naňka 2006; Mc Dermott, 2009).

Mikroskopicky se v parenchymu příštítných tělísek rozlišují především dva typy buněk: buňky hlavní a buňky oxyfilní. Parathormon se vytváří v hlavních buňkách, pravděpodobně již během nitroděložního vývoje. Oxyfilní buňky mají vysokou metabolickou aktivitu, zřejmě však nemají žláзовou funkci. Obvykle se objevují teprve v sedmém až desátém roce života. Třetím typem buněk, které lze najít v příštítných tělískách, jsou adipocyty. Nejsou četné a jejich počet se s věkem zvyšuje (Finlayson, Sanders, 2007).

Na roli příštítných tělísek upozornil poprvé pařížský profesor fyziologie Eugen Cley, když v roce 1891 poukázal na souvislost mezi odstraněním příštítných tělísek a vznikem tetanie (Kafetzis et al., 2011). V roce 1903 si vídeňský patolog Jacob Erdheim povšiml, že u nemocných s osteomalácií a křivicí jsou příštítná tělíska zvětšena. Vyslovil přesvědčení, že jde o projev kompenzačních mechanismů, toto mínění ovšem nebylo plně potvrzeno (Vermeulen, 2010).

Za objevitele parathormonu je považován kanadský biochemik James B. Collip, který v roce 1925 publikoval výsledky svých experimentů s výtažky získanými ze zvířecích příštítných žláz (Collip, 1925; Collip, Clark, 1925; Kalra et al, 2013; Noble, 1965). Nověji byl parathormon charakterizován jako jednoduchý peptid obsahující 84 aminokyselin (Goodman, 2009). Parathormon v nadbytku zvyšuje kostní obrát, uvolňuje kalcium z kostí, případně vede až k tvorbě cyst a hnědých tumorů. Je-li však parathormon podáván intermitentně v malých dávkách, aktivuje osteoblasty a podporuje novotvorbu kostí (Broulík, 2008).

## 1.2 Parathormon a metabolismus kalcia

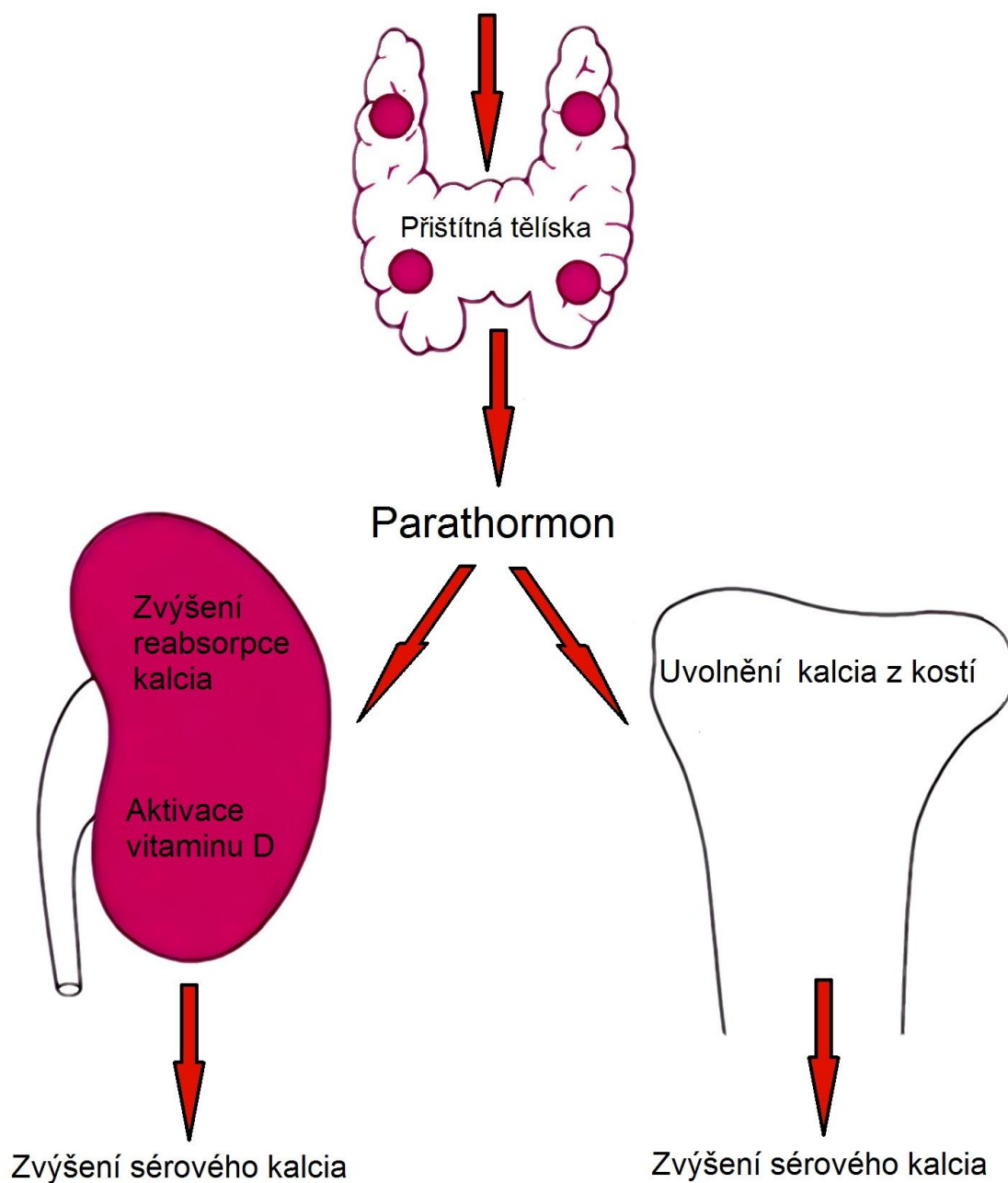
Příštítná tělíška vytvářejí parathormon a jeho sekrece je stimulována především poklesem hladiny kalcia v krevním séru, činnost příštítných tělísek není přímo regulována jiným endokrinním orgánem (Broulík et. al, 2007). Sérové kalcium se váže na specifické receptory cílových tkání, především v hlavních buňkách příštítných tělísek, ale například také ve štítné žláze, ve vzestupném raménku Henleovy kličky v ledvinách, ve sliznici tenkého střeva. Kalcium-senzitivní receptor byl prokázán rovněž v kostech, kde aktivuje proliferaci a diferenciaci osteoblastů a blokuje funkci osteoklastů. Příznivě tak ovlivňuje kostní remodelaci (Brown, 2002; Žofková, 2010).

Zvýšení hladiny parathormonu podporuje resorpci kostní hmoty, zvláště působením parathormonu na osteoklasty (Finlayson, Sanders, 2007). V ledvinách stimuluje parathormon zpětnou resorpci kalcia, zejména ve vzestupném raménku Henleovy kličky, ale také v distálním tubulu a ve sběracím kanálku. Současně podporuje vylučování fosfátů snížením jejich zpětné resorpce zvláště v proximálním tubulu (obr. 2).

Parathormon ovlivňuje metabolismus kalcia také svým působením na vitamin D. V ledvinách stimuluje hydroxylaci 25-hydroxyvitaminu D na aktivní metabolit 1,25 dihydroxyvitamin D (kalcitriol). Na metabolismu vápníku se vitamin D podílí tím, že usnadňuje vstřebávání vápníku a fosfátů ve střevě i v ledvinách, ale také tím, že podporuje novotvorbu kosti, a tak přispívá k ukládání vápníku v kostech (Broulík, Broulíková, 2013).

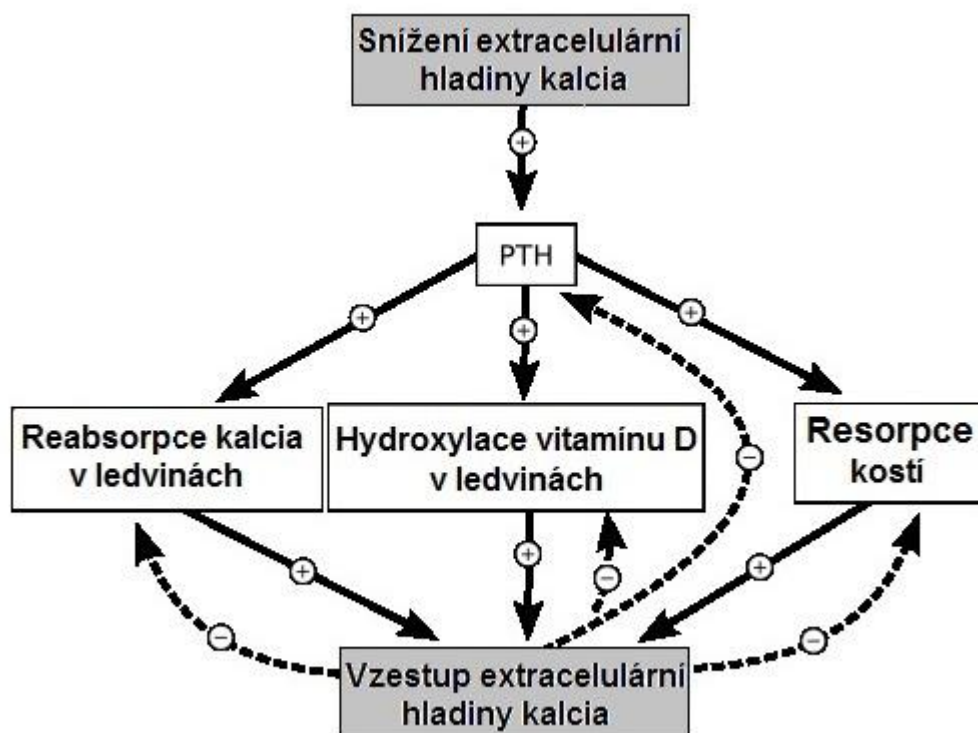
Obr. 2 Účinek parathormonu na ledviny a kost

## Snížení sérové hladiny kalcia



Nedostatek vitamínu D vede k poklesu sérové hladiny kalcia. Snížená sérová hladina kalcia stimuluje příštítná tělíska k vyplavování parathormonu. Dochází k aktivaci osteoklastů a ztrátě kostní hmoty (obr. 3).

Obr. 3 Účinek snížené extracelulární hladiny kalcia na parathormon a metabolismus kalcia (podle Khan, Bilezikan, 2010)





Antagonistou parathormonu je *kalcitonin*, hormon tvořený v parafolikulárních buňkách štítné žlázy. Tlumí aktivitu osteoklastů a vede k ukládání kalcia do kostí. Hladina sérového kalcia se snižuje nejen jeho ukládáním do kostí, ale také zmenšením zpětné resorpce kalcia v ledvinách. Vylučování kalcia močí se pak zvyšuje (Finlayson, Sanders, 2007).

Ve střevech zvyšuje parathormon absorpci kalcia, magnezia i fosfátů, a to zejména tvorbou aktivního metabolitu vitamínu D. Parathormonem usměrňovaná sérová hladina kalcia ovlivňuje činnost mnoha životně důležitých orgánů, obzvláště srdce a nervového systému.

Kalciovou homeostázu může ovlivnit také množství vápníku, který je přijímán ve stravě. Doporučený denní příjem kalcia ve stravě je pro dospělou osobu 1000 mg (Finlayson, Sanders, 2009). Na bilanci vápníku má také vliv způsob stravování (absorpci zvyšuje např. laktóza obsažená v mléce), věk (u mladých osob je absorpce zvýšená, ve stáří snižena), hormonální rovnováha i hladina vitamínu D.

Kalcium se řadí mezi minerální látky, které v našem organismu nejen patří mezi nejdůležitější, ale jsou také nejhojněji zastoupené. V lidském těle je přibližně 1,3 kg kalcia, z toho přibližně 99 procent připadá na kosti a chrup, jedno procento na buňky měkkých tkání a jen jedna desetina procenta na extracelulární tekutiny (Broulík, 2003).

Člověk přijímá za běžných okolností denně v potravě zhruba jeden gram kalcia a přibližně stejné množství za den také vyloučí: čtyři pětiny střevem a jednu pětinu ledvinami. V krevním séru se za obvyklých okolností udržuje stálá hladina kalcia.

Kalcium je v krevním séru přítomno ve dvou formách: kalcium vázané na plazmatické bílkoviny (především na albumin) a kalcium ionizované, které lze považovat za biologicky aktivní formu kalcia. Kalcium vázané na bílkoviny je třeba pokládat spíše za snadno a rychle dostupnou rezervu.

Při posuzování sérové hladiny kalcia se přihlíží k hodnotám celkového i ionizovaného kalcia. Při hypoalbuminémii se ovšem zjišťují nižší hodnoty celkového kalcia, přestože hladina ionizovaného (a tedy biologicky aktivního) kalcia se nemusí příliš měnit. Množství ionizovaného kalcia ovšem závisí také na pH krve: snižuje se při alkalóze a zvyšuje se při acidóze (Blahoš, Vyskočil, 2014). Ionty vápníku a vodíku totiž o vazbu na albumin navzájem soutěží.

### 1.3 Primární hyperparatyreóza

Hyperparatyreóza je onemocnění charakterizované nadměrnou sekrecí parathormonu, která je nejčastěji způsobena adenomem jednoho příštítného tělíska (v 80 až 85 %), hyperplazií všech tělísek (v 10 až 15 %), případně karcinomem příštítného tělíska (0,5 až 1 %). Choroba může být součástí familiárních syndromů (Stárka, 2010).

Po dlouhou dobu se primární hyperparatyreóza považovala za vzácné onemocnění, dříve se totiž choroba zpravidla diagnostikovala teprve ve stadiu kostních a renálních komplikací. Vojtěch Hönig se ještě v roce 1970 ve svých skriptech zmiňuje, že primární hyperparatyreóza je v 80 procentech případů spojena s urolitiázou, nefrokalcinózou, případně pyelonefritidou (Hönig et al., 1970). Ani v minulosti ovšem nechyběli autoři, kteří upozorňovali, že představa o málo častém výskytu primární hyperparatyreózy je mylná. Pavel Lukl již v roce 1971 ve své učebnici Vnitřní lékařství upozorňoval: „*Jde o zdánlivě řídké onemocnění, které však je asi ve skutečnosti daleko častější, jak ukazuje odkrytí latentních hyperkalcemií (asi 1:1000).*“ (Lukl, 1971). Počet nemocných s diagnostikovanou primární hyperparatyreózou výrazně vzrostl, když se vyšetřování sérového kalcia stalo běžnou záležitostí.

Na začátku sedmdesátých let se odhadovalo, že na území tehdejšího Československa připadalo osm nových případů primární hyperparatyreózy na 100 000 obyvatel za rok. Po zavedení automatického vyšetřování sérového kalcia a intaktního parathormonu došlo v téže oblasti k rychlému zvýšení incidence na 24 nových onemocnění na 100 000 obyvatel za období jednoho roku (Broulík et al., 2015).

Endokrinolog se dnes s primární hyperparatyreózou setkává naprosto běžně, jde o třetí nejčastější endokrinní onemocnění, po diabetu a onemocnění štítné žlázy. Někteří autoři udávají roční incidenci primární hyperparatyreózy 20 onemocnění na 100 000 obyvatel (Sitges-Serra, Bergenfelz, 2007; Wermers, 2006), ve vyspělých zemích se obvykle hovoří o frekvenci od dvou do pěti procent. Novější zprávy upozorňují na klesající prevalenci primární hyperparatyreózy v USA a Kanadě (Khan, Bilezikian, 2000), mínění nebylo zcela potvrzeno (Abood 2013).

### **1.3.1 Příznaky**

Většina příznaků primární hyperparatyreózy souvisí s hyperkalcemií a patří k nim zejména *syndrom kostní* (snížená kostní denzita, kostní deformity, patologické fraktury), *syndrom ledvinový* (nefrolitiáza a nefrokalcinóza), *syndrom gastrointestinální* (zácpa, pálení žáhy, nechutenství, nauzea, zvracení, váhový úbytek a neurčité bolesti břicha) a *syndrom neuropsychický* (únavnost, slabost, poruchy neuromuskulární, deprese a postižení neurokognitivních funkcí). Až u 5 % nemocných se objevuje zmatenost a delirantní stavy. Bývá také bradykardie, polydypsie a polyurie (Souček-ed, 2011; Khan, 2009).

### **1.3.2 Diagnostika**

Pominula doba, kdy primární hyperparatyreóza byla zjišťována především podle příznaků. Onemocnění již také nebývá obvykle označováno *osteitis fibrosa cystica*, jak ji koncem 19. století pojmenoval Fridrich Recklinghausen. Nález hnědých tumorů na dlouhých kostech ani zjištění

erozí typu „sůl a pepř“ na kostech lebky nebývají dnes nejčastějším okamžikem prvního uvažování o přítomnosti primární hyperparatyreózy.

V primární péči patří hyperkalcemie spolu s hypofosfatémií dodnes k nejcennějším známkám, které mohou vést ke zjištění primární hyperparatyreózy (Broulík, 2001; Broulík, 2007; Pallan, 2011; Press, 2013). Hyperkalcemie bývá až ve čtvrtině případů způsobena primární hyperparatyreózou (Gesenhues, Ziesché, 2006). Některé poznatky vedou k přesvědčení, že je hladina ionizovaného kalcia významnější než hladina celkového kalcia (Glendening, 2003; Diaz-Sotto et al., 2012).

Pro rozpoznání primární hyperparatyreózy je rozhodující diagnostická obezřetnost, primární záchyt je součástí praxe lékařů primární péče, internistů (zhruba 90 % případů), urologů (50 %), ortopedů (asi 20 %), ale i stomatologů (3 %) a neurologů či psychiatrů (až 30 %) (Broulík, 2003). O primární hyperparatyreóze je vhodné uvažovat u mnoha neurčitých potíží, zvláště při spojení s břišními příznaky (Abboud et al., 2011).

Příznaky primární hyperparatyreózy jsou nespecifické, většinou málo výrazné, a nezřídka vůbec chybí (Waas, Stewart, – ed., 2011). Diagnóza choroby se proto musí opírat o laboratorní nález, nejlépe opakovaně potvrzený. Pro zjištění primární hyperparatyreózy je rozhodující vyšší sérová hladina kalcia, nižší sérová hladina fosforu a zejména zvýšení sérové hladiny parathormonu. V konkrétních případech je potřeba přihlížet k údajům referenční laboratoře. Obecně lze považovat za patognomické sérové hladiny parathormonu vyšší než 7,2 pmol/l. U všech nemocných s primární hyperparatyreózou je nezbytné vyšetřit sérovou hladinu kreatininu. Při zjištění hyperkalcemie je ovšem potřeba vyloučit, zda nejde o artefakt způsobený hyperproteinémií (Broulík 2003).

U starších nemocných je potřeba považovat za závažné také mírné zvýšení sérového parathormonu i kalcia, protože za normálních okolností se sérové hladiny těchto látek ve vyšším věku spíše snižují. Lze říci, že diagnostika primární hyperparatyreózy není obtížná, je však potřeba na toto onemocnění myslet. Rozpoznání primární hyperparatyreózy není akademickou záležitostí od doby, kdy dovedeme jejím závažným komplikacím předcházet účinnou léčbou.

### **1.3.3 Primární, sekundární a terciární hyperparatyreóza**

*Primární hyperparatyreóza* je onemocnění způsobené primárně dlouhodobým zvýšením sekrece parathormonu.

*Sekundární hyperparatyreóza* vzniká naopak u nemocných s dlouhodobě nízkou plazmatickou hladinou kalcia, u kterých je zvýšení parathormonu kompenzační reakcí na hypokalcemii. Jde například o stavy při hypovitaminóze D nebo při onemocnění ledvin, ale také při dlouhodobém užívání lithia a thiazidových diuretik nebo při nedostatečném příjmu kalcia u nemocných s malabsorpčním syndromem.

*Terciární hyperparatyreóza* vzniká u nemocných s těžkou dlouho trvající sekundární hyperparatyreózou, jestliže poruchy, které vedly k sekundární hyperparatyreóze trvají tak dlouho, že dojde k hyperplazii příštítných tělísek a postupně i k autonomní produkci parathormonu s rozvojem hyperkalcémie.

### **1.3.4 Hyperkalcemická a normokalcemická primární hyperparatyreóza**

Hyperkalcemie byla dlouho považována za samozřejmou součást laboratorního nálezu u primární hyperparatyreózy. S rozvojem laboratorní diagnostiky je stále více nemocných, u kterých se opakovaně zjišťují zvýšené hladiny parathormonu, ale hladina kalcemie zůstává dlouhodobě nebo i trvale v mezích normy. Pro označování těchto stavů se prosadil termín *normokalcemická primární hyperparatyreóza*. Jeho oprávněné používání předpokládá průkaz konstantně normální hladiny celkového i ionizovaného kalcia a vyloučení sekundární příčiny zvýšení hladiny parathormonu (Cusano et al, 2013; Eastell, 2009). Podle některých autorů s častým výskytem normokalcemické primární hyperparatyreózy vstupujeme do „třetí éry“ historie primární hyperparatyreózy (Billezikian, Silverberg, 2010).

S termínem *normokalcemická primární hyperparatyreóza* bylo ovšem možno se v literatuře setkat již koncem šedesátých let minulého století, když Michael R. Wills referoval v roce 1969 o úspěšném chirurgickém odstranění adenomu příštítného tělíska u tří pacientů, kteří trpěli urolitiázou a zjistila se u nich primární hyperparatyreóza bez zvýšení sérové hladiny kalcia (Wills et al., 1969).

