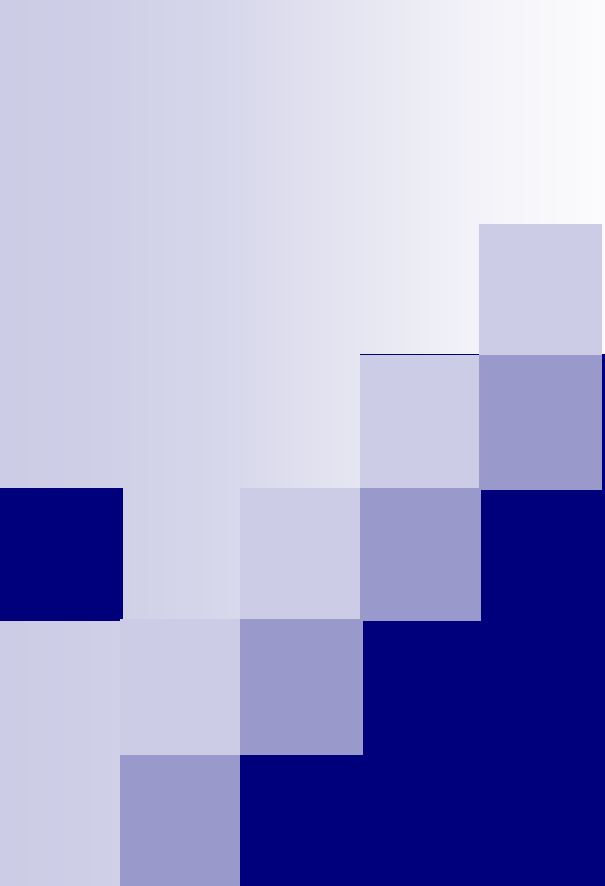




Primaarinen hyperparatyreoosi, koska lähetän leikkaukseen?

YLEISLÄÄKÄRIPÄIVÄT

Helsinki

25.11.2016

Satu Vehkavaara

Dosentti, oyl

Sidonnaisuudet

- Olen toiminut asiantuntijatehtävissä ja/tai luennoitsijana
Amgenin, Lilly:n, Novartiksen, Novo-Nordiskin, Roche'n ja sanofin koulutustilaisuuksissa
- osallistunut Ipsenin, Lillyn, MSD:n, Novo-Nordiskin, Novartiksen ja sanofin järjestämiin kongresseihin
- konsulttipalkkio (Mendor)

Hyperkalsemia

- S-Ca-ion > 1,30 mmol (*1.16-1.3 mmol/l*)
- Tavallisimmat syyt:
 - Avohoitopotilailla
 - Lisäkilpirauhashormonin (PTH) liikatuotto eli primaarinen hyperparatyreoosi (90%:lla)
 - Sairaalapotilailla
 - Pahanlaatuiset kasvaimet
- Avohoitopotilailla usein oireeton sattumalöydös

Hyperkalsemia

Erotusdiagnostinen jako:

- PTH pitoisuus

- PTH arvo suuri tai viitealueella

vs.

- PTH arvo pieni tai mittaamattomissa

Hyperkalsemian syitä

■ PTH:sta riippuvainen

- ☐ Primaarinen hyperparatyreoosi
- ☐ Tertiaarinen hyperparatyreoosi
- ☐ Familiaalinen hypokalsiurinen hyperkalsemia (FHH)
- ☐ Litium

■ PTH:sta riippumaton

- ☐ Kasvainsairaus
- ☐ D-vitamiinin ylimäärä
 - Sarkoidoosi
 - D-vit myrkytys
 - Kalsitriolin yliannostus
- ☐ Tyreotoksikoosi
- ☐ Munuaisten vajaatoiminta
 - Akuutti
 - Krooninen
- ☐ Immobilisaatio
- ☐ Lääkkeet
 - Tiatsidit, teofylliini

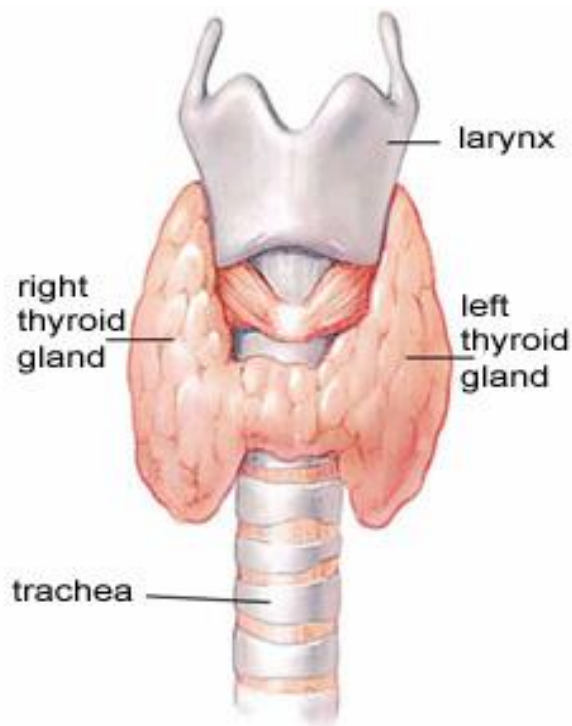
Tunnistaminen

- Useinmiten oireeton
 - Sattumalöydös
- Hyperkalsemian oireita:
 - Väsymys
 - Ruokahaluttomuus
 - Oksentelu
 - Ummetus, vatsakivut
 - Munuaiskivi
 - Jano, polyuria
 - Neurologiset oireet: lihasheikkous, ataksia, sekavuus ja masennus
 - Voi olla akuutin haimatulehduksen syy

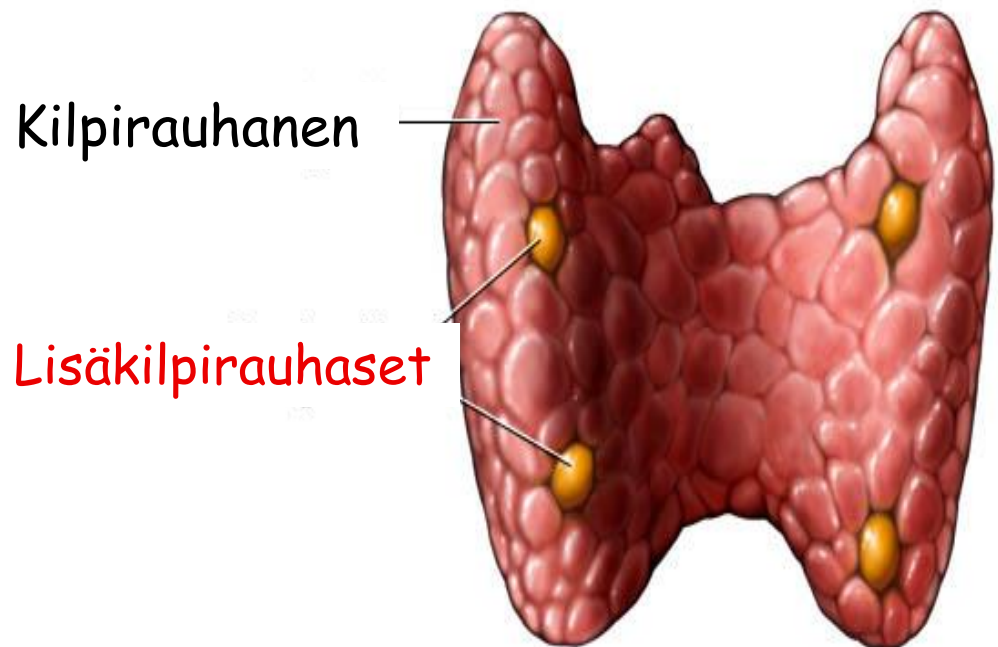
Hyperkalsemian selvittelyt

- P-Ca-ion
- fP-PTH
- D-vit (*5-D-25*)
- PVK, Krea, K, Na
- GFR (ml/min)
- dU-Ca
- Pi, Mg
- Jatkotutkimukset löydösten ja kliinisen tilan mukaan

