lek. Monika Kaszczewska

„Analiza wpływu cech morfometrycznych przytarczyc u chorych z ich pierwotną nadczynnością na wybrane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Witold Chudziński

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Słowa kluczowe

Pierwotna nadczynność przytarczyc; gruczolak przytarczyc, torbiel przytarczyc, ciężka hiperkalcemia, przełom hiperkalcemiczny

Keywords

Primary hyperparathyroidism; parathyroid adenoma; parathyroid cyst; severe hypercalcemia; hypercalcemic crisis

Podziękowania

Składam najserdeczniejsze podziękowania Promotorowi mojej pracy doktorskiej

Panu dr hab. n. med. Witoldowi Chudzińskiemu

Dziękuję za ogrom poświęconego czasu, zaangażowanie, wsparcie merytoryczne i nieocenioną pomoc w realizacji projektu na każdym jego etapie.

Dziękuję, że mogłam zawsze na Pana liczyć.

Bez Pana ta praca nie miałaby szansy powstać.

Składam serdeczne podziękowania Kierownikowi Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej

Panu prof. dr hab. n. med. Zbigniewowi Gałązce

Dziękuję za umożliwienie realizacji projektu naukowego, motywowanie i mobilizowanie do działania oraz za ogromne wsparcie, jakiego zawsze Pan Profesor udziela.

Dziękuję mojemu Kierownikowi specjalizacji

Panu dr n. med. Michałowi Popowowi

Dziękuję za wsparcie, współpracę naukową i przede wszystkim za to, że mogłam uczyć się od Pana Doktora sztuki medycznej.

Dziękuję moim najbliższym:

Najukochańszemu Mężowi Piotrowi, Rodzicom Halinie i Eliaszowi, Teściom Beacie i Mirosławowi oraz Rodzeństwu: Elżbiecie, Sławomirowi i Joannie

za wasze wsparcie, motywowanie mnie do działania i za to, że zawsze mogę na Was liczyć.

Niniejszą rozprawę doktorską dedykuję mojemu ukochanemu Tacie

Eliaszowi Choroszy

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Lp.	Opis bibliograficzny	Punkty	
		Impact Factor	MNiSW
Oryginalne pełno tekstowe prace naukowe			
1.	**Kaszczewska, M.**, Chudziński, W., Kaszczewski, P., Popow, M., Grzybowski, J., Skowrońska-Szcześniak, A., Kozubek, H., & Gałązka, Z. (2023). Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia. Journal of clinical medicine, 12(15), 4939. https://doi.org/10.3390/jcm12154939	3,900	140
2.	**Kaszczewska M,** Chudziński W, Kaszczewska J et al. Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?. Pol Przegl Chir. (2024);96(3):1-11. https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4440.	0,600	100
Opisy przypadków			
1.	**Kaszczewska, M.**, Popow, M., Chudziński, W., Kaszczewska, J., Bogdańska, M., Podgórska, J., Czarniecka, A., & Gałązka, Z. (2021). A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma. The American journal of case reports, 22, e930301. https://doi.org/10.12659/AJCR.930301	-	70
Liczba punktów:		**4,500**	**310**

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów……7
2. Streszczenie w języku polskim……12
3. Streszczenie w języku angielskim ……..14
4. Wstęp ……..….16
    4.1 Rys historyczny ……16
    4.2 Epidemiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc…….19
    4.3 Anatomia przytarczyc…….20
    4.4 Hiperkalcemia…….21
    4.5 Nadczynność przytarczyc…….25
    4.6 Pierwotna nadczynność przytarczyc ……..27
        4.6.1 Etiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc …….27
        4.6.2 Fizjologia i patofizjologia pierwotnej nadczynności przytarczyc…….31
        4.6.3 Manifestacja kliniczna pierwotnej nadczynności przytarczyc ……..32
        4.6.4 Diagnostyka obrazowa w pierwotnej nadczynności przytarczyc …….41
        4.6.5 Przedoperacyjna diagnostyka histopatologiczna w pierwotnej nadczynności przytarczyc……..……46
        4.6.6 Leczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc ……46
            4.6.6.1 Leczenie zabiegowe..……..……..46
            4.6.6.2 Leczenie nieoperacyjne pierwotnej nadczynności przytarczyc …..54
    4.7 Piśmiennictwo …….……..59
5. Założenia i cel pracy…….63
6. Kopie opublikowanych prac…….65
7. Podsumowanie……...…..98
8. Wnioski ……..……..……105
9. Opinia Komisji Bioetycznej lub Etycznej ……106
10. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji …….……107

1. Wykaz stosowanych skrótów

1,25(OH)D2D3 - 1,25-dichydroksycholekalcyferol, inaczej kalcytriol

25(OH)D3 – 25-hydroksycholekalcyferol, inaczej kalcydiol

4D – obrazowanie czterowymiarowe (ang. *4-dimensional*)

99mTc-MIBI - metoksyizobutyloizonitryl znakowany izotopem technetu

ADMH - Autosomalna dominująca łagodna nadczynność przytarczyc (ang. *autosomal dominant mild hyperparathyroidism*)

AGQ haplotype - polimorfizm genu dla CaSR

AH - białko oddziałujące z receptorem węglowodoru (z ang. *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*)

AIDS - zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*)

AIP – gen kodujący białko oddziałujące z receptorem węglowodoru arylowego (ang. *aryl hydrocarbon receptor interacting protein*)

AP2S1 – gen kodujący białko AP2S1 (podjednostka sigma komplexu AP-2, ang. *AP-2 complex subunit sigma*)

BMD - gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*)

BNE - obustronna eksploracja szyi (z ang. *bilateral neck exploration*)

CAD - choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease)*

CASR – gen kodujący receptor wapniowy CaSR

CaSR – receptor wapniowy (ang. *calcium-sensing receptor*)

CCND1 – gen kodujący cyklinę D1

*CDC73 (*dawniej *HRPT2)* – gen kodujący parafibrominę

CDKN1B – gen kodujący inhibitor kinazy zależnej od cyklin 1B

CT lub TK – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)

CTNNB1 – gen kodujący beta-1 kateninę

DCE-MRI - rezonans magnetyczny z dynamicznym wzmocnieniem kontrastowym (ang. *dynamic, contrast-enhanced magnetic resonance imaging*)

DSA - cyfrowa angiografia subtrakcyjna (ang. *digital subtraction angiography*)

DXA - dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*)

eGFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*)

FDG - 18-fluorodeoksyglukoza

FGF 23 - czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23*)

FHH - Rodzinna hiperkalcemia hipokalciuryczna (ang. *familial hypocalciuric hypercalcemia*)

FIHP - rodzinna izolowana pierwotna nadczynność przytarczyc (ang. *familial isolated hyperparathyroidism*)

FNAB - aspiracyjna biopsja cienkoigłowa (ang. *fine-needle aspiration biopsy*)

GCM2 – gen kodujący białko GCMb (czynnik transkrypcyjny specyficzny dla kosmówki, ang. *chorion-specific transcription factor*)

GNA11 – gen kodujący białko GNA11 (podjednostka alfa-11 białka wiążącego nukleotyd guaninowy, ang. *guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11*)

HPT-JT - zespół nadczynności przytarczyc i guza szczęki lub żuchwy (ang. *hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*)

HRpQCT - obwodowa ilościowa tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution peripheral quantitative computed tomography*)

HTM – hormonalna terapia menopauzy

iPTH - suma stężeń parathormonu złożonego z aminokwasów od 1 do 84 oraz PTH składającego się z aminokwasów 7 do 84 (ang. *intact parathyroid hormone*)

LVH - przerost lewej komory (ang. *left ventricular hypertrophy*)

MAX - gen kodujący supresor nowotworu MYC związany z czynnikiem X, powiązany z dziedzicznym zespołem guza pheochromocytoma-paraganglioma, tworzący MEN 5

MEN - zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (ang. *multiple endocrine neoplasia syndrome*)

MEN1 – gen kodujący meninę

MHz – jednostka megaherc

mikroRNA 296 – może być nowym krótkim niekodującym RNA, hamującym ekspresję genów (supresorowych, antyonkogenów), istotnym w rozwoju raka przytarczyc

MIRP - minimalnie inwazyjna paratyroidektomia z gamma nawigacją (ang. *minimally invasive radio-guided parathyroidectomy*)

MIVAP - minimalnie inwazyjna paratyroidektomia z użyciem wideoskopii (ang. *minimally invasive video-assisted parathyroidectomy*)

MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)

MYC - rodzina genów regulatorowych i protoonkogenów kodujących czynniki transkrypcyjne

NIRAF - autofluorescencja w bliskiej podczerwieni (ang. near-infrared autofluorescence)

NPHPT - normokalcemiczna pierwotna nadczynność przytarczyc (ang. *normocalcemic primary hyperparathyroidism*)

NSHPT – ciężka noworodkowa nadczynność przytarczyc (ang. *neonatal severe primary hyperparathyroidism*)

OMIP - otwarta paratyreoidektomia minimalnie inwazyjne (ang. *open minimally invasive parathyroidectomy*)

p27 – białko będące silnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin

PC – rak przytarczyc (ang. *parathyroid carcinoma*)

PCA - torbielowate gruczolaki przytarczyc (ang. *parathyroid cystic adenomas*)

PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*)

PHPT - primary hyperparathyroidism

PNP - pierwotna nadczynność przytarczyc

PPV - dodatnia wartość predykcyjna (ang. *predictive positive value*)

PRUNE2 - gen kodującym homolog 2 białka prune

PTH – parathormon (ang. *parathormone*)

QoL - jakość życia (ang. *quality of life*)

RANKL - aktywator receptora ligandu czynnika jądrowego kappa-B (ang. *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*)

RET – protoonkogen kodujący receptorową kinazę tyrozynową

RTG – badanie rentgenowskie (ang. *X-ray*)

SERM - selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulators*)

SPECT - tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. *single-photon emission computed tomography*)

SVS - wybiórcze cewnikowanie żył (agn. *selective venous sampling*)

T-score - wskaźnik określający stopień zaawansowania osteoporozy: stosunek gęstości mineralnej kości (BMD) osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej

TBS - ang. *trabecular bone score*

TRP - kanalikowa reabsorpcja fosforu (ang. *tubular reabsorption of phosphorus*).

US – ultrasonography

USG - badanie ultrasonograficzne

VDR - receptor dla witaminy D (ang. *vitamin D receptor*)

VFA - analiza morfometryczna kręgosłupa (ang. *vertebral fracture assessment)*

VIP-oma - guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide*)

Z-score - jeden ze wskaźników zaawansowania osteoporozy; jest ilością standardowych odchyleń mineralnej gęstości kości (BMD) osoby badanej w populacji osób tej samej płci i w tym samym wieku, czasem również tej samej wagi i pochodzenia etnicznego

2. Streszczenie w języku polskim

Tytuł: Analiza wpływu cech morfometrycznych przytarczyc u chorych z ich pierwotną nadczynnością na wybrane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Wstęp: Najczęstszą przyczyną nadczynności przytarczyc jest gruczolak przytarczyc, będący przyczyną do 85% przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP). Nieliczne odmiany gruczolaków przytarczyc, ważące powyżej 2,0–3,5 g, nazywane są gruczolakami „dużymi" lub „olbrzymimi" i stanowią około 1,5% wszystkich gruczolaków przytarczyc. Niezwykle rzadkimi jednostkami chorobowymi są torbielowate gruczolaki przytarczyc, które stanowią jedynie 0,5–1% gruczolaków przytarczyc. Mniej niż 1% wszystkich przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc (0,1% guzów przytarczyc) to raki przytarczyc.

Cel: Celem pracy była identyfikacja wybranych czynników ryzyka ciężkiej hiperkalcemii, w tym parametrów morfometrycznych przytarczyc oraz analiza ich wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową.

Metody: Badanie retrospektywne obejmowało grupę 117 chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc (PNP) przyjętych do Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2018–2022. U wszystkich chorych wykonano paratyroidektomię.