### **1.3.5 Symptomatická, oligosymptomatická a asymptomatická primární hyperparatyreóza**

Po dlouhou dobu se primární hyperparathyreóza zjišťovala na základě příznaků, byla tedy „symptomatická“. Díky screeningovým biochemickým vyšetřením a zavedení automatických analyzátorů pro vyšetřování hladiny kalcia se vytvořily podmínky pro častější a časnější zjišťování primární

hyperparatyreózy v bezpříznakovém období a tím pro účinnou prevenci zvýšeného rizika zlomenin, nefrolitiázy, kardiovaskulárních onemocnění i duševních poruch (Bilezikian, Silverberg, 2004; Cainero-Pla, Solorzano, 2012; Salinas et al., 2013).

Udává se, že v době zjištění primární hyperparatyreózy je 80 až 90 procent nemocných bez jakýchkoli potíží (Ashford, 2014; McDermott, 2009). Zcela asymptomatická primární hyperparatyreóza ovšem není častá, jestliže jsou nemocní pečlivě vyšetřováni anamnesticky, klinicky i pomocí zobrazovacích metod.

Přehlédnout je možno zejména poruchy mentálního stavu, poruchy nálady i kognitivních funkcí (Khan, 2013; Pallan, Khan, 2011). Cílenými dotazy často odhalíme také potíže, o kterých nemocní sami spontánně nehovoří: zvýšenou únavnost, celkovou nevolnost či svalovou slabost. Již dříve bylo pozorováno, že podobné (někdy jen zdánlivě mírné) potíže ustoupily po úspěšném chirurgickém zákroku pro adenom (Chan, 1995). Bez subjektivních potíží mohou být i nemocní se závažnými komplikacemi primární parathyreózy. Ultrazvukové vyšetření ledvin může prokázat urolitiázu a kostní denzitometrie sníženou kostní hustotu (Sitges-Serra, Bergenfelz 2007). A je sporné, zda lze v podobných případech hovořit o nemoci asymptomatické.

Za „oligosymptomatické“ lze považovat onemocnění, které má jen několik málo příznaků, případně jde příznaky pouze mírné. Je diskutabilní, nakolik je rozlišování mezi asymptomatickou a oligosymptomatickou primární hyperparatyreózou vůbec užitečné. V literatuře se za asymptomatickou primární hyperparathyreózu dnes zpravidla považuje onemocnění zjištěné při screeningovém laboratorním vyšetření – bez pátrání, zda by pečlivá anamnéza mohla u nemocného odhalit potíže, které se při primární



hyperparathyreóze vyskytují či mohou vyskytnout. Podíl pacientů s asymptomatickou, oligosymptomatickou a symptomatickou formou mnoha chorob ostatně závisí do značné míry na systému péče o nemocné.

V literatuře se za asymptomatickou primární hyperparathyreózu dnes zpravidla považuje onemocnění zjištěné při screeningovém laboratorním vyšetření – bez pátrání, zda by pečlivá anamnéza mohla u nemocného odhalit potíže, které se při primární hyperparathyreóze vyskytují či mohou vyskytnout. Podíl pacientů s asymptomatickou, oligosymptomatickou a symptomatickou formou mnoha chorob ostatně závisí do značné míry na systému péče o nemocné.

### **1.3.6 Terapie**

Přes rozvoj farmakoterapie je chirurgická léčba dosud jediným vhodným postupem v péči o nemocné s rozvinutou symptomatickou primární hyperparatyreózou. Opakovaně se potvrdilo, že chirurgický výkon vede k normalizaci sérové hladiny kalcia i parathormonu a zlepšuje kostní hustotu. Zlepšení kvality života se podařilo prokázat jen u části operovaných (Bollerslev, 2011), avšak téměř vždy lze hovořit o odstranění rizika vzniku a rozvoje orgánových komplikací primární hyperparatyreózy.

Značný podíl pacientů s primární hyperparatyreózou ovšem připadá na nemocné asymptomatické, u kterých v průběhu sledování většinou nedochází k rozvoji příznaků, progresi hyperkalcemie a hyperkalciurie, k dalšímu snižování kostní denzity, ani k rozvoji nefrolitiázy. Rozhodnutí pro operaci u asymptomatických nebo oligosymptomatických nemocných lze odůvodnit tím, že i v těchto případech se snižuje riziko rozvoje

nefrolitiázy a dochází ke zvýšení kostní hustoty (Ambrogini, 2007). Navíc právě asymptomatictí nemocní během let často mizí z evidence.

Bylo dosaženo shody, že operační řešení je jednoznačně indikováno při hodnotě sérového kalcia přesahující 0,25 mmol/l, snížení kreatininové clearance pod 60 ml/min, snížení kostní denzity v kterékoli lokalizaci hodnoceno T scorem pod 2,5, při patologické fraktuře v anamnéze a u nemocných ve věku pod 50 let. Na Čtvrtém mezinárodním workshopu bylo dohodnuto mezi indikace chirurgické léčby znovu zařadit hyperkalcii nad 400 mg/den. Bylo také konstatováno, že rozhodnutí pro operaci není chybou ani u pacientů, kteří ještě nedosahují doporučených operačních kritérií, jestliže nejsou přítomny zdravotní kontraindikace chirurgického zákroku. Bylo rovněž upozorněno, že pro mnohé nemocné může být vhodná farmakologická léčba.

Obecně se ustupuje od oboustranné explorační krku při každé paratyreoidektomii a doporučují mininvazivní chirurgické zákroky (Starker, 2011). Přitom se ovšem klade důraz na pokud možno co nejpřesnější předoperační lokalizaci adenomu (Čáp, 2010). Vysoká erudice operátora je nejspolehlivější cestou k prevenci pooperačních komplikací.

## **2 VLASTNÍ ŠETŘENÍ**

Primární hyperparatyreóza dnes patří mezi onemocnění, která jsou v současné době diagnostikována především na základě laboratorního vyšetření. U naprosté většiny pacientů je primární hyperparatyreóza v asymptomatickém, respektive oligosymptomatickém stadiu.

Cílem předkládané práce bylo zjistit častost oligosymptomatické primární hyperparatyreózy mezi pacienty léčenými v endokrinologické ambulanci terciárního zdravotnického zařízení a stanovit správný způsob péče o tyto nemocné. Zvláštní pozornost byla věnována nemocným s normokalcemickou primární hyperparatyreózou.

### **2.1 Soubor nemocných a metodika**

Studie se uskutečnila na II. interní klinice Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně v době od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2014. Do studie byli zařazeni nemocní s prokázanou primární hyperparatyreózou, kteří byli ošetřováni v endokrinologické ambulanci kliniky od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2013, stav nemocných pak byl sledován do 31. 12. 2014.

Za nemocné s primární hyperparatyreózou byli pokládáni pacienti, u kterých se zjistila patologicky zvýšená sérová hladina parathormonu (vyšší než 7,1 pmol/l) a nebyl důvod k vyslovení diagnózy sekundární hyperparatyreózy. Za sledované období byla sérová hladina parathormonu vyšetřena celkem u 1180 nemocných.

V době od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2013 bylo v endokrinologické ambulanci II. interní kliniky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně ošetřeno 15425 nemocných, do péče endokrinologické ambulance přitom byli nemocní odesíláni nejčastěji praktickým lékařem nebo internistou jiného ambulantního zdravotnického zařízení.

Důvodem pro odeslání nemocného na specializované endokrinologické pracoviště bylo nejčastěji jiné endokrinní onemocnění (160 nemocných, 74 %), snížená kostní denzita (30 nemocných, 14 %) nebo hyperkalcemie (25 nemocných, 11 %). Při přijetí do péče se zjistila u 187 nemocných normální sérová hladina sérového kalcia a pouze u 31 nemocných hyperkalcemie.

Ve skupině nemocných, u kterých se při vstupním vyšetření zjistily fyziologické hodnoty kalcemie, byla nejčastějším důvodem pro odeslání na specializované endokrinologické pracoviště jiná endokrinopatie, nejčastěji onemocnění štítné žlázy. Ve skupině hyperkalcemických nemocných šlo nejčastěji právě o zjištění zvýšené sérové hladiny kalcia (Tab. 1).

U nemocných se při převzetí do péče uskutečnila klinická a laboratorní vyšetření obvyklá v terciárním zdravotnickém zařízení. U všech pacientů byla vyšetřena sérová hladina kalcia a fosfátů. Hladina parathormonu se vyšetřovala cíleně: především u nemocných, u kterých se zjistila zvýšená nebo hraniční hladina sérového celkového nebo ionizovaného kalcia, snížená sérová hladina fosfátů, snížení kostní denzity, případně se o primární hyperparatyreóze uvažovalo na základě anamnézy.

Tab. 1 Důvod k odeslání nemocného do endokrinologické ambulance

Nemocní	Důvod k odeslání								N celkem
	Zvýšená hodnota kalcemie		Snížená kostní hustota		Jiné endokrinní onemocnění		Jiný důvod		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Při vstupním vyšetření normokalcemičtí	0	0	28	15	156	83	3	2	187
Při vstupním vyšetření hyperkalcemičtí	25	81	2	6	4	13	0	0	31
Všichni nemocní	25	11	30	14	160	74	3	1	218

Biochemické testy byly prováděny na oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Biochemická vyšetření se uskutečnila pomocí automatického analyzátoru. Kalcium a fosfáty byly měřeny fotometricky, parathormon prostřednictvím sendvičové chemiluminiscenční immunoassaye.

Celkové sérové kalcium bylo při vstupní prohlídce vyšetřeno u všech sledovaných pacientů. Ionizované sérové kalcium se při vstupní prohlídce v letech 2008 – 2011 vyšetřilo u 124 nemocných (77 % všech sledovaných nemocných) a v letech 2012 a 2013 u všech pacientů zařazených do sledovaného souboru.

V souladu s doporučením referenční laboratoře se za fyziologické hladiny považovaly hodnoty celkového sérového kalcia do 2,60 mmol/l a hladiny ionizovaného kalcia do 1,32 mmol/l, sérové hodnoty fosfátů se považovaly za fyziologické od 0,87 mmol/l.

V anamnéze se po příznacích primární hyperparatyreózy pátralo dotazy zaměřenými na přestálá onemocnění kostí (zvláště na přítomnost bolesti kostí a kloubů a na přestálé zlomeniny), choroby ledvin (nefrolitiázu, nefrokalcinózu, renální insuficienci), gastrointestinální potíže (bolesti břicha, nauzeu, zvracení, prokázanou žaludeční hyperaciditu, zácpu), neuromuskulární poruchy (únavu, svalové bolesti a slabost, parestézie), psychické problémy (poruchy nálady a spánku, anxieta, deprese, poruchy paměti), na léčení pro arteriální hypertenzi a na potíže svědčícími o možné přítomnosti jiných kardiovaskulárních onemocnění.

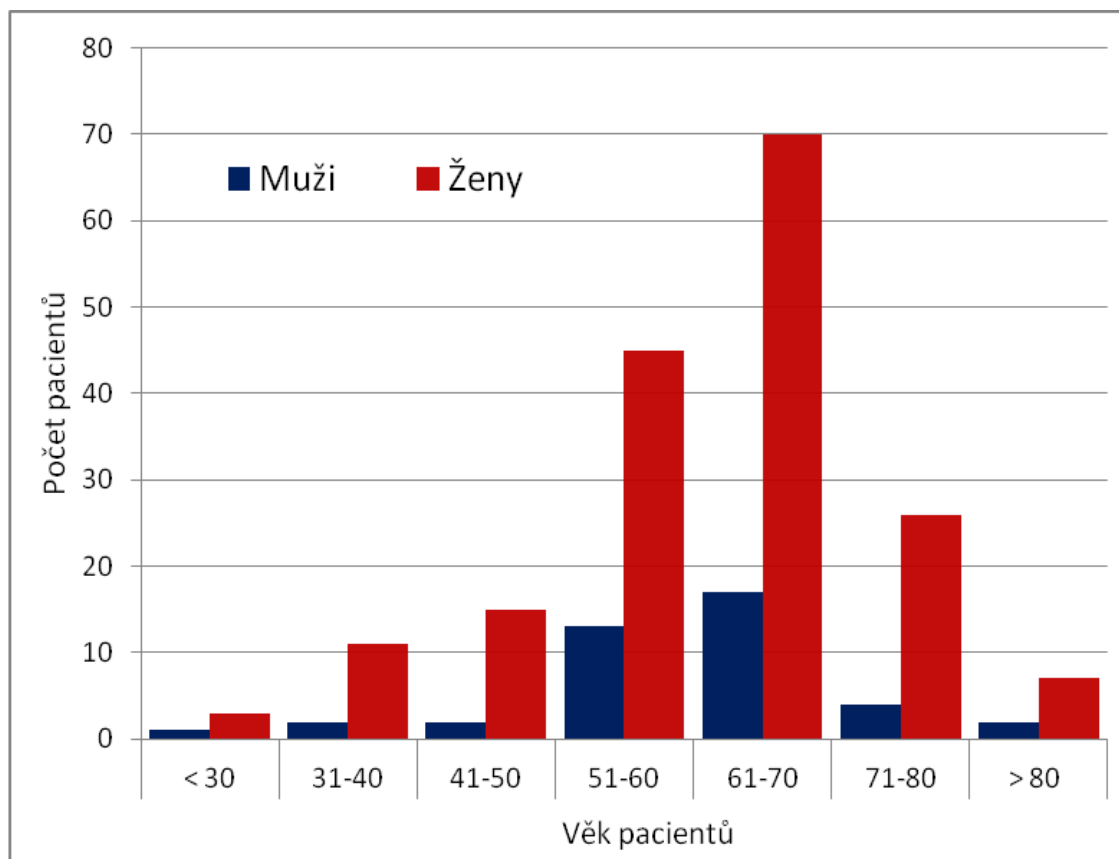
Sekundární hyperparatyreóza při hypovitaminóze D byla vylučována ve všech případech, ve kterých se u nemocného zjistila zvýšená hodnota parathormonu, avšak sérová hladina kalcia byla normální. Byla vyšetřena hladina 25-hydroxyvitaminu D<sub>3</sub> a při zjištění hodnot pod 50 nmol/l byla pacientovi podávána substituční dávka vitaminu D. Po 3 měsících pak byla hladina 25-hydroxyvitaminu D<sub>3</sub> vyšetřena znovu a jestliže došlo k normalizaci hodnot parathormonu, předpokládala se sekundární hyperparatyreóza a pacient byl ze studie vyřazen.

Do studie nebyli zařazováni rovněž nemocní se sekundární hyperparatyreózou při renální insuficienci. A také nemocní, kteří užívali léky ovlivňující hladinu parathormonu. Šlo zejména o pacienty léčené thiazidy, inhibitory protonové pumpy nebo lithiem.

Ze skupiny 307 nemocných, u kterých se zjistila patologicky zvýšená hladina parathormonu, nakonec nebylo do sledovaného souboru zařazeno 69 nemocných se sekundární hyperparatyreózou a 7 nemocných užívajících léky, které mohou zvyšovat hladinu parathormonu. Během studie se 15 nemocných odstěhovalo, případně se stali nedosažitelnými z jiných důvodů.

Sledovaný soubor tedy nakonec tvořilo 218 osob, z toho bylo 41 mužů a 177 žen. Věk pacientů se pohyboval od 26 do 85 let, průměrný věk byl 61,1 let a medián 63 let. Více než dvě třetiny pacientů patřilo do šesté a sedmé věkové dekády, avšak devět pacientů bylo starších než 80 let (obr. 4).

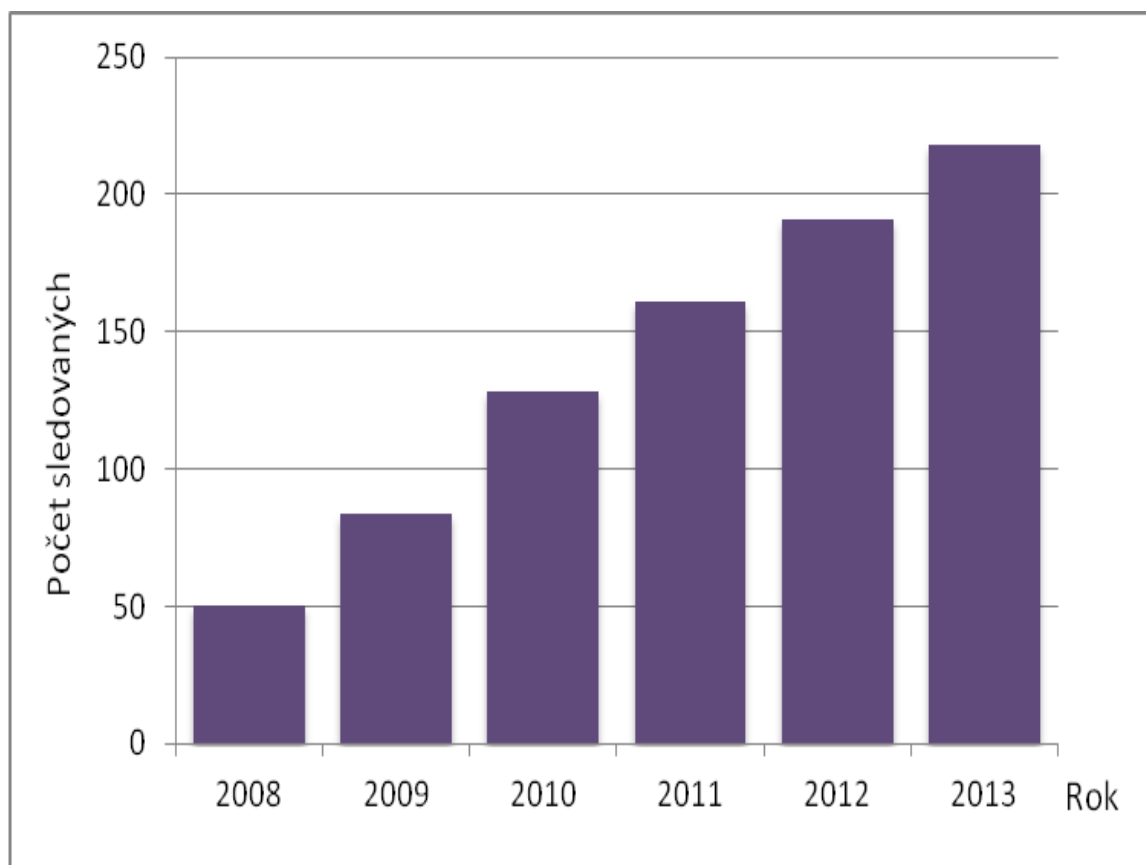
Obr. 4 Věk nemocných zařazených do studie



Pacienti byli do studie zařazováni postupně po podepsání informovaného souhlasu. Nemocní byli sledováni po dobu jednoho až sedmi let (obr. 5), přitom 127 nemocných bylo sledováno po dobu nejméně čtyř let a 50 pacientů po dobu nejméně šesti let.

Údaje o nemocných byly analyzovány pomocí standardních statistických metod (chi-kvadrát test, Studentův T-test, Pearsonův korelační koeficient).

Obr. 5 Počet nemocných v jednotlivých letech sledování





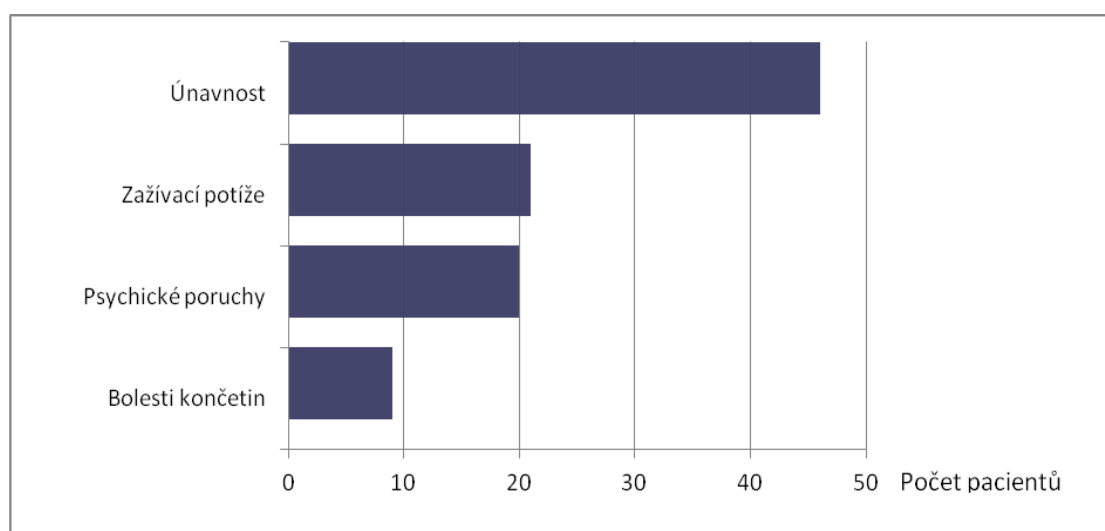
## 5.2 Výsledky

Pro zjištění perspektivy nemocných s oligosymptomatickou primární hyperparatyreózou se u všech pacientů hodnotil zejména klinický nález a výsledky laboratorního vyšetření, zvláště sérové hladiny parathormonu, kalcia a fosfátů. Zvláštní pozornost byla zaměřena na sledování průběhu choroby s přihlédnutím k hladině kalcia zjištěné při vstupním vyšetření. Nemocní, u kterých se při vstupním vyšetření zjistila normální hladina sérového kalcia, byli označováni jako „normokalcemičtí“. Nemocní, u kterých se při vstupním vyšetření zjistila patologicky zvýšená hladina sérového kalcia, byli označováni jako „hyperkalcemičtí“. Porovnány byly také výsledky vyšetření zobrazovacími metodami, přítomnost přidružených chorob a úspěšnost zvolené léčby.

