

Primaarne hüperparatüreoos – mitmepalgeline haigus. Nelja haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Triin Eglit, Tarvo Rajasalu –
TÜ sisekliinik, TÜ Kliinikumi sisekliinik

Võtmesõnad: primaarne hüperparatüreoos, hüperkaltsemia, osteoporoos, nn pruun tuumor, nefrolitiaas, nefrokaltsinoos, nn näljase luu sündroom

Primaarne hüperparatüreoos (PHP) on suhteliselt sage endokriinhaigus, mille kliinilised manifestatsioonid võivad olla väga mitmekesised. Käesolevas artiklis kirjeldatakse nelja erinevat PHP-haigusjuhtu. Esimesel patsiendil oli PHP tagajärjel tekkinud raske osteoporoos koos PHP-spetsiifiliste luumuutustega, sealhulgas nn pruuni tuumoriga sääreluus. Teine haige oli aastaid kannatanud kroonilise pankreatiidi all ja ka temal leiti PHPst tingitud luukahjustus. Kolmandal patsiendil oli korduvalt esinenud maoverejookse peptilise haavandi tõttu ning välja oli kujunenud krooniline neerupuudulikkus. Neljanda haige probleemiks oli PHPst tingitud proksimaalsete lihaste nõrkus, mis põhjustas kukumisi. Artiklis esitatud haigusjuhud illustreerivad PHP heterogeenset kliinilist pilti ja juhivad tähelepanu olukordadele, mille puhul on oluline mõelda PHP võimalusele.

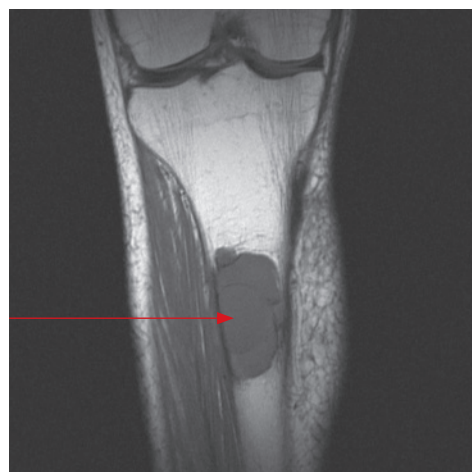
Primaarne hüperparatüreoos kuulub koos suhkurtõve ja kilpnäärmehaigustega enam levinud endokriinhaiguste hulka. Seoses seerumi kaltsiumisisalduse rutiinse sõeltestimisega avastatakse PHP tänapäeval

sageli asümptomaatilises staadiumis. Eestis ei kuulu kaltsiumi testimine esmatasandi arstiabis rakendatavate rutiinsete analüüside hulka ja endokrinoloogide vaatevälja sattuvatel PHP-haigetel on sageli tegemist selle haiguse klassikaliste manifestatsioonidega, mis kujunevad välja aastaid kestnud hüperkaltsemia foonil.

PATSIENT 1

56aastane naispatsient suunati endokrinoloogi ambulatoorsele konsultatsioonile osteoporoosi tõttu 2008. a veebruaris.

Alates 2000. a oli patsiendil esinenud valusid rindkeres, seljas ja jäsemetes, vaevused olid järk-järgult süvenenud. 2006. a juunis diagnoositi haigel magnet-



Joonis 1. Patsient 1. MRT-uringul visualiseerub paremas sääreluus mitmekambriiline, selgete piirjoonte ja inhomogeense sisuga moodustis 5,0 x 2,3 x 3,4 cm (nool). Pehmete kudede patoloogilised muutused puuduvad.

resonantstomograafilisel uuringul parema sääreluu ülemises kolmandikus luutuumor mõõtmetega 5,0 x 2,3 x 3,4 cm (vt jn 1). Luubiopsia materjali histoloogiline uuring viitas eelkõige aneurüsmaatilise luutsüsti võimalusele. 2007. a jaanuaris hospitaliseeriti patsient TÜ Kliinikumi ortopeedia osakonda luutsüsti täitmiseks. Selleks ajaks oli patsiendi seisund halvenenud, liikumine oli võimalik vaid toa piires ja karkude abil, valude tõttu tarvitas haige regulaarselt analgeetikume, sh tramadooli. Ortopeediasakonnas teostati patsiendil luutsüsti



Joonis 2. Patsient 1. Röntgenogrammidel on lülisamba alumised torakaal- ja ülemised lumbaallülid kompressioonile iseloomulike konkavjate lõpp-plaatidega.

ekstirpatsioon ning luuplastika allogeense spongioosse luupuruga. Histoloogiline leid sobis eelkõige hiidrakulisele tuumorile koos sekundaarse aneurüsmaatilise komponendiga. Maliigsuse tunnused puudusid.