Primaarinen hyperparatyreoosi PHPT

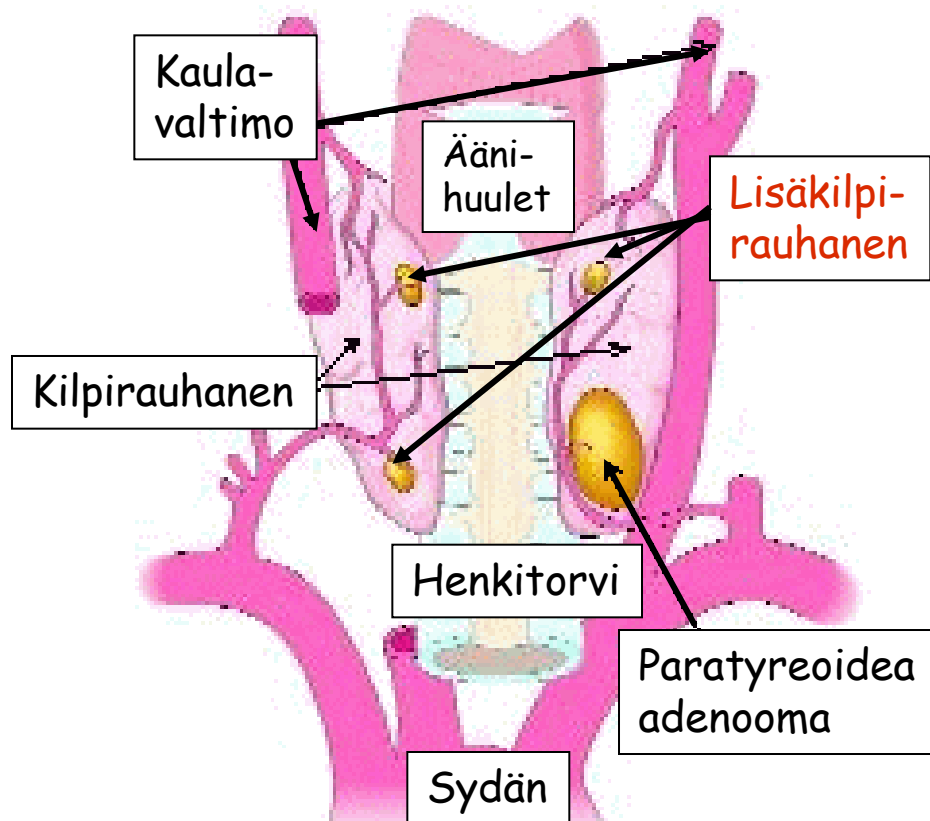
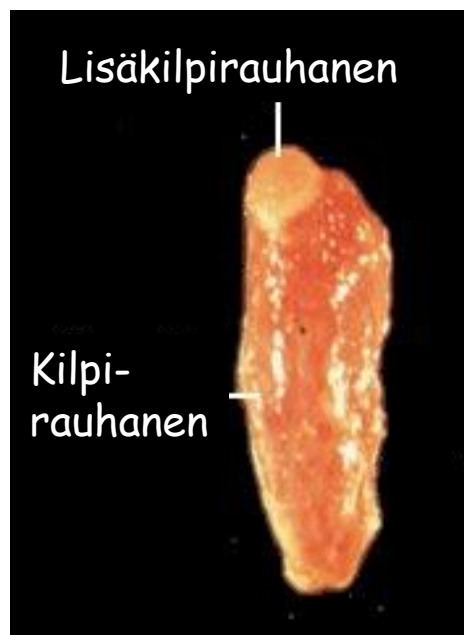


The thyroid gland is located at the base of your neck, just below your Adam's apple.



Lisäkilpirauhaset (=kalsiumrauhaset)

- 4 kappaletta (10 %:lla viisi)
- Pieniä, kellertävän ruskeita, sijaitsevat lähellä kilpirauhasen takapintaa
- 2 ylhäällä, 2 alhaalla
- Paino 20-50 mg



Lisäkilpirauhaset (=kalsiumrauhaset)

- Tärkein tehtävä on säädellä plasman kalsiumpitoisuutta
- Primaarisessa hyperparatyreoosissa (PHPT) lisäkilpirauhanen tuottaa **plasman kalsiumpitoisuuteen nähden liikaa parathormonia** → plasman kalsiumpitoisuus ↑
- Paratyreoidea-adenooman autonominen erityys

Primaarisen hyperparatyreoosin syyt

■ Sporadinen

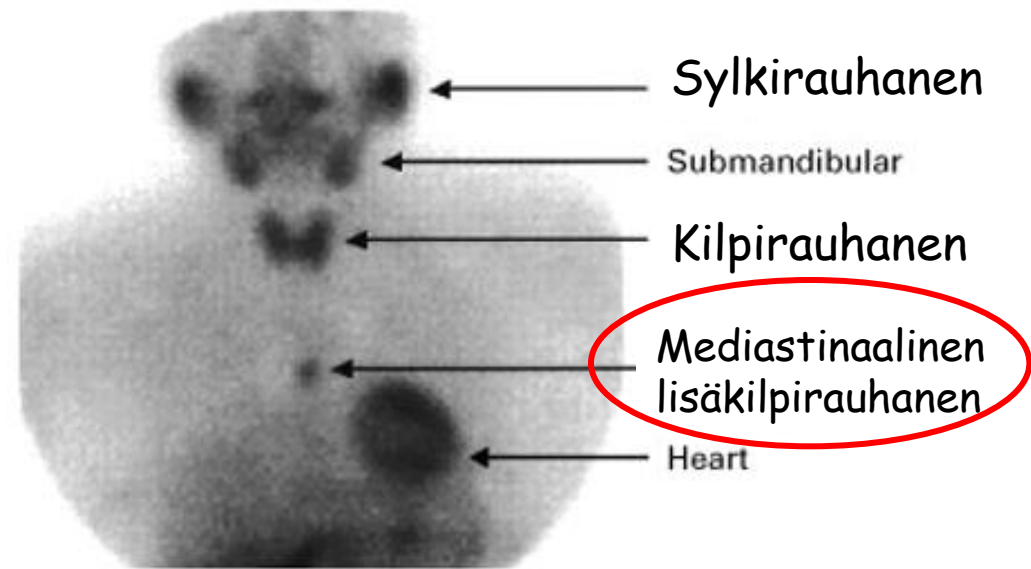
- tavallisimmin (80%)
kyse yhden rauhasen
adenoomasta, joskus
useampi (2-4%)
- 15%:lla
lisäkilpirauhasen
hyperplasia
- hyvin harvoin
lisäkilpirauhassyöpä
(<1%)

■ Familiaalinen

- MEN 1- ja MEN 2-
syndrooma
 - nuoret potilaat
 - muita neoplasioita
 - hyperplasia
- Perinnöllinen HPT
(HPTJ2)
 - lisäkilpirauhaskasvaimet
voivat olla pahanlaatuisia
 - leukakasvaimia,
munuaissyöpä,
polykystiset munuaiset ja
hamartooma