### 2.2.1 Subjektivní potíže nemocných

Při vstupním vyšetření uvádělo potíže 66 nemocných, tedy 30 % členů souboru. K nejčastějším těžkostem patřila nadměrná únavnost, zažívací potíže, psychické problémy a bolesti kostí a svalů (obr. 6).

Obr. 6 Potíže nemocných (N 218)



Pacienti, u kterých se při vstupním vyšetření zjistila patologicky zvýšená hladina kalcemie, udávali subjektivní potíže podstatně častěji než pacienti s normální hladinou sérového kalcia (Tab. 2). Rozdíl byl statisticky vysoce významný ( $p=0,001$ ).

Nemocní, u kterých se při vstupním vyšetření sice zjistila normální sérová hladina kalcia, avšak v průběhu sledování se stali hyperkalcemickými, udávali subjektivní potíže častěji než pacienti, kteří zůstali dlouhodobě normokalcemickými. Rozdíl byl statisticky významný ( $p=0,01$ ). K nejčastějším potížím patřila únavnost, psychické problémy a zažívací potíže.

Tab. 2 Potíže normokalcemických a hyperkalcemických pacientů

	Nemocní při vstupním vyšetření normokalcemičtí (N 187)		Nemocní při vstupním vyšetření hyperkalcemičtí (N 31)		Celý soubor (N 218)	
	N	%	N	%	N	%
Únavnost	29	15,5	17	54,8	46	21,1
Zažívací potíže	12	6,4	9	29,0	21	9,6
Psychické problémy	14	7,5	6	19,3	20	9,1
Bolesti kostí a svalů	4	2,1	5	16,1	9	4,1
Potíže celkem	44	23,5	22	71,0	66	30,0

### 2.2.2 Sérová hladina parathormonu

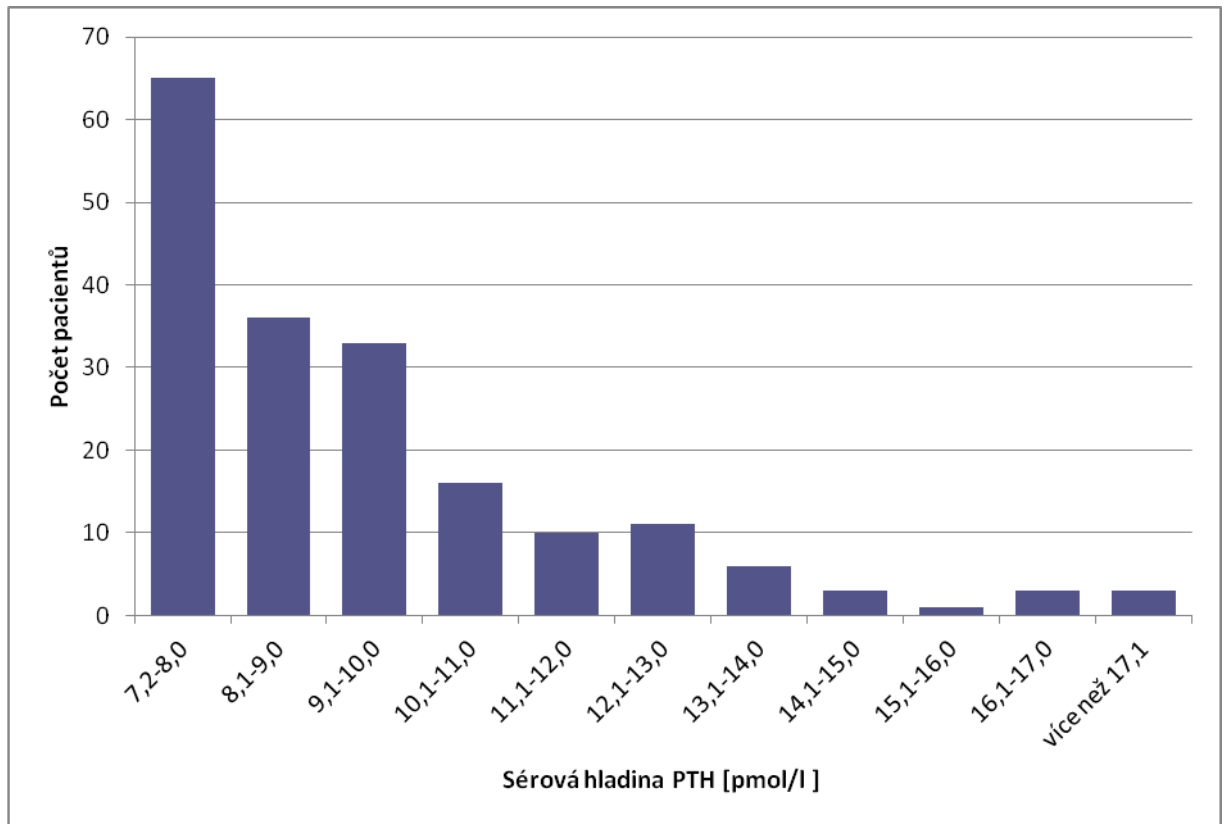
Sérová hladina parathormonu zjišťovaná při vstupním vyšetření se pohybovala od 7,2 do 153,3 pmol/l, průměr byl 11,96 pmol/l a medián 9,2 pmol/l.

Ve skupině normokalcemických pacientů činila sérová hladina parathormonu 7,2 až 26,9 pmol/l, průměrná hodnota byla 9,6 pmol/l a medián 8,9 pmol/l. Téměř tři čtvrtiny normokalcemických pacientů (72 %) měly úvodní hodnotu parathormonu do 10 pmol/l, pouze u tří pacientů (1,6%) se při vstupním vyšetření zjistila sérová hladina parathormonu vyšší než 17 pmol/l (obr. 7).

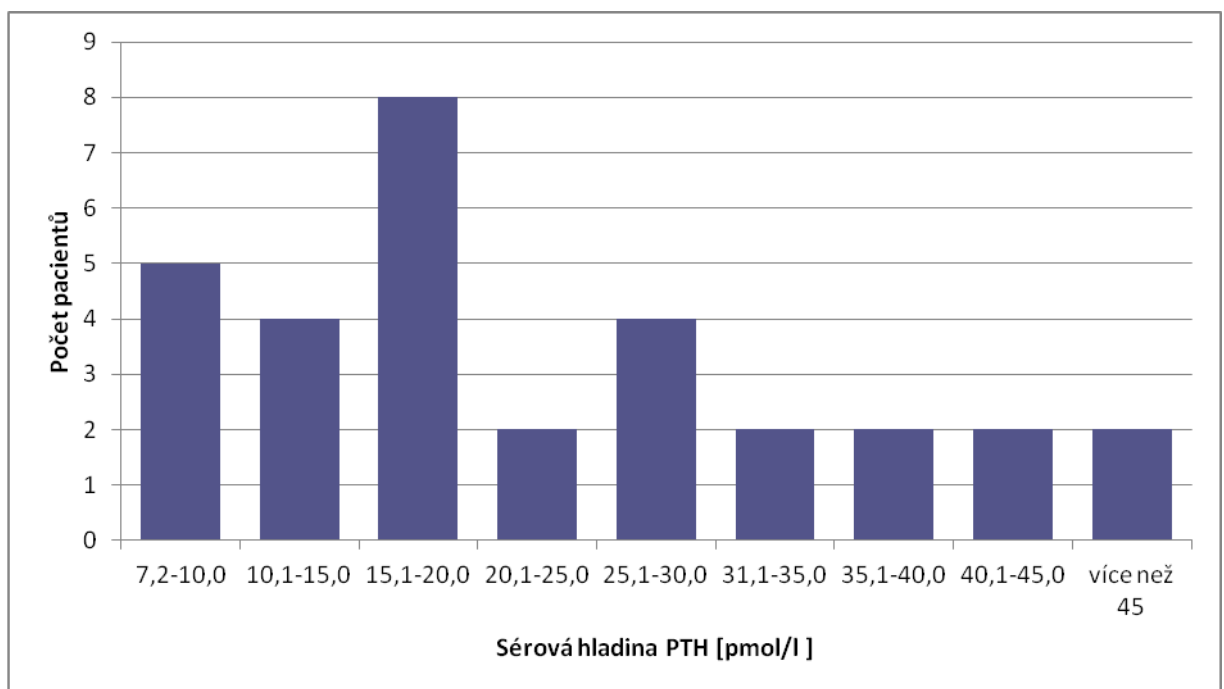
Ve skupině hyperkalcemických nemocných se sérová hladina parathormonu pohybovala od 7.2 do 153.3 pmol/l, průměrná hodnota byla 29,6 pmol/l, medián 18,7 pmol/l. Téměř polovina (45 %) hyperkalcemických pacientů měla hodnotu parathormonu vyšší než 20 pmol/l, u čtvrtiny pacientů (26 %) hodnota parathormonu přesáhla až 30 pmol/l (obr. 8). Rozdíl mezi vstupními hodnotami parathormonu u hyperkalcemických pacientů a u normokalcemických pacientů byl vysoce signifikantní ( $p=0,001$ ).

Úvodní hodnoty parathormonu u pacientů, kteří měli při vstupním vyšetření normální hladinu kalcia a zůstali trvale normokalcemičtí, se pohybovaly v rozmezí 7,2 až 26,9 pmol/l, průměrná hodnota byla 9,5 pmol/l a medián 8,80 pmol/l. U pacientů, kteří se během sledování stali hyperkalcemickými, byly úvodní hodnoty parathormonu od 7,3 do 16,9 pmol/l, průměr 9,9 a medián 9,55 pmol/l. Rozdíl mezi sérovými hladinami parathormonu u normokalcemických pacientů, kteří zůstali během celé doby normokalcemičtí, a těmi, kteří se během sledování stali hyperkalcemickými, nedosahoval statistické významnosti ( $p=0,44$ ).

Obr. 7 Sérová hladina parathormonu při vstupním vyšetření.  
Normokalcemičtí nemocní (N 187)



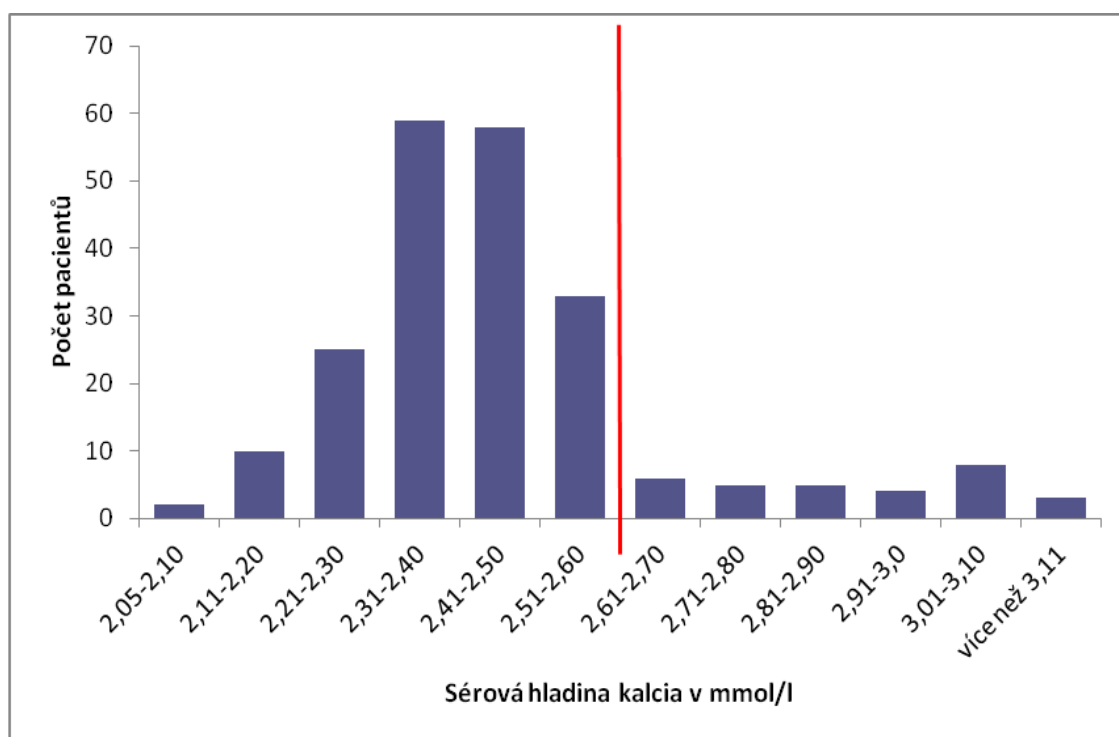
Obr. 8 Sérová hladina parathormonu při vstupním vyšetření.  
Hyperkalcemičtí nemocní (N 31)



### 2.2.3 Sérová hladina kalcia

Sérová hladina kalcia se při vstupním vyšetření pohybovala od 2,05 do 3,61 mmol/l, průměrná hodnota byla 2,47 mmol/l (obr. 9). Normální hodnotu sérového kalcia při vstupním vyšetření mělo 187 pacientů (36 mužů a 151 žen) a patologicky zvýšenou 31 nemocných (5 mužů a 26 žen). Ve skupině normokalcemických nemocných tedy bylo 19 % mužů a 81 % žen a ve skupině hyperkalcemických nemocných 16 % mužů a 84 % žen. Rozdíl nebyl statisticky významný ( $p=0,7$ ).

Obr. 9 Sérová hladina celkového kalcia při vstupním vyšetření



Rozhraní mezi normálními a patologickými hodnotami sérového celkového kalcia.

U normokalcemických pacientů se vstupní hladina sérového kalcia pohybovala od 2,05 do 2,60 mmol/l (průměr 2,39 mmol/l) a u hyperkalcemických pacientů od 2,65 do 3,61 mmol/l (průměr 2,91 mmol/l).

Ze skupiny 187 pacientů, u kterých se při vstupním vyšetření zjistila normální hodnota sérového kalcia, zůstalo po dobu sledování trvale normokalcemickými 151 nemocných (81 %). Ke zvýšení sérové hladiny kalcia na patologické hodnoty během sledování došlo u 36 nemocných (19 %).

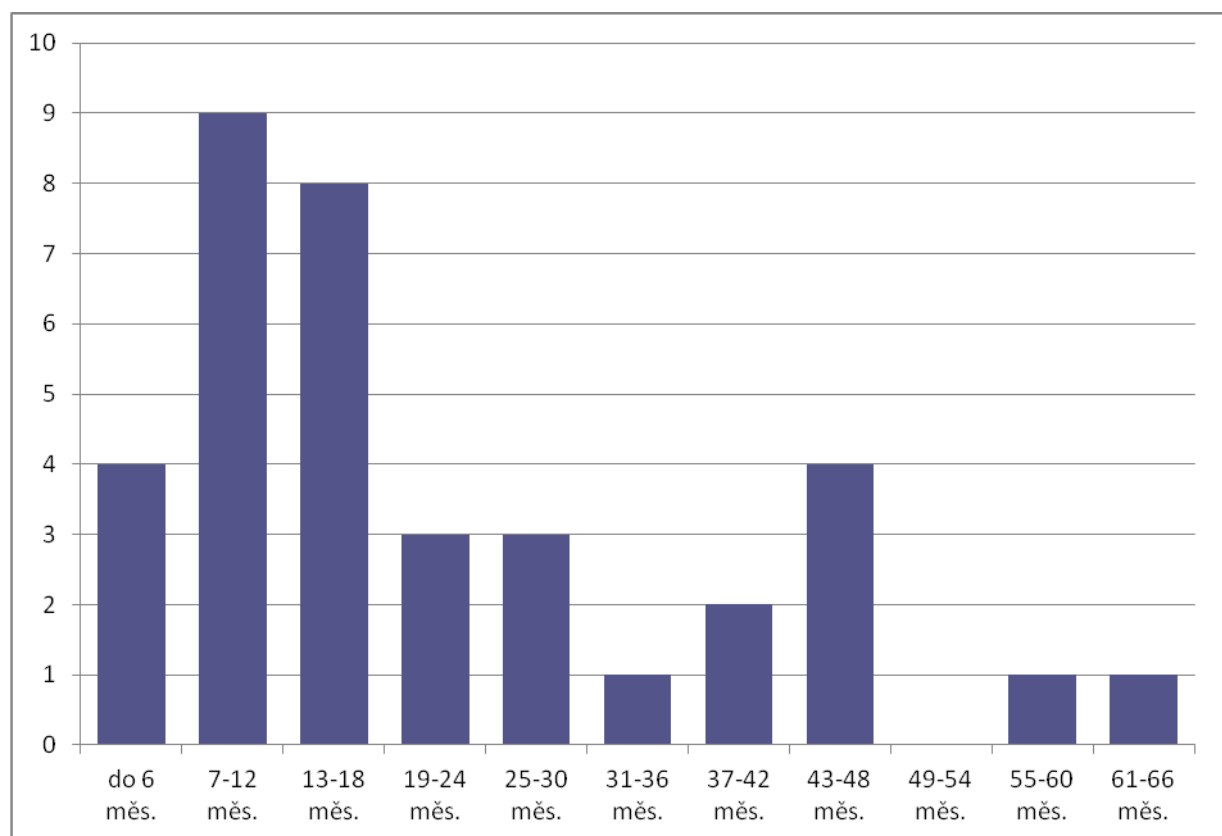
U normokalcemických pacientů, kteří zůstali po celou dobu sledování normokalcemickými, se při vstupním vyšetření zjistila průměrná hodnota celkového kalcia 2.38 mmol/l, zatímco u pacientů, kteří se během sledování stali hyperkalcemickými, při vstupním vyšetření byla průměrná hladina celkového sérového kalcia 2.46 mmol/l. Rozdíl byl vysoce statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

K přechodu z normokalcemie do hyperkalcemie došlo u 24 nemocných během prvních dvou let sledování (67 %), u 10 nemocných v období mezi dvěma a čtyřmi lety (28 %) a u 2 nemocných později než za čtyři roky od začátku sledování (5 % - obr. 10).

Od prvního dne zjištění přechodu z normokalcemie do hyperkalcemie byl vzestup sérového kalcia do patologických hodnot trvalý u 22 nemocných (61 %) a u 13 nemocných zpočátku intermitentní (39 %).

Obr. 10 Doba do vzestupu sérové hladiny kalcia do patologických hodnot u nemocných při vstupním vyšetření normokalcemických (N 36)

Počet nemocných



Doba do prvního vzestupu kalcia

V době přechodu z normokalcemie do hyperkalcemie jsme měli k dispozici hodnoty celkového i ionizovaného kalcia u 21 nemocných. Přitom u 6 nemocných došlo nejprve ke zvýšení hladiny celkového kalcia (28 %), u 5 nemocných se zvýšila nejprve hladina ionizovaného kalcia (27 %) a u 10 pacientů se zjistil současný vzestup celkového i ionizovaného kalcia (u 48 % nemocných).

U žádného z nemocných, u kterých se při vstupním vyšetření prokázala hyperkalcemie, během sledování nedošlo bez cílené léčby k přechodu do normokalcemie.

#### **2.2.4 Sérová hladina fosfátů**

Sérové hodnoty fosfátů se při vstupním vyšetření pohybovaly od 0,39 do 1,49 mmol/l, průměr byl  $0,96 \pm 0,17$  mmol/l. U normokalcemických nemocných byla sérová hladina fosfátů 0,49 až 1,49 mmol/l (průměr 0,99 mmol/l) a u hyperkalcemických nemocných 0,39 až 1,12 mmol/l (průměr 0,76 mmol/l). Rozdíl je vysoce statisticky významný ( $p < 0,001$ ).

Patologicky snížená sérová hodnota fosfátů (méně než 0,87 mmol/l) se při vyšetření zjistila u 38 nemocných ze 187 původně normokalcemických pacientů (20,3 %) a u 24 z 31 pacientů při vstupním vyšetření hyperkalcemických (77 %). Rozdíl byl vysoce signifikantní ( $p < 0,001$ ).

U normokalcemických nemocných, kteří se během sledování stali hyperkalcemickými, byly sérové hladiny fosfátů při vstupním vyšetření nižší (průměrná hodnota 0,95 mmol/l) než u nemocných, kteří zůstali trvale normokalcemickými (1,0 mmol/l), rozdíl však nedosahoval statistické významnosti ( $P = 0,12$ ).



### **2.2.5 Korelace mezi biochemickými ukazateli**

Zjistily se zřetelné rozdíly v korelaci biochemických ukazatelů mezi skupinami pacientů, kteří měli při vstupním vyšetření normální sérové hladiny kalcia, a mezi skupinou pacientů od počátku hyperkalcemických.

U normokalcemických pacientů se nenašla žádná korelace mezi sérovými hladinami parathormonu, celkového kalcia a fosfátů. U hyperkalcemických nemocných se zjistila silná pozitivní korelace mezi sérovými hladinami parathormonu a celkového kalcia a mírná negativní korelace mezi sérovými hladinami celkového kalcia a fosfátů.

### **2.2.6 Zobrazovací metody**

Vyšetřování ultrazvukem vedlo ke zjištění adenomu zcela ojediněle, proto se využívalo zejména vyšetřování scintigrafické (MIBI). Uskutečnilo se u 149 pacientů a adenom byl nalezen v 39 případech (26 % vyšetřených).