2007. a juunis tehtud luudensitomeetrial leiti patsiendil väljendunud osteoporoos (lülisamba nimmeosas T-skoor -3,5) ja alustati ravi preparaadiga Fosavance. 2008. a veebruaris konsulteeris patsienti endokrinoloog, kes diagnoosis haigel primaarse hüperparatüreoosi. Sellele haigusele viitasid hüperkaltseemia (seerumi ioniseeritud kaltsium 1,75 mmol/l, norm 1,17–1,29) ja parathormooni sisalduse suurenemine (PTH 155 pmol/l, norm 1,3–6,8). Edasisteks uuringuteks suunati haige TÜ Kliinikumi sisekliiniku endokrinoloogia statsionaari.

Endokrinoloogia osakonnas teostatud biokeemiliste analüüside tulemused vastasid klassikalisele PHP-le (vt tabel 1). Lülisamba röntgenogrammidel ilmestusid lisaks osteoporoosile lülisamba kompressioonmurrud: nii 7.–12. rinnalüli kui ka 1.–3. nimmelüli olid kompressioonile iseloomulike konkavjate lõpp-plaatidega (vt jn 2).

Tabel 1. Patsient 1. Seerumi ja uriini biokeemilised näitajad primaarse hüperparatüreoosi diagnoosimisel

	22.02. 2008	Referents- vahemik	Muu- tus
Kaltsium seerumis (mmol/l)	3,42	2,10–2,42	↑
Ioniseeritud kaltsium seerumis (mmol/l)	1,85	1,17–1,29	↑
Fosfaat seerumis (mmol/l)	0,60	0,87–1,45	↓
Kaltsium uriinis (mmol/ööp)	19,3	2,5–8,0	↑
Parathormoon seerumis (pmol/l)	77,2	1,3–6,8	↑
Alkaalne fosfataas seerumis (ü/l)	518	35–104	↑

Ultraheliuuringul visualiseerus kilpnäärme vasaku sagara taga võimalik kõrvalkilpnäärme adenoom mõõtudega 0,7 x 0,9 x 1,1 cm. Kõrvalkilpnäärmete stsintigraafial spetsiifilise märkaine kogunemist selles piirkonnas ei ilmestunud. Patsient suunati kõrvalkilpnäärmete kirur-

giliseks revisjoniks ja paratüreoidektomiaks Ida-Tallinna Keskhaigla kirurgia kliinikusse.

Operatsioon tehti 15. aprillil 2008 ja selle käigus eemaldati kõrvalkilpnäärme adenoomiks sobiv sõlm ultraheliuuringul kirjeldatud piirkonnast. Histoloogiline kiiruuring kinnitas kõrvalkilpnäärme adenoomi diagnoosi. Ülejäänud kolm kõrvalkilpnääret olid visuaalselt normipärased.

Vahetus operatsioonijärgses perioodis oli patsiendi seerumi kaltsiumisisaldus normi piires ning patsient lubati kodusele ravile soovitusena tarvitada kaltsiumkarbonaati 3 g päevas ja D-vitamiini (kolekaltsiferooli) preparaati.

OPERATSIOONIJÄRGNE NN NÄLJASE LUU SÜNDROOM

Kodus tekkisid patsiendil juba esimestel päevadel kaebused üldise nõrkuse ning käte ja jalgade paresteesiate (n-ö sipelgate jooksmise) suhtes. Haigele kutsuti korduvalt kiirabi ja talle manustati intravenoosselt kaltsiumglükonaadi lahust, mis leevendas vaevusi vaid ajutiselt.