Lisäkilpirauhaset (=kalsiumrauhaset)

- Voivat sijaita poikkeavissa paikoissa
 - Mediastinumissa
 - Kilpirauhasen sisällä
 - Kateenkorvan sisällä

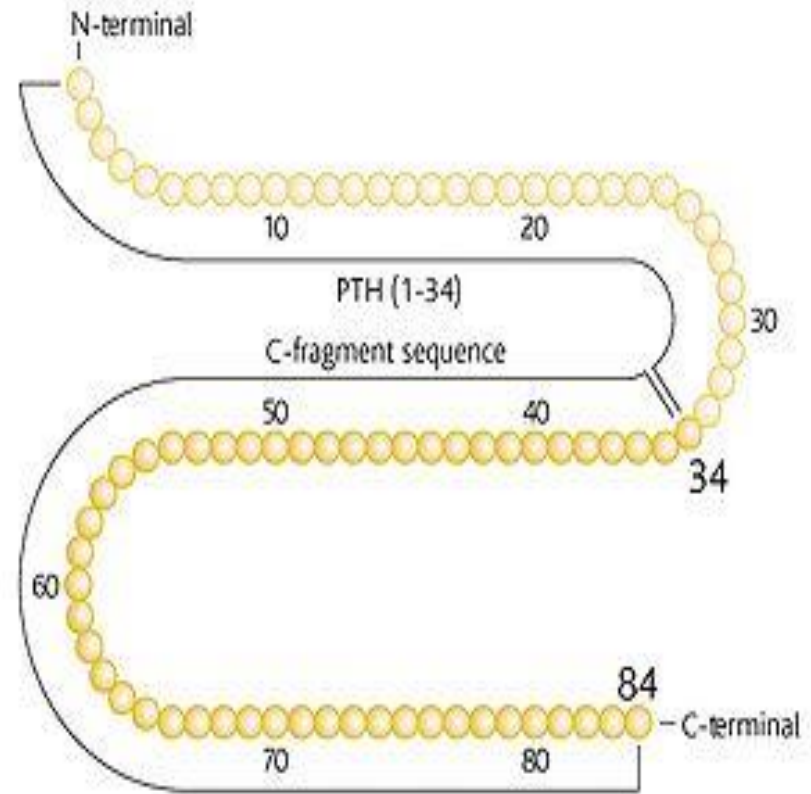


Sestamibi-kartta

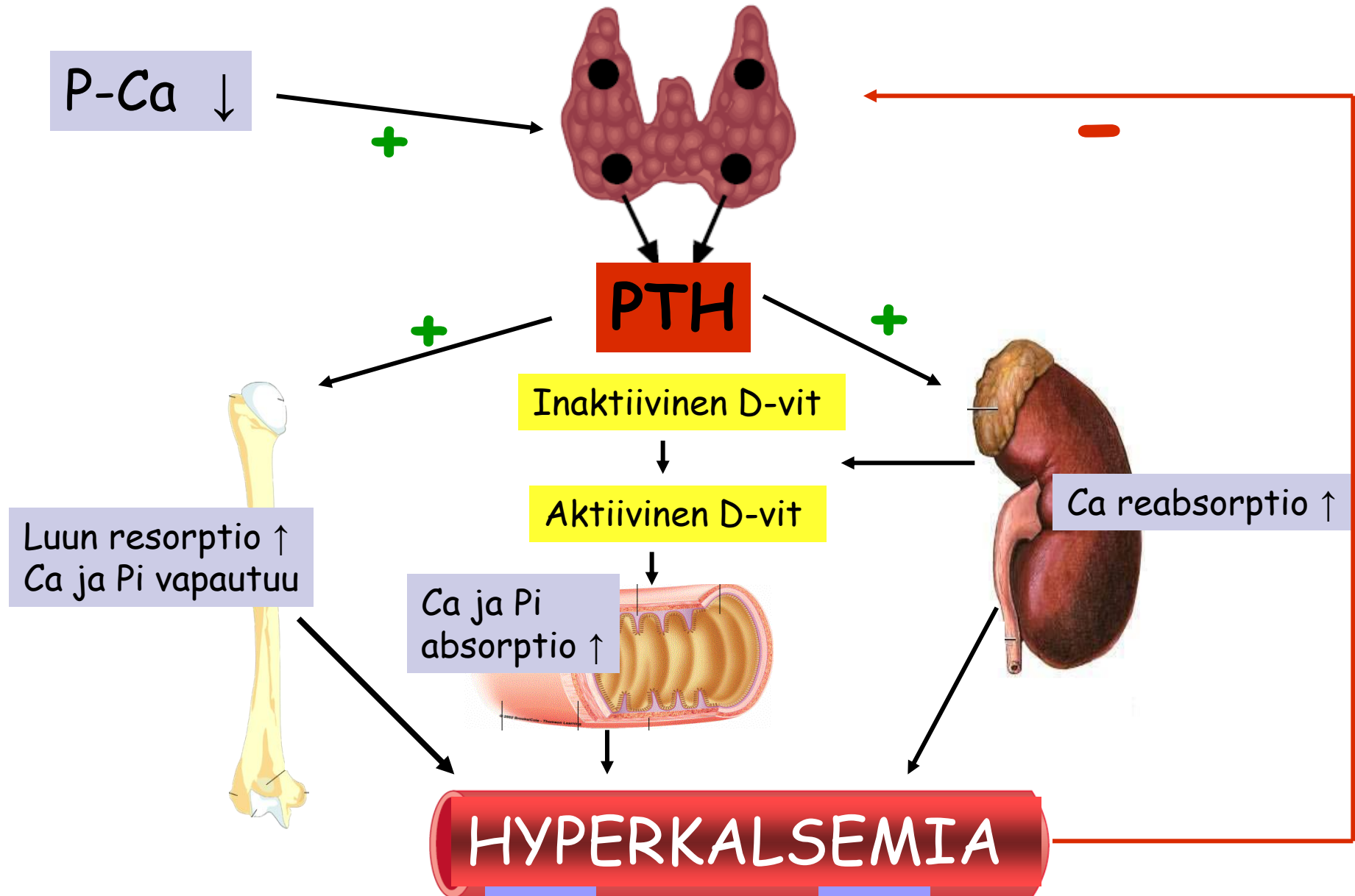
Lisäkilpirauhashormoni

(PTH = parathyreoidea hormone)

- Lisäkilpirauhashormoni (PTH) on 85 aminohappoa sisältävä peptidihormoni
- Säätelee nopeasti veren ja solunulkoisen nesteen ionisoidun kalsiumin (Ca^{++}) pitoisuutta
- PTH sitoutuu kohdekudoksessa omaan reseptoriin



Parathormonin vaikutukset elimistössä



Normokalseeminen primaarinen hyperparatyreoosi

- Kalsium normaali
- PTH ↑
- Munuaissairaudet
- **D-vitamiinin puutos**
 - Stimuloi PTH:n eritystä
- D-vitamiinin puute ja primaarinen hyperparatyreoosi voivat esiintyä samanaikaisesti
- D-vitamiinin puute syytä korjata ensin
 - 400-800 IU/vrk

Primaarinen hyperparatyreoosi (PHPT)

- Avohoitopotilaan tavallisin hyperkalsemian syy
- Esiintyvyys 0.1-0.4% (>1% yli 60-v:lla)
- Yleisin postmenopausaalisilla naisilla
- Naisilla 2-3x > miehillä
- 2-10%:lla tauti löytyy virtsatiekivien yhteydessä