Ukázalo se, že úspěšnost scintigrafického vyšetření závisí na stupni rozvoje choroby. Adenom paratyreoidey se dařilo lokalizovat častěji u nemocných hyperkalcemických než u nemocných normokalcemických. Ve skupině 89 vyšetřených, kteří byli trvale normokalcemičtí, se adenom prokázal u 5 nemocných, tedy v 6 procentech. Ve skupině 31 vyšetřených, kteří byli trvale hyperkalcemickými (od vstupního vyšetření až do doby uskutečněné scintigrafie), se podařilo adenom prokázat u 21 vyšetřených, tedy v 68 procentech (Tab. 3).

Tab. 3 Scintigrafické vyšetření (MIBI) a nález adenomu u nemocných s primární hyperparatyreózou

Nemocní	MIBI uskutečněna	Adenom lokalizován	
	N	N	%
Trvale normokalcemičtí	89	5	6
Stali se hyperkalcemickými, MIBI ve stadiu normokalcemie	14	2	14
Stali se hyperkalcemickými, MIBI ve stadiu hyperkalcemie	15	11	73
Při vstupním vyšetření hyperkalcemie	31	21	68
Všichni nemocní	149	39	26

U nemocných, u kterých se při vstupním vyšetření zjistila normální hladina kalcemie, ale kteří se později stali hyperkalcemickými, závisela úspěšnost vyšetření do značné míry na tom, zda se scintigrafické vyšetření provádělo ve stadiu normokalcemie nebo hyperkalcemie. Ve skupině 14 nemocných, kteří byli vyšetřeni již ve stadiu normokalcemie byl adenom prokázán u 2 nemocných, tedy ve 14 procentech. Ve skupině 15 nemocných, kteří byli vyšetřeni teprve ve stadiu hyperkalcemie byl adenom příštítného tělíska nalezen u 11 nemocných, tedy v 73 procentech. Rozdíl byl vysoce statisticky významný ( $p = 0,001$ ).

### 2.2.7 Přidružené choroby

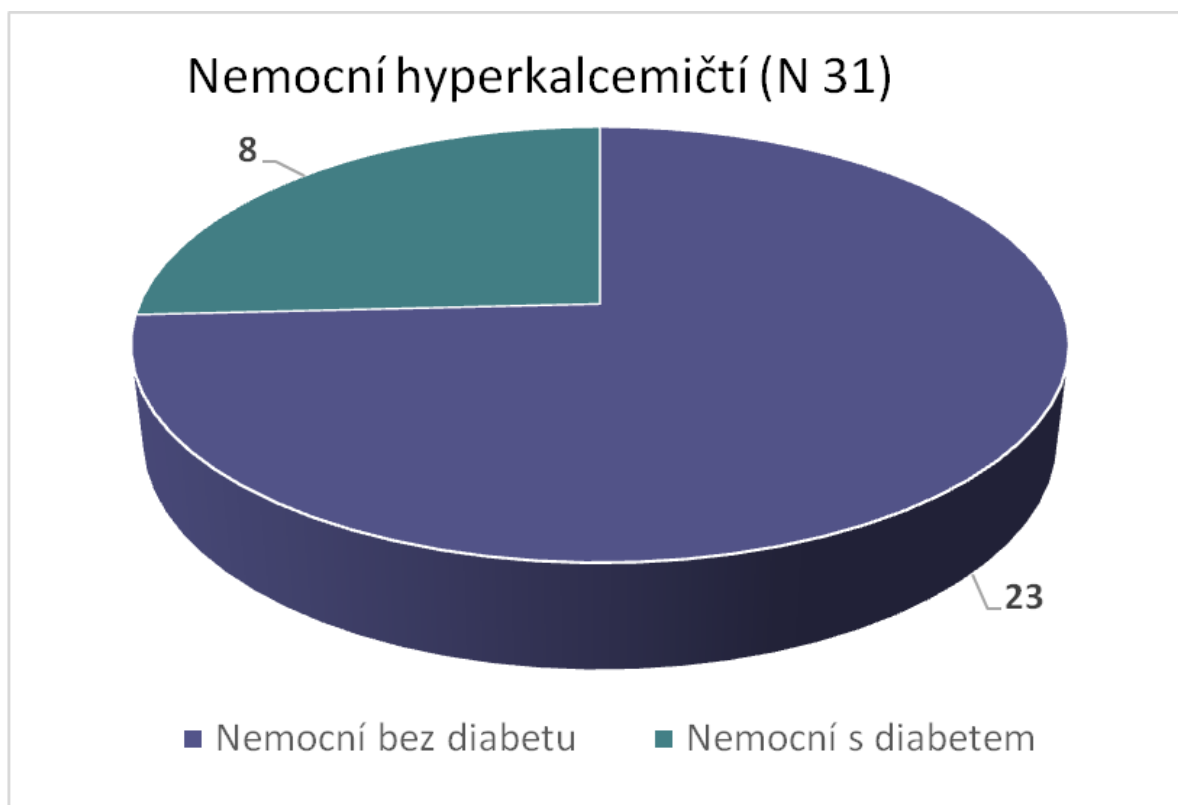
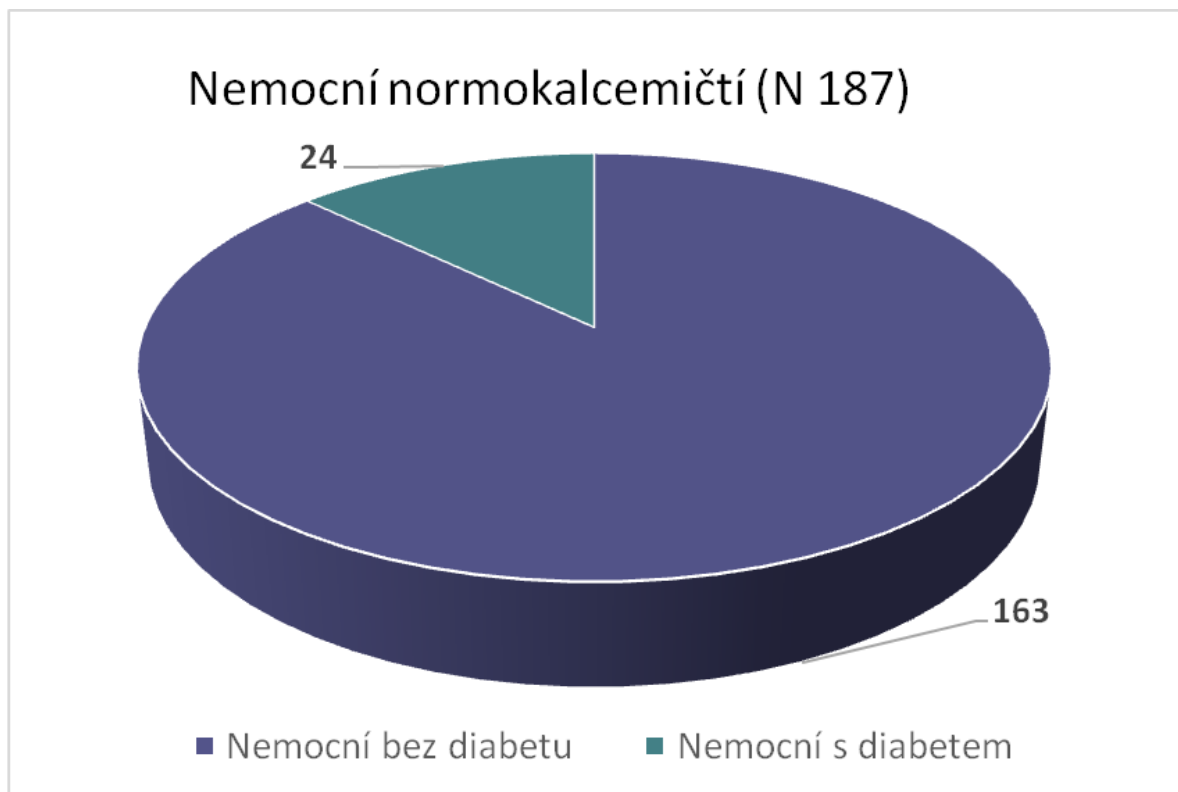
Nejčastější přidruženou chorobou bylo jiné endokrinní onemocnění. U většiny nemocných s normokalcemickou primární hyperparatyreózou bylo konkomitující endokrinní onemocnění důvodem pro odeslání pacienta na terciární endokrinologické pracoviště (srov. Tab. 1).

Přidružené endokrinní onemocnění bylo přítomno u 152 (70 %) nemocných, nejčastějšími byly *poruchy štítné žlázy*, trpělo jimi 133 (61 %) nemocných s primární hyperparatyreózou.

Časté byly také *poruchy hypofýzy*. Byly prokázány u 17 nemocných (8 %). U 5 pacientů (2 mužů a 3 žen) šlo o *afunkční hypofyzární adenom*, dva pacienti byli po operaci a jeden po terapii gama nožem, u 6 pacientů (3 mužů a 3 žen) trpělo *akromegalií*. Čtyři ženy měly *prolaktinom*. Jedna pacientka byla po operaci pro centrální Cushingovu nemoc a jedna pacientka podstoupila hypofysektomii pro rozvoj Nelsonova syndromu po oboustranné adrenalectomii pro Cushingův syndrom. Všichni tito nemocní měli při vstupním vyšetření normální hodnoty sérového kalcia.

Častěji než v obecné populaci se vyskytoval také *diabetes mellitus*. Byl diagnostikován u 32 pacientů (17 %), u 5 mužů a 27 žen, z toho u tří žen šlo o diabetes 1. typu, v ostatních případech o diabetes 2. typu. U hyperkalcemických nemocných se diabetes mellitus vyskytoval dvakrát častěji než u pacientů normokalcemických (obr. 11).

Obr. 11 Diabetes mellitus u nemocných s primární hyperparathyreózou (N 218)

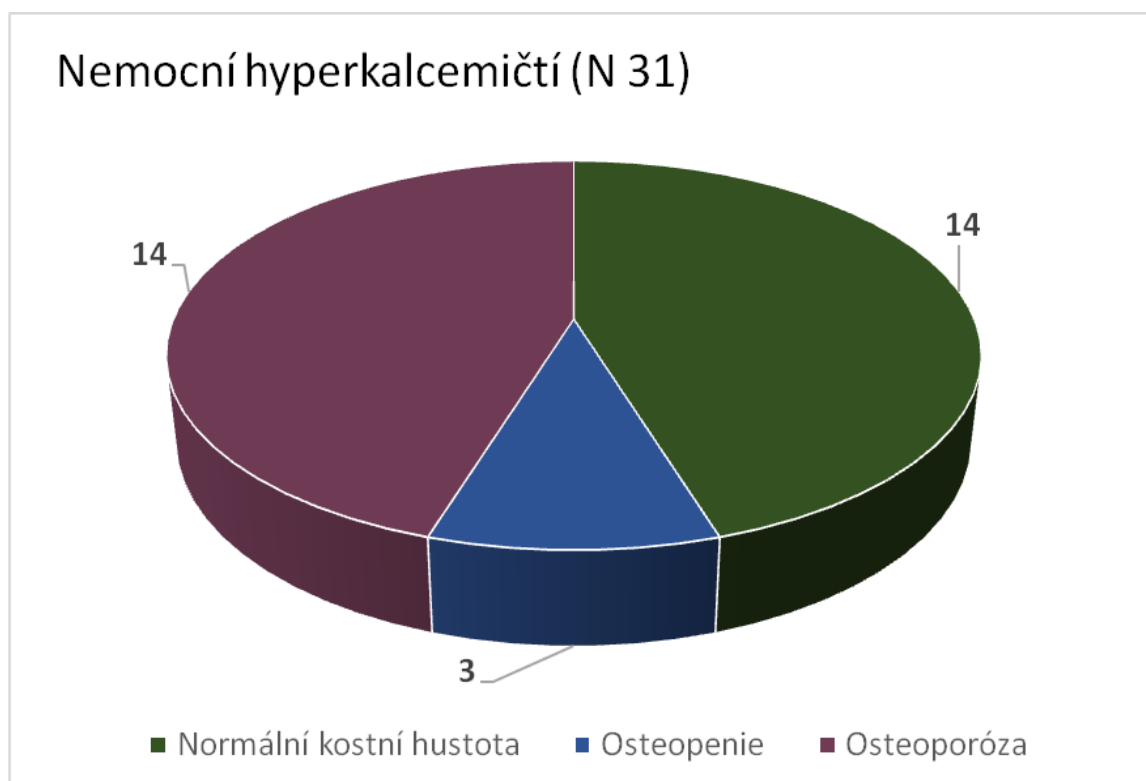
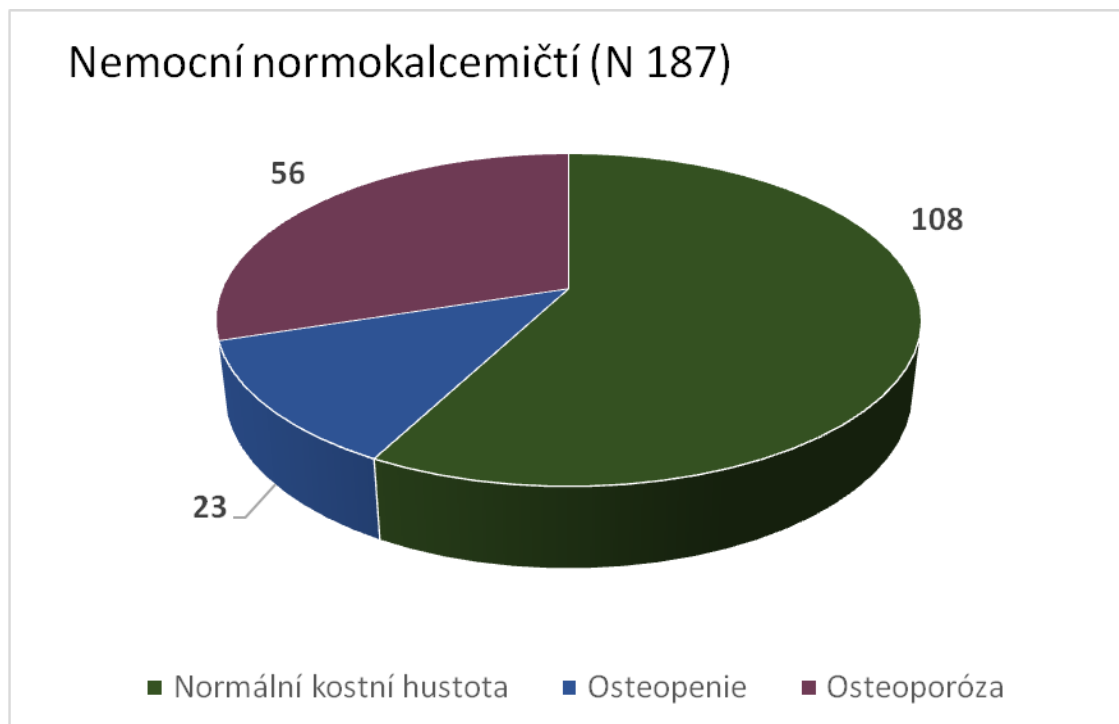


*Snížená kostní denzita* se zjistila u 96 osob (u 44 % nemocných), z toho u 6 mužů a u 90 žen, přitom téměř ve třech čtvrtinách případů šlo o osteoporózu. U hyperkalcemických nemocných dosahovalo snížení kostní denzity vyššího stupně a častěji se také v anamnéze nemocných objevovaly patologické kostní zlomeniny (obr. 12).

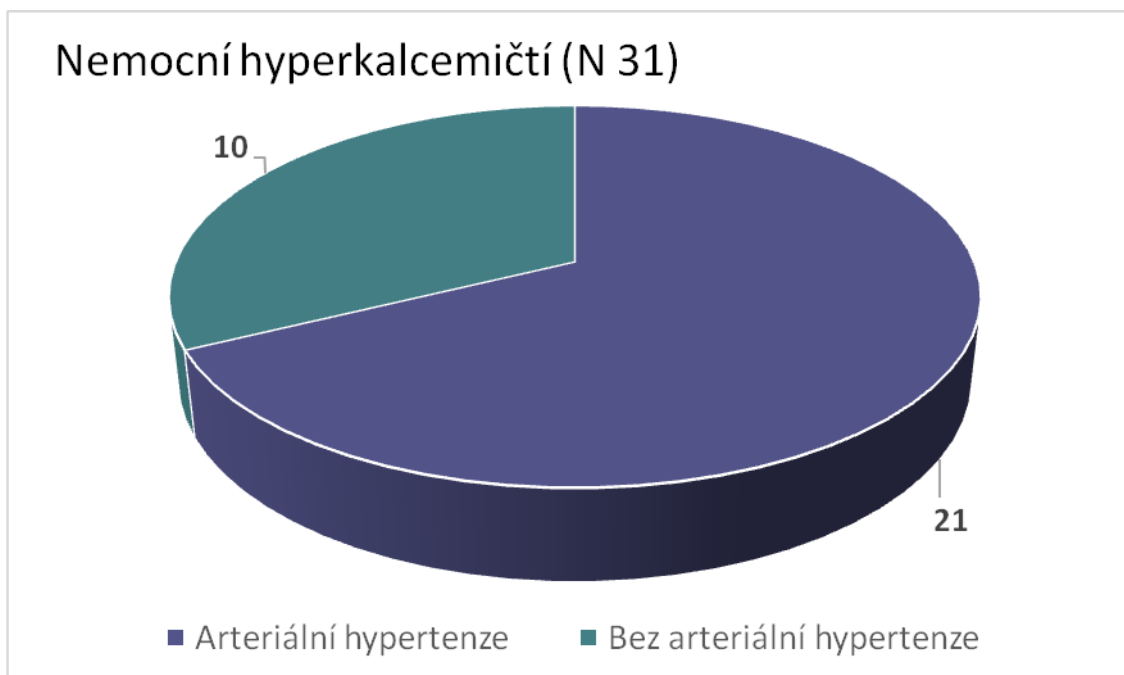
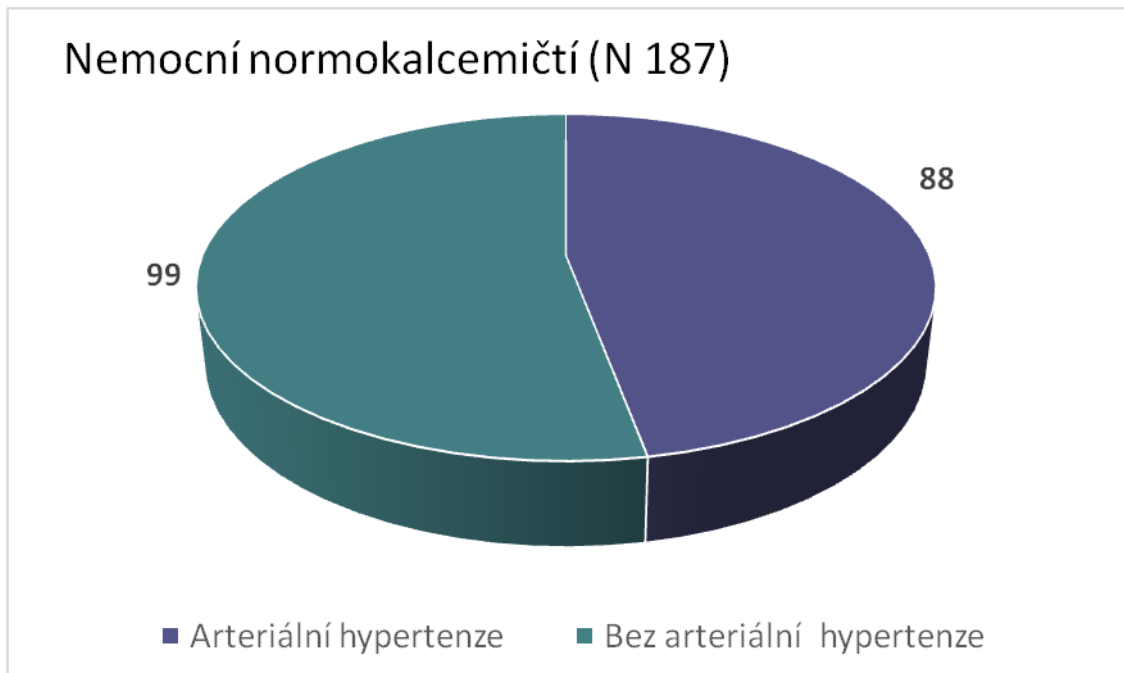
*Arteriální hypertenze* se u nemocných s primární hyperparatyreózou vyskytovala výrazně častěji než by odpovídalo její prevalenci v celkové populaci. Arteriální hypertenze se zjistila u 88 nemocných při vstupním vyšetření normokalcemických (47 %) a u 21 nemocných při vstupním vyšetření hyperkalcemických (68 % - obr. 13). Rozdíl dosahoval statistické významnosti ( $p=0,03$ ).

*Nefrolitiáza* byla zjištěna u 15 pacientů (7 % všech členů souboru), z toho u 8 normokalcemických nemocných (4 %), a u 7 hyperkalcemických nemocných (23 % - obr. 14). Rozdíl byl vysoce statisticky významný ( $p<0,001$ ).