W pierwszym badaniu porównano łącznie 17 pacjentów z PNP i torbielami przytarczyc (grupa badana) z grupą 100 pacjentów z nadczynnością przytarczyc spowodowaną gruczolakiem lub rozrostem (grupa kontrolna). W tym badaniu w obu grupach przeważały kobiety (odpowiednio 88% do 12%, przy stosunku płci 7.3:1).

W drugim badaniu porównano 27 pacjentów z PNP i zmianą przytarczyc większą niż 2,0 cm3 (grupa badana) z 73 pacjentami z PNP i zmianą przytarczyc poniżej 2,0 cm3 (grupa kontrolna). W obu grupach również przeważały kobiety (odpowiednio 81.5% grupa badana, 90.5% grupa kontrolna, przy proporcji płci odpowiednio 9.4:1 i 4.4:1).

W obu badaniach pacjentów badano przed i pooperacyjnie: oznaczano stężenie parathormonu (PTH), kreatyniny, wapnia oraz fosforanów w surowicy i moczu, a także stężenie kalcydiolu w surowicy. Przedoperacyjnie wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) przytarczyc.

Opis przypadku przedstawia z kolei 27-letnią historię diagnostyki i leczenia chorej z nadczynnością przytarczyc. Początkowo rozpoznawano nawrotową pierwotną nadczynność

przytarczyc w przebiegu gruczolaka przytarczyc, kolejno stwierdzano paratyromatozę aż do diagnozy końcowej – raka przytarczyc. Pacjentka była poddana 13 zabiegom chirurgicznym, 33 cyklom radioterapii uzyskując stabilizację choroby.

Wyniki: Pacjenci z torbielowatymi gruczolakami przytarczyc wykazywali statystycznie najwyższe stężenie parathormonu (PTH) i wapnia w surowicy, największą kalciurię i najniższe stężenie fosforanów w surowicy. U pacjentów z gruczolakami przytarczyc powyżej 2,0cm3 stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie PTH i wapnia w surowicy oraz mniejsze stężenie fosforanów i kalcydiolu w surowicy w porównaniu z pacjentami ze zmianami poniżej 2,0cm3.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu kreatyniny w surowicy i moczu oraz w kanalikowej reabsorpcji fosforu (tubular reabsorption of phosphorus, TRP).

Badanie USG relatywnie zaniżało objętość przytarczyc o około 0,3-0,4ml (10% w przypadku większych zmian i 43% w przypadku mniejszych);

Wnioski: Torbielowate gruczolaki przytarczyc i gruczolaki przytarczyc powyżej 2,0 cm3 mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego. Badanie USG nie doszacowywało objętości przytarczyc. Pomimo wcześniejszego rozpoznania histopatologicznego gruczolaka u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową hiperkalcemią zależną od PTH, należy wziąć pod uwagę także rozpoznanie raka przytarczyc.

3. Abstract (Streszczenie w języku angielskim)

Title: Morphometric parameters in primary hyperparathyroidism - analysis of the affect on calcium-phosphate balance.

Introduction: The most common cause of hyperparathyroidism is parathyroid adenoma representing up to 85% of cases of primary hyperparathyroidism (PHPT). Scarce variants of parathyroid adenomas, weighing more than 2.0-3.5g are called “large” or “giant” adenomas and account for about 1.5% of all parathyroid adenomas. Extremely rare entities are parathyroid cystic adenomas (PCA) representing only 0.5–1% of parathyroid adenomas. Less than 1% of all cases of primary hyperparathyroidism (0.1% of parathyroid tumors) are parathyroid carcinoma (PC).

Objective: The aim of the study was to identify selected risk factors for severe hypercalcemia including morphometric parameters of the parathyroid glands and analysing their impact on calcium-phosphate and hormonal metabolism.

Methods: The retrospective study was performed in a group of 117 patients with PHPT admitted to the Department of General, Vascular, Endocrine and Transplantation Surgery, Medical University of Warsaw between 2018 to 2022. All patients underwent parathyroidectomy.

First study compared a total of 17 patients with PHPT and parathyroid cysts (study group) with the group of 100 patients with hyperparathyroidism caused by adenoma or hyperplasia (control group). In this study in both groups the majority were women (88% vs. 12%, with gender ratio 7, 3:1).

In the second study, 27 patients with PHPT and parathyroid lesion ≥2,0cm3 (study group) were compared with 73 patients with PHPT and lesion <2,0cm3 (control group). In both groups also majority were women (81,5%-study group, 90,5%-control group, gender ratios 9,4:1 and 4,4:1 respectively).

In both studies the patients were examined preoperatively and postoperatively: parathormone (PTH), creatine, calcium and phosphate serum and urine concentrations and calcidiol serum levels were assessed. Preoperatively ultrasonography (US) of parathyroid was performed.

The case report presents a 27-years history of diagnosis and treatment of a patient with hyperparathyroidism. Initial diagnosis of recurrent primary hyperparathyroidism due to

parathyroid adenoma, then the presence of parathyromatosis was confirmed until the final diagnosis was parathyroid cancer. The patient underwent 13 surgical procedures and 33 courses of radiotherapy in case of disease stabilization.

Results: Patients with parathyroid cyst had statistically the highest parathormone (PTH) and calcium serum concentration, the highest calciuria and the lowest serum phosphate concentration. Patients with parathyroid lesions ≥2,0cm3 had significantly higher PTH and calcium serum concentration and lower serum phosphate and calcidiol concentration compared with patients with lesions <2,0cm3.

There were no statistically significant differences in the concentration of creatine in serum and urine and tubular reabsorption of phosphorus (TRP).

Ultrasound (US) relatively underestimated the parathyroid volume of about 0,3-0,4ml (10% in larger lesions and 43% in smaller ones);

Conclusions: Cystic parathyroid adenomas and parathyroid adenomas ≥2,0cm3 may be the higher risk of severe hypercalcemia and hypercalcemic crisis. US underestimated in general parathyroid volume. Despite a previous histopathological diagnosis of adenoma, the diagnosis of parathyroid carcinoma should also be considered in patients with persistent or recurrent PTH-related hypercalcemia.

4. Wstęp

4.1. Rys historyczny

Aż do przełomu XIX i XX wieku, przytarczyce nie były dokładnie poznane. Pierwszego zapisu dotyczącego tego gruczołu dokonał Sir Richard Owen (1804-1892), późniejszy pierwszy kurator Muzeum Historii Naturalnej w Południowym Kensington. W 1852r opublikował on wyniki sekcji nosorożca indyjskiego zmarłego w Londyńskim Zoo, w której opisał między innymi „niewielkie ciało gruczołowe przyczepione do tarczycy w miejscu, gdzie łączą się żyły" (oryginalne brzmienie *ang." small compact glandular body attached to the thyroid at the place where the veins merge"*) [1-3].

Pomimo tego pierwszego doniesienia, dopiero kilkadziesiąt lat później w 1877r, 25-letni wówczas student medycyny Uniwersytetu Uppsala w Szwecji, Ivar Sandström (1852-1889), na podstawie badań dotyczących psów, a następnie innych zwierząt, zidentyfikował a następnie dokładnie opisał dotychczas nieznany gruczoł, całkowicie oddzielony, ale blisko przylegający do tarczycy. Z czasem Sandström rozszerzył swoje działania o ludzkie badania autopsyjne i zidentyfikował symetrycznie położone gruczoły, które ze względu na lokalizację nazwał gruczołami przytarczycznymi (z łac. „glandulae parathyroidae"). W sposób szczegółowy, w pracy zatytułowanej „'Om en ny Körtel hos Människan och atskilliga Däggdjur" („O nowym gruczole u człowieka i kilku ssaków") i opublikowanej w 1880r, opisał ubarwienie, kształt, różnice w lokalizacji gruczołów i przeprowadził szczegółową analizę mikroskopową. Odkrycie przytarczyc przez uczonego z Uppsali, często nazywane jest ostatnim odkryciem anatomicznym. Jednakże doniesienia w mało rozpowszechnionym języku, w połączeniu z brakiem zrozumienia funkcji przytarczyc, spowodowały, że Sandström nie otrzymał należytego uznania za swoje ustalenia, co mogło przyczynić się do rozwoju głębokiej depresji badacza i w konsekwencji do jego samobójstwa w wieku 37 lat. [1-5].

W 1852r, francuski lekarz Lucien Corvisart (1824-1882) wprowadził termin „tężyczka". To umożliwiło dalsze badania i już w 1862r francuz Armand Trousseau (1801-1867), a następnie w 1876r także czesko-austriacki lekarz wojskowy František Chvostek (1835-1884), zdefiniowali kliniczne objawy

tężyczki, nie podając jednak jej patogenezy. W 1891r francuski fizjolog i endokrynolog Eugène Gley (1857-1930), podczas badań prowadzonych na szczurach, królikach i psach, powiązał pojawienie się tężyczki po tyreoidektomii jedynie w przypadku usunięcia gruczołu opisanego przez Sandström'a. Gley wykazał, że usunięcie samych przytarczyc powoduje podobny efekt. W oparciu o te ustalenia, chociaż bez dokładnej identyfikacji ich funkcji, to jednak (prawdopodobnie jako pierwszy) określił istotny charakter przytarczyc i zalecił chirurgom dużą ostrożność i dokładność podczas tyreoidektomii. Jednocześnie, w tym samym roku (1891), niemiecki patolog Friedrich von Recklinghausen (1833-1910) po raz pierwszy opisał uogólnione odwapnienie szkieletu współistniejące z tworzeniem torbieli w kościach, co nazwał włóknisto-torbielowatą chorobą kości (fibrocystic bone disease), jednak bez określonego źródła patologii. Von Recklinghausen zauważył powiększoną przytarczycę, jednak nie powiązał tego znaleziska z nowoodkrytą chorobą. Niemiecko-szwajcarski patolog Max Askanazy (1865-1940) w 1903r, podczas autopsji pacjentów zmarłych na chorobę opisaną przez von Recklinghausena, także wykazał obecność guzów przytarczyc, mimo to jemu również nie udało się powiązać tych schorzeń. Pomimo iż do początku XX wieku znano już przyczynę powstania tężyczki (usunięcie przytarczyc, niedokrwienie), główna hipoteza głosiła, iż przytarczyce były niezbędne do usuwania nieznanych toksyn z organizmu człowieka. Dopiero w roku 1907, austriacki patolog Jakob Erdheim (1874-1937) zauważył powiększenie rozmiarów przytarczyc u wielu pacjentów z chorobami kości (osteomalacją, osteitis fibrosa), a także opisał przypadek pacjenta z jednoczesnymi guzami przytarczyc i przysadki mózgowej (50 lat później znane jako zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego, dawniej zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, z ang. multiple endocrine neoplasia syndrome – MEN). Erdheim założył błędną hipotezę mówiącą o kompensacyjnym powiększeniu przytarczyc w odpowiedzi na chorobę kości. Wykazanie związku pomiędzy stężeniem wapnia we krwi a przytarczycami było możliwe w 1909r, kiedy to McCrudden dopracował metodę oznaczania wapnia oraz innych substancji w moczu. William MacCallum (1874 -1944), kanadyjsko-amerykański lekarz i patolog, jako pierwszy opisał zmniejszenie objawów tężyczki po podaniu ekstraktu przytarczyc, a w kolejnych badaniach również po podaniu dożylnych wlewów wapnia. To również on po raz pierwszy zasugerował związek pomiędzy

niskim stężeniem wapnia we krwi a wystąpieniem tężyczki. W 1923r Adolf Hanson (student Uniwersytetu w Minnesocie) był w stanie wytworzyć ekstrakt z przytarczyc bydlęcych, a w 1925r kanadyjski biochemik James Collip (1892-1965), uzyskał pierwszy patent ekstraktu parathormonu (PTH). Jednak dopiero po około 35 latach, w 1960r amerykańscy naukowcy Solomon Berson (1918-1972) i Rosalyn Yalow (1921-2011), opracowali, a następnie opublikowali metodę pomiaru immunologicznego, która ułatwiła oznaczanie hormonów, w tym PTH. Pięć lat po śmierci Bersona, w 1977 r. Rosalyn Yalow została odznaczona nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii.