21. aprillil hospitaliseeriti patsient hüpokaltseemiale viitavate sümptomitega endokrinoloogia osakonda, kus viibis ravil kokku 4 nädalat. Hospitaliseerimisel oli patsiendi seerumi ioniseeritud kaltsiumi sisaldus 1,11 mmol/l (norm 1,17–1,29), parathormooni sisaldus oli normi piires (4,61 pmol/l). Seda arvestades peeti tõenäoliseks nn näljase luu sündroomi (ingl *hungry bone syndrome*). Seerumi kaltsiumisisalduse normivahemikus hoidmiseks vajab haige iga päev 1%-lise kaltsiumglükonaadi infusioone (10 g kaltsiumglükonaati päevas 10 tunni vältel), millele lisatud suu kaudu kaltsiumkarbonaati 7,5 g päevas ja D-vitamiini aktiivset metaboliiti kaltsitriooli (Rocaltroli) 1,5 µg päevas. Üks nädal enne patsiendi kodusele ravile lubamist õnnestus kaltsiumi veenisisene asendusravi lõpetada ning koduseks raviks määrati patsiendile kaltsiumkarbonaat ja kaltsitriool ülal nimetatud annustes. Järg-

neva perioodi vältel vajab patsient hüpokaltseemia taastekke tõttu siiski korduvat hospitaliseerimist. Viimase haiglaravi perioodi ajal 2008. a juunis suurendati suukaudse kaltsiumkarbonaadi annust 10 g-ni ja kaltsitriooli annust 3 µg-ni päevas (12 kapslit Rocaltroli). Kaltsiumi ja kaltsitriooli annuseid oli võimalik hakata vähendama sama aasta augustis ning alates 2008. a novembrist tarvitas patsient kaltsiumkarbonaati 2,5 g ja kaltsitriooli 0,25 µg päevas, millele lisati osteoporoosi raviks alendronaat. 2009. a aprillil olid patsiendi kaltsiumi ainevahetuse näitajad selle ravi foonil normis (ioniseeritud kaltsium 1,28 mmol/l, fosfaat 0,96 mmol/l, parathormoon 4,97 pmol/l). Patsiendi üldine enesetunne oli hea ja ta suutis liikuda pikemat vahe- maad ilma abivahenditeta.

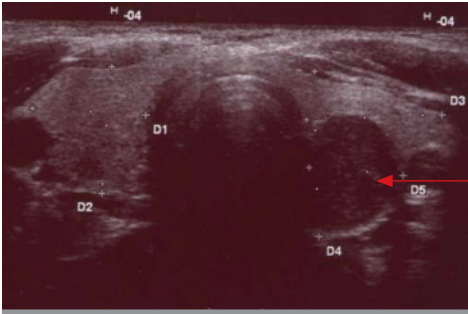
PATSIENT 2

39 a meespatsient oli 2009. aasta aprillil uuringutel TÜ Kliinikumi sisekliiniku gastroenteroloogia statsionaaris seoses kõhuvalu ja -lahtisuse ning kõhnumise kaebustega. Lisaks sellele esines patsiendil polüdüpsia ja polüuuria, vedeliku vajadus oli 3–4 l päevas. Viimastel aastatel oli haigel kahel korral diagnoositud kroonilise pankreatiidi ägenemisi. Nende haigestumiste põhjus jäi ebaselgeks, kuna sapikivitõbe ega kolestaasi ei esinenud ja puudus ka selge seos alkoholi tarvitamisega. Pärast viimast kõhunäärmepõletiku episoodi oli patsiendil avaldunud pankreatogeenne diabeet, mille tõttu vajab püsivat insuliinravi.

Gastroenteroloogia osakonnas tehtud seedetrakti uuringutel diagnoositi patsiendil reflüksösofagiiti, kuid olulist malabsorptsiooni ei ilmnenud. Juhuleiuna esines seerumi alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine luufraktsiooni arvel (ALP (aluse-line fosfataas) 430 ü/l, norm 40–129; luufraktsioon 67,4%) See leid ajendas raviarsti korraldama kaltsiumi ainevahetuse uuringuid, mis näitasid, et patsiendil esineb väljendunud hüperkaltseemia – kaltsiumi sisaldus seerumis oli 4,04 mmol/l (norm

2,2–2,55 mmol/l) ja ioniseeritud kaltsiumi sisaldus 2,18 mmol/l (norm 1,17–1,29 mmol/l). Luudensitomeetrial leiti patsiendil lülisamba nimmeosa osteoporoos (luu mineraalse tiheduse T-skoor –3,0).