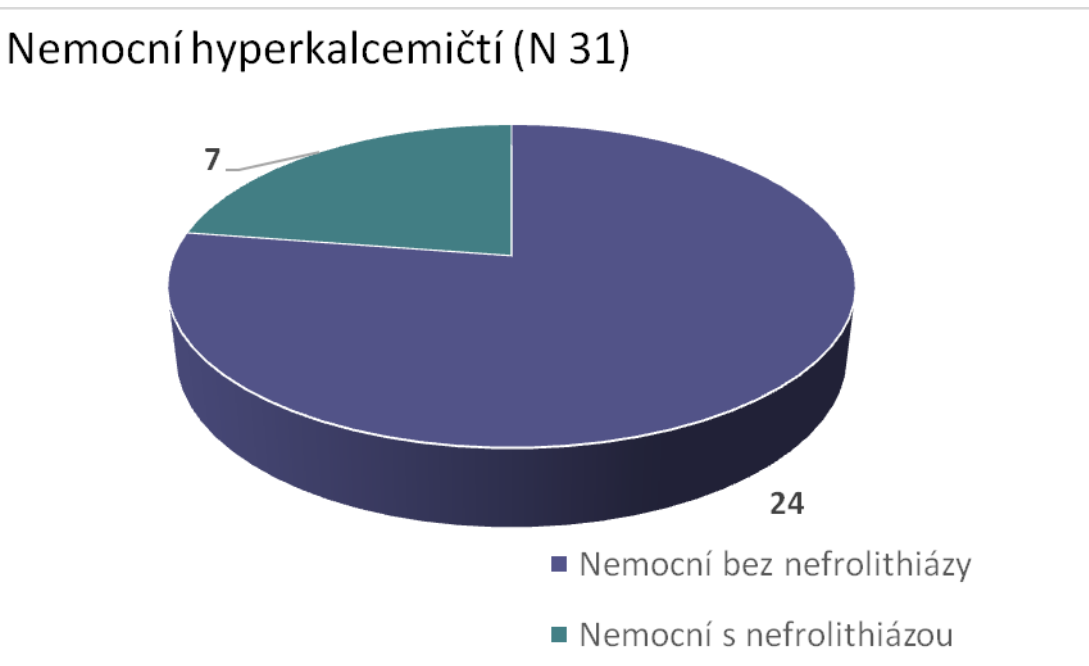
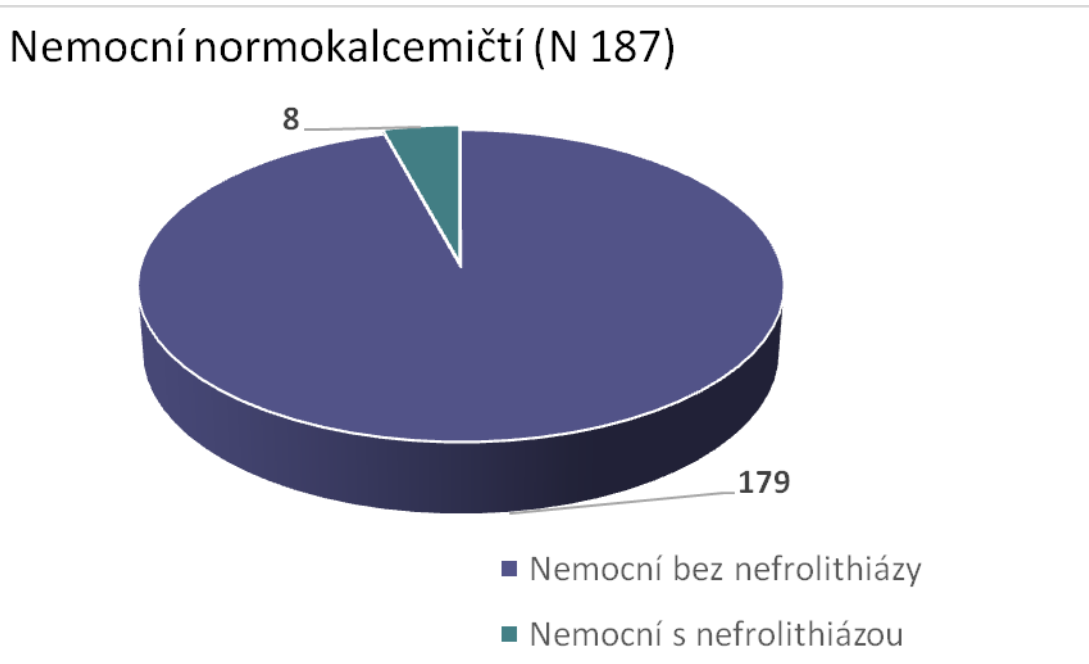
Obr. 12 Kostní denzita u nemocných s primární hyperparatyreózou



Obr. 13 Arteriální hypertenze u nemocných s primární hyperparatyreózou



Obr. 14 Nefrolitiáza u nemocných s primární hyperparatyreózou





## 2.2.8 Terapie

V souboru 218 nemocných se za dobu sledování ukázala potřeba léčit 42 nemocných (19 %), z toho 33 chirurgicky (15 %) a 9 farmakologicky (4 %). Pouze sledováno bylo po dobu studie 176 nemocných (81 % členů souboru).

Chirurgická léčba se uskutečnila u více než dvou třetin nemocných, u kterých se hyperkalcemie zjistila již při vstupním vyšetření, avšak jen u čtvrtiny pacientů, u kterých byly při vstupním vyšetření normální hodnoty kalcia a hyperkalcemie se zjistila teprve v průběhu sledování (Tab. 4).

Tab. 4: Způsob terapie zvolený při léčbě nemocných s primární hyperparatyreózou

Zvolený postup	Nemocní						Všichni nemocní	
	Trvale normokalcemičtí		Při vstupním vyšetření normokalcemičtí, během sledování přešli do hyperkalcemie		Při vstupním vyšetření hyperkalcemičtí			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Chirurgická léčba	2	1	9	25	22	71	33	100
Farmakologická léčba	0	0	4	11	5	16	9	100
Jen sledování	149	99	23	64	4	13	176	100
Celý soubor	151	100	36	100	31	100	218	100

Paratyreoidektomie proběhla také u dvou nemocných trvale normokalcemických. Oba normokalcemičtí pacienti, u kterých byla provedena paratyreoidektomie, byli léčeni chirurgicky pro nodózní strumu a chirurg během operace cíleně pátral po adenomu příštítných tělísek. Oba pacienti byli před operací sledováni pro normokalcemickou primární hyperparatyreózu déle než rok a sérová hladina parathormonu u obou přesahovala 14 pmol/l. Po chirurgickém zákroku se u obou nemocných sérové hladiny parathormonu rychle normalizovaly a oba nemocní jsou v dobrém zdravotním stavu již déle než pět let.

U dalších tří nemocných s normokalcemickou primární hyperparatyreózou, kteří podstoupili strumektomii pro nodózní strumu, se během chirurgického zákroku adenom lokalizovat nepodařilo. U všech tří nemocných přetrvává lehké zvýšení hladiny parathormonu v hodnotách do 12,4 pmol/l a normální hodnoty sérového kalcia.

Na potíže charakteristické pro primární hyperparatyreózu si před operací stěžovala více než polovina nemocných, kteří podstoupili chirurgickou léčbu. U naprosté většiny z nich po operaci potíže vymizely, případně se intenzita potíží alespoň podstatně snížila.

Dlouhodobá farmakologická léčba primární hyperparatyreózy se uskutečnila u 9 nemocných se sérovou hladinou kalcia od 2,9 do 3,11 mmol/l. V osmi případech byla farmakologická léčba indikována pro zdravotní kontraindikaci léčby chirurgické, jeden nemocný nabízenou operaci odmítl.

Podával se hlavně cinacalcet, pouze tři nemocní s relativně nízkou hyperkalcemií (do 2,78 mmol/l) a osteoporózou byli léčeni bisfonáty. U všech farmakologicky léčených nemocných došlo k dlouhodobé

normalizaci sérové hladiny kalcia. Sérové hladiny parathormonu u nemocných dlouhodobě farmakologicky léčených se před léčbou pohybovaly u hyperkalcemických pacientů od 19,8 do 43,9 pmol/l a u původně normokalcemických pacientů od 7,5 do 18,4 pmol/l a léčbou se je podařilo snížit na hodnoty u původně hyperkalcemických pacientů od 12,1 do 31,6 pmol/l a u původně normokalcemických pacientů od 7,1 do 12,4 pmol/l.

V rámci předoperační přípravy bylo po přechodnou dobu farmakologicky léčeno také dalších 13 nemocných (42 % operovaných), a to pro vysokou sérovou hladinu kalcia (2,8 – 3,51 mmol/l celkového kalcia). V prvních letech studie se v rámci předoperační přípravy podávaly hlavně bifosfonáty, často v kombinaci s kalcitoninem, po roce 2009 téměř vždy cinacalcet.

## 2.3 Diskuse

Nejméně po čtyři desetiletí existovala pouze „symptomatická“ primární hyperparatyreóza, onemocnění bylo prakticky vždy zjišťováno na základě příznaků (Bilezikian, 2004; Vašátko, Čáp, 2006, Silverberg et al., 2013). Pro demineralizaci kostí, novotvoření osteoidní tkáně a přítomnost kostních cyst byla choroba označována hlavně jako osteitis fibrosa cystica, případně osteodystrophia fibrosa generalisata či Recklinghausenova choroba (Lukl, 1971).

Pro vyslovení diagnózy osteitis fibrosa cystica svědčily především potíže způsobené kostními změnami. V Netouškově učebnici z poloviny padesátých let minulého století se o chorobě uvádí, že „*příznaky jsou velmi výrazné: úporné bolesti v bederní krajině a v dolních končetinách, kyfoskopiotické nebo lordotické deformace páteře, kolébavá chůze, samovolné zlomeniny, a těžkosti způsobené nefrolitiázou.*“ (Netoušek, 1954). O bezpříznakovém průběhu choroby se v té době neuvažovalo.

Ke zlomu v názorech na častost primární hyperparatyreózy došlo v sedmdesátých letech minulého století, kdy se začaly široce využívat screeningové metody, jejichž součástí bylo také vyšetřování sérového kalcia (Abood, Vestergaard, 2013). Při zjištění hyperkalcemie bylo potřeba pátrat po její příčině. U nemocných, kteří byli bez potíží nebo měli jen mírné a necharakteristické zdravotní problémy, bylo potřeba vyloučit především primární hyperparatyreózu. Z laboratorního nálezu podezření na toto onemocnění podpořily nízké sérové hladiny fosfátů, a zvláště vysoké sérové hladiny parathormonu.

Primární hyperparatyreóza zjišťovaná pouze na základě laboratorního vyšetření začala být označována jako *asymptomatická primární*

*hyperparatyreóza*. Termín *oligosymptomatický pacient*, který je součástí názvu předložené dizertační práce, se stal shodným s označením „nemocný s minimálními příznaky“ (Niederle, 1986; Šiprová, Fryšák, 2010-1).

V námi sledovaném souboru 218 nemocných udávalo potíže 66 nemocných, šlo ovšem vesměs o těžkosti necharakteristické a diagnózu primární hyperparatyreózy bylo možno vyslovit pouze na základě biochemického vyšetření. Výrazné rozdíly v přítomnosti potíží se v našem sledování zjistily mezi nemocnými normokalcemickými a hyperkalcemickými. Psychické problémy udávali nemocní se zvýšenou vstupní hladinou kalcia více než dvakrát tak často jako nemocní s normální hladinou kalcia. Rozdíly ve frekvenci stížností na únavnost byly dokonce více než trojnásobné (srov. tab. 2). Poznatky jiných autorů jsou s našimi nálezy spíše v nepřímé shodě (Cusano et al., 2013), panuje však shoda v názoru na nezbytnost dalších studií (Bilezikian et al, 2014).

Někteří autoři jsou přesvědčeni, že psychické problémy a poruchy kognitivních funkcí jsou spolu s kardiovaskulárními onemocněními vůbec nejčastějšími projevy primární hyperparatyreózy. Bývá dokonce popisován ústup potíží po paratyreoidektomii (Sanziana et al., 2011; Walker et al., 2013).

Primární hyperparatyreóza patří mezi nejčastější příčiny hyperkalcemie, zvláště u ambulantních nemocných (Pallan, Khan, 2011; Šiprová, Fryšák, 2010-2). Přibližně polovina sérového celkového kalcia je vázána na bílkoviny, především albumin, biologicky aktivní je přitom pouze kalcium ionizované (Broulík, 2007). Dojde-li k hypoalbuminemii, může být hladina celkového kalcia snižena, přestože hladina ionizovaného kalcia zůstává na normální výši. Naopak při zvýšení hladiny sérového albuminu, například při dehydrataci, hladina sérového celkového kalcia je zvýšená, aniž by se

změnily hodnoty sérového ionizovaného kalcia (Blahoš. Vyskočil, 2014). Chybí-li podmínky k vyšetřování hladiny ionizovaného sérového kalcia, je možno jeho přibližné hodnoty vypočítat podle celkového sérového kalcia a koncentrace albuminu (Bilezikian et al., 2014). Podle našich zkušeností je význam stanovení kalcemie srovnatelný s měřením hladiny ionizovaného vápníku (Šiprová et al., 2013-1). Výjimkou jsou nemocní s poruchou acidobazické rovnováhy a již zmíněnou nízkou hladinou albuminemie.

Nejvíce nemocných s primární hyperparatyreózou patří do šesté životní dekády, u žen je přítom choroba třikrát častější než u mužů (Šiprová et al., 2016). V některých studiích se udává, že primární hyperparatyreózou trpí více než 3-4 procenta postmenopauzálních žen (Lundgren et al., 2002). Press zjistil primární hyperparatyreózu u 6 % zdravých postmenopauzálních žen (Press et al., 2013). Primární hyperparatyreóza může být spojena s genetickými abnormalitami, zejména v rámci mnohočetné endokrinní adenomatózy typu MEN 1 a MEN (Žofková, 2012).

Normokalcemická primární hyperparatyreóza byla některými autory považována za frustrní formou choroby a s možností přechodu do hyperkalcemie se příliš nepočítalo (Torjdmán et al., 2004). Naše zjištění, že u 19 procent nemocných s normokalcemickou primární hyperparatyreózou dochází k dlouhodobému zvýšení sérové hladiny kalcia, jsou v souladu s autory, podle kterých k přeměně „normokalcemických“ nemocných v nemocné „hyperkalcemické“ dochází u 19 až 22 procent pacientů (Bilezikian JP, Silverber, 2010; Diaz-Soto et al., 2012; Carneiro-Pha, Solorzarno, 2012; Lowe et al., 2007). Normokalcemie tedy nesvědčí proti diagnóze primární hyperparatyreózy (Šiprová et al., 2011-1).

Naše zjištění přechodu pětiny normokalcemických nemocných do hyperkalcemie podporuje názor, podle kterého je správné primární hyperparatyreózu považovat za dvoufázové onemocnění (Rao et al., 1988; Silverberg, Bilezikian, 2003) a s rizikem přechodu do hyperkalcemie je třeba počítat (Cusano et al., 2013; Ghaffar al., 2008; Maruani et al., 2003; Yu et al., 2011).

Téměř u devíti desetin našich nemocných se kromě primární hyperparatyreózy zjistilo také další onemocnění, zejména arteriální hypertenze, osteoporóza, urolitiáza a endokrinní onemocnění (Šiprová et al., 2012). Vznik komplikací, zvláště urolitiázy a osteoporózy, někteří autoři zjistili také u nemocných s normální hladinou kalcia (Amaral et al., 2012, Marques et al., 2011). K vyloučení přítomnosti nefrolitiázy se proto u nemocných s primární hyperparatyreózou doporučuje sonografie (Cassiba et al., 2014, Silverberg et al., 2014). Rovněž naše pozorování časté přítomnosti onemocnění štítné žlázy u nemocných s primární hyperparatyreózou se shoduje s jinde publikovanými zprávami (Sidhu, Cambell, 2000; Tuna et al., 2016).

Naše zjištění o vysoké frekvenci kardiovaskulárních rizik, zvláště arteriální hypertenze (Šiprová et al., 2011-2), je ve shodě s údaji jiných autorů (Chen, 2015; Petramala et al., 2010; Torjman et al, 2010; Yagi et al, 2014). Také náš poznatek o vysoké frekvenci diabetu mellitu (Šiprová, 2014) uvádějí i jiní autoři (Cakir et al., 2012; Rubin, Silverberg, 2012; Telmizkan et al., 2015; Thomas, Kautzky-Willer, 2014).

U nemocných s pozdě rozpoznanou primární hyperparatyreózou dochází zbytečně často k závažným komplikacím, nefrolitiáza a kostní projevy hyperparatyreózy se v České republice vyskytují častěji než jinde v Evropě

(Broulík et al., 2015). Včas zjištěné onemocnění je dobře léčitelné, především chirurgicky (Adámek et al., 2011).

Ke sjednocení pohledů na asymptomatickou primární hyperparatyreózu měly přispět čtyři mezinárodní konference o asymptomatické primární hyperparatyreóze, které byly k tomuto tématu svolány v letech 1990 až 2013. Iniciátorem a pořadatelem prvních tří konferencí o asymptomatické primární hyperparatyreóze byl Národní institut pro zdraví v Bethesdě v USA ve státě Maryland. První konference byla nazvána *Consensus Development Conference on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* a proběhla v roce 1990.

Na konferenci došlo ke shodě, že indikací k chirurgické léčbě asymptomatické primární hyperparatyreózy je sérová hladina celkového kalcia zvýšená o 1 až 1,6 mg/dl (0,25-0,4 mmol/l) nad horní hranici stanovenou referenční laboratoří. Za indikaci k chirurgickému zákroku byla prohlášena také kalciurie vyšší než 400 mg (10 mmol) za 24 hod., clearance kreatininu snižená proti normě o 30 %, kostní denzita snižená o více než dvě směrodatné odchylky (po přihlédnutí k věku, pohlaví a rase) a věk nižší než padesát let. Za vhodné kandidáty pro chirurgickou léčbu byli označeni také nemocní, u kterých je medikamentózní léčba kontraindikována, případně ji odmítli (NIH conference consensus development conference statement, 1991.).

Druhá mezinárodní konference o asymptomatické primární hyperparatyreóze pojmenovaná *Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for 21st Century* se uskutečnila rovněž v Bethesdě, a to v roce 2002. Na konferenci došlo k mírnému rozšíření indikací k chirurgické léčbě asymptomatické primární hyperparatyreózy. Účastníci konference totiž doporučili, aby chirurgická



lčba byla doporuována po překroení horní hranice sérové hladiny celkového kalcia o 1,0 mg/dl (0,25 mmol/l), a nikoli o 1 až 1,6 mg/dl (0,25-0,4 mmol/l), jak se dříve tvrdilo. Bylo také doporučeno věnovat zvýšenou pozornost vyšetřování sérové hladiny ionizovaného kalcia a vitamínu D (Bilezikian et al., 2002; Glendenning, 2003).

Zprávy o jednání Třetí mezinárodní konference o asymptomatické primární hyperparatyreóze v Orlandu v roce 2008 (*The Third International Workshop on the Managment of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*) měly pro předkládanou dizertační zásadní význam. Na konferenci bylo totiž doporučeno, aby se věnovala zvýšená pozornost onemocnění normokalcemickou primární hyperparatyreózou. (Silverberg et al., 2009). Mezi našimi pacienty totiž nemocní s normálními hodnotami kalcemie značně převažovali a doporučením konferenci jsme byli povzbuzeni, abychom se věnovali právě tomuto tématu (Šiprová, Fryšák, 2010-3).

Poznatky z našeho sledování podporují názor, že normokalcemickou primární hyperparatyreózu je třeba chápat jako samostatnou klinickou jednotku (Eastell et al., 2009; Šiprová et al., 2016). V závěrech ze Třetí mezinárodní konference o asymptomatické primární hyperparatyreóze již není zmínka o tom, že by zvýšené vylučování kalcia močí mělo být indikací k chirurgické léčbě (Bilezikian et al., 2009). Přímá závislost vzniku urolitiázy na kalciurii nebyla prokázána. Také dříve bylo poukázáno, že problémem vyšetřování kalciurie je úplnost sběru moči a bylo doporučováno při vyšetřování kalciurie sledovat vylučování kreatininu (Broulík 2003).

Závěry Čtvrté konference o asymptomatické primární hyperparatyreóze, *The Fourth International Workshop on the Managment of Asymptomatic*

*Primary Hyperparathyroidism*, která proběhla ve Florencii v roce 2013 a na jejím pořádání se podílely také Harvardská univerzita v Bostonu a Columbijská univerzita v New Yorku, korespondovaly s našimi poznatky (Šiprová, Fryšák, 2013-2). Konference relativizovala některá příliš jednoznačná tvrzení uváděná v závěrech předchozí mezinárodní konference o asymptomatické primární hyperparatyreóze. Při posuzování výsledku vyšetření kostní denzity se znovu více přihlíží k věku nemocných. Na konferenci bylo zdůrazněno, že chirurgická léčba může být prospěšná i nemocným, kteří nemají subjektivní potíže, zvláště nemocným se sníženou kostní denzitou (Bilezikian et al, 2009).

Zpráv o úspěšnosti chirurgické léčby primární hyperparatyreózy v posledních letech přibývá (Bilezikian et al, 2014; Koumakis, et al., 2013) a také my jsme se přesvědčili o příznivém vlivu chirurgické léčby na výskyt komplikací primární hyperparatyreózy, zlepšení kostní denzity, snížení incidence patologických fraktur, snížení frekvence urolitiázy (Šiprová et al., 2016).

Názory na potřebu lokalizovat adenom příštítného tělíska se různí. (Pallan et al., 2012; Udelsman, Pasieka, 2009). Opakovaně se však potvrdilo, že při přesné lokalizaci je chirurgický zákrok úspěšnější a méně náročný (Čáp, 2010; Johnson et al., 2007; Gawrychowski, Bula, 2013). Význam positivity sonografického nálezu výrazně zvýší biochemické potvrzení přítomnosti parathormonu v punktátu příštítného tělíska. V atypických lokalizacích, kde nepomůže sonografie, ocení operatér zobrazení MIBI a CT formou fúze. Skutečnost, že jde o zdroj nadprodukce parathormonu, ověří peroperační měření sérové hladiny parathormonu (Cook et al., 2010). Můžeme potvrdit, že při dobré spolupráci zúčastněných se výkon podstatně neprodlouží.