Nadczynność przytarczyc została zdefiniowana prawdopodobnie w 1929r przez lekarzy szpitala Barnes w St. Louis, którzy wymieniali charakterystyczne zmiany w kośćcu, osłabienie mięśniowe, kamicę nerkową i wysokie stężenie wapnia w surowicy. W 1934 Fuller Albright (1900-1969), amerykański endokrynolog, jako jeden z pierwszych wyróżnił kilka typów nadczynności przytarczyc [1,2,4, 6]. W 1925r Felix Mandel (1892–1957), austriacki chirurg, przeprowadził w znieczuleniu miejscowym obustronną eksplorację szyi (BNE, ang *bilateral neck exploration*) u pacjenta z osteitis fibrosa cystica. Metoda ta stała się złotym standardem postępowania, ponieważ umożliwia identyfikację i usunięcie wszystkich zmienionych chorobowo przytarczyc. Nadal jednak dużym wyzwaniem dla chirurgów pozostawało precyzyjne zlokalizowanie gruczołów przytarczycznych. Jedną z pierwszych metod była arteriografia, która jednak, nie przyniosła spodziewanych korzyści. Kolejno stosowano selektywne pobieranie krwi z żyły szyjnej, co było metodą skuteczniejszą w lokalizowaniu przytarczyc, jednak wiązało się z większymi powikłaniami. W tamtych czasach krążyła wśród chirurgów anegdota głosząca, że „jedyną potrzebną lokalizacją u pacjenta z pierwotną nadczynnością przytarczyc jest zlokalizowanie doświadczonego chirurga". Następnymi przydatnymi osiągnięciami były medycyna nuklearna i ultrasonografia szyi pozwalające na ograniczenie eksploracji szyi do jednej strony. Przełomem w diagnostyce nadczynności przytarczyc było opracowanie w 1987r radioimmunometrycznej metody oznaczania tzw. nietkniętej cząsteczki parathormonu (*intact PTH*) przez zespół amerykańskiego lekarza i badacza Samuela Nussbaum'a (1948 – 2021). Pozwoliło to w 1990r George'owi Irvin'owi jako pierwszemu dokonać śródoperacyjnego potwierdzenia skuteczności

dokonanej paratyroidektomii przy zastosowaniu szybszej metody oznaczania iPTH. Przed tym osiągnięciem, oznaczenie PTH trwało około 20 godzin i niejednokrotnie zdarzało się, że ciągle powracający do zdrowia pacjent był informowany o konieczności ponownej eksploracji szyi w poszukiwaniu zmienionej chorobowo przytarczycy. Od lat 90' doskonalone są również techniki mało inwazyjne paratyroidektomii, m.in. przy zastosowaniu urządzeń do śródoperacyjnej identyfikacji przytarczyc, jak sonda scyntylacyjna (detektor promieniowania gamma), a w ostatnich latach również wykorzystujące zjawisko autofluorescencji przytarczyc w bliskiej podczerwieni. [4,7, 8]

4.2 Epidemiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc

Od początku XX wieku, kiedy po raz pierwszy (prawie jednoczasowo w Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki, USA) opisano pierwotną nadczynność przytarczyc (PNP), znacząco zmieniła się manifestacja choroby: od ciężkiej, pełnoobjawowej do skąpo objawowej, wykrywanej zupełnie przypadkowo podczas rutynowych badań biochemicznych lub obrazowych. Początkowo uważana za rzadką, PNP jest powszechną chorobą metabolizmu gospodarki mineralnej. Pomimo rozwoju medycyny, a co za tym idzie metod diagnostycznych i terapeutycznych, paratyroidektomia nadal pozostaje jedną z głównych metod prowadzących do wyleczenia, tak jak to było 100 lat temu [9,10].

Do lat siedemdziesiątych XX wieku, przed rozpowszechnieniem technik oznaczania substancji biochemicznych, w tym wapnia w surowicy krwi, większość pacjentów z PNP prezentowało charakterystyczne objawy. Od końca lat dziewięćdziesiątych XX wieku, wraz z rozwojem badań przesiewowych m.in. w kierunku osteoporozy, zdecydowanie zwiększyła się liczba pacjentów z łagodnymi objawami hiperkalcemii jak i pacjentów skąpo lub bezobjawowych.

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych. Schorzenie dotyka od 0.1 do 0.3% populacji ogólnej, występuje znacznie częściej u kobiet, ze stosunkiem płci wynoszącym od 3:1 do 4:1. Zachorowalność na PNP wzrasta z wiekiem i wg badań jest wyższe u kobiet i rasy czarnej niż u mężczyzn czy innych ras. Szczyt zachorowania przypada na piątą i szóstą dekadę życia. Z uwagi na utratę estrogenów, kobiety w pierwszej

dekadzie po menopauzie stanowią około połowę pacjentów, chociaż zaburzenie może występować w każdym wieku [10-12].

Różnorodność obieranej strategii badań przesiewowych (m. in. w kierunku dysfunkcji przytarczyc), może wyjaśniać różnice w wykrywalności choroby oraz zaawansowania objawów. Obecnie w USA zachorowalność na PNP wynosi 48.3 do 50.4 osób na 100,000 na rok, a chorobowość 233 przypadki na 100,000 u kobiet i 85 przypadków na 100,000 u mężczyzn. Najwyższą częstość występowania choroby notuje się u kobiet między 70 i 79 rokiem życia. W Europie Zachodniej wśród osób z PNP również przeważają kobiety, zwłaszcza w okresie około i po menopauzalnym. Obecnie nie są dostępne wyniki badań obejmujące częstość występowania PNP w całej populacji Europy Wschodniej, jednak statystyki poszczególnych krajów pozwalają wnioskować, że również w tej części świata choroba występuje zdecydowanie częściej u kobiet. Poniżej przedstawiono wyniki niektórych dużych badań populacyjnych:

- zachorowalność PNP: 24 przypadki na 100,000 osób na rok (Czechy)

- częstość występowania PNP: 0.3% populacji ogólnej oraz 1.89% populacji osób diagnozowanych w kierunku chorób tarczycy i przytarczyc (Serbia), 11.5% populacji osób z obniżoną masą kostną oraz 3.72% osób z kamicą nerkową (Rosja)

- częstość występowania PNP z przyczyn dziedzicznych: 10.6% (badanie jednoośrodkowe – Węgry) i 14% (Pacjenci poniżej 19rż. – Serbia)

- częstość występowania raka przytarczyc u pacjentów z PNP: od 0.19% (Czechy) do 2.1% (Łotwa) [10-13].

4.3 Anatomia przytarczyc

U człowieka znajdują się zwykle dwie pary przytarczyc (górne i dolne), położone symetrycznie po obu stronach szyi, przy czym u 2-13% osób stwierdzane są gruczoły dodatkowe - najczęściej jeden, występujący w okolicy grasicy lub dolnych biegunów tarczycy. Prawidłowe gruczoły przytarczyczne, barwy od żółtobrązowej do brązowo czerwonej, mają kształt kulisty/sferyczny o wymiarach około 5x3x2mm oraz masie około 40mg. Przytarczyce dolne powstają z nabłonka

endodermalnego trzeciej kieszonki skrzelowej (podobnie jak grasica) a górne – z czwartej kieszonki skrzelowej (podobnie do tarczycy).

Do 80% **przytarczyc górnych** jest położonych na tylno-przyśrodkowej powierzchni płatów bocznych tarczycy. Około 1% przytarczyc górnych leży ektopowo w przestrzeni za krtanią lub przełykiem.

Do 60% **przytarczyc dolnych** znajduje się w pobliżu dolnych biegunów płatów tarczycy. Mianem przytarczyc niezstąpionych nazywamy gruczoły przytarczyczne dolne które w wyniku zaburzeń migracji okresu embrionalnego położone są znacznie wyżej niż fizjologicznie (nawet powyżej gruczołu tarczowego).

W 60-80% przytarczyce **unaczynione** są przez pojedynczą tętnicę odchodzącą od **tętnicy tarczowej dolnej**. U 20-40% osób przytarczyce zaopatrywane są też przez tętnicę tarczową górną lub naczynie łączące ją z tętnicą tarczową dolną. W przypadku przytarczyc ektopowych unaczynienie może pochodzić z tętnicy piersiowej wewnętrznej.

Krew z przytarczyc jest odprowadzana za pośrednictwem **żył tarczowych** a limfa – do **węzłów chłonnych przytchawiczych** i dalej do węzłów szyjnych dolnych głębokich [14].

4.4 Hiperkalcemia

Hiperkalcemia to zwiększenie stężenia wapnia we krwi o 2 odchylenia standardowe powyżej średniego zakresu dla populacji z prawidłowym stężeniem wapnia we krwi, które u osób dorosłych mieści się w zakresie pomiędzy 2,15 mml/l do 2,60 mmol/l (8,6 mg/dl-10,4 mg/dl) [15].

Fizjologicznie, około 45% wapnia we krwi jest związana z białkami osoczowymi (głównie albuminami), 45% występuje w formie wolnej lub zjonizowanej, 10% łączy się z anionami (cytrynianami, fosforanami) [15].

Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy jest ściśle kontrolowane przez parathormon (PTH) oraz 1,25-dichydroksycholekalciferol (1,25(OH)2D3 tj. kalcytriol) i wynosi około 1,1 mmol/L do 1,3 mmol/L [16,17]. Parathormon (produkowany przez przytarczyce), należy do hormonów peptydowych i składa się z 84 aminokwasów. N-końcowy fragment PTH (obejmujący aminokwasy 1-34),

odpowiada za jego efekt biologiczny. Osoczowy czas pół trwania tego hormonu wynosi od 2 do 4 minut. Normalizacja stężenia wapnia we krwi za pośrednictwem PTH odbywa się przez wzrost resorpcji wapnia w kanalikach nerkowych, zwiększenie absorpcji wapnia w jelitach (z udziałem witaminy D) oraz wzrost uwalniania wapnia z kości. Oprócz regulacji stężenia wapnia we krwi, PTH wpływa również na metabolizm fosforanów i aktywnych metabolitów witaminy D. Z uwagi na efekt sprzężenia zwrotnego, spadek stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy powoduje zwiększenie wydzielania PTH przez przytarczyce, natomiast wzrost stężenia wapnia – hamuje jego wydzielanie. [16-18].

Objawy hiperkalcemii zależą od stężenia wapnia we krwi oraz szybkości ich narastania.

W związku z rozwojem diagnostyki i zwiększeniem jej dostępności, obecnie nawet do 80% przypadków hiperkalcemii przebiega bezobjawowo [16]. Łagodna hiperkalcemia (<11,5mg/dL tj. 2,88 mmol/L) zwykle przebiega skąpoobjawowo [17].

Klasyczne objawy hiperkalcemii, dominujące w przeszłości, to kamica nerkowa, osteoporoza, zaburzenia przewodu pokarmowego, bóle kostno-stawowe oraz objawy neuropsychiczne. [16, 17,19, 20]

W umiarkowanej i ciężkiej hiperkalcemii lub szybko narastającej może pojawić się **zespół hiperkalcemiczny**, objawiający się zaburzeniami:

- czynności nerek (poliuria, hiperkalciuria, kamica nerkowa),

-przewodu pokarmowego (utrata apetytu, objawy dyspeptyczne, wymioty, zaparcia, choroba wrzodowa, zapalenie trzustki, kamica dróg żółciowych),

- układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, skrócenie odcinka QT),

- objawy nerwowo-mięśniowe (zmniejszenie siły mięśniowej i odruchów ścięgnistych),

-objawy mózgowe (zmęczenie, senność, ból głowy, depresja, śpiączka) [19, 21].