Primaarinen hyperparatyreoosi (PHPT)

- Monioireinen potilas harvinaisuus
- 80%:lla yhden lisäkilpirauhasadenooman aiheuttama
- 2-4% useampi lisäkilpirauhasadenooma
- 15% hyperplasia (MEN 1 ja MEN 2A)
- Lisäkilpirauhaskarsinooma on harvinainen (<1%)

Primaarinen hyperparatyreoosi

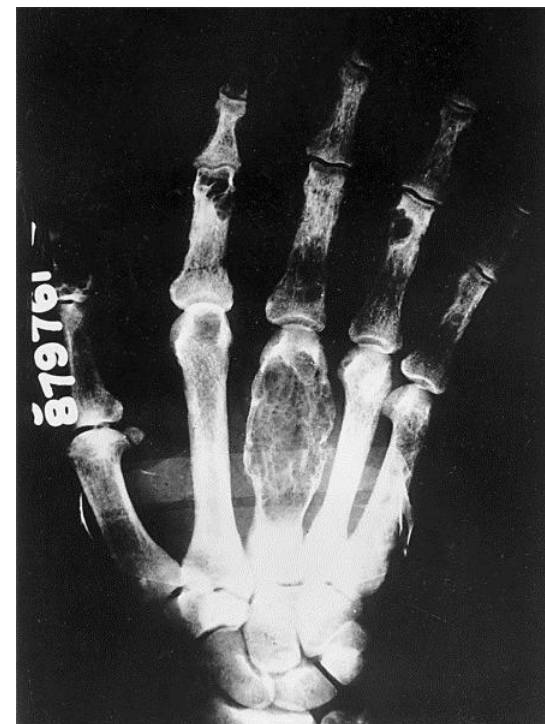
Taudinkuva

■ Neurologiset ja kognitiiviset oireet

- ☐ Väsymys
- ☐ Heikkous
- ☐ Muistin heikkeneminen
- ☐ Lihasheikkous, ataksia, sekavuus ja masennus
- ☐ Ruokahaluttomuus
- ☐ Oksentelu
- ☐ Ummetus, vatsakivut
- ☐ Jano, polyuria

■ Luustomuutokset

- ☐ Kortikaalinen luu heikkenee
- ☐ Osteoporoosi
- ☐ Brownin tuumorit



Humeruksen Brownin tuumori ja sormiluun subperiosteaalinen resorptio 66-vuotiaalla naisella PHPT:ssa



Kim SY et al. Korean J Radiol 2011

Primaarinen hyperparatyreoosi

Taudinkuva

■ Kardiovaskulaariset muutokset

- ☐ Kohonnut verenpaine
- ☐ Vasemman kammion hypertrofia

■ Munuaismuutokset

- ☐ Dg virtsatiekivien yhteydessä (~ 10%:lla)
- ☐ Hyperkalsiuria ($\text{du-Ca} > 10 \text{ mmol/l}$)
- ☐ Nefrokalsinoosi
- ☐ Munuaisten vajaatoiminta
- ☐ Hyperkalsiuria muuttuu merkittäväksi 15%:lle PHPT potilaista

■ Voi olla akuutin haimatulehduksen syy

Primaarinen hyperparatyreoosi

Haitat

- Assosiaatio kuolleisuuteen, CV -sairastuvuteen, diabetekseen ja maligniteetteihin
- Osteoporoosi
- Murtumien riski lisääntynyt
 - LS 3.2x, ranne 2.2x, kylkiluu 2.7x, lantio 1.4x
- Munuaiskiviä 10-15%:lle
- Munuaisten vajaatoimintaa 1/3:lle
- Luotettavia ennustavia markkereita oireiden etenemiselle ei ole

Primaarinen hyperparatyreoosi

Tutkimukset

■ Laboratoriotutkimukset:

- P-Ca-ion (*1.16-1.3 mmol/l*)
 - tai albumiinikorjattu kalsium (*2.15 - 2.51 mmol/l*)
- P-Pi
- P-Krea (*50 - 100 μmol/l*)
 - GRF (*ml/min*) = glomerular filtration rate
- fP-PTH
- P-AFOS
- S-25-OH-D-vitamiini (*> 40 nmol/l*)
- dU-Ca (*1.3 - 6.5 mmol*)