V zásadě jsme respektovali starší doporučení indikovat chirurgickou léčbu pouze u hyperkalcemických nemocných (Udelsman, Pasieka, 2009). U dvou normokalcemických nemocných se zřetelně zvýšenou sérovou hladinou parathormonu jsme se však s chirurgem dohodli na provedení paratyreoidektomie při operaci pro nodózní strumu. Po dobu čtyř let, které od chirurgického zákroku uběhly, jsou u obou operovaných hladiny sérového parathormonu i sérového kalcia trvale v mezích normy. Obdobný případ byl publikován v literatuře (Tachibana et al., 2012).

Nechybí úvahy o možnosti upustit od léčby chirurgické a spokojit se s léčbou farmakologickou, pokud nebyla zjištěna významnější hyperkalcemie, porucha renálních funkcí nebo osteoporóza a nemocný není mladší 50 let (Khan, 2013). Naším nemocným jsme ovšem farmakologickou léčbu indikovali pouze v těch případech, kdy byl chirurgický zákrok kontraindikován, nebo kteří jej odmítli. Při souhlasu nemocného se stále jeví jako vhodnější řešení trvalé, tedy léčba chirurgická.

## **Závěr**

Studie uskutečněná na endokrinologické ambulanci II. interní kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně potvrdila, že oligosymptomatická i asymptomatická primární hyperparatyreóza patří mezi častá onemocnění. Při sledování 218 nemocných s primární hyperparatyreózou se ukázalo, že více než dvě třetiny nemocných může být bez jakýchkoli subjektivních potíží. Sérová hladina parathormonu bývá u hyperkalcemických nemocných až trojnásobná ve srovnání se sérovou hladinou parathormonu u nemocných normokalcemických.

U nemocných původně normokalcemických, kteří se během sledování stali hyperkalcemickými, závisí úspěšnost scintigrafického vyšetření na tom, jestli se scintigrafické vyšetření uskutečňuje ve stadiu hyperkalcemie nebo normokalcemie. Ve stadiu hyperkalcemie se daří adenom lokalizovat až pětkrát častěji než ve stadiu normokalcemie.

Literární údaje i poznatky se studie svědčí o časté koincidenci primární hyperparatyreózy s jinými endokrinními chorobami, zvláště s hypothyreózou a s poruchami hypofýzy. Diabetes mellitus, zvláště diabetes mellitus druhého typu, je u nemocných s primární hyperparatyreózou až dvojnásobně tak častý jako v celkové populaci.

Sníženou kostní denzitu lze zjistit téměř u poloviny nemocných s primární hyperparatyreózou, ve třech čtvrtinách případů jde přitom o osteoporózu. Výsledky studie potvrdily literární údaje, že u nemocných s primární hyperparatyreózou se mohou arteriální hypertenze a nefrolitiáza vyskytovat mnohem častěji. U nemocných hyperkalcemických lze přitom arteriální hypertenzi i nefrolitiázu zjistit zřetelně častěji než u nemocných normokalcemických.

Chirurgická léčba bývá indikována u pětiny nemocných s primární hyperparatyreózou a její výsledky jsou zpravidla velmi dobré. Důvodem k upuštění od chirurgického řešení a k volbě léčby farmakologické je nejčastěji zdravotní kontraindikace chirurgického zákroku, někdy však také nesouhlas nemocného s operací. Až u poloviny nemocných s hyperkalcemickou primární hyperparatyreózou bývá před plánovanou paratyreoidektomií vhodná krátkodobá farmakologická léčba v rámci předoperační přípravy.

Zdá se, že u normokalcemických nemocných, u kterých je pro současnou tyreopatii plánována strumektomie, by měla být uvážena indikace k současné paratyreoidektomii. Svědčí pro to literární údaje i poznatky ze studie.

Primární hyperparatyreózu je možno považovat za bifazické onemocnění. Vzhledem k riziku rozvoje hyperkalcemické hyperparatyreózy a jejích komplikací má být nemocný s normokalcemickou hyperparatyreózou dispenzarizován.

## **Seznam tabulek**

Tab. 1 Důvod k odeslání nemocného do endokrinologické ambulance ... 29

Tab. 2 Potíže normokalcemických a hyperkalcemických pacientů

Tab. 3 Scintigrafické vyšetření (MIBI) a nález adenomu u nemocných s primární hyperparatyreózou

Tab. 4 Způsob terapie zvolený při léčbě nemocných s primární hyperparatyreózou

## Seznam obrázků

- Obr. 1 Lokalizace příštítných tělísek
- Obr. 2 Účinek parathormonu na ledviny a kost
- Obr. 3 Účinek snížené extracelulární hladiny kalcia na parathormon a metabolismus kalcia
- Obr. 4 Věk nemocných zařazených do studie
- Obr. 5 Počet nemocných v jednotlivých letech sledování
- Obr. 6 Potíže nemocných
- Obr. 7 Sérová hladina parathormonu při vstupním vyšetření. Normokalcemičtí nemocní
- Obr. 8 Sérová hladina parathormonu při vstupním vyšetření. Hyperkalcemičtí nemocní
- Obr. 9 Sérová hladina celkového kalcia v séru při vstupním vyšetření
- Obr. 10 Doba do vzestupu sérové hladiny kalcia do patologických hodnot u nemocných při vstupním vyšetření normokalcemických
- Obr. 11 Diabetes mellitus u nemocných s primární hyperparatyreózou
- Obr. 12 Snížená kostní denzita u nemocných s primární hyperparatyreózou
- Obr. 13 Arteriální hypertenze u nemocných s primární hyperparatyreózou
- Obr. 14 Nefrolitiáza u nemocných s primární hyperparatyreózou

# **Perspektivy pacientů s oligosymptomatickou primární hyperparatyreózou**

## **Souhrn**

Primární hyperparatyreóza je po diabetu mellitu a poruchách štítné žlázy třetí nejčastější endokrinní chorobou. Ve vyspělých zemích jsou čtyři pětiny nových případů choroby rozpoznávány na základě laboratorního vyšetření, zejména zvýšených sérových hladin kalcia a parathormonu. Většina nově zjišťovaných onemocnění se dnes diagnostikuje v asymptomatickém nebo oligosymptomatickém stadiu a stále častěji se setkáváme s normokalcemickou primární hyperparatyreózou.

Na III. mezinárodním workshopu o asymptomatické primární hyperparatyreóze v Orlandu v roce 2008 byla normokalcemická primární hyperparatyreóza uznána jako samostatná entita a bylo doporučeno, aby se v klinice i ve výzkumu tomuto onemocnění věnovala zvýšená pozornost.

V souladu s tímto doporučením se na II. interní klinice Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně uskutečnila studie zaměřená na oligosymptomatickou a normokalcemickou primární hyperparatyreózu. Do studie byli zařazeni všichni nemocní s primární hyperparatyreózou, kteří byli v endokrinologické ambulanci kliniky ošetřováni v době od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2013.

Soubor tvořilo 218 nemocných, mezi nimiž bylo 41 mužů a 177 žen. Věk nemocných se pohyboval od 26 do 85 let, věkový průměr byl 61,3 a medián 63 let. Při vstupní prohlídce se u nemocných vyšetřoval klinický stav i laboratorní nález v rozsahu obvyklém v terciárním zdravotnickém



zařízení. Do studie nebyli zařazováni nemocní se sekundární hyperparatyreózou, nejčastěji šlo o sekundární hyperparatyreózu při hypovitaminóze D.

*Sérová hladina kalcia* při vstupním vyšetření byla u 187 nemocných normální (do 2,60 mmol/l u 86 % sledovaných) a u 31 nemocných patologicky zvýšená (u 14 % sledovaných). Čtyři pětiny původně normokalcemických nemocných (81 %) zůstalo trvale normokalcemickými a u jedné pětiny nemocných došlo během sledování ke zvýšení sérové hladiny kalcia do patologických hodnot (u 19 % nemocných). K přechodu do hyperkalcemie došlo u dvou třetin nemocných (67 %) během prvních dvou let sledování, více než u čtvrtiny nemocných (28 %) v období mezi dvěma a čtyřmi lety a u dvou nemocných (5 % nemocných, kteří přešli z normokalcemie do hyperkalcemie) až po čtyřech letech sledování. Nemocný byl považován za hyperkalcemického, ať již došlo k vzestupu ionizovaného, nebo celkového kalcia.

Ukázalo se užitečným vzájemně porovnávat nálezy u nemocných, u kterých se při vstupním vyšetření zjistily normální a zvýšené hodnoty kalcemie. Samostatně byly hodnoceny také nálezy u normokalcemických nemocných, kteří zůstali normokalcemickými po celou dobu trvání studie, a nálezy u nemocných, kteří se v průběhu studie stali hyperkalcemickými.

*Subjektivní potíže* udávalo při vstupním vyšetření 25 procent nemocných normokalcemických a 66 procent nemocných hyperkalcemických. Pacienti, kteří zůstali normokalcemickými po celou dobu sledování, si při vstupním vyšetření stěžovali na potíže méně často než nemocní, kteří se v průběhu stali hyperkalcemickými. Rozdíl byl signifikantní ( $p=0,016$ ).

*Sérová hladina parathormonu* se u normokalcemických pacientů pohybovala od 7,2 do 26,9 pmol/l (průměr 9,7 pmol/l) a ve skupině hyperkalcemických nemocných od 7,2 do 153,3 (průměr 29,6 pmol/l). Rozdíl byl vysoce signifikantní ( $p < 0,001$ ).

*Sérová hladina fosfátů* byla při vstupním vyšetření vyšší u normokalcemických nemocných (v průměru 0,99 mmol/l) než u nemocných hyperkalcemických (v průměru 0,76 mmol/l). Rozdíl byl vysoce signifikantní ( $p < 0,001$ ).

*Úspěšnost scintigrafického vyšetření* závisela do značné míry na tom, zda se provádělo ve stadiu normokalcemie nebo hyperkalcemie. Scintigrafické vyšetření se uskutečnilo u 89 nemocných, kteří byli trvale normokalcemickými, přitom u pěti z nich se podařilo prokázat adenom (u 6 % vyšetřených). Ve skupině nemocných původně normokalcemických, kteří se v průběhu sledování stali hyperkalcemickými, se scintigrafické vyšetření uskutečnilo u 29 nemocných, z toho u 14 nemocných ve stadiu normokalcemie (adenom byl přitom prokázán u dvou nemocných, tedy ve 14 procentech případů) a u 15 nemocných po přechodu do stadia hyperkalcemie (adenom byl v této skupině prokázán u 11 nemocných, tedy v 73 procentech případů).

*Přidružené choroby* se často vyskytovaly u normokalcemických i hyperkalcemických nemocných, nejčastěji šlo o poruchy štítné žlázy, diabetes mellitus, osteoporózu, arteriální hypertenzi a nefrolitiázu. Ve srovnání s normokalcemickými nemocnými byl u hyperkalcemických nemocných statisticky významně vyšší výskyt arteriální hypertenze ( $p = 0,03$ ) a nefrolitiázy ( $p < 0,001$ ).

*Terapie* pro primární hyperparatyreózu byla potřebná u pětiny nemocných (19 %) a s výjimkou dvou případů se uskutečnila vždy ve stadiu hyperkalcemie. Chirurgická léčba se uskutečnila u čtvrtiny nemocných (25 %), kteří se stali hyperkalcemickými v průběhu sledování, a u 71 procent nemocných, u kterých se zvýšená sérová hladina kalcia zjistila již při vstupním vyšetření. Dlouhodobá farmakologická léčba byla indikována téměř výlučně při zdravotní kontraindikaci léčby chirurgické, v jednom případě u nemocného, který chirurgickou léčbu odmítl. Farmakologická léčba byla využívána také v rámci předoperační přípravy, a to téměř u poloviny operovaných (u 45 % nemocných).

Ukázalo se, že doba trvání hyperkalcemie je významná pro průběh onemocnění primární hyperparatyreózou. Lokalizace adenomu příštítných tělísek se daří především u hyperkalcemických nemocných. Výťažnost scintigrafického vyšetření uskutečňovaného ve stadiu normokalcemie je nízká a indikace vyšetření málo smysluplná. U nemocných, kteří přešli z období normokalcemie do stadia hyperkalcemie, je úspěšnost scintigrafického vyšetření plně srovnatelná s výsledky dosahovanými u nemocných hyperkalcemických od začátku sledování. Při zjištění adenomu příštítného tělíska je dosud trvalým řešením pouze paratyreoidektomie. Farmakologická léčba se však osvědčila při kontraindikaci chirurgického řešení, a také jako příprava na chirurgickou léčbu při příliš vysoké kalcemii. Je dobré cíleně pátrat po adenomu příštítného tělíska, jestliže se provádí strumektomie u pacienta s primární hyperparatyreózou.

# **Prospects of patients with oligosymptomatic primary hyperparathyroidism**

## **Summary**

Primary hyperparathyroidism is the third most common endocrine disease after diabetes mellitus and thyroid gland disorders. In advanced countries, four fifths of new cases of the disease are recognized based on laboratory tests, mainly elevated serum calcium and parathyroid hormone. Most of the newly detected diseases are now diagnosed in an asymptomatic or oligosymptomatic stage and we are increasingly finding normocalcaemic primary hyperparathyroidism.

At the 3<sup>rd</sup> International workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism in Orlando in 2008, normocalcaemic primary hyperparathyroidism was recognized as a separate entity and it was recommended to pay higher attention to this disease both in clinical practice and in research.

In accordance with the recommendations, the 2<sup>nd</sup> Internal Medicine Department, Masaryk University and the University Hospital of St. Anne in Brno conducted a study focused on oligosymptomatic and normocalcaemic primary hyperparathyroidism. The study included all the patients with primary hyperparathyroidism treated at the endocrinology outpatients' department in the period from Jan 1, 2008 to Dec 31, 2013.

The sample consisted of 218 patients, including 41 men and 177 women. The age of the patients ranged from 26 to 85 years, the average age was 61.3 and the median 63 years. The initial examination of the patients consisted of the clinical examination and laboratory findings in the extent

common at a tertiary health care facility. The study did not include patients with secondary hyperparathyroidism, the most common secondary hyperparathyroidism being hypovitaminosis D.

*Serum calcium levels* at the baseline were normal in 187 patients (2.60 mmol/l, 86% of the cohort) and pathologically elevated in 31 patients (14% of the sample). Four fifths of the originally normocalcaemic patients (81%) remained normocalcaemic for the whole study duration and one fifth of the patients had an increase of serum calcium levels to the pathological range during the follow-up (19% of patients). The transition to hypercalcemia occurred in two thirds of patients (67%) during the first two years of follow-up, in more than a quarter of the patients (28%) in the period between two and four years, and in two patients (5% of patients who went from normocalcemia to hypercalcemia) after four years of follow-up. A patient was considered hypercalcaemic based on an increase of ionized or total calcium.

It turned out useful to compare the findings in patients who had normal or high calcaemia at the initial examination. We evaluated separately the findings in normocalcaemic patients who remained normocalcaemic throughout the study, and the findings in patients who transitioned to hypercalcaemia during the study.

*Subjective complaints* were reported by 25% of normocalcaemic patients at the baseline and 66% of hypercalcaemic patients. The patients who remained normocalcaemic throughout the observation period complained at the baseline less frequently than the patients who transitioned to hypercalcaemia. The difference was significant ( $p = 0.016$ ).

*Serum levels of parathyroid hormone* in normocalcaemic patients ranged from 7.2 to 26.9 pmol/l (mean of 9.7 pmol/l) and from 7.2 to 153.3 (mean of 29.6 pmol/l) in the hypercalcaemic patients. The difference was highly significant ( $p < 0.001$ ).

*Serum phosphate* was higher at baseline in normocalcaemic patients (mean of 0.99 mmol/l) than in hypercalcaemic patients (mean of 0.76 mmol/l). The difference was highly significant ( $p < 0.001$ ).

*The success rate of scintigraphy* depended largely on whether it was performed at the normocalcemia or the hypercalcemia stage. The scintigraphic examination was performed in 89 patients who were permanently normocalcaemic. An adenoma was demonstrated in 5 of them (6% of the examined patients). In the group of the initially normocalcaemic patients, who developed hypercalcaemia in the course of the follow-up, scintigraphy was performed in 29 patients: 14 patients in the normocalcaemia stage (adenoma was found in two patients, i.e. 14%) and in 15 patients after entering the hypercalcemia stage (adenoma was detected in 11 patients in this group, i.e. 73% of cases).

*Associated diseases* often occurred in normocalcaemic and hypercalcaemic patients and mostly involved thyroid gland disorders, diabetes mellitus, osteoporosis, arterial hypertension and nephrolithiasis. In comparison with the normocalcaemic patients, hypercalcaemic patients had a significantly higher incidence of arterial hypertension ( $p = 0.03$ ), and nephrolithiasis ( $p < 0.001$ ).

*Therapy* for primary hyperparathyroidism was necessary in one fifth of patients (19%); with the exception of two cases, it was always initiated at the stage of hypercalcaemia. Surgical treatment was performed

in a quarter of patients (25%) who became hypercalcaemic during the follow-up, and in 71% of patients, in whom elevated serum calcium levels were identified only at the initial examination. Long-term pharmacological treatment was indicated almost exclusively in case medical contraindications to surgical treatment existed. One patient refused surgical treatment. Pharmacotherapy was also used in the preoperative preparation, for almost half of the patients (45% of patients).

It turned out that the duration of hypercalcemia is important for the course of primary hyperparathyroidism. Parathyroid adenoma is usually found in hypercalcaemic patients. The yield of scintigraphy in normocalcaemia stages is low and there is little meaning in indicating the test. The success rate of scintigraphy in the patients who transitioned from normocalcaemia to hypercalcemia is fully comparable with the results achieved in hypercalcaemic patients since the start of the monitoring. After parathyroid adenoma is detected, the only permanent solution is parathyroidectomy. However, pharmacological treatment has proven useful in case of contraindications to the surgical treatment, as well as a part of the preparation for the surgical treatment in too high calcaemia. When thyroidectomy is performed in a patient with primary hyperparathyroidism, it is good to specifically look for a parathyroid adenoma.

## Seznam literatury

ABBOUD B, DAHER J, BAUJAUDE J. Digestive manifestation of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(36): 4063-4066.

ABOOD A, VESTERGAARD P. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. *Dan Med J.* 2013; 60(2): A4567.

ADÁMEK S, LIBÁNSKÝ P, LISCHKE R, FOLTÁN R, KUBINYI J, BROULÍK P. Chirurgická léčba primární hyperparatyreózy v kontextu ortopedické diagnostiky a léčby: naše zkušenosti u 441 pacientů. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Čechosl.* 2011; 78(4): 355-360.

ADÁMEK S, NAŇKA O. *Primární hyperparathyreóza: Diagnostika a terapie.* Praha: Galén, 2006.

AMARAL LM, QUEIROZ DC, MARQUES TF, MENDES M, BANDEIRA F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: more stone than bone? *J Osteoporos.* 2012; 2012: 128352.

ASHFORD M. *Parathyroid glands. Regulation, role in human disease and indications for surgery.* New York: Nova Publishers, 2014.

BILEZIKIAN JP, BRANDI ML, EASTELL R, SILVERBERG SJ, UDELSMAN R, MARCOCCI C, POTTS JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3561-3569.



BILEZIKIAN JP, KHAN A, POTTS J. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2009, 94(2): 335-339.

BILEZIKIAN JP, POTTS JT, FULEIHAN GE Jr., Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells S. A. Summary Statement from a Workshop of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for the 21st Century. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; Vol.87(12): 5353-5361.

BILEZIKIAN JP, SILVERBERG SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350(17): 1746-1751.

BILEZIKIAN JP, SILVERBERG SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54(2): 106-109.

BLAHOŠ J, VYSKOČIL V. Kalcium, vitamin D a zdraví. *Vnitř Lék* 2014; 60(9): 691-695.

BOLLERSJEV J, MARCOCCI C, SOSA M, NORDENSTRÖM J, BOUILLON R, MOSEKILDE L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165: 851-864.

BRAND RA. Biographical Sketch: Friedrich Daniel von Recklinghausen, MD (1833–1910). *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011; 469(5): 1225-1226.

BROULÍK P, ADÁMEK S, LIBÁNSKÝ P, KUBYNYI J. Changes in the Pattern of Primary Hyperparathyroidism in the Czech Republic. *Prague Medical Report*. 2015; 116(2): 112–121.

BROULÍK P, ADÁMEK S, LIBÁNSKÝ P, TVRDOŇ J. Diagnostika a léčba primární hyperparatyreózy. *Interní Med* 2007; 3: 130-132.

BROULÍK P, BROULÍKOVÁ K. Vitamin D v praktické medicíně. *Interní Med*. 2013; 15(8-9): 256-260.

BROULÍK P. Diferenciální diagnostika hyperkalcémií. *Vnitř Lék* 2007; 53(7&8): 826-830.

BROULÍK P. Dvojitý účinek parathormonu na kostní tkáň. *Interní med* 2008;10 (5)224-226.

BROULÍK P. Hyperparatyreóza - doporučené postupy pro praktické lékaře. ČLS JEP IGA MZ 2001; 5390-3: 1-7.

BROULÍK P. *Poruchy kalciofosfátového metabolismu*. Praha: Grada, 2003.

BROWN EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002; 17Suppl 2): 24-9.