Do **przełomu hiperkalcemicznego dochodzi, j**eśli stężenie wapnia we krwi wzrośnie powyżej 3,75 mmol/l (15,0 mg/dL). Dysfunkcja narządów jest wówczas związana z hiperkalcemią lub jest jej bezpośrednim skutkiem. O przełomie należy również pomyśleć u pacjentów z ciężkimi objawami pomimo mniej wyrażonej hiperkalcemii. Od lat 70' XIX wieku do początku XXI wieku opisano nieco ponad 250 przypadków przełomu hiperkalcemicznego, który stanowi jedną z rzadszych jednostek chorobowych, aczkolwiek uważa się, że występuje on nawet u 6% chorych z PNP. Najczęstszą przyczyną schorzenia jest pierwotna nadczynność przytarczyc. W 88% rozpoznawano pojedynczego gruczolaka przytarczyc z czego 8% była umiejscowiona ekotopowo m.in. w śródpiersiu, grasicy czy okolicy zamostkowej. Rozlany rozrost przytarczyc, mnogie gruczolaki przytarczyc czy raki przytarczyc zdecydowanie rzadziej stanowiły przyczynę przełomu hiperkalcemicznego. Większość autorów podaje wyższą częstość występowania przełomu hiperkalcemicznego u kobiet, chociaż niektórzy sugerują niewielką przewagę mężczyzn. Zaburzenie to może pojawić się w każdym wieku. Śmiertelność wynosiła około 7%, natomiast jeśli pacjenci nie zostali odpowiednio szybko zdiagnozowani i poddani leczeniu, wzrastała ona do około 100%. Czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia przełomu są urazy, zwiększona podaż wapnia czy odwodnienie. Efektem hiperkalcemii jest pobudzenie receptorów wapniowych w nerkach, a następnie zwiększenia eliminacji wapnia z moczem (pomimo iż wysokie stężenie PTH nasila resorpcję zwrotną wapnia). W pierwszej fazie przełomu, wskutek hamowania wydzielania wazopresyny, pojawia się poliuria. Wielomocz, wraz z wymiotami jest przyczyną najpierw odwodnienia hipertonicznego, przechodzącego w oligurię, aż do anurii z przednerkową niewydolnością nerek. Załamanie mechanizmów kompensacyjnych powoduje narastanie stężenia wapnia, potasu i fosforanów oraz pojawienie się kwasicy metabolicznej, wskutek czego w obrazie przełomu hiperkalcemicznego możemy zaobserwować osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia świadomości czy zaburzenia rytmu serca. W obrazie klinicznym pojawia się gorączka, porażenie perystaltyki jelit, a czasem również zapalenie trzustki.

Terapia przełomu ma na celu obniżenie stężenia wapnia we krwi głównie poprzez:

- zwiększenie wydalania wapnia przez nerki,

- blokowanie osteolizy w kościach,

- obniżenie wchłaniania wapnia w jelitach,

- eliminację nadmiaru jonów wapnia poprzez hemodializę.

Część autorów wskazuje na zasadność przyspieszonego leczenia chirurgicznego, po uprzednim wyrównaniu stanu ogólnego pacjenta. Ze względu na pogłębiającą się hipowolemię i niedobór sodu, pacjenci wymagają podaży płynów, zwykle 3-4 L soli fizjologicznej w ciągu pierwszej doby, następnie 2-3 dziennie aż do uzyskania odpowiedniej diurezy (około 2L na dobę). Często wykorzystuje się diurezę forsowaną poprzez łączenie podaży płynów z zastosowaniem diuretyków pętlowych. Zastosowanie bisfosfonianów dożylnych (np. zoledronianu), zwłaszcza w przypadku występujących wymiotów, skutecznie obniża kalcemię poprzez pobudzanie apoptozy osteoklastów, a w konsekwencji zmniejszenie lub zahamowaniem resorpcji kostnej. Działanie antyresorpcyjne wykazuje również denosumab. Zarówno bisfosfoniany jak i denosumab, mogą być też stosowane w przypadku hiperkalcemii nowotworowej. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym, zwiększającym wrażliwość receptora wapniowego na obecność wapnia pozakomórkowego, a tym samym powodującym obniżenie sekrecji i syntezy PTH. Z uwagi na redukcję kostnej resorpcji osteoklastycznej oraz promowanie kalciurezy, w leczeniu przełomu hiperkalcemicznego niekiedy zastosowanie znajduje kalcytonina (zwłaszcza w połączeniu z bisfosfonianami), chociaż jej skuteczność jest niska, a efekt działania. Rzadko stosowane są glikokortykosteroidy obniżające stężenie wapnia poprzez nasilenie kalciurezy oraz zmniejszenie ekspresji receptora dla witaminy D, co powoduje spadek jelitowego wchłaniania wapnia. U osób z zaburzeniami funkcji nerek korzystna może być dializoterapia zwłaszcza w sytuacji, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne lub istnieją do nich przeciwwskazania. Wśród metod leczenia przełomu hiperkalcemicznego znajdujących się na etapie badań można wymienić infliksymab. [14,21-23].

Wśród **etiologii hiperkalcemii** należy wymienić przyczyny:

- PTH-zależne: choroby układu wewnątrzwydzielniczego (ze zwiększonym lub prawidłowym stężeniem PTH, np. pierwotna i trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc, rodzinna hiperkalcemia hipokalciuryczna),

-PTH-niezależne: choroby nowotworowe, choroby zapalne (ziarniniakowe, AIDS), unieruchomienie, leki (tiazydy, sole litu, witamina D, witamina A, antyestrogeny, sole glinu, zespół mleczno-alkaliczny), itp.

Do przyczyn nadprodukcji PTH w przebiegu chorób układu wewnątrzwydzielniczego, niezależnego od stężenia wapnia w surowicy krwi, można zaliczyć pierwotną nadczynność przytarczyc, rodzinną hiperkalcemię hipokalciuryczną, autoimmunologiczną hiperkalcemię hipokalciuryczną, trzeciorzędową nadczynność przytarczyc oraz ektopowe wydzielanie PTH. Inne zaburzenia hormonalne wywołujące hiperkalcemię to nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, pheochromocytoma, VIP-oma [15].

Obecnie najczęstszymi przyczynami hiperkalcemii są pierwotna nadczynność przytarczyc i choroby nowotworowe [19].

4.5 Nadczynność przytarczyc

Nadczynność przytarczyc (ang. hiperparathyroidism, hyperparathyreosis) jest wynikiem zwiększenia stężenia PTH we krwi, co może być związane z zaburzeniem w obrębie przytarczyc (np. pierwotna nadczynność przytarczyc) lub poza nimi (np. drugorzędowa nadczynność przytarczyc) [16].

Wyróżniamy nadczynność przytarczyc:

-pierwotną – częste schorzenie endokrynologiczne, charakteryzujące się przewlekłym zwiększeniem stężenia wapnia i hormonu przytarczyc (PTH) w surowicy powodującym hiperkalcemię,

- wtórną – która jest wynikiem fizjologicznej lub patologicznej odpowiedzi na hipokalcemię (niskie stężenie wapnia poniżej dolnej granicy normy) jako próba utrzymania homeostazy wapniowej. Hipokalcemia może pojawić się przy

niedoborze witaminy D lub w razie niskiego spożycia wapnia. Przytarczyce są stale stymulowane do wydzielania PTH, a stężenie wapnia we krwi może pozostawać niskie lub mieścić się w zakresie normy. W wyniku długotrwałego zmniejszonego stężenia jonów wapnia we krwi, niedoboru kalcytriolu czy hiperfosfatemii (jak dzieje się to np. w przebiegu zaawansowanej niewydolności nerek), dochodzi do kompensacyjnego rozrostu przytarczyc. Uszkodzenie nefronów upośledza wydalanie fosforanów, skutkując wzrastającym wydzielaniem FGF23 przez osteocyty. Początkowo zapobiega to hiperfosfatemii (ze względu na działanie fosfaturyczne PTH i FGF23), jednak mechanizm ten staje się nieefektywny wraz z narastaniem niewydolności nerek. Z rozwojem choroby, dochodzi do zaniku prawidłowego miąższu nerek oraz spadku ekspresji białka Klotho aktywującego receptory dla FGF23, powodując wzrost stężenia fosforanów we krwi. Z uwagi na brak białka Klotho oraz obniżenia ekspresji receptorów dla FGF23, nie dochodzi do hamowania zwrotnego wydzielania PTH mimo wzrostu stężenia FGF23. Dodatkowo, FGF23 hamuje aktywność 1α-hydroksylazy w nerkach prowadząc do zmniejszenia syntezy 1,25-dihydroksycholekalcyferolu. Obniżenie stężenia kalcytriolu ogranicza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, wchłanianie zwrotne w nerkach oraz uwalnianie wapnia z tkanki kostnej. Dodatkowo niedobór kalcytriolu wywołuje spadek ekspresji CaSR na komórkach przytarczyc i podwyższenie „set point" (punktu nastawczego, regulacji) dla wapnia. Hiperfosfatemia wpływa na wzrost stężenia PTH (bezpośrednio – przez wpływ na syntezę i wydzielanie hormonu oraz pośrednio – przez wiązanie kationów wapnia, co prowadzi do hipokalcemii).

- trzeciorzędową – pojawiającą się w wyniku przedłużającej się hipokalcemii (zwykle wtórnej do przewlekłej niewydolności nerek), powodującej rozrost przytarczyc. Autonomiczne nadmierne wydzielanie PTH powoduje hiperkalcemię [14,17, 24-26].

4.6 Pierwotna nadczynność przytarczyc

4.6.1. Etiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc

Najczęstszą przyczyną PNP (stanowiącą do 80-90% przypadków) jest sporadyczny, pojedynczy gruczolak przytarczyc. Do innych przyczyn zaliczamy:

- hiperplazję czterech przytarczyc (5-15%)

- mnogie gruczolaki (5%)

- raki przytarczyc (<1%).

Wśród gruczolaków przytarczyc mogą występować również *gruczolaki atypowe*, których budowa histologiczna może mieć cechy nowotworu złośliwego, w przypadku braku jednoznacznych dowodów na wzrost inwazyjny. [9, 12, 13]

Zwykle masa gruczolaka przytarczyc waha się w granicach 0,4-1,2 grama (g). „Duże" lub „olbrzymie" gruczolaki przytarczyc stanowiące mniej niż 1,5% wszystkich gruczolaków przytarczyc. Przyjmuje się, że ich masa przekracza 2,0–3,5 grama (powyżej 90–95 percentyla) [27-29] lub przekracza 3 cm [8].

Torbielowate gruczolaki przytarczyc są rzadką przyczyną PNP (mniej niż 1–2%). W literaturze, począwszy od XIX wieku opisano jedynie niespełna 400 przypadków torbieli przytarczyc, z czego pierwszego opisu dokonał Sandstrom w 1880 r. [31,32-34].

Etiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc została przedstawiona w tabeli 1.

Tabela 1. Etiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc.

Etiologia	Częstość
Pojedynczy gruczolak	80-90%
Rozrost czterech przytarczyc	5-15%
Mnogie gruczolaki	5%
Rak przytarczyc	<1%

Zwykle podłoże postaci sporadycznej PNP jest nieznane. Uznanym czynnikiem ryzyka jest promieniowanie jonizujące, zwłaszcza występujące w dzieciństwie. Związek z rozwojem PNP wykazano również podczas przewlekłego stosowania litu, prawdopodobnie na skutek zmniejszenia wrażliwości przytarczyc na wapń. Niektóre badania wykazują również wpływ niskiej podaży wapnia, małej aktywności fizycznej, większej masy ciała i obwodu talii oraz nadciśnienia leczonego diuretykami pętlowymi na rozwój PNP. Zwykle patogeneza PNP jest niejasna – udokumentowano obecność dwóch genów regulujących cykl komórkowy i przyczyniających się do rozwoju tego schorzenia: *CCND1* (kodujący cyklinę D1) oraz *MEN1* (kodujący meninę). Somatyczna mutacja w genie *MEN1* występuje w 12-35% sporadycznych postaciach gruczolaków przytarczyc. W 20-40% form sporadycznych PNP wykazano rearanżację lub nadekspresję genu *CCND1*. Jak wykazują ostatnie doniesienia, w niewielkim odsetku gruczolaków znaczenie mogą mieć geny kodujące białko oddziałujące z receptorem węglowodoru (AH, z ang. *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*): *CDC73*, *CTNNB1*, *CDKN1B* i *AIP*.