PHP-kahtlusega hospitaliseeriti patsient nädal aega hiljem TÜK sisekliiniku endokrinoloogia statsionaari. Analüüsides leidis kinnitust hüperkaltsemia ja parathormooni sisaldus vereseerumis oli 121 pmol/l (norm 1,3–6,8 pmol/l), mis sobis PHP diagnoosiga. Kaela ultraheliuuringul ilmestus kilpnäärme vasaku sagara alaosa piirkonnas hüpoehhogeenne sõlm suurusega 2,4 x 2,7 cm (vt jn 3).



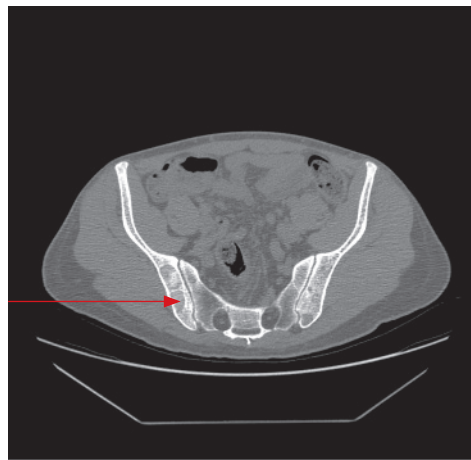
Joonis 3. Patsient 2. Ultraheliuuringul ilmestub tõenäoline kõrvalkilpnäärme adenoom kilpnäärme vasaku sagara allosa piirkonnas (nool).

Kõrvalkilpnäärme adenoomi kirurgiline ravi toimus 4. mail TÜK kirurgiakliinikus. Operatsiooni käigus määrati patsiendil seerumi parathormooni sisaldus enne ja pärast adenoomi eemaldamist ning hormoonisisalduse kolmekordne vähenemine viitas, et tegemist oli kõrvalkilpnäärmekeost lähtuva kasvajaga. Histoloogiline uuring kinnitas kõrvalkilpnäärme adenoomi diagnoosi. Operatsioonijärgsel päeval oli patsiendi seerumi ioniseeritud kaltsiumi sisaldus peaaegu normis (1,34 mmol/l) ja patsient lubati kodusele ravile.

Paar päeva hiljem tekkis aga patsiendil nahakollasus ja ta hospitaliseeriti uuesti TÜK kirurgiakliinikusse. Seekordse haigestumise põhjustas kõhunäärme peaosa ulatuslik pseudotsüst, mis avaldas survet

sapiteedele. Probleem lahendati pseudotsüsti välise dreeneerimisega, kuid pärast dreeni eemaldamist tekkis haiguse retsidiiv ja 1. juunil tehti patsiendile pseudotsüstojunostoomia. Selle järel patsient paranes.

Ilmselt varjutasid kirjeldatud ägedad haigestumised patsiendil kaasuva probleemina esinenud hüpokaltseemiat. Esimesel hospitaliseerimisel seoses kõhunäärme pseudotsüstiga oli patsiendi seerumi ioniseeritud kaltsiumi sisaldus 0,82 mmol/l ja retrospektiivselt hinnates tunnetas patsient sel ajal jäsemete distaalsetes osades paresteesiaid. Kaltsiumipreparaatidest tarvitas haige sel perioodil kaltsiumkarbonaati. Juuni lõpus esines patsiendil jätkuvalt hüpokaltseemia (ioniseeritud kaltsium 1,09 mmol/l) ja seetõttu lisas endokrinoloog raviskeemi kaltsitriooli (Rocaltrolli) 0,5 µg päevas. Sarnaselt esimese kirjeldatud haigusjuhuga on ka sellel patsiendil kõrvalkilpnäärme adenoomi eemaldamise järel avaldunud nn näljase luu sündroom, mille kliiniline kulg on aga olnud märksa kergem. Nn näljase luu sündroomiga sobivad nii enne operatsiooni leitud luu mineraalse tiheduse oluline vähenemine kui ka juhuleiuna kompuutertomograafial avastatud tüüpilised sklerootilise äärisega lüütilised



Joonis 4. Patsient 2. Paremas niudeluu visualiseerub kompuutertomograafilisel uuringul mitmekambriline, selgelt piirduvad, sklerootilise äärisega ja inhomogeense struktuuriga luusisene defekt (nool).

luukolded lüülsamba 12. rinnalüli lülikehas, niude- ja häbemeluudes ning vasaku reieluu pea- ja kaelaosas (vt jn 4).