CAKIR I, UNLUHIZARCI K, TANRIVERDI F, ELBUKEN G, KARACA Z, KELESTIMUR F. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2012; 42(2): 419-422.

CARNEIRO-PLA D, SOLORZANO C. A summary of the new phenomenon of normocalcemic hyperparathyroidism and appropriate management. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(1): 42-45.

CARNEY JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström. Contributions from two continents. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(9): 1123-1144.

CASSIBBA S, PELLEGRINO M, GIANOTTI L, BAFFONI C, BARALIS E, MD, ROBERTO ATTANASIO R, GUARNIERI A, BORRETTA G, TASSONE F. Silent Renal Stones in Primary Hyperparathyroidism: Prevalence and Clinical Features. *Endocr Pract* 2014; 20(11): 1137-1142.

CAVE AJE. Richard Owen and the discovery of the parathyroid glands. In: Underwood EA, editor. *Science medicine and history*, vol 2. New York: Arno Press, 1975, 217-222.

COLLIP JP, CLARK EP. Further studies on the Parathyroid hormone. *J Biol Chem.* 1925; 64: 485-507.

COLLIP JP, Extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the levels of blood calcium. *J Biol Chem.* 1925;63:395-438.

COSTA AG, BILLEZIKIAN JP. Bone Turnover markers in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16(1): 22-27.

CUSANO NE, SILVERBERG SJ, BILEZIKIAN JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013; 16: 33-39.

ČÁP J. Léčba primární hyperparatyreózy. *Remedia* 2010; 20: 96-98.

DÍAZ-SOTO G, JULIAN MT, PUIG-DOMINGO M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: A newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones.* 2012; 11(4): 390-396.

DINIZ ET, BANDEIRA F, GOMES LINS O. Primary hyperparathyroidism is associated with subclinical peripheral neural alterations. *Endocr Pract.* 2013; 19(2): 219-225.

DuBOSE J, MORVANT J. “Bodies So Tiny”: The History of Parathyroid Surgery. *Current Surgery.* 2005; 62(1): 91-95.

EASTELL R, BRANDI ML, COSTA AG, D’AMOUR P, SCHOBACK DM, THAKKER RV. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3570-9.

ELARAJ DM, CLARK OH. Current Status and Treatment of Primary hyperparathyroidism. *The Permanente Journal.* 2008; 12(1): 32-37.

ERDHEIM J. Tetania parathyreopriva. Mitt a d Grenzgeb d Med u Chir. 1906; 16: 632–744. In: Vermeulen Anton HM. The birth of endocrine pathology. How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Arch.* 2010; 457(3): 283–290.

FINLAYSON A., SANDERS S. *Endocrine and Reproductive Systems.* 3. ed. Edinburg: Elsevier 2007.

GAWRYCHOWSKI J, BULA G. Imaging diagnostics for primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol* 2013; 64(5): 404-408.

GLENDENNIG P. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hypothyroidism: a perspective for the 21st century. Reviewed by P. Glendenning. *Clin biochem rev.* 2003; 24(1): 27-30.

GOODMAN HM. *Basis Medical Endocrinology.* 4. ed. Amsterdam, Heidelberg: Elsevier, 2009. ISBN: 978-0-12-373975-9.

GESENHUES, S, ZIESCHÉ R. *Vademecum lékaře. Všeobecné praktické lékařství*. Praha: Galén, 2006.

HÖNIG V. a kol. *Vnitřní lékařství IV*. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 2. vyd., 1970.

CHAN, AK, Duh, QY, Katz, et al. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 402.

CHEN G, XUE Y, ZHANG Q, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2420-2424.

JOHANSSON H. Parathyroid history and the Uppsala anatomist Ivar Sandström. *Med Secoli*. 2009;21(1):387-401

JOHANSSON H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2015;120:72-77.

KAFETZIS ID., DIAMANTOPOULOS A, CHIRISTAKIS I, LEOUNTSAKOS B. The history of parathyroid gland. *Hormones*. 2011; 10(1):80-84.

KALRA S, BARUAH MP, SAHAY R, SAWHNEY K. The history of parathyroid endocrinology *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(2): 320-322.

KHAN AA. BILEZIKIAN JP, POTTS JT JR. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a commentary on the revised guidelines. *Endocr Pract*. 2009; 15(5): 494-498.

KHAN AA, BILEZIKIAN JP. Primary hyperparathyroidism: *Pathophysiology and Impact on Bone CMAJ* 2000; 163(2): 184-7

KHAN AA. Medical management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013; 16(1): 60-3.

KÜHNEL H, FRITSCH W. *Color Atlas of Human Anatomy: Vol. 2 Internal Organs*, 6th ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2014.

LOWE H, MCMAHON DJ, RUBIN MR, BILEZIKIAN JP, SILVERBERG SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8): 3001-3005.

LUKL P. *Vnitřní lékařství*. Praha: Avicenum, 1971.

MANDL F. Therapeutischer Versuch bei einem Falle von Ostitis Fibrosa Generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. *Zentralbl. f. Chir.*, LIII, 260, 1926. In CARNEY JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström. Contributions from two continents. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(9): 1123-1144.

MANDL F. Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels extirpation eines Epithelkörperchentumors. *Wien Klin Wchenschr.* 1925; 38: 1343–1344. In: Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology. How Erdheim misunderstood parathyroids . *Virchows Arch.* 2010; 457(3): 283–290.

MARQUES TF, VASCONCELOS R, DINIZ E, RÊGO D, GRIZ L, BANDEIRA F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(5): 314-317.

Mc.DERMOTT MT. *Endocrine Secrets*. 5 ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009.

NETOUŠEK M. *Vnitřní lékařství*. 4. vyd. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1954.

NIEDERLE B, ROKA R, KOVARIK J, KLAUSHOFER K, SCHERNTHANER G, FRITSCH A. Klinische Erfahrungen nach operativer Therapie der asymptomatischen, oligosymptomatischen und symptomatischen Nebenschilddrüsenüberfunktion. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 917-923.

NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med*. 1991; 114(7): 593-7.

NOBLE RL. Memories of James Bertram Collip. *Canad. Med. Ass. J.* 1965; 93: 1356-1365.

OWEN R. On the anatomy of the Indian Rhinoceros (*Rh. unicornus*, L.) *Trans Zool Soc Lond*. 1862;4:31–58. In: Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Arch*. 2010; 457(3): 283-290.

PALLAN S, KHAN A. Primary hyperparathyroidism. Update on presentation, diagnosis and management in primary care. *Can Fam Physician* 2011;57:184-185.

PETRAMALA L, FORMICUCCIA MC, ZINNAMOSCA L, MARINELLI C, CILENTI G, COLANGELO L, PANZIRONI G, CERCI S, SCIOMER S, CIARDI A, CAVALLARO G, DE TOMA G, LETIZIA C. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ

Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *International Journal of Endocrinology*, 2012, Article ID 408295, 10 pages. doi:10.1155/2012/408295.

PRESS D, SIPPERSTEIN AF, BERBER E, SHIN JJ, METZGER R, JIN J, MONTEIRO R, MINO J, SWAGEL W, MITCHELL J. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic record. *Surgery* 2013; 154: 1232-1238.

RAO DS, WILSON RJ, KLEEREKOPER M, PARFITT AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67(6): 1294-8.

RECKLINGHAUSEN v F (1891) Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in Ihren gegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift R. Virchow zu seinem 71. Geburtstage. G. Reimer, Berlin In: Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Archiv.* 2010; 457(3): 283-290.

ROMAN SA, SOSA SA, PIETRZAK RH, SNYDER PJ et al. *Annals of Surgery* 2011; 253(1): 131-137.

RUBIN MR, SILVERBERG SJ. Glucose intolerance and primary hyperparathyroidism: an unresolved relationship. *Endocrine* 2012; 42(2): 231-233.



SALINAS M, LOPÉZ-GARRIGÓS M, POMARES F. et al. Serum calcium, the forgotten test: Preliminary results of an appropriateness strategy to detect primary hyperparathyroidism. *Bone* 2013; 56: 73-76.

SANKARAN S, GAMBLE G, BOLLAND M., REID IR, GREY A. Skeletal Effects of Interventions in Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4): 1653-1662.

SCHLAGENHAUFER F. Zwei fälle von parathyreoideatumoren. *Wien Klin Wochenschr* 1915;28:1362. In: CARNEY JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström. Contributions from two continents. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(9): 1123-1144.

SIDHU S, CAMPBELL P. Thyroid pathology associated with primary hyperparathyroidism. *Aust N Z J Surg.* 2000; 70(4): 285-287.

SILVERBERG SJ, BILLEZIKIAN JP. „Incipient“ Primary Hyperparathyroidism: A „Forme Fruste“ of an Old Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11): 5348-5352.

SILVERBERG SJ, CLARKE BL, PEACOCK M et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3580-3594.

SILVERBERG SJ, LEWIECKI AA, BRANDI ML. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 351-365.

SILVERBERG SJ, WALKER MD, BILEZIKIAN JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Densitom* 2013; 16(1): 14-21.

SITGES-SERRA A, BERGENFELZ A. Clinical update: Sporadic primary hyperparathyroidism. *The Lancet*, 2007; 370(9586): 468-470.

SOUČEK M. (ed.) *Vnitřní lékařství*. Praha: Grada, 2011.

STÁRKA L. (ed.) *Endokrinologie*. Praha: Triton, 2010.

ŠIPROVÁ H, FRYŠÁK Z. Hladina vápníku: důležitý laboratorní ukazatel u hyperparatyreózy. XXXIII. Endokrinologické dny s mezinárodní účastí, Košice, 2010-3. *Zborník abstraktov*, s. 50-51.

ŠIPROVÁ H, FRYŠÁK Z, SOUČEK M. Primary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: To treat or not to treat? *Endocr Pract* 2016; 22(3): 294-301.

ŠIPROVÁ H, FRYŠÁK Z, ŠIPR K. Proč pátrat po primární hyperparatyreóze v ordinaci všeobecného lékaře. Aktuální otázky praktického lékařství. Výuka primární péče a praktického lékařství. *Sborník přednášek a abstrakt* 2010-1; Olomouc, s. 33-34.

ŠIPROVÁ H, FRYŠÁK Z. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: current indications for final solution. *Endocrine Abstracts*. 2010-2; 22.

ŠIPROVÁ H, FRYŠÁK Z, ŠIPR K. Co brání včasnému zjištění primární hyperparatyreózy. *DMEV* 2011-1; 14(Suppl 2).

ŠIPROVÁ H, FRYŠÁK Z, ŠIPR K. The diseases which are associated with asymptomatic primary hyperparathyroidism as an aid and obstacle for early diagnosis of the disease, especially arterial hypertension and malignancy. *Endocrine Abstracts* 2011-2; 26.

ŠIPROVÁ H., FRYŠÁK Z. *Perspektivy nemocných s normokalcemickou primární hyperparatyreózou. XXXVI. endokrinologické dny, Plzeň 10. – 12. října 2013. Sborník abstrakt.*

ŠIPROVÁ H., FRYŠÁK Z., ŠIPR K. Could PHPT be diagnosed at early stages even more frequently? *Endocrine Abstracts* 2013-1; 32.

ŠIPROVÁ H., FRYŠÁK Z., ŠIPR K. Prospects of patients with oligosymptomatic primary hyperparathyroidism *Endocrine Abstracts*. 2012; 29.

ŠIPROVÁ H., *Primární hyperparatyreóza – nemoc, na kterou se nemyslí. XIX. postgraduální diabetologický seminář, Brno 21. – 22. 3. 2014. Sborník abstrakt.*

ŠIPROVÁ H., SOUČEK M., ŠIPR K. Sekundární osteoporóza při chronické renální chorobě a hyperparatyreóza. XI. celostátní konference *Sekundární osteoporóza, Plzeň 8. – 9. 4. 2016, Sborník abstrakt, s. 30.*

TACHIBANA S, YOKOI T, SATO S, YANASE T, YAMASHITA H. Surgically proven normocalcemic primary hyperparathyroidism: speculation of the possible role of estrogen in the etiology of this disease in premenopausal women. *Intern Med* 2013; 52(7): 781-785.

TEMIZKAN S, KOCAK O, AYDIN K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance. *Endocr Pract* 2015; 21(1): 23-29.

THOMAS A., KAUTZKY-WILLER A. Diabetes in Hyperparathyroidism. In Ghigo E, Porta M (eds): *Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders. Front Diabetes*. Basel, Karger, 2014, vol 22, 92-100.

TORDJMAN KM, GREENMANN Y, OSHER E, et al. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *The American Journal of Medicine* 2004; 117: 861-863.

TORDJMAN KM, YARON M, IZKHAKOV E, et al, Cardiovascular risk factors and arterial rigidity in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 925-933.

TUNA MM, ÇALIŞKAN M, ÜNAL M. et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2016; 34(3): 331-335.

VERMEULEN AHM. The birth of endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Archiv.* 2010;457(3):283-290.

WAAS J., STEWART P. *Oxford textbook of Endocrinology and Diabetes.* 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2011.

WERMERS RA, KHOSLA S, ATKINSON EJ, Incidence of Primary Hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An Update on the Changing Epidemiology of the Disease. *Journal Bone and Mineral Research*, 21: 2006

WILLS MR, PAK CY, HAMMOND WG, BARTTER FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969; 47: 384-391

YAGI S, AIHARA K, KONDO T, ENDO I, HOTCHI J, TAKAYUKI ISE T, IWASE T, MASASHI AKAIKE M, MATSUMOTO T, SATA M. High serum parathyroid hormone and calcium are risk factors for hypertension in Japanese patients. *Endocr J.* 2014; 61(7): 727-733.

YEH MW, ITUARTE PHG, ZHOU HC, NISHIMOTO S, LIU IA, HARARI A, HAIGH P, ADAMS A. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 1122-1129.

YU N, LEESE GP, SMITH D, DONNAN PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study. *Q J Med* 2011; 104: 513-521.

ŽOFKOVÁ I. Familiární hyperkalcémie a hypofosfatemie a jejich význam v diferenciální diagnostice poruch kalcium-fosfátového metabolismu. *Vnitř Lék* 2010; 56(5): 397-401.

ŽOFKOVÁ I. *Osteologie a kalcium-fosfátový metabolismus*. Praha: Grada, 2012.

## PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, WITH A FOCUS ON MANAGEMENT OF THE NORMOCALCEMIC FORM: TO TREAT OR NOT TO TREAT?

Helena Šiprová, MD<sup>1</sup>; Zdeněk Fryšák, MD, PhD<sup>2</sup>;  
Miroslav Souček, MD, PhD<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine reasonable care for normocalcemic primary hyperparathyroidism (NCPHPT) patients treated at the endocrine clinic.

**Methods:** The study is based on 218 outpatient cases of primary hyperparathyroidism (PHPT), 187 (86%) of whom were NCPHPT. Subjective complaints, biochemical tests, imaging, and treatment outcome for NCPHPT patients were monitored and compared with the same parameters in patients with hypercalcemic hyperparathyroidism. The number of patients with newly diagnosed NCPHPT who became hypercalcemic and the time period in which it happened were also recorded.

**Results:** Over 6 years of study, in total, 36 of 187 originally normocalcemic patients became hypercalcemic (19%); 24 of 36 within 2 years and 2 of 36 later than after 4 years. Sestamibi scintigraphy was performed in 103 normocalcemic patients (adenoma was detected in 5 cases) and

in 46 hypercalcemic patients with pathologically elevated serum calcium levels at the time of assessment (adenoma was detected in 32 of 46 cases). Surgery was performed in 33 patients, 11 of whom were originally normocalcemic (i.e., 6% of all 187 originally normocalcemic patients), and 22 were hypercalcemic from the outset (i.e., 71% of all 31 originally hypercalcemic patients).

**Conclusion:** Some NCPHPT patients converted to hypercalcemic, mostly within 2 years, but some after 4 years or later. Normocalcemic patients should be monitored on a long-term basis, as it is impossible to anticipate when and which normocalcemic patients will become hypercalcemic. Imaging is much less effective in normocalcemic than in hypercalcemic patients. (*Endocr Pract.* 2016;22:294-301)

### Abbreviations:

**MIBI** = sestamibi; **NCPHPT** = normocalcemic primary hyperparathyroidism; **PHPT** = primary hyperparathyroidism; **PTH** = parathyroid hormone

### INTRODUCTION

Primary hyperparathyroidism (PHPT) can be defined as a clinical syndrome caused by long-term increase in parathyroid hormone (PTH) secretion. It is primarily characterized by a generalized disorder of calcium, phosphate, and bone metabolism. Currently, PHPT is usually diagnosed on the basis of biochemical screening tests (1,2).

### Hypothesis

Over the years, we have identified a number of patients with elevated levels of PTH but normal serum calcium. These patients met the criteria for normocalcemic primary hyperparathyroidism (NCPHPT). Over time, however, the calcium levels became pathologically elevated in some patients. We hypothesized that NCPHPT may be the initial form of hypercalcemic hyperparathyroidism (HCPHPT) in some cases.

Submitted for publication February 24, 2015

Accepted for publication October 18, 2015

From the <sup>1</sup>Second Department of Internal Medicine, Masaryk University and St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic, and <sup>2</sup>Department of Internal Medicine III – Nephrology, Rheumatology, and Endocrinology, Faculty of Medicine and Dentistry, University Hospital and Palacky University, Olomouc, Czech Republic.

Address correspondence to Dr. Helena Šiprová, St. Anne's University Hospital Brno, Second Department of Internal Medicine, Pekarská 53, 656 91 Brno, Czech Republic.

E-mail: helena.siprova@fnusa.cz.

Published as a Rapid Electronic Article in Press at <http://www.endocrinepractice.org> on November 2, 2015. DOI: 10.4158/EP15704.OR

To purchase reprints of this article, please visit: [www.aace.com/reprints](http://www.aace.com/reprints).

Copyright © 2016 AACE.

This material is protected by US copyright law. To purchase commercial reprints of this article, visit [www.aace.com/reprints](http://www.aace.com/reprints). For permission to reuse material, please access [www.copyright.com](http://www.copyright.com) or contact the Copyright Clearance Center, inc. (CCC).

## METHODS

The study was carried out on patients treated at the Endocrine Clinic of the Second Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Masaryk University and St. Anne's University Hospital in Brno, Czech Republic, from January 1, 2008 to December 31, 2013, but the patients were observed until the end of 2014. They were referred to the tertiary endocrine center by their general practitioners, internists, or other specialists primarily for suspected endocrine disorder, decrease in bone mineral density, and hypercalcemia (Table 1).

All patients underwent necessary clinical and laboratory assessments that are routinely carried out in a tertiary outpatient clinic. Levels of calcium and phosphate in the serum were investigated as well. PTH was only examined in patients where pathologic or marginal serum levels of total calcium, ionized calcium, or serum phosphate were found and also in patients with reduced bone density and in whom a diagnosis of PHPT was considered due to the medical history.

The patients received a questionnaire which focused on possible suspicion of PHPT. The questions centered on bone diseases (osteoporosis, history of bone fractures, arthralgia), renal diseases (nephrolithiasis, nephrocalcinosis, renal insufficiency), gastrointestinal symptoms (abdominal pain, gastric hyperacidity, nausea, vomiting, constipation), neuromuscular disorders (fatigue, weakness, myalgia, paresthesias), emotional and cognitive problems (anxiety, depression, mood and sleep disturbances, memory loss), hypertension, and cardiovascular diseases.

Biochemical tests were carried out at the Department of Clinical Biochemistry, St. Anne's University Hospital in Brno. Calcium and phosphate were measured photometrically, and PTH was measured by sandwich chemiluminescent immunoassay.

According to the referring laboratory, serum total calcium levels up to 2.60 mmol/L (10.4 mg/dL) and serum ionized calcium levels up to 1.32 mmol/L (5.28 mg/dL) were considered to be normal. Serum phosphate levels were taken as normal from 0.87 mmol/L (2.68 mg/dL), and serum PTH levels up to 7.1 pmol/L (66.95 pg/mL) were taken as normal. Serum PTH levels higher than 7.1 pmol/L were considered to be the most important criteria for diagnosing hyperparathyroidism and for being included in the study. Patients were subsequently added to the study after signing the informed consent form.

During the 6 years of follow-up, 15,343 new patients were examined at the outpatient clinic in total, and serum PTH levels were assessed in 1,180 patients. Pathologically elevated serum PTH levels were found in 307 cases.

Patients with secondary hyperparathyroidism were not included. These were mainly patients with D hypovitaminosis, renal insufficiency, calcium malabsorption, and hypercalciuria. Patients using proton pump inhibitors, thiazides, and lithium were also excluded. If the serum PTH was high and the serum calcium was normal, secondary hyperparathyroidism was considered. For this reason, the serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 were also examined. When a vitamin D deficiency was detected (i.e., lower than 50 nmol/L, or 20 ng/mL), the patient was given a substitution dose of vitamin D per os, and the serum level of 25-hydroxyvitamin D3 was examined again after 3 months. Only those patients in whom serum PTH remained pathologically increased after vitamin D substitution were eventually included in the study. The study did not include 15 patients who relocated or who died during the study period.

In total, the group included 218 people. A total of 187 of 218 patients were normocalcemic (36 males and 151 females), and 31 of 218 patients were hypercalcemic (5 males and 26 females). The age of the normocalcemic

**Table 1**  
**Reasons for Sending Patients to the Endocrine Clinic**

Patients	Number of patients	Reason for sending			
		Hypercalcemia, PHPT	Reduced bone density	Other endocrine diseases	Other reasons
Originally normocalcemic – men	36	0	3	32	1
Originally normocalcemic – women	151	0	25	124	2
Originally normocalcemic – all patients	187	0	28	156	3
Hypercalcemic from the beginning - men	5	4	0	1	0
Hypercalcemic from the beginning - women	26	21	2	3	0
Hypercalcemic from the beginning - all patients	31	25	2	4	0

Abbreviation: PHPT = primary hyperparathyroidism.

patients ranged from 26 to 85 years (mean, 61.1 years), and the age of the hypercalcemic patients ranged from 28 to 85 years (mean, 60.7 years). The age distribution of the normocalcemic patients is shown in Figure 1.