W 5-10% przypadków PNP występują postaci dziedziczne lub rodzinne, w których zidentyfikowano mutacje germinalne w niektórych genach uczestniczących w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej (przedstawione szczegółowo w tabeli 2).

Rodzinny Zespół	**Obraz kliniczny**	**Mutacja *GEN* (kodowane białko)**	**Dziedziczenie**
MEN 1	Pierwotna nadczynność przytarczyc (95%) Gruczolaki przedniego płata przysadki mózgowej (30%) Guzy neuroendokrynne trzustki (40%) Inne: gruczolaki nadnerczy, rakowiaki, tłuszczaki, naczyniakowłókniaki i kolagenoma, raki piersi	Atyonkogen (gen supresorowy) ***MEN1*** (**menina**)	Autosomalne dominujące
MEN 2A	Rak rdzeniasty tarczycy (90%) Guz chromochłonny (50%) Pierwotna nadczynność przytarczyc (20%)	Protoonkogen ***RET*** (protoonkogen c-Ret)	Autosomalne dominujące

MEN 4	Pierwotna nadczynność przytarczyc (80%) Guzy przedniego płata przysadki mózgowej (40%) Guzy neuroendokrynne trzustki Inne: rakowiaki, guzy nadnerczy, guzy tarczycy, nowotwory narządów rodnych, angiomyolipoma nerek	***CDKN1B*** (p27)	Autosomalne dominujące
MEN 5	Guz chromochłonny (87%) Paraganglioma (8%) Pierwotna nadczynność przytarczyc (3.5%) Inne: neuroblastoma, rak płuc, guz neuroendokrynny trzustki, rak nerkowokomórkowy, onkocytoma nerki	Gen supresorowy ***MAX*** (gen MYC związany z czynnikiem X)	Autosomalne dominujące
FIHP	Izolowana pierwotna nadczynność przytarczyc	Atyonkogen (gen supresorowy) ***MEN1*** (**menina**) Mutacje inaktywujące ***CASR*** (kodujący receptor wapniowy - **CaSR**) ***GCM2*** (GCM motif protein 2, inaczej hGCMb), ***RET*** (protoonkogen c-Ret), ***CDKN1B*** (p27)	Autosomalne dominujące
FHH	Łagodna hiperkalcemia	Mutacje inaktywujące ***CASR*** (kodujący receptor wapniowy - **CaSR**) - w FHH typ 1, mutacje inaktywujące ***GNA11*** **(GNA11)** w FHH typ 2, Mutacje inaktywujące ***AP2S1*** (**AP2S1**) w FHH typ 3	Autosomalne dominujące

NSHPT	Zagrażająca życiu hiperkalcemia i hipermagnezemia, rozrost przytarczyc	Mutacje inaktywujące ***CASR*** (kodujący receptor wapniowy - **CaSR**)	Autosomalne recesywne
HPT-JT	Pierwotna nadczynność przytarczyc (80%) Rak przytarczyc (>15%) guzy szczęki (>30%) Inne: nieprawidłowości nerek, nowotwory macicy, gruczolakoraki trzustki, mieszane komórki rozrodcze jąder, gruczolaki tarczycy z komórek Hürthle'a	***CDC73***, dawniej ***HRPT2*** (parafibromina)	Autosomalne dominujące
ADMH	Pierwotna nadczynność przytarczyc Brak względnej hipokalciurii Możliwość kamicy nerkowej i hipermagnezemii	Atypowa zarodkowa mutacja inaktywująca wewnątrz-komórkową domenę ***CASR*** (kodujący receptor wapniowy - **CaSR**)	Autosomalne dominujące

Tabela 2. Dziedziczne i rodzinne postaci pierwotnej nadczynności przytarczyc.

MEN 1 - Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 1

MEN 2A - Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 2A

MEN 4 - Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 4

MEN 5 - Zespół mnogich nowotworów układu wydzielania wewnętrznego typu 5

FIHP - Rodzinna izolowana pierwotna nadczynność przytarczyc

FHH - Rodzinna hiperkalcemia hipokalciuryczna

NSHPT – Ciężka noworodkowa nadczynność przytarczyc

HPT-JT - Zespół nadczynności przytarczyc i guza szczęki lub żuchwy

ADMH - Autosomalna dominująca łagodna nadczynność przytarczyc

Wśród mutacji zwiększają ryzyko raka przytarczyc zaliczamy zmiany w:

- genie *CDC73*

- genie *PRUNE2* kodującym homolog 2 białka prune

- mikroRNA 296 – może być nowym, krótkim niekodującym RNA, hamującym ekspresję genów (supresorowych, antyonkogenów), istotnym w rozwoju raka przytarczyc [9, 12, 13, 35- 38]

4.6.2. Fizjologia i patofizjologia pierwotnej nadczynności przytarczyc

Parathormon odgrywa ważną rolę w regulacji homeostazy gospodarki wapniowej, koniecznej do prawidłowego funkcjonowania procesów fizjologicznych, a zwłaszcza sygnalizacji komórkowej, skurczu mięśni, funkcji neuronalnych i przebudowy kości. Przytarczyce odpowiadają na wahania stężeń elektrolitów, głównie wapnia, poprzez receptory wapniowe (CaSR, ang. *calcium-sensitive receptors*) położone na powierzchni głównych komórek. Wydzielanie PTH jest regulowane za pośrednictwem układu sprzężeń zwrotnych. Aktywacja CaSR hamuje wydzielanie PTH, ekspresję genu dla PTH i proliferację komórek przytarczyc. Wydzielanie PTH reguluje również 1,25-dihydroksycholekalcyferol przez swój receptor (receptor dla witaminy D, ang. *vitamin D receptor* – VDR). Receptor wapniowy może również odgrywać rolę w aktywacji 1,25-dihydroksycholekalcyferolu w komórkach przytarczyc. Nerkowy CaSR sprzyja wydalaniu wapnia z grubego ramienia części wstępującej pętli Henlego.

W sytuacji obniżenia zawartości wapnia zjonizowanego we krwi, niemal natychmiastowo (w ciągu kilku sekund) wzrasta sekrecja PTH, aktywując reakcje pomagające w przywróceniu stężeń fizjologicznych:

- zwiększona reabsorpcja wapnia w kanalikach nerkowych,

- zmniejszone nerkowe wchłanianie zwrotne fosforanów

- zwiększona resorpcja kości przez osteoklasty, skutkująca uwalnianiem wapnia ze szkieletu

- zwiększona aktywność nerkowej 1a-hydroksylazy skutkująca zwiększoną aktywacją 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (kalcytriolu) oraz jelitowego wchłaniania wapń.

Jeśli hipokalcemia trwa do kilkunastu godzin – nasila syntezę PTH, a jeśli trwa wiele dni – pobudza proliferację komórek przytarczyc. W sytuacji nadmiaru wapnia w surowicy (hiperkalcemia), synteza i sekrecja PTH są hamowane. Ponadto możemy zauważyć sinusoidalny charakter zależności między stężeniem wapnia a stężeniem PTH, co powoduje, że wahania kalcemii mieszczące się w

zakresie normy, w nieznacznym stopniu wpływają na stężenie PTH i dopiero przy pojawieniu się hipokalcemii następuje szybkie zwiększenie stężenia PTH.

Wydzielanie PTH jest regulowane również przez:

- stężenie osoczowe magnezu (wzrost i znaczny niedobór hamują a umiarkowane zmniejszenie nasila sekrecję PTH)

- stężenie osoczowe fosforu (hiperfosfatemia zwiększa syntezę i sekrecję PTH a hipofosfatemia zmniejsza syntezę PTH i proliferację komórek przytarczyc; fosforany również pośrednio zmniejszają stężenie wapnia i syntezy kalcytriolu)

- czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23* – FGF 23 – białko wydzielane przez osteoblasty hamujące wydzielanie PTH)

We wszystkich formach PNP, na skutek zwiększonej masy komórek przytarczyc i/lub zmniejszenia liczby białek CaSR na komórkach przytarczyc, dochodzi do utraty sprzężenia zwrotnego. „Set-point" (punkt nastawczy, regulacji) dla indukowanego wapniem hamowania sekrecji PTH jest wyższy niż normalnie, tempo resorpcji kości jest przyspieszone, ułatwiona jest resorpcja wapnia w kanalikach nerkowych i zwiększone wchłanianie wapnia w jelitach. Zmniejszona resorpcja zwrotna fosforanów w nerkach może prowadzić do hipofosfatemii. [9,11,12, 14]

4.6.3. Manifestacja kliniczna pierwotnej nadczynności przytarczyc

Kliniczna charakterystyka PNP zmieniała się z biegiem czasu, od objawowej choroby z bólem mięśni, złamaniem kości i słabością mięśni do głównie bezobjawowej. Sporadycznie, przełom hiperkalcemiczny (związany z nerkową moczówką prostą, odwodnieniem czy ostrą niewydolnością nerek) może prowadzić do śpiączki.

Manifestacja kliniczna PNP jest wynikiem przewlekłej nadmiernej sekrecji PTH i w konsekwencji hiperkalcemii. Typowe objawy występują w układzie kostnym i moczowym (nerki). Zaburzenia sercowo-naczyniowe i metaboliczne, neuropsychiatryczne i poznawcze, nerwowo-mięśniowe, reumatologiczne i żołądkowo-jelitowe składają się na nietypowy obraz chorobowy.

Tabela 3. Ewolucja prezentacji klinicznej PNP.

Ewolucja manifestacji klinicznej PNP na przestrzeni lat	
Lata 30′ XX wieku	• Objawowe • Kamica nerkowa (50%) • Zajęcie kości (25%)
Lata 70′ XX wieku	• automatyzacja oznaczeń stężenia wapnia powodująca wzrost rozpoznawania nadczynności przytarczyc
XXI wiek	• wzrost częstości choroby • bezobjawowa nadczynność przytarczyc • nieklasyczna manifestacja

Choroba kości

Z uwagi na kataboliczne działanie PTH w układzie kostnym, prowadzące do utraty gęstości mineralnej kości, mogą pojawić się bóle kostne, patologiczne złamania, deformacje szkieletowe czy osłabienie siły mięśniowej. Typowym objawem układu kostnego w PNP była *osteitis fibrosa cystica* z patognomonicznym wyglądem radiologicznym cechującym się obrazem soli i pieprzu w kościach czaszki, zanikiem kostnym w dystalnych końcach obojczyków, resorpcją podokostnową dystalnych paliczków, torbielami kostnymi i guzami brunatnymi kości. Powyższe cechy klinicznie mogły objawiać się deformacją i bólem kostnym czy złamaniami. Obecnie przypadki osteitis fibrosa cystica są bardzo rzadko spotykane ze względu na coraz wcześniejszą diagnostykę, a manifestacja kostna jest spotykana u mniej niż 2% pacjentów. W łagodniejszych lub bezobjawowych postaciach PNP mogą pojawić się: obniżenie gęstości mineralnej kości korowej (BMD, ang. *bone mineral density*) oraz zmiany w mikroarchitekturze kości beleczkowej. Do oceny kondycji układu kostnego wykorzystujemy dwuwiązkową absorpcjometrię rentgenowską (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry,* DXA) pozwalającą na oznaczenie BMD oraz obwodową ilościową tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution peripheral*

quantitative computed tomography, HRpQCT). Dla oceny mikroarchitektury kości wykorzystywana jest skala TBS (ang. *trabecular bone score*) [9,12]

Choroba nerek

Hiperkalciuria (wydalanie wapnia powyżej 250mg/dobę u kobiet i powyżej 300mg/dobę u mężczyzn) może prowadzić do kamicy nerkowej będącej główną nerkową manifestacją PNP. Obecnie u około 2-8% pacjentów przyczyną kamicy nerkowej jest PNP (do lat 70' powikłanie to występowało u 20-40% chorych z PNP). Długotrwała i ciężka hiperkalcemia może prowadzić do pogorszenia czynności nerek o 20–30%. Ostra niewydolność nerek może być również objawem przełomu hiperkalcemicznego.