Primaarinen hyperparatyreoosi Tutkimukset

- **Luuntiheysmittaus (BMD)**

Primaarisen hyperparatyreoosin leikkaushoidon aiheet



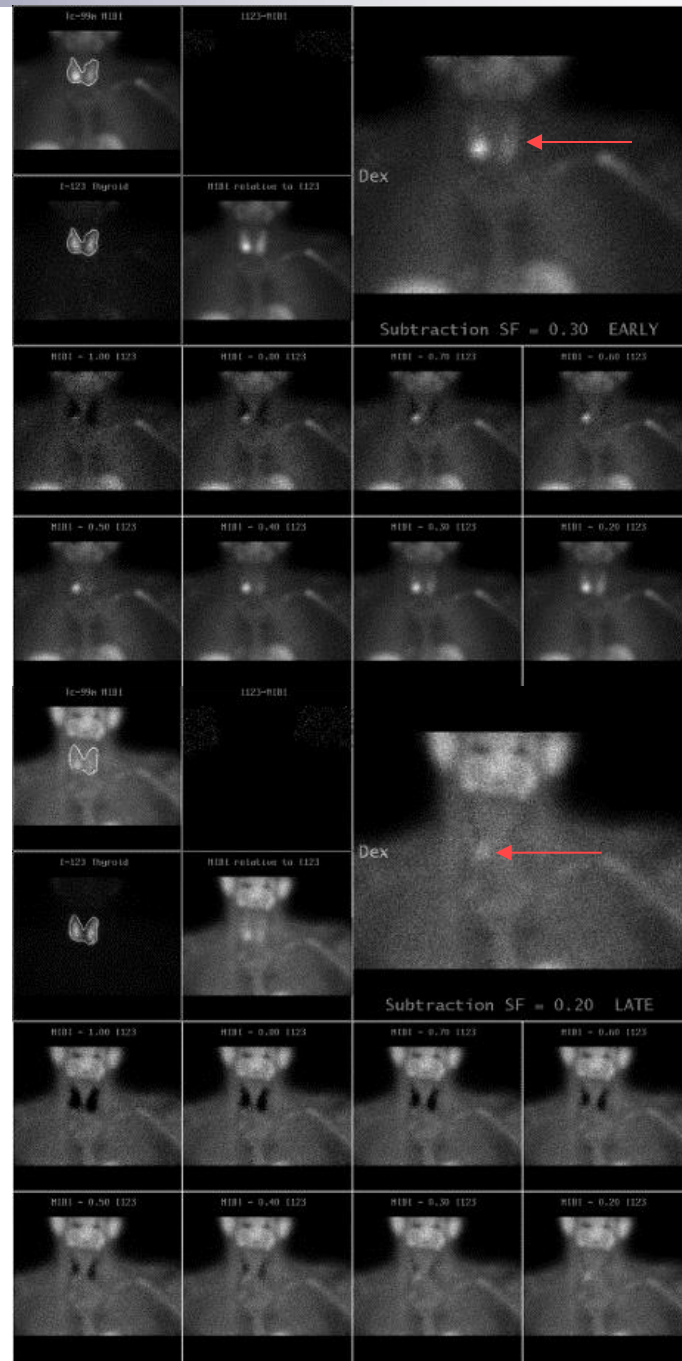
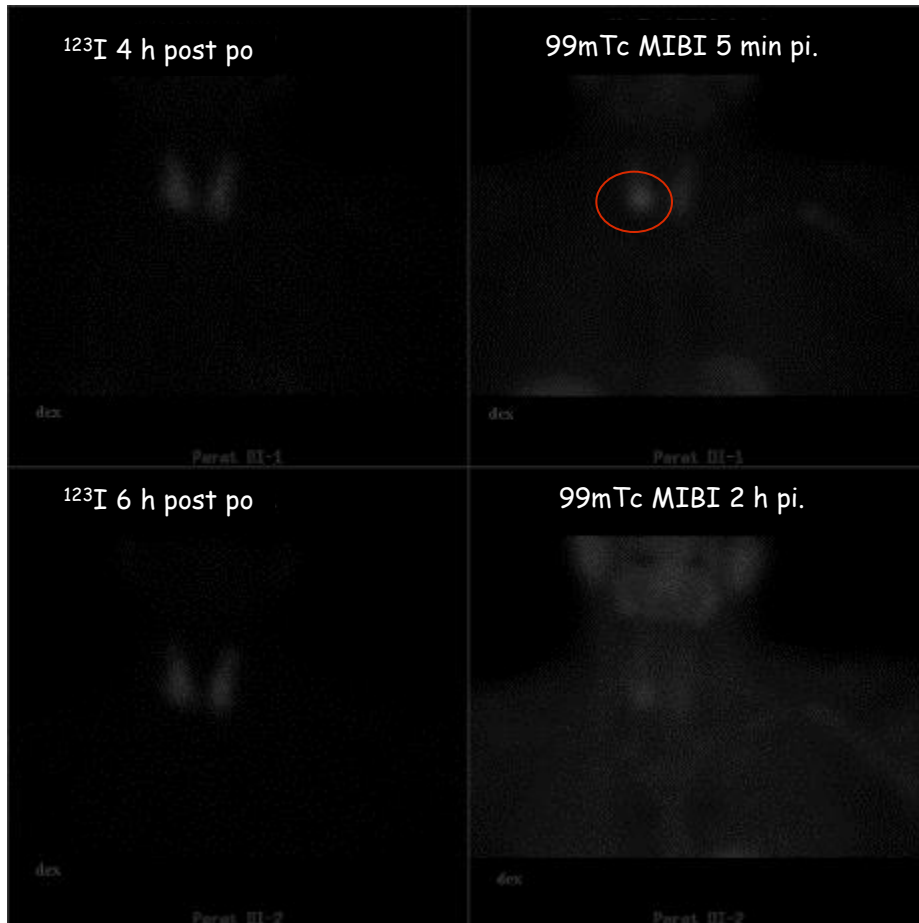
- **S-Ca⁺⁺** toistetusti **>1.50 mmol/l** tai albumiinikorjattu S-Ca toistetusti >2.90 mmol/l
- Munuaisten vajaatoiminta (GFR ↓ >30% viitearvosta)
- Munuaiskivet
- Osteoporoottinen murtuma tai BMD:ssä osteoporoosi (T-score <-2.5)
- **Työikäinen oireeton** potilas, jolla S-Ca⁺⁺ toistetusti **> 1.40 mmol/l**
- Selvä PHPT (Ca⁺⁺ >1.40 mmol/l) ja nopeasti (1-2 v) kehittyneet/pahentuneet neuropsykologiset oireet ilman muuta syytä (pään TT/MRI norm)
- **Raskautta suunnitteleva naispotilas**
- 40-50%:lla lievä tauti, voidaan jäädä seuraamaan

Preoperatiiviset tutkimukset

- Teknetium-sestamibikartta
(Tc99m sestamibi ^{123}I)
 - Adenooma löytyy 80% tapauksista
- Kaulan UÄ

Sestamibikartta

(Technetium Tc99m sestabibi ^{123}I)