There were no significant differences in demographic characteristics between normocalcemic and hypercalcemic PHPT patients. Patients were monitored for 1 to 7 years (Fig. 2); 127 patients (111 of whom were originally normocalcemic) were monitored for at least 4 years.

Patients whose total calcium levels during the first visit did not exceed 2.60 mmol/L (10.4 mg/dL) were identified as *normocalcemic*, and patients whose total calcium levels during the first visit were higher than 2.60 mmol/L were identified as *hypercalcemic*. The development of the disease and the results of all tests were compared for both groups. The data were analyzed using standard statistical tests (chi-square test, Student's *t* test, Pearson's correlation coefficient).

## RESULTS

The subjective patient complaints, biochemical results, imaging, and treatment outcomes were analyzed separately for both groups.

### Patients' Health Complaints

During the baseline examination, more than 75% of normocalcemic patients had no health problems, whereas 66% of the hypercalcemic patients reported varying levels of perceived health issues. Patients who remained normocalcemic for the whole period reported fewer health complaints than patients who became hypercalcemic during the monitoring period (Table 2). The difference was significant ( $P = .016$ ). Patients who were hypercalcemic at baseline had subjective health complaints on the first examination almost twice as often as patients who became hypercalcemic during the follow-up. The most common problems of

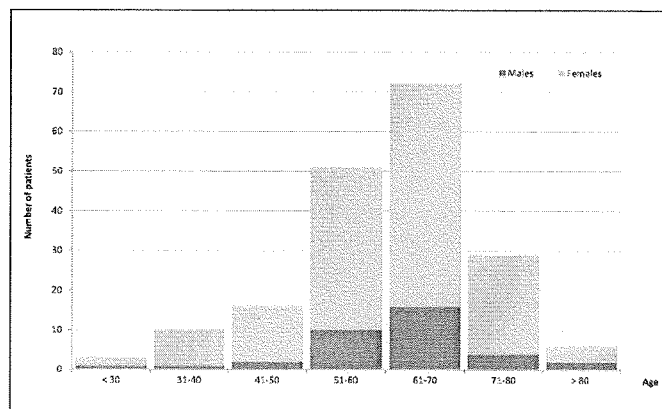


Fig. 1. Age distribution of normocalcemic patients (in years).

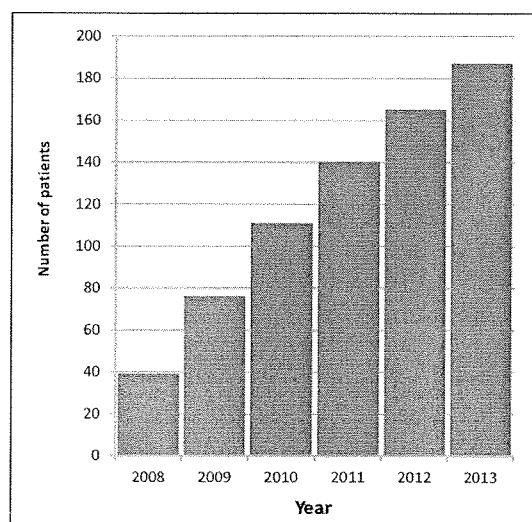


Fig. 2. Number of normocalcemic patients within the study in respective years.



normocalcemic patients included fatigue (14%), indigestion (6%), mood disorders (6%), and musculoskeletal pain (2% of normocalcemic patients).

#### Serum PTH Levels

In the normocalcemic patients, serum PTH levels detected during the baseline examination ranged from 7.2 to 26.9 pmol/L (67.90 to 258.38 pg/mL), and the mean was 9.7 pmol/L (91.47 pg/mL). In the hypercalcemic patients, serum PTH levels ranged from 7.2 to 153.3 pmol/L (67.90 to 1445.62 pg/mL), and the mean was 29.6 pmol/L (279.13 pg/mL). Differences in serum PTH levels in normocalcemic patients and hypercalcemic patients were highly significant ( $P<.01$ ). Differences in serum PTH levels in normocalcemic patients who remained permanently normocalcemic and those who became hypercalcemic during the observation were not statistically significant.

#### Serum Calcium Levels

Serum total calcium at baseline was examined in all patients included in the study from 2008 to 2013. Serum ionized calcium at baseline was examined in all followed up patients in 2012 and 2013 ( $n = 57$ ) and in 61 individuals followed up in 2008 to 2011. An equal significance was ascribed to ionized calcium and total calcium. The patient was considered hypercalcemic whether the increase was in ionized or total calcium.

Of the 187 originally normocalcemic patients, 151 patients (81%) remained normocalcemic for the whole follow-up period, and in 36 (19%) patients, the serum calcium levels increased to pathologic levels. In the group of 111 originally normocalcemic patients observed for at least 4 years, transition to hypercalcemia occurred in 30 individuals (i.e., in 27% of NCPHPT patients).

In 36 patients who became hypercalcemic, 24 (67%) became hypercalcemic within 2 years, 10 (28%) became hypercalcemic within 2 to 4 years, and 2 (5%) after more than 4 years. The increase in serum total calcium from its first detection was persistent in 23 (64%) patients and intermittent in 13 (36%) patients.

In normocalcemic patients who remained normocalcemic throughout the whole monitoring period, the mean total calcium value detected at baseline was 2.38 mmol/L (9.52 mg/dL), whereas in patients who became hypercalcemic, the mean total calcium value was 2.46 mmol/L (9.84 mg/dL). The difference was highly significant ( $P<.01$ ).

From the time when normocalcemic patients became hypercalcemic, the data on the serum levels of total calcium as well as of ionized calcium were available for 21 patients. Of them, serum total calcium initially increased in 6 (28%) patients, ionized calcium level increased in 5 (24%) patients, and both total and ionized calcium increased simultaneously in 10 (48%) patients.

Without treatment, none of the hypercalcemic patients reverted to normocalcemic during the follow-up period.

**Table 2**  
Presence of Hypercalcemic and Normocalcemic Patient Symptoms

Patients	Symptoms		P value
	Present	Absent	
Originally normocalcemic (n = 187)	44 (23.5%)	143 (76.5%)	<.001
Originally hypercalcemic (n = 31)	22 (71.0%)	9 (29.0%)	
Normocalcemic throughout the whole study (n = 151)	30 (19.9%)	121 (80.1%)	.016
Normocalcemic changed into hypercalcemic (n = 36)	14 (38.9%)	22 (61.1%)	

#### Serum Phosphate Levels

At baseline, serum phosphate ranged from 0.49 to 1.49 mmol/L (1.52 to 4.61 mg/dL) in originally normocalcemic patients and from 0.39 to 1.12 mmol/L (1.21 to 3.47 mg/dL) in patients who were hypercalcemic at the outset. The mean was 0.99 mmol/L (3.07 mg/dL) in normocalcemic patients and 0.76 mmol/L (2.35 mg/dL) in hypercalcemic patients. The difference was highly significant ( $P<.01$ ).

In the normocalcemic patients who became hypercalcemic, baseline assessment showed lower serum phosphate levels than in patients who remained permanently normocalcemic. The difference was not significant.

At baseline, pathologically decreased serum phosphate levels (less than 0.87 mmol/L, 2.69 mg/dL) were detected in 38 (20.3%) of 187 originally normocalcemic patients and in 24 (77%) of 31 patients hypercalcemic from the beginning. The difference was highly significant ( $P<.01$ ).

#### Correlation Between Biochemical Indicators

Distinct differences were found in the correlation of biochemical parameters between the originally normocalcemic and originally hypercalcemic patients. In normocalcemic patients, no correlation was found between the serum PTH levels, total calcium, and phosphates. In hypercalcemic patients, a strong positive correlation was found between the serum PTH levels and total calcium, and a moderate negative correlation was found between the serum levels of total calcium and phosphates.

#### Imaging

Apart from ultrasonography, we focused on sestamibi scintigraphic assessment (MIBI). Of the 187 originally normocalcemic patients, MIBI was performed in 118 (63%)

patients. Of the 151 patients who remained persistently normocalcemic, scintigraphic examination was performed in 89 (59%) patients. Adenoma was found in 5 (6%) of the examined patients (Table 3).

The success rate of scintigraphy in normocalcemic patients who became hypercalcemic depended on whether the examination took place in the state of normocalcemia or in the state of hypercalcemia. During the normocalcemic state, scintigraphy was performed in 14 patients, and in 2 patients (14%), adenoma was found. After the transition to hypercalcemia, the scintigraphic examination was carried out in 15 patients, and adenoma was found in 11 (73%). The difference was highly significant ( $P = .001$ ).

Scintigraphy was performed in all 31 patients hypercalcemic at the onset, and adenoma was found in 21 (68%). The difference in efficiency of scintigraphy in normocalcemic and hypercalcemic patients was highly significant ( $P < .001$ ).

### Comorbidities

Endocrine disorders were the most frequent concomitant diseases present at baseline. Of the 187 originally normocalcemic PHPT patients, another endocrine disease was present in 142 (76%). Thyroid diseases were the most common, mainly nodular goiter and primary hypothyroidism. Pituitary disorders were frequent as well. Diabetes mellitus was diagnosed in 24 of 187 (13%) patients.

Reduced bone density was detected in 79 of 187 (42%), arterial hypertension in 88 of 187 (47%), ischemic heart disease in 75 of 187 (40%), and a history of nephrolithiasis in 8 of 187 (4%) patients.

Of the 31 patients who were hypercalcemic at baseline, thyroid disorder was detected in 8 of 31 (26%) patients, as was diabetes mellitus (8 of 31; 26%). Reduced bone density was diagnosed in 13 of 31 (42%), arterial hypertension in 21 of 31 (68%), ischemic heart disease in 12 of 31 (39%), and a history of nephrolithiasis in 7 of 31 (22%) patients.

### Therapy

*Surgical treatment* in NCPHPT patients was usually recommended only in patients who become hypercalcemic. Of the 36 originally normocalcemic patients who became hypercalcemic during the monitoring period, 9 underwent surgery, and in 7 cases, adenoma was found and removed. One patient underwent a successful re-operation, and 1 patient has refused up to the present time.

One year after the surgery, serum calcium levels were normal in 8 patients, and serum PTH levels were normal in 5 (Table 4).

Persistently normocalcemic patients were only monitored, and surgery was generally not recommended. There was an exception in 5 NCPHPT patients. These patients had nodular goiter in addition to NCPHPT, and they were indicated for thyroidectomy. They were all monitored for NCPHPT for more than a year. Adenoma was detected using MIBI, and their serum PTH values exceeded 11 pmol/L (103.7 pg/mL). After detailed explanation given to the patients and considering the situation, the surgeon tried to perform parathyroidectomy during thyroidectomy. The effort to localize and remove the adenoma was successful in 2 patients; adenoma was histologically confirmed in both of the cases. Immediately before the surgery, the serum PTH level in one of the patients was 14.1 pmol/L and was 15.3 pmol/L in the second patient. More than 5 years after the surgery, serum PTH and serum calcium levels are now normal in both patients, and neither of them report any complaints.

Of the 31 patients who were hypercalcemic from the beginning, parathyroidectomy was carried out in 22 patients. Of these, serum PTH and calcium levels have been normal for more than 2 years after the surgery in 14 patients, whereas in 6 patients, serum calcium has been normal and serum PTH slightly elevated. In 2 cases, re-operations were necessary due to a pathologic re-increase in serum PTH and serum calcium. After the second surgery, both serum PTH and serum calcium levels are currently normal.

**Table 3**  
Scintigraphy Examination and Adenoma Findings in Normocalcemic Patients

Patients		MIBI performed	Adenoma localized	P value
Normocalcemic turned to hypercalcemic	Scintigraphy in the state of normocalcemia	14	2 (14%)	.001
	Scintigraphy in the state of hypercalcemia	15	11 (73%)	
	Total	29	13 (45%)	<.001
Normocalcemic permanently	89	5 (6%)		
Total		118	18 (15%)	

Abbreviation: MIBI = sestamibi.

Management	Patients					
	Persistently normocalcemic		Normocalcemic turned to hypercalcemic		Hypercalcemic from the beginning	
	n	%	n	%	n	%
Surgery	2	1	9	25	22	71
Medical therapy	0	0	4	11	5	16
Monitoring	149	99	23	64	4	13
Total	151	100	36	100	31	100

In 9 of the originally hypercalcemic patients, surgery was not performed. In 4 patients, the elevation of serum calcium was minor and surgical treatment was not needed, and in another 4 patients, surgery was contraindicated for health reasons, and 1 patient refused the surgery.

*Long-term medical treatment* was applied mainly in patients in whom the surgery was contraindicated or rejected by the patient. Long-term medical treatment was given to 4 of the originally normocalcemic patients who became hypercalcemic: cinacalcet was applied in 1 patient and bisphosphonates in 3 patients, with the finding of significantly reduced bone density. After 1 year of the treatment, the serum calcium level was found to be normal in all these patients. However, serum PTH did not normalize in any of them.

In patients who were hypercalcemic from the beginning, long-term medical therapy was initiated in 5 patients who all received cinacalcet. Serum calcium levels were normalized in 2 patients and significantly decreased in 3 patients. Serum PTH levels decreased only slightly and remained elevated above normal values in all these patients.

*Short-term medical treatment* was used in some cases as part of pre-operative preparation, especially if total serum calcium exceeded 2.8 mmol/L (11.2 mg/dL). Cinacalcet was usually given; doses and duration of the drug were adapted to individual needs.

## DISCUSSION

At present, NCPHPT is diagnosed more often than it has recently been; however, our knowledge of the disease is still insufficient (3-5). The *prevalence* of NCPHPT is reported to range from 0.4 to 3.1% (6). PHPT with normocalcemia was first noted in countries where biochemical screening is frequently used (e.g., the USA) (7). In Sweden, the prevalence of NCPHPT in postmenopausal women has been reported to be 0.6% (8). Nevertheless, some authors found a substantially higher frequency (9,10).

There are only very few studies that report the percentage of *NCPHPT patients who transform to hypercalcemia*.

Silverberg et al (11) found that 15% of 22 NCPHPT patients followed for 1 year transitioned to hypercalcemia, and Lowe et al (12) followed 37 NCPHPT patients for 3 years and found 19% transitioned to hypercalcemia. Bilezikian and Silverberg (13) followed a group of NCPHPT patients on average for 4 years and found the transition in 22%. Torjdmann et al (14), on the other hand, discovered no case of transition to hypercalcemia in 20 NCPHPT patients followed for 1 to 13 years.

None of the published studies indicate which NCPHPT patient will transform to hypercalcemia (15,16). The studies of Lowe et al, as well as that of Bilezikian and Silverberg, report a higher value of calcemia at the time of diagnosing as well as a higher patient age (11,12). The present study showed a statistically significant difference between the initial serum calcium levels of patients who remained normocalcemic and those who became hypercalcemic later on. There was no significant difference in patient age.

*Imaging* of parathyroid adenoma in NCPHPT patients in the present study was successful in 7% and in hypercalcemic patients in 70%. Other authors mention the differences in imaging success rate in normocalcemic and hypercalcemic patients (17,18), but accurate data are not available.

*The differences in the number of comorbidities in NCPHPT and hypercalcemic patients* reported in the literature vary substantially. *History of nephrolithiasis* was found in NCPHPT in 0 to 29% (10,13,19) and in hypercalcemic patients in 11 to 34% (19-21). In our study, history of nephrolithiasis was present in 4% of normocalcemic patients and in 22% of hypercalcemic patients. Our findings are comparable with the data in the literature.

In the present study, *arterial hypertension* was found in 47% of NCPHPT patients and in 68% of hypercalcemic patients. This finding corresponds to published reports: in 54 to 63% of NCPHPT patients (14,22,23) and in 34 to 78% of hypercalcemic patients (22-25). An increased occurrence of arterial hypertension in NCPHPT patients in comparison to the rest of the population has been reported by Chen et al (26). Torjdmann et al (22) and Tuna

et al (23) did not report a statistically significant difference in the presence of arterial hypertension in NCPHPT and HCPHPT patients.

*Diabetes mellitus* and PHPT frequently occur together. In the present study, diabetes was found in 13% of normocalcemic and 26% of hypercalcemic patients. Reports on the frequency of diabetes in NCPHPT patients are scarce in the literature. In hypercalcemic patients, Khaleeli et al (27) report 22%, Broulik et al (21) 24%, and Cardenas et al (28) 15.9%. The question of positive correlation between increased level of PTH and diabetes, high blood sugar levels, and positive glucose tolerance test results has not yet been answered (29-31). Temizkan et al (32) recently ruled out an increase in insulin resistance in NCPHPT patients.

There are different opinions concerning *the indication for surgical treatment of NCPHPT patients* (16). Surgery should be taken into consideration especially if a patient is to undergo thyroidectomy, if patients suffer from diseases that could be regarded as a complication of PHPT (namely, nephrolithiasis or osteoporosis), or if they report complaints that are nonspecific but frequently occur in PHPT patients. The decision on surgical treatment of a NCPHPT patient will also be positively influenced by repeated finding of serum calcium levels near the upper limit of normal, proven adenoma, age under 50 years, patient's active interest in surgical treatment, and a high probability that surgery will be carried out by an experienced surgeon. Surgical treatment of NCPHPT is currently performed more frequently than in the past. Koumakis et al (33) observed significant improvement of bone mineral density after parathyroidectomy in NCPHPT patients.

*The present study* has confirmed the understanding of authors who point out that NCPHPT is a serious disease. The methods of the study did not allow us to determine the prevalence of NCPHPT in the Czech population. However, it was found that in a tertiary endocrine center, NCPHPT patients constituted 1.2%, whereas patients with hypercalcemic PHPT constituted only 0.2%. Results of the study are consistent with the literature but indicate that the number of NCPHPT patients transitioning to hypercalcemia may be higher than it has generally been assumed.

## CONCLUSION

The majority of NCPHPT patients remain normocalcemic in the long term, but approximately one-fifth of patients can become hypercalcemic in 4 years. However, conversion to hypercalcemia occurs later as well. In normocalcemic patients, imaging is less successful than in hypercalcemics. NCPHPT is not a negligible disease. In comparison with the normal population, NCPHPT patients are more frequently affected by nephrolithiasis, osteoporosis, arterial hypertension, and diabetes. Normocalcemic

patients should be monitored long term, and in some cases of normocalcemia, surgical treatment may also be beneficial.

## DISCLOSURE

The authors have no multiplicity of interest to disclose.

## REFERENCES

1. Ashford M. *Parathyroid Glands: Regulation, Role in Human Disease and Indications for Surgery*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2014.
2. McDermott MT. *Endocrine Secrets*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2009.
3. Carneiro-Pla D, Solorzano C. A summary of the new phenomenon of normocalcemic hyperparathyroidism and appropriate management. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:42-45.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3561-3569.
5. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3580-3594.
6. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2734-2741.
7. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3570-3579.
8. Lundgren E, Rastad J, Thruffjell E, Åkerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121:287-294.
9. García-Martín A, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine*. 2012;42:764-766.
10. Marques TF, Vasconcelos R, Dimiz E, Rêgo D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:314-317.
11. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5348-5352.
12. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3001-3005.
13. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:106-109.
14. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 2004;117:861-863.

15. **Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP.** Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16:14-21.
16. **Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP.** Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16:33-39.
17. **Díaz-Soto G, Julián MT, Puig-Domingo M.** Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones (Athens).* 2012;11:390-396.
18. **Wade TJ, Yen TW, Amin AL, Wang TS.** Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36:761-766.
19. **Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F.** Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: more stone than bone? *J Osteoporos.* 2012;2012:128352.
20. **Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, et al.** Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract.* 2014;20:1137-1142.
21. **Broulík P, Adámek S, Libánský P, Kubinyi J.** Changes in the pattern of primary hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Med Rep.* 2015;116:112-121.
22. **Tordjman KM, Yaron M, Izhakov E, et al.** Cardiovascular risk factors and arterial rigidity in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:925-933.
23. **Tuna MM, Çalıřkan M, Ünal M, et al.** Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2015 Jun 9. [Epub ahead of print].
24. **Walker MD, Rundek T, Homma S et al.** Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:277-285.
25. **Luigi P, Chiara FM, Laura Z, et al.** Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: preliminary results. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:408295.
26. **Chen G, Xue Y, Zhang Q, et al.** Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2420-2424.
27. **Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH.** Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:43-48.
28. **Cardenas MG, Vigil KJ, Talpos GB, Lee MW, Peterson E, Rao DS.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14:69-75.
29. **Cakir I, Unluhizarci K, Tanriverdi F, Elbuken G, Karaca Z, Kelestimur F.** Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2012;42:419-422.
30. **Rubin MR, Silverberg SJ.** Glucose intolerance and primary hyperparathyroidism: an unresolved relationship. *Endocrine.* 2012;42:231-233.
31. **Thomas A, Kautzky-Willer A.** Diabetes in hyperparathyroidism. In: Ghigo E, Porta M, eds. *Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders.* Basel, Switzerland: S. Karger AG; 2014: 92-100.
32. **Temizkan S, Kocak O, Aydin K, et al.** Normocalcemic hyperparathyroidism and insulin resistance. *Endocr Pract.* 2015;21:23-29.
33. **Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, et al.** Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3213-3220.