Z uwagi na rzadsze obecnie występowanie kamicy nerkowej w PNP, mechanizm powstawania kamieni nerkowych nie został jeszcze w pełni poznany, nie jest więc możliwe ustalenie u których pacjentów wystąpi to powikłanie. Zauważono, iż większe ryzyko rozwinięcia kamicy nerkowej w PNP występuje u osób młodych, mężczyzn oraz pacjentów z wyższym stężeniem 1,25-hydrokscholekalcyferolu (kalcytriolu) czy z polimorfizmem genu dla CaSR (AGQ haplotype).

Wśród objawów nerkowych PNP możemy wymienić:

- nawracającą kamicę nerkową

- nefrokalcynozę

- hiperkalciurię

- ostrą lub przewlekłą niewydolność nerek

- nerkową moczówkę prostą. [9,12]

Objawy reumatologiczne i nerwowo-mięśniowe

U części pacjentów z PNP można stwierdzić zaburzenia reumatologiczne i nerwowo-mięśniowe. Najczęstsza jest hiperurykemiczna dna moczanowa i rzekoma dna moczanowa z obecnością kryształów pirofosforanu w stawach. Obserwowano ból stawów i mięśni (obręczy barkowej i obręczy biodrowej) mogący imitować polimialgię reumatyczną, a także uogólniony ból przypominający fibromialgię (wykazano częstość występowania PNP u ok 6,4%

pacjentów diagnozowanych w kierunku fibromialgii). Chondrokalcynoza występowała u 19,6% pacjentów ze stwierdzoną nadczynnością przytarczyc. Poważne osłabienie mięśni, niezborność chodu i niewydolność oddechowa z powodu osłabienia mięśni oddechowych dominowały w przeszłości. Obecnie można spotkać łagodniejsze przypadki dysfunkcji mięśniowej, osłabienie siły mięśniowej i zmęczenie, prawdopodobnie ze względu na zanik włókien mięśniowych typu II. Badania pokazują częstsze występowanie objawów neuropsychiatrycznych (takich jak zmęczenie, niepokój, depresja, osłabienie oraz upośledzenie pamięci i funkcji poznawczych) u osób z PNP, które ulegają poprawie po paratyroidektomii. Jednakże obecnie leczenie operacyjne nie jest zalecane do leczenia tych objawów. [9,12]

Objawy sercowo-naczyniowe

W ostatnich latach trwały intensywne badania dotyczące powikłań sercowo-naczyniowych PNP. Wykazano bezpośredni lub pośredni wpływ PTH na kardiomiocyty poprzez wiązanie tego hormonu z receptorami sprzężonymi z białkiem G. Ponadto stwierdzono związek między zwiększonym wydzielaniem PTH i przewlekłą hiperkalcemią a zmianami w układzie sercowym oraz śmiertelnością z przyczyn serowo-naczyniowych. Nie określono jeszcze dokładnie przyczyny częstszego występowania nadciśnienia tętniczego w PNP – hipotezy mówią o:

- zmianach we właściwościach rozszerzających naczyń śródbłonka naczyniowego wskutek zwiększonego stężenia PTH

- roli hiperkalcemii w większym wydzielaniu katecholamin jak i pobudzaniu śródbłonka do odpowiedzi na nie lub aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Inne sercowo-naczyniowe manifestacje PNP (przerost lewej komory, zwapnienia mięśnia sercowego i zastawek oraz choroba wieńcowa) występowały w objawowej postaci choroby. [9,12]

Objawy żołądkowo-jelitowe

U pacjentów z atonią jelit i żołądka spotykaną w ciężkiej hiperkalcemii obserwowano objawy takie jak zaparcia, nudności, wymioty i bóle brzucha.

Zaparcia występowały aż u 30% pacjentów. Z uwagi na podwyższone stężenie wapnia w surowicy prowadzące do zmniejszenia pobudliwości nerwowo-mięśniowej i hipergastrynemii, hiperkalcemia może być czynnikiem ryzyka zapalenia trzustki i wrzodu trawiennego.

Ze względu na obecność objawów klinicznych, pierwotną nadczynność przytarczyc możemy podzielić na:

- klasyczną

- bezobjawową

- normokalcemiczną. [9,12]

Klasyczna PNP

Postać klasyczna PNP występowała prawie wyłącznie do lat 70' XX wieku, kiedy to wprowadzono rutynowe oznaczenia stężenia wapnia. Postać ta nawiązuje do objawowej, wieloukładowej jednostki chorobowej, w której niejednokrotnie spotykano się z osteitis fibrosa cystica oraz występowały objawy kostne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, neurologiczne oraz psychiatryczne. Choroba ta wiązała się również ze zwiększoną śmiertelnością.

Obecnie postać klasyczna PNP jest rzadko spotykana w USA, Zachodniej Europie czy Turcji (osteitis fibrosa cystica jest znajdowana u mniej niż 2% pacjentów a częstość występowania kamicy nerkowej systematycznie obniżała się z 60% do poniżej 20%). Jednakże klasyczna PNP nadal dominuje wśród pacjentów ze Środkowego Wschodu, Azji oraz Południowej Afryki. Jeszcze w 2015r raportowano występowanie osteitis fibrosa cystica lub kamicy nerkowej u ponad 50% pacjentów w Ameryce Łacińskiej. Uważa się, że ta cięższa postać choroby może odgrywać rolę na obszarach z poważnym niedoborem witaminy D (zjawisko endemiczne) oraz tam, gdzie nie ma rutynowych badań przesiewowych oceniających stężenie wapnia we krwi. [9,12]

Bezobjawowa PNP

„Bezobjawowa PNP" odnosi się do braku kostnych i nerkowych objawów nadczynności przytarczyc opisywanych w postaci klasycznej, i występuje u ponad 80% pacjentów w USA i Zachodniej Europie. Termin ten wprowadzono w latach 70' i 80' XX wieku dla odróżnienia od formy klasycznej. Z biegiem czasu stało się jasne, że u wielu pacjentów z „bezobjawową" PNP występują w rzeczywistości objawy (dolegliwości kliniczne lub odchylenia w badaniach dodatkowych).

U większości pacjentów hiperkalcemia wykrywana jest przypadkowo, podczas rutynowych badaniach laboratoryjnych.

Zwykle można zaobserwować odchylenia biochemiczne - stężenia/poziomy:

- wapnia – są nieznacznie podwyższone,

- parathormonu - zwykle mieszczą się w zakresie dwukrotności górnej granicy normy,

- fosforanów - często mieszczą się w dolnej połowie normy, a rzadziej są bardzo niskie ze względu na fosfaturyczne działanie PTH,

- fosfatazy zasadowej - mogą być podwyższone jako wyraz zwiększonego obrotu kostnego; jednak najczęściej pozostają w zakresie normy,

- 25-hydroksycholekalcyferolu (kalcydiolu), „magazynu witaminy D3" - są w normie lub obniżone (niedobór łagodny: 20–29 ng/ml lub umiarkowany do ciężkiego poniżej 20 ng/ml),

- 1,25-hydrokscholekalcyferolu (kalcytriolu), aktywnej postaci witaminy D3 – mieści się blisko górnego zakresu normy lub jest podwyższony.

Niedobór witaminy D3 jest częściej spotykany u osób z PNP niż w ogólnej populacji, a potencjalne mechanizmy tego zjawiska obejmują:

- działanie PTH wzmacniające konwersję kalcydiolu (25(OH)D) do kalcytriolu (1,25(OH)2D) poprzez indukcję enzymu 1α-hydroksylazy nerkowej,

- okres półtrwania 25(OH)D może zostać skrócony z powodu wzmocnienia inaktywacji wątrobowej,

- przewlekły niedobór witaminy D może skutkować kompensacyjnym rozrostem przytarczyc.

Chociaż obecnie objawy PNP charakteryzują się łagodniejszym przebiegiem niż tych z pierwszych opisów choroby z początku XX wieku, to jednak zauważono dalszą ewolucję tego zaburzenia, m.in. ze względu na suplementację witaminy D3 powodującą obniżenie stężeń PTH oraz zwiększenie 25(OH)D. Sugeruje się że niedobór witaminy D3 (zwłaszcza znaczny i długo trwający), może być czynnikiem ryzyka wystąpienia biochemicznie cięższej PNP.

Wśród objawów kostnych, w postaci bezobjawowej rzadko spotyka się osteitis fibrosa cystica. Za pomocą badania rentgenowskiego (dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej, DXA) możemy zaobserwować wybiórczą utratę gęstości mineralnej kości w obszarach korowych (np. w dystalnej jednej trzeciej przedramienia), natomiast inne obszary (np. kręgosłup lędźwiowy) są względnie niezmienione, lecz mimo to dane epidemiologiczne sugerują zwiększone ryzyko złamań nie tylko obwodowych, ale i kręgów. Dzieje się tak z uwagi na zaburzony układ beleczkowy występujący zarówno w kręgosłupie jak i kościach obwodowych widoczny w zaawansowanych technikach obrazowania mikroarchitektury kości, np. TBS oraz obwodowej ilościowej tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRpQCT). Do czynników ryzyka wystąpienia złamań patologicznych w PNP zaliczamy starszy wiek, niższą gęstość mineralną kości, niedobór witaminy D, wyższy poziom markerów obrotu kostnego oraz podwyższone stężenie PTH. „Nieme klinicznie" złamania kręgów mogą być częste wśród pacjentów z bezobjawową postacią PNP, w związku z czym wskazane jest wykonywanie badań przesiewowych, a do leczenia zaleca się paratyroidektomii (która zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań patologicznych kręgosłupa).

W zależności od przeprowadzonych badań, częstość występowania osteoporozy u osób z bezobjawową PNP wynosiła od 39 do 63%, co może wynikać z faktu przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku nadczynności przytarczyc u osób z rozpoznanym zaburzeniem mineralizacji kości. Podobnie jak w populacji ogólnej, do czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy u osób z PNP należą starszy wiek i niższa masa ciała, jednakże niedobór witaminy D3 jedynie w

minimalnym stopniu wpływa na gęstość mineralną kości (ang. *bone mineral density*, BMD), mimo to suplementacja witaminy D3 może poprawić BMD (szczególnie w zakresie kręgosłupa).

Do zaburzeń nerkowych możemy zaliczyć hiperkalciurię i kamicę nerkową (ta ostania występuje u 10-20%, a niektóre badania sugerują, że i u większego odsetka chorych z PNP). Czynniki ryzyka kamicy nerkowej to młodszy wiek i płeć męska. Zaburzenie czynności nerek, ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, eGFR) <60 ml/min, jest szacowane na 15-17%. Ciężkość PNP ani kamica nerkowa nie okazały się czynnikami ryzyka obniżenia wskaźnika eGFR w przeciwieństwie do wieku, nadciśnienia tętniczego, leków przeciwnadciśnieniowych czy stężenia glikemii na czczo. W większości badań, funkcja nerek przez długi czas pozostawała stabilna u pacjentów z PNP, a paratyroidektomia nie przynosiła poprawy.

Ponieważ wapń ma kluczową rolę w regulowaniu wydzielania neurotransmiterów w synapsach, hiperkalcemia i podwyższone stężenie PTH mogą wpływać na funkcje neuropsychologiczne. Naczyniowe działanie PTH, poprzez zmianę funkcji naczyń mózgowych może również wpływać na funkcje poznawcze i nastrój, jednak nie oszacowano częstości występowania zaburzeń neuropsychologicznych we współczesnym obrazie PNP. Obecnie nie obserwujemy atrofii i osłabienia mięśniowego, jednak mogą pojawić się mniej charakterystyczne objawy jak depresja, niepokój, zmęczenie, obniżona jakość życia (ang. *quality of life*, QoL), zaburzenia snu czy zaburzenia funkcji poznawczych, a paratyroidektomia może przynieść poprawę w części z nich. Mimo to nie zaleca się leczenia operacyjnego jedynie ze względu na obecność objawów neuropsychologicznych (badania wyraźnie nie wykazały odwracalności objawów po zabiegu, nie udało się zidentyfikować pacjentów, u których leczenie przyniesie największy efekt, nie poznano dokładnie mechanizmu powstawania zaburzenia).