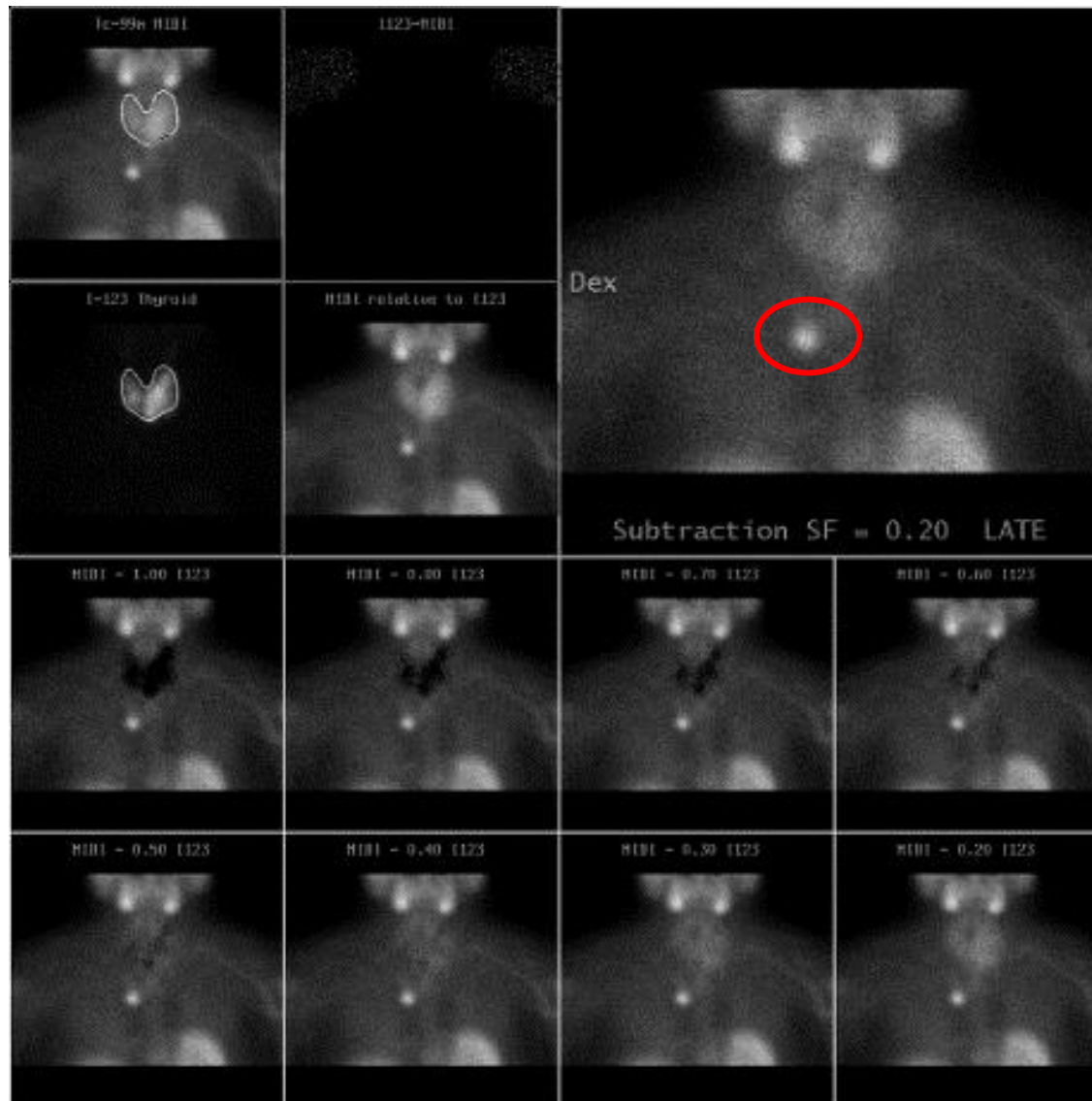


Subtraction
early

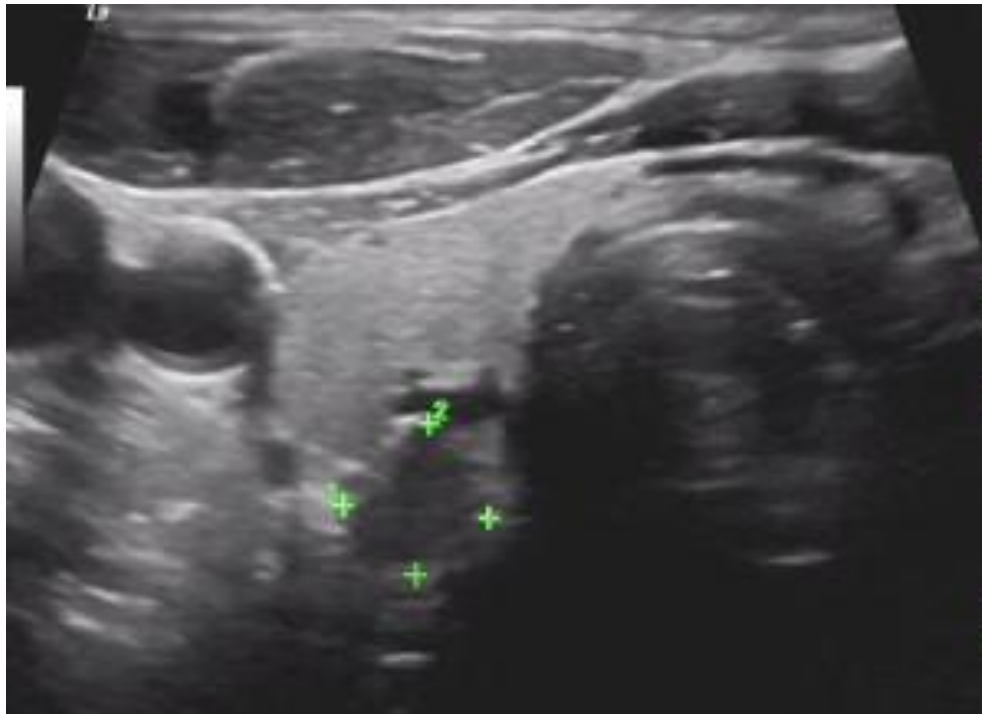
Subtraction
late

Sestamibikartta

(Technetium Tc99m sestabibi ^{123}I)



Lisäkilpirauhasadenooma uä:ssä



Felder EA et al. Primary Hyperparathyroidism
Otorhinolaryngologic Clinics of North America 2010,
43: 417-432

Operate or not to operate?



Leikkaus vai seuranta?

■ Ilman leikkausta PHPT

- Lisää osteoporoosiriskiä (heikentää kortikaalista luuta)
- Murtumariski ↑ ainakin osteoporoottisilla potilailla (*Vanderwalde LH, World J Surg. 2008 Sep*)
- Vaatii seurantaa (Ca-ion ja krea 12 kk välein)
- BMD 3-5 v. välein

■ Eniten leikkauksesta näyttäisi hyötyvän

- Nuoret, työikäiset
- Hyperkalsiuria- ja munuaiskivipotilaat
- Leikkaus parantaa luuta !!!

■ Raskautta suunnittelevat potilaat !

Leikkaushoito

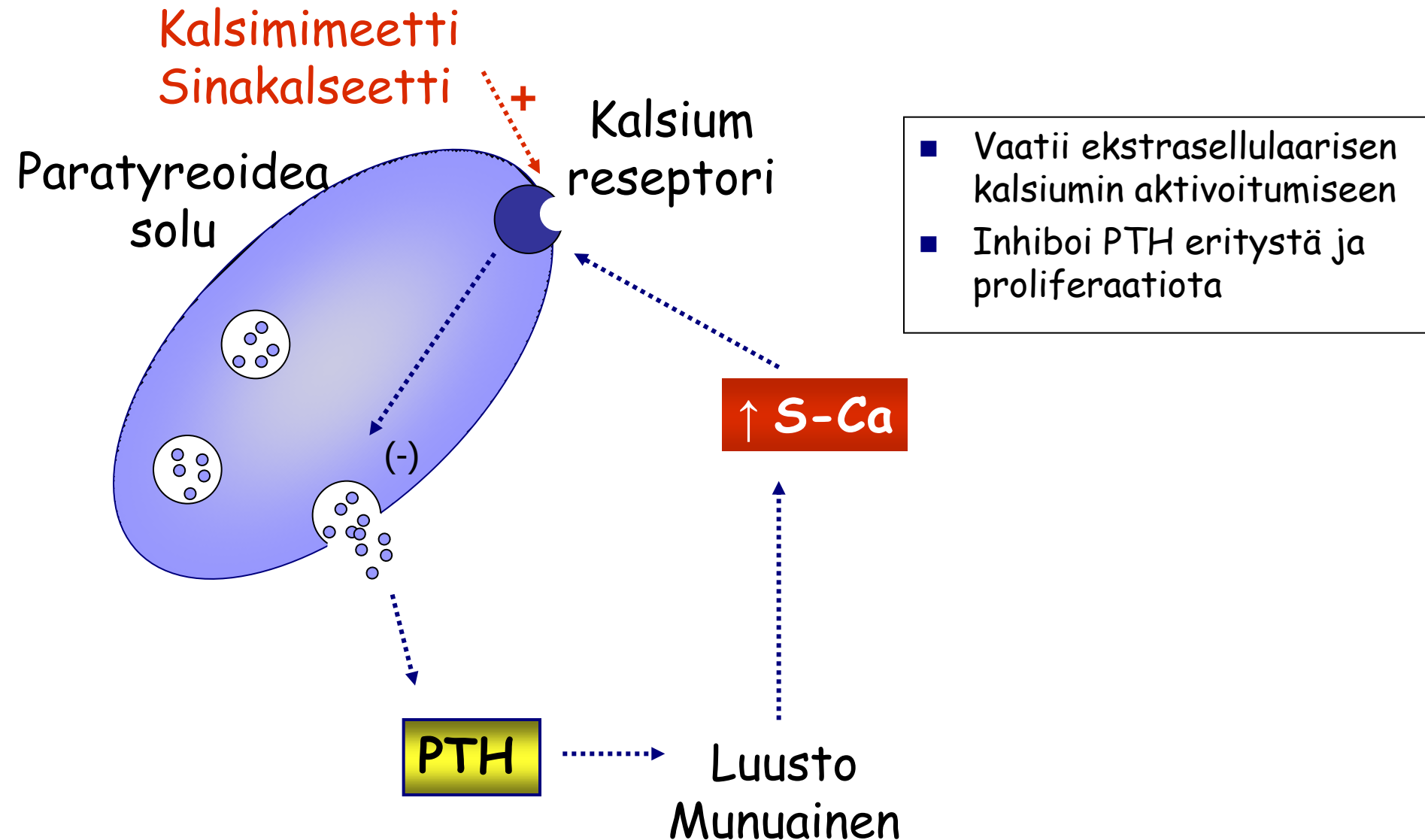
- Kohdennettu leikkaus suoraan rauhasen alueelle
 - maali paikannettu
- Molemminpuolinen eksploraatio
 - paikantamistutkimukset negatiiviset/epävarmat
 - etenkin jos epäily hyperplasiataudista
- 1. POP Ion-Ca normalisoituu ja PTH laskee yli 50%
 - > onnistunut leikkaus
 - Komplikaatit: ohimenevä/pysyvä äänihuulihermon halvaus, hypoparatyreoosi, (vuodot, infektiot)
 - Hungry bones-syndrooman mahdollisuuden vuoksi 1g kalkkia ja 800 IU D-vitamiinia kaikille postoperatiivisesti (Hypokalsemiariski erityisesti, jos korkea AFOS !)