PATSIENT 3

23 a meespatsient suunati 2008. a detsembris nefroloogi konsultatsioonile TÜ Kliinikumi sisekliinikusse seoses seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega. Patsiendi varasemas anamneesis oli teada maohaavandtõbi ja ta oli viibinud korduvalt haiglaravil seoses maoverejooksudega, mis lahenesid konservatiivse raviga.

Nefroloogi ambulatoorsel vastuvõtul leidis kinnitust neerufunktsiooni häire (seerumi kreatiniinisaldus 172 $\mu\text{mol/l}$, uureasisaldus 9,7 mmol/l), kuid samal ajal avastati patsiendil väljendunud hüperkaltseemia (seerumi ioniseeritud kaltsiumi sisaldus 2,56 mmol/l, norm 1,17–1,29) ning parathormooni sisalduse suurenemine (PTH 148 pmol/l, norm 1,3–6,8). Edasistel uuringutel viibis patsient TÜK sisekliiniku endokrinoloogia osakonna statsionaaris. Ka sellel patsiendil õnnestus tõenäoline kõrvalkilpnäärme adenoom leida kõige lihtsama visualiseerimismeetodi – kaela ultraheliuuringuga, millel ilmestus hüpoehogeenne lisamass suurusega 2,7 x 1,5 cm kilpnäärme parema sagara projektsioonis. Peennõelbiopsial võetud materjali tsitoloogiline uuring viitas samuti kõrvalkilpnäärme adenoomile. Tuumor eemaldati 8. jaanuaril 2009 TÜK kirurgiikliinikus operatsiooni käigus. Operatsioonijärgset ioniseeritud kaltsiumi sisalduse vähenemist ega nn näljase luu sündroomi sellel haigel ei tekkinud. Patsient on tundnud end tervena. Pärast operatsiooni taandusid ka enne haiguse diagnoosimist esinenud polüdüpsia ja polüuuria 3–4 l päevas. Patsiendi ioniseeritud kaltsiumi sisaldus on püsinud normi piires, kuid parathormooni väärtus on normist 3 korda suurem (21,1 pmol/l) ja ka seerumi kreatiniinisaldus ei ole täielikult normaliseerunud (132 $\mu\text{mol/l}$). Patsient vajab täiendavaid neeru-uuringuid, kuna tegemist võib olla nefrokaltinoosiga.

Suurenenud parathormooni sisalduse püsimine võib viidata kõrvalkilpnäärme mitmikadenoomile, mida esineb sagedamini just noorematel patsientidel.

PATSIENT 4

64 a naispatsient hospitaliseeriti veebruaris 2009 uuringutele TÜ Kliinikumi sisekliiniku nakkushaiguste osakonda. Patsient oli viimase kuu jooksul kannatanud nõrkustunde ja tasakaaluhäirete all ning oli kahel korral jalgade nõrkuse tõttu kukkunud, teadvusekaotust sealjuures ei esinenud. Kaasuvatest haigustest oli patsiendil teada hüpertooniatõbi ja 2. tüüpi diabeet, mõlemad olid raviga hästi kompenseeritud. Juhuleiuna avastati haige biokeemilistes analüüsides hüperkaltseemia (seerumi ioniseeritud kaltsium 2,56 mmol/l, norm 1,17–1,29 mmol/l) ning parathormooni sisalduse suurenemine (59,4 pmol/l, norm 1,3–6,8). Lisauuringuteks toodi patsient üle sisekliiniku endokrinoloogia osakonna statsionaari. Kuna nakkushaiguste osakonnas tehtud kaela ultraheliuuringul ei olnud sellel patsiendil võimalikku kõrvalkilpnäärme adenoomi ilmestunud, siis suunati patsient kaela magnetresonants-tomograafilisele uuringule. Sellel uuringul leiti kõrvalkilpnäärme tuumorile sobiv lisamass mõõtmetega 1,8 x 0,7 cm kilpnäärme vasakust sagarast tagapool, söögitorust dorsolateraalsemal. Kõrvalkilpnäärme adenoom eemaldati 4. aprillil TÜK kirurgiikliinikus. Operatsiooni järel on patsient olnud kaebusteta ning tema seerumi kaltsiumi ja parathormooni sisaldus on olnud normi piires. Sekundaarse osteoporoosi võimalust arvestades on patsiendil teostatud luudensitomeetria lüülsamba nimmepiirkonnast ja kodarluu distaalsest osast – mõlemas piirkonnas oli luukoe mineraalne tihedus normis. Kokkuvõttes võib seda patsienti pidada tervenenuks.