Badania wskazują na zwiększoną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej PNP, jednak dane dotyczące postaci bezobjawowej są ograniczone – mimo to pojedyncze analizy sugerowały brak wzrostu śmiertelności przy łagodnej hiperkalcemii. Nadciśnienie tętnicze przez długi czas było powiązane z PNP, mimo to paratyroidektomia nie odwraca tego

powikłania. Niedawne prace sugerowały obecność zaburzeń sercowo-naczyniowych również u bezobjawowych pacjentów z PNP wśród których możemy wymienić bezobjawową chorobę wieńcową (ang. *coronary artery disease, CAD*), zwapnienie zastawek serca, przerost lewej komory (ang. *left ventricular hypertrophy,* LVH), chorobę tętnic szyjnych i sztywność naczyń krwionośnych. Choroba wieńcowa w PNP jest związana raczej z czynnikami ryzyka typowymi dla choroby sercowo-naczyniowej niż z nadczynnością przytarczyc. Zwapnienie zastawek było bardziej zaawansowane w grupie badanej (osoby z łagodną PNP) niż kontrolną. Biorąc pod uwagę sprzeczne dane, większość ekspertów nie uważa chorób układu krążenia za wskazanie do leczenia operacyjnego.

Współcześnie, w obrazie PNP rzadko spotyka się zapalenie trzustki czy chorobę wrzodową żołądka, natomiast dane dotyczące występowania zaparć są niejednoznaczne. Prawdopodobnie ze względu na przewlekły niedobór witaminy D3, ryzyko rozwinięcia PNP jest wyższe u pacjentów z chorobą trzewną. [9,12]

Normokalcemiczna PNP

Od 2009r międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania w bezobjawowej PNP (Fourth International Guidelines for the Management of Asymptomatic PHPT) wyróżniają postać normokalcemiczną (ang. *normocalcemic primary hyperparathyroidism*, NPHPT) występującą z częstością 0.4-3.1%. Charakterystyczne jest stężenie wapnia mieszczące się w zakresie normy, podczas gdy stężenie PTH jest podobne lub nieznacznie niższe, fosforanów wyższe, a 1,25(OH)2D3 niższe niż w innych postaciach PNP gdzie dominuje hiperkalcemia. W odróżnieniu od wtórnej nadczynności przytarczyc, stężenie wapnia zjonizowanego, witaminy D, a także wydalanie wapnia z moczem i czynność nerek pozostają prawidłowe. NPHPT może poprzedzać rozwój typowej objawowej PNP w około 0.6-19%. Niektóre prace sugerują większe ryzyko rozwoju hiperkalcemii u osób z podwyższonym prawidłowym stężeniem wapnia we krwi, większym wydalaniem wapnia z moczem oraz pacjentów w starszym wieku.

Choć wydawać by się mogło, iż postać normokalcemiczna powinna wiązać się z łagodniejszym przebiegiem klinicznym, większość analiz wskazuje na wysoką częstość współistnienia osteoporozy, złamań patologicznych i kamicy nerkowej w

tym fenotypie choroby. Przyczynami takiego zjawiska mogą być przyjęte kryteria włączenia chorych do badań klinicznych, w których NPHPT jest zwykle rozpoznawana dopiero podczas diagnostyki różnicowej złamań patologicznych lub kamicy nerkowej. Badania kohortowe nie wykazały różnic w gęstości mineralnej kości w NPHPT, natomiast prawie nie ma danych dotyczących nieklasycznych objawów nadczynności przytarczyc, jak manifestacje sercowo-naczyniowe czy neuropsychologiczne. [9,12]

4.6.4. Diagnostyka obrazowa w pierwotnej nadczynności przytarczyc

W celu potwierdzenia zmian kostnych, oceny powikłań PNP oraz z uwagi na konieczność przedoperacyjnej lokalizacji patologicznie zmienionych przytarczyc, wykorzystujemy badania obrazowe.

Badanie gęstości mineralnej kości

Głównym narzędziem służącym do oceny mineralizacji układu kostnego jest **densytometria** wykonywana **metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA)** umożliwiająca ocenę stopnia osteopenii czy osteoporozy a następnie ustalenie wskazań do paratyroidektomii i monitorowanie skuteczności tego leczenia.

Współczesne aparaty densytometryczne pomagają również w **analizie morfometrycznej kręgosłupa** (ang. *vertebral fracture assessment,* **VFA**).

Do oszacowania stanu mikroarchitektury kości wykorzystujemy:

- **TBS**

- **obwodową ilościową tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości (HRpQCT).** [9,12,14]

Przedoperacyjna lokalizacja przytarczyc

W lokalizacji zmienionych gruczołów przytarczycznych wykorzystujemy badania:

- ultrasonograficzne (USG)

- scyntygraficzne

- pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)

- tomografii komputerowej (CT)

- rezonansu magnetycznego (MRI)

- inwazyjne: wybiórcze cewnikowanie żył oraz cyfrową angiografię subtrakcyjną.

Ultrasonografia

Podczas ultrasonografii szyi używane są głowice liniowe o wysokiej częstotliwości ultradźwięków (7,5-15MHz) które umożliwiają uzyskanie dużej rozdzielczości obrazu struktur średnicy do 5mm, płytko położonych. Aby zobrazować zmiany leżące głębiej, stosuje się głowice emitujące ultradźwięki o częstości 5MHz co znacząco obniża rozdzielczość obrazów. Badanie to jest bezpieczne i łatwo dostępne.

Najczęściej powiększone przytarczyce mają w USG obniżoną echogeniczność (w stosunku do tarczycy), są kształtu owalnego, rzadziej policykliczne. Badanie USG umożliwia wykrycie głównie zmian położonych typowo, w sąsiedztwie tarczycy, natomiast gruczoły leżące głębiej mogą zostać przeoczone. Wyniki fałszywie dodatnie możemy uzyskać przy obecności wola guzkowego lub powiększonych węzłów chłonnych. Obwodowe łukowate mikrokrążenie czy tętniczki doprowadzające krew do jednego bieguna gruczołu widoczne w technice kolorowego Dopplera i Dopplera mocy umożliwiają odróżnienie gruczolaków przytarczyc od innych zmian. W różnicowaniu jest również przydatna biopsja zmiany pod kontrolą USG z oznaczeniem stężenia PTH w tak zwanych popłuczynach. Wg niektórych badań, w zależności od lokalizacji zmiany, czułość USG w wykrywaniu patologii przytarczyc określa się na 21%-69%, z kolei dane z metaanalizy wskazywały na ogólną czułość 48-89%. Pod względem typu patologii, czułość w wykrywaniu pojedynczych gruczolaków szacowana jest na 79%, uogólnionego rozrostu – 35% a gruczolaków mnogich – 16%. Z kolei swoistość zależna od lokalizacji przytarczycy określana jest na 85% do 99%, natomiast dodatnia wartość predykcyjna (ang. *predictive positive value*, PPV) wynosiła od 91% do 95%.

Scyntygrafia

Oprócz ultrasonografii, jedną z podstawowych metod obrazowania przytarczyc jest również scyntygrafia z użyciem **^{99m}Tc-MIBI** (metoksyizobutyloizonitrylu znakowanego izotopem technetu). W tej metodzie stosowane są techniki obrazowania planarnego:

- *dwufazowa* – wykorzystująca zjawisko wolniejszej eliminacji ^{99m}Tc-MIBI z przytarczyc niż tarczycy

- *subtrakcyjna* – w której komputerowo odejmowane są dwa obrazy: jeden stanowiący wynik odczytu (tzw. akwizycji) promieniowania po podaniu ^{99m}Tc-MIBI gromadzącego się zarówno w tarczycy jak i przytarczycach oraz drugi – w którym radiofarmaceutyk (np. nadtechnecjan sodu) kumuluje się wybiórczo w tarczycy z pominięciem przytarczyc.

W zależności od lokalizacji zmiany czułość scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc-MIBI szacowana jest na 23% do 72% a swoistość – 86% do 99%. Dodatnia wartość predykcyjna została określona na 54% (dla wszystkich lokalizacji) do 73% (dla lokalizacji jednostronnych).

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. *single-photon emission computed tomography,* **SPECT**) umożliwia obrazowanie przestrzenne i może mieć większą czułość i swoistość niż metody planarne.

Metodą hybrydową, łączącą SPECT z konwencjonalną tomografią komputerową (ang. *computed tomography,* **CT** lub **TK**) oraz pozwalającą na dokładne określenie położenia zmienionej, powiększonej przytarczycy względem sąsiednich narządów, jest **SPECT-TK**.

Niezależnie od zastosowanej techniki, czułość scyntygrafii będzie większa przy zmianach pojedynczych o charakterze gruczolaków, maleje natomiast przy obecności zmian mnogich. Mała masa gruczolaków (głównie poniżej 250-300mg), zwiększa ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych. Ogólną czułość scyntygrafii szacowano na 79%, a dodatnią wartość predykcyjną – na 91%.

W przedoperacyjnej diagnostyce PNP wykorzystuje się często jednocześnie techniki planarne i obrazowanie przestrzenne (SPECT, SPECT-TK).

Metody radioizotopowe mogą być też przydatne w śródoperacyjnej lokalizacji zmienionych przytarczyc. [14,39-41]

Pozytonowa tomografia emisyjna

Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) z użyciem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG) ma ograniczoną przydatność w przedoperacyjnej lokalizacji przytarczyc. Wysoką dodatnią wartość predykcyjną dla lokalizacji gruczolaka przytarczyc wykazuje PET z zastosowaniem ^{18}F-fluorocholiny lub ^{11}C-metioniny, w szczególności w połączeniu z obrazem uzyskanym w TK. Metoda ta znalazła szczególne zastosowanie w przypadku przetrwałej i nawrotowej nadczynności przytarczyc. [14,40]

Tomografia komputerowa

Do lokalizacji przytarczyc można wykorzystać tomografię komputerową:

- *z podaniem środka kontrastowego* – stosowaną do oceny zmian leżących w śródpiersiu przednim,

- *spiralną* – wykorzystującą połączenie ciągłego ruchu obrotowego układu lampa-detektor i przesuwu stołu wzdłuż powierzchni badanej; przydatną do wykrywania zmian w obrębie śródpiersia tylnego i szyi,

- *czterowymiarową* (4D) – polegającą na trójwymiarowym obrazowaniu zmian metodą TK w miarę czasu jaki upłynął od podania środka kontrastującego.

Ogólna czułość metody TK waha się od 71% do 87%. Przy obecności wola guzkowego, powiększonych węzłów chłonnych czy krętego przebiegu naczyń, wzrasta ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego. Badanie umożliwia również lokalizację zmian ektopowych i jest wykonywane u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową nadczynnością przytarczyc.