■ Leikkaus parantaa taudin, ei seurantatarvetta

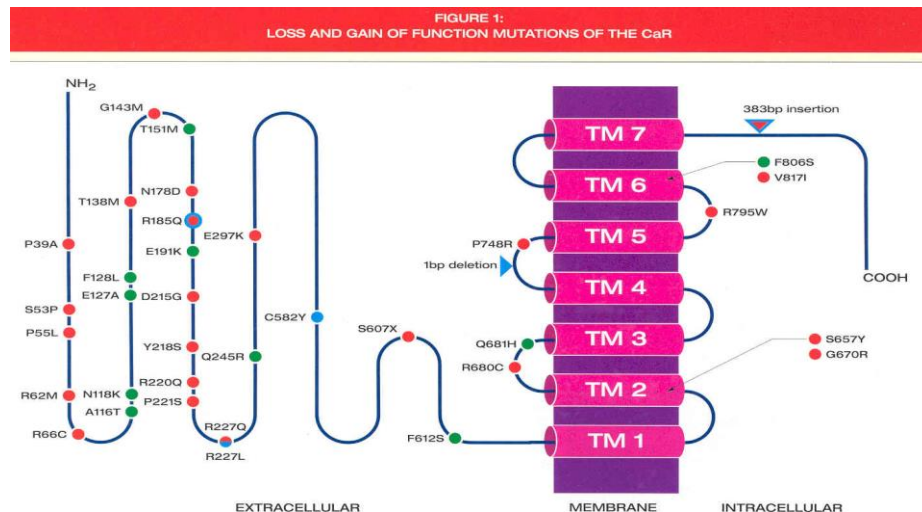
- ☐ Luuntiheys korjaantuu
- ☐ Munuaiskivet vähenee
- ☐ Elämän laatu paranee?
- ☐ Neurokognitiiviset oireet helpottuvat?
- ☐ Kustannustehokasta?
 - Leikkaus on kustannustehokasta, jos jäljellä oleva elinaika > 5v (Zanocco K, Surgery:2008 Aug)

Calcium sensing receptor CaR



Familiaalinen hypokalsiurinen hyperkalsemia (FHH) (CaR-geenin "loss of function" mutaatio)

- autosomissa vallitsevasti periytyvä
- homozygotia aiheuttaa neonataalisen vaikean HPT:n
- oireeton, lievä tauti
- lisäkilpirauhasten kyky aistia seerumin kalsiumia on alentunut
- kalsium/kreatiniini-puhdistumien suhde alle 0,01
- geenidiagnostiikka KYS
- ei pidä leikata tai hoitaa

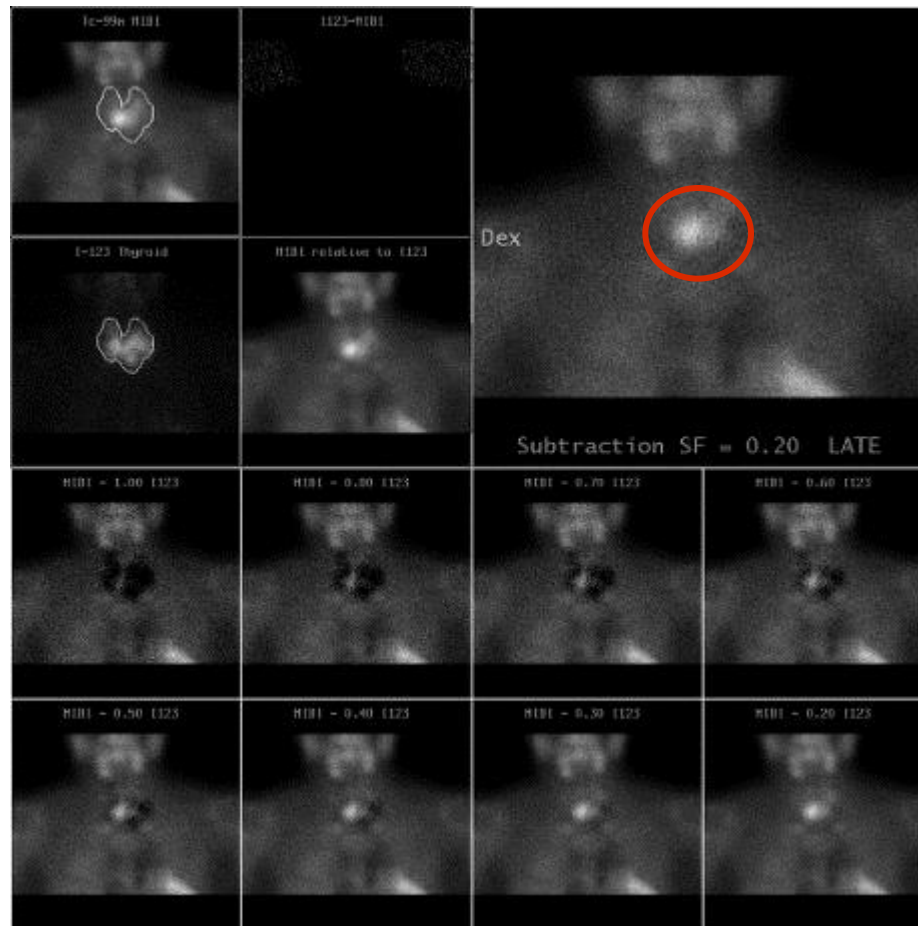


Hyperkalsemiasta huolimatta PTH:n erityis on normaali tai jopa suurentunut ja kalsiumeritys virtsaan on vähäistä (reabsorptio maksimaalista)

Nainen s.-29

- MCC, ASO, RR, FA
- -01 sydämen ohitusleikkaus
- -04 Alzheimerin tauti
- Kotona asuva (kotiapu), kepin/rollaattorin kanssa liikkuva
- Kotisairaanhoidon lääkäri tutkinut peruskokeita:
 - Ca-ion 1.70 mmol/l (1.16-1.3)
 - PTH 959 ng/L (8 - 73)
 - Afos 116 U/L (35-105)
 - Krea 115 μ mol/l (50 - 90)
 - kilpirauhasarvot normaalit
- Ei murtumia
- Ei virtsatiekiviä

Nainen s.-29



Sestamibikartta
(Technetium Tc99m sestabibi 123I)

Nainen s.-29

- Leikkauksen jälkeen
 - Ca-ion 1.50-1.15 mmol/l (1.16-1.3)
 - P-PTH-Pika 4-113 ng/L
- Pts virkistynyt ?