ARUTELU

Primaarse hüperparatüreooosi põhjuseks on liigne parathormooni sekretsioon

kõrvalkilpnääme(te)st (1). Biokeemiliselt on sündroomile iseloomulik hüperkaltseemia, millega kaasnevad sageli ka hüpofosfateemia ja hüperkaltsiuria. Meie kirjeldatud esimesel patsiendil esinesid PHP klassikalised biokeemilised nihked (vt tabel 1).

Suurem osa PHP-juhtudest esineb sporaadiliselt ning on põhjustatud kas kõrvalkilpnäärme adenoomist (85–95%) või mitme kõrvalkilpnäärme hüperplasiast (5–10%). Ligikaudu 5% juhtudest on pärilikud ning väga harva (< 1% juhtudest) on PHP põhjuseks kõrvalkilpnäärme kartsinoom (2).

PHP on sageli esinev endokriinhaigus. USA andmetel diagnoositakse aastas 20 uut juhtu 100 000 inimese kohta. Kolm neljandikku PHP tõttu opereeritavatest patsientidest on naised ning hinnanguliselt on PHP levimus menopausjärgses eas naiste hulgas 3–4% (2).

PRIMAARSE HÜPERPARATÜREOOSI KLASSIKALISED MANIFESTATSIOONID

Klassikalise PHP puhul esinevaid luumuutusi illustreerivad kaks esimest kirjeldatud haigusjuhtu. Iseloomulikeks tunnusteks on generaliseerunud luude demineraliseerumine, subperiostaalne resorptsioon (eriti sõrmeluudes), nn soola ja pipra fenomen koljuluudes, multiipelsed luustüstid, osteoklastoomid ehk pruunid tuumorid ja patoloogilised luumurrud (1).

Renaalsed manifestatsioonid hõlmavad neerukivitõbe, nefrokaltsinoosi ning erineva raskusastmega neerufunktsioonihäireid (1). Ka kolmandas haigusjuhus kirjeldatud patsiendil esineb krooniline neerupuudulikkus.

Hüperkaltseemia sümptomitena võivad PHPga haigetel sarnaselt meie teise ja kolmanda haigusjuhuga esineda polüdipsia ja polüuuria.

PHPst tingitud hüperkaltseemia kliiniliseks väljenduseks võivad olla ka mitmesugused mittespetsiifilised gastrointestinaalsed nähud nagu isutus, iiveldus,

oksendamine, kõhukinnisus ja kõhuvalu (1). Meie kirjeldatud teises haigusjuhuses oli patsiendil PHP tagajärjel välja kujunenud krooniline pankreatiit ning kolmanda haigusjuhu patsiendil esinesid peptilised haavandid.

Osana klassikalise PHP kliinilisest pildist on kirjeldatud ka mitmesuguseid neuromuskulaarseid sümptomeid nagu jäsemete proksimaalsete lihaste nõrkust, kõnnaku- ja tasakaaluhäireid (1). Sarnaste sümptomitega sattus uuringutele neljandas haigusjuhuses kirjeldatud patsient.

Hüperparatüreoosi puhul esinevate klassikaliste luumuutuste kirjeldamiseks kasutatakse terminit *osteitis fibrosa cystica*. Kõige patognoomilisemaks skeletimuutuseks peetakse pruune tuumoreid, mis on tänapäeval seoses kaltsiumi rutiinse määramise ja hüperparatüreoosi varasema diagnoosimisega väga haruldased. Termin „pruun tuumor“ tuleneb sellest, et makroskoopiliselt on need moodustised heast vaskularisatsioonist, hemorraagiast ja hemosideriini ladestustest tulenevalt pruunika tooniga (3). Pruunid tuumorid võivad esineda kas üksikute või multiipelsete kahjustustena kõikides luudes, kuid sagedasemad paikmed on lõualuu, rangluu, vaagen, roided ja reieluu. Kliiniliselt on pruunidele tuumoritele iseloomulik lokaalne valulikkus ja aeglane kasv (3). Sarnaselt meie kirjeldatud esimese haigusjuhuga võib diferentsiaaldiagnostilisi raskusi valmistada pruunide tuumorite eristamine hiidrakulistest luutuumoritest. Mõlema puhul leitakse histoloogiliselt nii hiidrakulist komponenti kui ka lüütilisi piirkondi (tsüste). Õige diagnoosini aitab lisaks histoloogilisele leiule jõuda kliinilise pildi ja radioloogiliste uuringute tulemuste arvestamine (4). Ka esimese kirjeldatud patsiendi histoloogilise uuringu teinud patoloog leidis kliinilisi ja radioloogilisi lisaandmeid, arvestades retrospektiivselt, et 2007. a operatsioonimaterjali histoloogiline leid sobis pruuni tuumori diagnoosiga.

OPERATSIOONIJÄRGNE NN NÄLJASE LUU SÜNDROOM

Nn näljase luu sündroomile on iseloomulik ulatuslik kaltsiumi deponeerimine skeletiluudesse. Nimetatud sündroom manifesteerub PHP tõttu teostatud paratüreoiddektoomia järel tekkiva pikaajase hüpokaltseemia, hüpokaltsiuria ja hüpopofateemiana. Hüpokaltseemia on tingitud luustiku intensiivsest remineraliseerumisest, mis käivitub parathormooni luude resorptsiooni põhjustava toime kõrvaldamise järel (1). Sarnaselt esimeses haigusjuhus kirjeldatuga võivad nn näljase luu sündroomi raviks vajamineva kaltsiumi ja D-vitamiini annused olla tavapäratult suured.

TÄNAPÄEVANE PRIMAARNE HÜPERPARATÜREOOS

Viimase 30 aasta jooksul on PHP tõttu operatiivsele ravile suunatud patsientide profiil oluliselt muutunud: haigus diagnoositakse kiiremini ja PHPst tingitud kliinilised manifestatsioonid on võrreldes varasemate aastatega vähem väljendunud (5). Seoses sagedasema kaltsiumisisalduse rutiinse määramisega diagnoositakse PHPd tänapäeval üha enam asümptomaatilises faasis. Tabelis 2 on esitatud soovitusel, milliste seisundite korral tuleks seerumi kaltsiumi rutiinselt kontrollida (2).

Tabel 2. Soovitusel seerumi kaltsiumisisalduse rutiinseks määramiseks

- Neerukivitõbi ja nefrokaltseinoos
- Neerufunktsioonihäired
- Polüuuria ja -dipsia
- Osteoporoos
- Kondrokaltseinoos
- Arteriaalne hüpertensioon
- Südamehaigus
- Peptiline haavand
- Pankreatiit
- Seedetrakti funktsionaalsed sümptomid
- Agedad või kroonilised psüühikahäired
- Üle 50 a naised
- Hüpopfüüsi ja pankrease endokriinset tuumorid (kahtlus multiipelse endokriinse neoplaasia sündroomi suhtes, tüüp 1)
- Kilpnäärme medullaarne kartsinoom ja feokromotsütoom (kahtlus multiipelse endokriinse neoplaasia sündroomi suhtes, tüüp 2a)

Ravimata asümptomaatilise primaarse hüperparatüreoidismi loomulik kulg ei ole täielikult selge. Osal patsientidel haigus aastate jooksul progresseerub: süveneb hüperkaltseuria, tekib neerupuudulikkus, nefrokaltseinoos või süveneb osteopeenia või osteoporoos (6). Teisest küljest on kroonilise hüperkaltseemiaga patsientidel leitud suurenenud suremust südame-veresoonkonnahaigustesse, mis võib olla seletatav PHP ja hüpertensiooni, hüperurikeemia ning glükoosi ainevahetuse häirete vaheliste seostega (2, 6). Samuti on PHP puhul kirjeldatud südame vasaku vatsakese hüpertroofia esinemist (1). Tänapäevase PHP puhul esinevad luumuutused on tagasihoidlikumad. PHP on seotud lüüsimaba-, reieluu-, roide- ja vaagnamurdude suurenenud riskiga (2).

Neerukive leitakse ainult 10–25% -l PHP-patsientidest, kuid neerude funktsioonihäiret võib diagnoosida kuni ühel kolmandikul patsientidest.