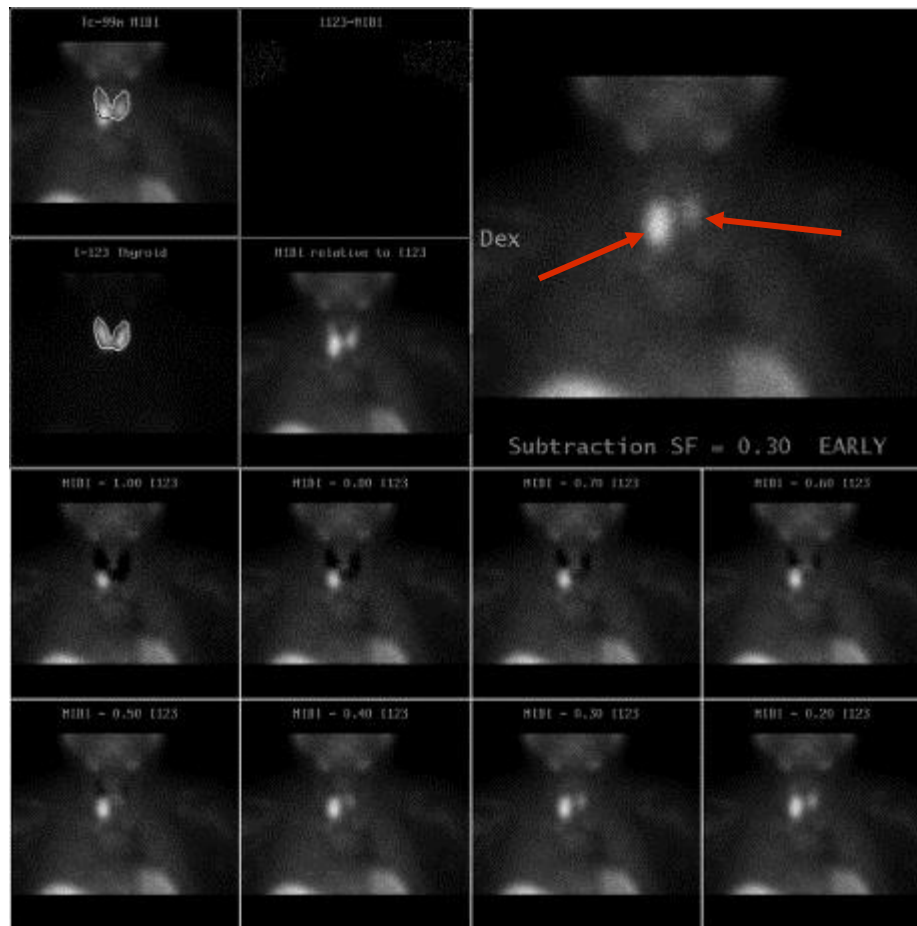
Nainen s.-58

- Perusterve
- 6.11.08 työterveyshuollossa todettu korkea verenpaine RR 184/122
- 9.11. AT-salpaaja (*Micardis® 40 mgx1*)
- 11.11. Pahoinvointia, horkkamainen kuume, oksentelua, lähete päivystykseen
 - P-krea **435** $\mu\text{mol/l}$ (50 - 90)
 - P-Ca-ion **2.2** mmol/l (1.16-1.3)
 - P-Pi 1.79 mmol/L (0.76-1.41)
 - P-Afos **128** U/l (35-105)

Nainen s.-58

- IV-nesteytys + furosemidi iv
- Krea 254, **Ca-ion 1.88, PTH 1499**
- 14.11. iv-alendronaatti 4 mg
 - Ca-ion 1.73 - 1.24 - 1.47 mmol/l (1.16-1.3)
 - Krea 109 - 124 μ mol/l (50 - 90)
 - Afos 128 - 98 U/l (35-105)
 - D-vit 25 nmol/L (>40)

Nainen s.-58



Sestamibikartta
(Technetium Tc99m sestabibi 123I)

Nainen s.-58

- Kaulan UÄ:
 - Oik. 4x3x2 cm
 - Vas. 1x1x2 cm
- Leikkauksen jälkeen RR, Krea ja Ca-ion normaalistuivat

Jos leikkaus epäonnistuu (n 5%)

- Pohdimme leikkausindikaatio tuudestaan
- Kaulalaskimokatetrisaatio
- TT-SPECT
- Metioniini-PET
- Reoperaatio, jos selvä kohde

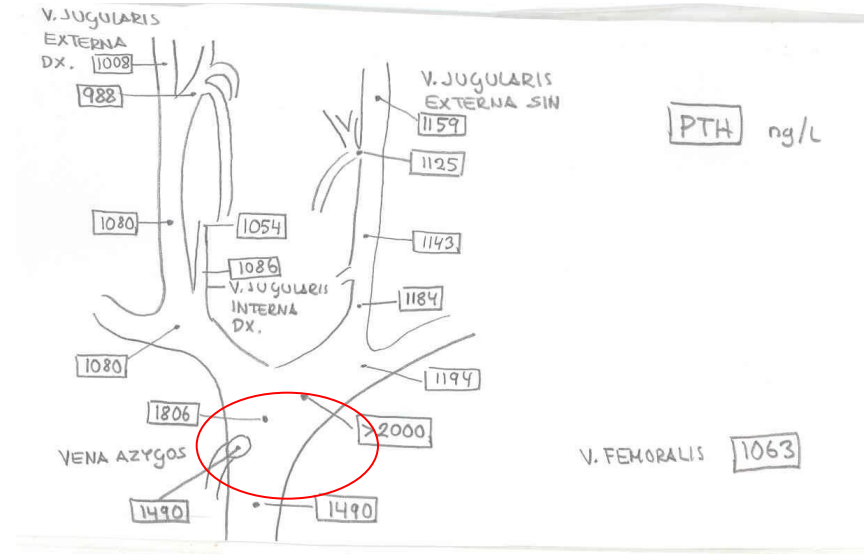
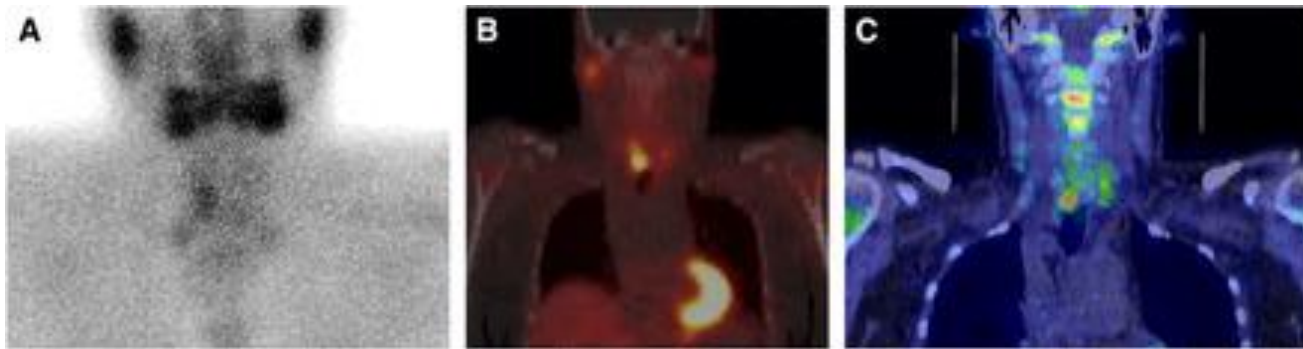


FIGURE 2. In patient 4, preoperative $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (A), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT/CT (B), ^{11}C -methionine PET/CT (C), and SVS (data not shown) all correctly localized pathologic parathyroid gland to right lower quadrant. Histology demonstrated parathyroid glandular hyperplasia.



Schalin-Jäntti et al JNM 2013



Kiitos !