Praeguste soovitusel kohaselt on asümptomaatilise PHP korral operatiivse ravi näidustused järgmised: seerumi kaltsiumisisaldus, mis ületab normi ülapiiri 0,25 mmol/l võrra, glomerulaarfiltratsioon väiksem kui 60 ml / min / 1,73 m², luudensitomeetria T-skoor ükskõik millises piirkonnas väiksem kui -2,5 ja/või eelnev luumurd (premenopausis naistel ja alla 50aastastel meestel Z-skoor -2,5) ja patsiendi vanus alla 50 a. Samuti tuleb kaaluda kirurgilist ravi juhtudel, kui patsiendi regulaarne meditsiiniline jälgimine on raskendatud (7).

Kuigi mitmete uuringute tulemuste põhjal võib väita, et asümptomaatilise PHP varajasest operatiivsest ravist on patsientidele kasu, puudub selles küsimuses siiski veel täielik konsensus. Debatil lahendaksid mitmekeskelised juhuslikustatud uuringud, mis hindaksid ravimata ja ravitud (opereeritud) asümptomaatilise PHP mõju luutihedusele, luumurdude riskile, südame-veresoonkonnanaäitajatele, lipiidide ja süsivesikute ainevahetusele ning patsientide neurokognitiivsele funktsioonile ja elukvaliteedile (6).

KOKKUVÕTE

PHP on suhteliselt sage endokriinhaigus, mille kliinilised manifestatsioonid ja nendest tulenevad sümptomid võivad olla väga heterogeensed. PHP varasele diagnoosimisele aitaks kaasa seerumi üldkaltsiumi rutiinne testimine, lähtudes tabelis 2 esitatud soovitustest. PHP on ainus hüperkaltseemiaga kulgev haigusseisund, mille korral leitakse kombinatsioon seerumi kaltsiumisisalduse ja parathormoonisisalduse samaaegsest suurenemisest. Teiste hüperkaltseemia põhjuste (nt maliigsest tuumorist tingitud hüperkaltseemia) puhul on parathormoonisisaldus

vähenenud. Diferentsiaaldiagnostiliste probleemide lahendamine ja preoperatiivsete visualiseerivate uuringute tegemine PHP-haigetel oleks endokrinoloogi või sisehaiguste arsti ülesanne, ent PHP võimalusele peaks tüüpiliste sümptomite või tüsistustega haigetel mõtlema iga arst.

TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad dr Triin Ermi histoloogilise uuringu hindamise eest ja dr Helve Säret abi eest radioloogiliste uuringute kirjeldamisel.

Tarvo.Rajasalu@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
2. Sitges-Serra A, Bergenfelz A. Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. Lancet 2007;370:468–70.
3. Diamanti-Kandarakis E, Livadas S, Tseleni-Balafouta S, et al. Brown tumor of the fibula: unusual presentation of an uncommon manifestation. Report of a case and review of the literature. Endocr 2007;32:345–9.
4. Jouan A, Zabraniecki L, Vincent V, et al. An unusual presentation of primary hyperparathyroidism: severe hypercalcemia and multiple brown tumors. Joint Bone Spine 2007;75:209–11.
5. Mazzaglia JP, Berber E, Kovach A, et al. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. Arch Surg 2008;143(3):260–6.
6. Mihai R, Wass JAH, Sadler GP. Asymptomatic hyperparathyroidism – need for multicentre studies. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;68:155–64P.
7. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335–9.

SUMMARY

Primary hyperparathyroidism – a heterogeneous disease. Report on four cases and overview of the literature

The annual incidence of primary hyperparathyroidism (PHP) is considered about 20 cases per 100 000 and PHP is the third most common endocrine disease after diabetes mellitus and thyroid dysfunction. In modern medicine the clinical spectrum of PHP has changed during recent decades – based on the routine screening of serum calcium most cases are diagnosed in an asymptomatic stage. In Estonia the routine screening of serum calcium has not been established and many patients present with classical manifestations of PHP. We report four cases of classical PHP with different disease

manifestations: osteitis fibrosa cystica with a typical brown tumour, chronic pancreatitis and skeletal manifestations, peptic ulcer and renal dysfunction, and neuromuscular syndrome. All patients underwent successful surgical treatment. However, after resolving PHP by surgery one of the patients with bone disease manifested a severe “hungry bone” syndrome which required treatment with unusually high doses of calcium carbonate and calcitriol. In the discussion both classical and modern PHP are reviewed and the conditions in which calcium assay is strongly requested are proposed.