W trudnych przypadkach, zwłaszcza po nieudanej eksploracji szyi, TK-4D może być preferowaną metodą stosowaną w diagnostyce obrazowej. U pacjentów operowanych po raz pierwszy, czułość może sięgać 62-92%, a u pacjentów ze zmianami mnogimi – 43-69%. [14,40-42]

Rezonans magnetyczny

Metodą rzadziej stosowaną do lokalizowania zmienionych przytarczyc, jest obrazowanie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Czułość badania wynosi od 71% do 83%. Jest ona zdecydowanie większa w przypadku pojedynczych i podwójnych gruczolaków niż w chorobie wielogruczołowej czy w rozroście przytarczyc (zwłaszcza przy zastosowaniu metody 4D), a przy użyciu MRI z dynamicznym wzmocnieniem kontrastowym (ang. *dynamic, contrast-enhanced magnetic resonance imaging*, DCE-MRI) wzrasta do 91%. Pomimo braku narażenia na promieniowanie jonizujące (w przeciwieństwie do scyntygrafii i TK), często uzyskuje się wyniki fałszywie dodatnie. Podobnie jak TK, badanie MRI jest wykorzystywane u pacjentów z nawrotową i przetrwałą nadczynnością przytarczyc. [14,43]

Badania inwazyjne

Wśród metod inwazyjnych, stosowanych w lokalizowaniu przytarczyc wyróżniamy:

- **wybiórcze cewnikowanie żył** z oszacowaniem stężenia PTH (agn. *selective venous sampling*, SVS) dające odpowiedź, po której stronie może znajdować się zmieniona przytarczyca, jednak badanie to wymaga dużej staranności a także pobrania krwi z wielu żył (tarczowych, piersiowych wewnętrznych, kręgowych i dużych pni żylnych); obserwujemy wysoką dodatnią wartość predykcyjną tej metody w wykrywaniu gruczolaków przytarczyc;

- **cyfrową angiografię subtrakcyjną** (ang. *digital subtraction angiography*, DSA) cechującą się większym bezpieczeństwem, ale posiadającą niską, około 36% czułość; dzięki tej metodzie uzyskujemy topografię spływu żylnego szyi a w konsekwencji łatwiejsze cewnikowanie żył i analizę wyników.

W dobie rozwoju technik małoinwazyjnych, techniki inwazyjne są wykorzystywane coraz rzadziej. [14,40]

4.6.5. Przedoperacyjna diagnostyka cytologiczna w pierwotnej nadczynności przytarczyc

Ocena cytologiczne w przedoperacyjnej aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (ang. fine-needle aspiration biopsy, FNAB) zmienionej przytarczycy, nie jest zalecana w pierwotnej nadczynności przytarczyc z uwagi na możliwą błędną interpretację pochodzenia badanych komórek, a w przypadku podejrzenia raka przytarczyc jest wręcz przeciwwskazana z uwagi na możliwość rozsiewu choroby. Badaniem pomocnym w diagnostyce nadczynności przytarczyc jest ocena PTH w popłuczynach biopsyjnych. [9]

4.6.6. Leczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc

W leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc możemy rozważać leczenie zabiegowe (w tym operacyjne) i zachowawcze. Ponieważ jedyną metodą powodującą skuteczne i definitywne wyleczenie jest paratyroidektomia, podstawowe znaczenie ma zakwalifikowanie chorych do odpowiedniego leczenia - operacyjnego lub nieoperacyjnego (w przypadku braku wskazań do zabiegu lub wręcz wystąpienia przeciwwskazań, ryzyka istotnych powikłań). [11, 44,45]

4.6.6.1. Leczenie zabiegowe

U pacjentów z objawową nadczynnością przytarczyc lub u osób u których wystąpiły powikłania choroby, o ile nie ma przeciwskazań, zaleca się wykonanie paratyroidektomii.

Wg najnowszych zaleceń uaktualnionych w 2022r przez The 5th International Workshop, u pacjentów bezobjawowych, wśród wskazań do wykonania paratyroidektomii należą:

- podwyższone stężenie wapnia we krwi o ponad 1 mg/dL (0.25 mmol/L) powyżej górnej granicy normy,
- zajęcie układu kostnego:

  - złamanie stwierdzone przy pomocy analizy morfometrycznej kręgosłupa (VFA) lub złamanie kręgu widoczne na zdjęciu rentgenowskim (RTG, ang. *X-ray*),

- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD) o co najmniej 2,5 odchylenia standardowego w stosunku do wartości szczytowej (T-score) w dowolnym miejscu,

- zajęcie nerek:

  - eGFR lub klirens kreatyniny poniżej 60 mL/min,

  - nefrokalcynoza lub kamica nerkowa stwierdzone za pomocą badania RTG, USG lub innej metody obrazowania,

  - wydalanie wapnia z moczem (powyżej 250mg na dobę u kobiet, powyżej 300mg na dobę u mężczyzn),

- wiek poniżej 50rż (inne wskazania nie są konieczne – wiek <50 lat jest wystarczającą przesłanką do wykonania paratyroidektomii).

Paratyroidektomia powinna być przeprowadzana przez doświadczonego chirurga.

Nie można zalecać operacji w celu poprawy funkcji poznawczych, jakości życia i/lub wskaźników sercowo-naczyniowych, ponieważ dowody nie są jednoznaczne.

Tabela 4. Różnice pomiędzy 4-tą i 5-tą edycją zaleceń dotyczących wskazań do paratyroidektomii u pacjentów bezobjawowych. [11, 42,45]

	4th International Workshop - 2013	**5th International Workshop - 2022**
Wapń w surowicy (>górnej granicy normy)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Układ kostny	A. BMD oceniona metodą DXA: T-score <-2,5 w jednej z okolic: kręgosłup lędźwiowy, biodro, szyjki kości udowej lub 1/3 dystalna kości promieniowej B. Złamanie kręgu stwierdzone w badaniu RTG, TK, MRI lub VFA	A. BMD oceniona metodą DXA: T-score <-2,5 w jednej z okolic: kręgosłup lędźwiowy, biodro, szyjki kości udowej lub 1/3 dystalna kości promieniowej (u kobiet przed menopauzą i mężczyzn w wieku poniżej 50 lat zaleca się stosowanie skali Z-score; osoby te spełniają kryteria leczenia operacyjnego ze względu na wiek) B. Złamanie stwierdzone w RTG, TK, MRI lub VFA

Układ moczowy (nerki)	A. Klirens kreatyniny poniżej 60mL/min B. Dobowe wydalanie wapnia z moczem >400mg/d (>10mmol/d) i zwiększone ryzyko wystąpienia kamicy nerkowej na podstawie analizy biochemicznej C. Nefrokalcynoza lub kamica nerkowa stwierdzone za pomocą badania RTG, USG lub TK	A. eGFR lub klirens kreatyniny <60mL/min (szczególnym wskazaniem do operacji może być eGFR>60mL/min u osoby z jedyną nerką) B. **Dobowe wydalanie wapnia** z moczem **>250mg/d u kobiet** (>6.25 mmol/d) **lub >300mg/d u mężczyzn** (>7.5mmol/d) C. Nefrokalcynoza lub kamica nerkowa stwierdzone za pomocą badania RTG, USG lub TK
Wiek	wiek < 50	wiek < 50

Tabela 4. Różnice pomiędzy 4-tą i 5-tą edycją zaleceń International Workshop dotyczących wskazań do paratyroidektomii u pacjentów bezobjawowych.

Wg zaleceń The 5th International Workshop, ze względu na ograniczone dane, nie ma obecnie wytycznych dotyczących leczenia operacyjnego w normokalcemicznej nadczynności przytarczyc, chociaż dotychczas dopuszczano paratyroidektomię w przypadku pojawienia się hiperkalcemii lub innych wskazań do leczenia operacyjnego czy też w sytuacji progresji choroby niezależnie od hiperkalcemii (obniżenie BMD, złamania patologiczne, kamica nerkowa).

Jeśli nie spełnione są wskazania do leczenia operacyjnego, paratyroidektomia może być nadal rozważana w przypadku zgody pacjenta i lekarza prowadzącego oraz przy braku przeciwwskazań. Operacja jest wskazana także u pacjentów, u których nadzór medyczny nie jest możliwy lub pożądany.

Pacjenci, którzy nie są kwalifikowani do leczenia operacyjnego, mogą być obserwowani bez leczenia farmakologicznego. Zalecane są następujące badania kontrolne:

- Biochemiczne:

  - oznaczenie stężenia wapnia we krwi – raz w roku

  - oznaczenie stężenia witaminy D3 [25(OH)D3] – raz w roku

- oznaczenie stężenia PTH – jeśli są wskazania kliniczne,

- Dotyczące układu kostnego:

  - 3-punktowe DXA (kręgosłup, szyjka kości udowej, 1/3 dystalna kości promieniowej) – raz na 1-2 lata w przypadku osteopenii lub osteoporozy, lub w razie wskazań klinicznych, jeśli BMD nie jest obniżone; powinno się korzystać z tego samego aparatu w celu uzyskania wiarygodnego i porównywalnego wyniku,

- Dotyczące oceny nerek:

  - klirens kreatyniny (preferowany zamiast eGFR) - raz w roku

  - obrazowanie jamy brzusznej (RTG, TK, USG) - jeśli są wskazania kliniczne

  - dobowe wydalanie wapnia z moczem – jeśli są wskazania kliniczne.

  Z uwagi na zwiększone wchłanianie zwrotne wapnia w nerkach, nie zaleca się stosowania leków tiazydowych, natomiast wskazane jest unikanie odwodnienia oraz utrzymywanie dużej aktywności fizycznej.

  Pacjenci w przeszłości nie zakwalifikowani do operacji, a będący pod regularną kontrolą, mogą z czasem nabyć wskazań do paratyroidektomii, jeśli wystąpią:

  - stałe podwyższenie stężenia wapnia we krwi o ponad 1mg/dL (0.25 mmol/L)

  - złamanie nisko energetyczne

  - kamica nerkowa

  - znaczące obniżenie BMD stwierdzone w DXA: T-score ≤-2.5 w dowolnym miejscu

  - znaczące zmniejszenie klirensu kreatyniny. [11, 42,45]

Zakres operacji różni się w zależności od przyczyny choroby. U pacjentów z pojedynczym gruczolakiem lub gruczolakami mnogimi, dąży się do usunięcia

jedynie zmienionych przytarczyc (w których rozwinął się gruczolak). Chorzy z rozrostem wszystkich przytarczyc wymagają subtotalnej paratyroidektomii (pozostawia się jedynie fragment jednej przytarczycy o masie 40-60mg) lub całkowitego wycięcia przytarczyc z autotransplantacją fragmentu gruczołu. Przy podejrzeniu raka przytarczyc konieczne jest całkowite usunięcie zajętej przytarczycy w jednym bloku tkankowym (tzw. *en bloc*) wraz z płatem tarczycy, cięśnią, sąsiednią tkanką tłuszczową i włóknistą, więzadłem tarczowo-grasiczym, górną częścią grasicy i węzłami chłonnymi centralnymi, a w razie nacieku – także nerwu krtaniowego wstecznego.

Prawdopodobieństwo rozpoznania raka przytarczyc wzrasta w razie pojawienia się dużego stężenia wapnia, nasilonych objawów kostnych i kamicy nerkowej w nadczynności przytarczyc oraz podwyższonego stężenia PTH (ponad 5-10-krotnego), a także stwierdzenia obecności dużego, ponad 3cm, nieregularnego guza z pogrubiałą torebką czy zespołu HPT-JT.

Ze względu na technikę paratyroidektomii, wyróżniamy:

- obustronną eksplorację szyi

- jednostronną eksplorację szyi

- wybiórcze wycięcie przytarczyc i operacje minimalnie inwazyjne [11, 42,45]

Obustronna eksploracja szyi

Obustronna eksploracja szyi przez dziesiątki lat była złotym standardem postępowania. Technika ta pozwala na uwidocznienie wszystkich czterech przytarczyc i zlokalizowanie zmienionych gruczołów. Główną wadą tej metody jest długi czas operacji i wydłużony okres hospitalizacji pooperacyjnej w porównaniu do metod mniej inwazyjnych. Skuteczność sięga 98%, a chorobowość jest relatywnie niska, co sprawia, że jest to dalej jedna z podstawowych technik leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc. Obecnie wskazaniem do wykonania obustronnej eksploracji szyi jest:

- stwierdzenie dziedzicznej postaci PNP (np. MEN1),

- obecność zmian mnogich,

- niezlokalizowanie zmienionej/zmienionych przytarczyc podczas diagnostyki przedoperacyjnej,

- brak możliwości weryfikacji niejednoznacznego rozpoznania przedoperacyjnego za pomocą śródoperacyjnego oznaczenia stężenia PTH,

- konieczność wykonania tyreoidektomii (np. z uwagi na wole guzkowe, nadczynność tarczycy itp.). [11, 42,45]

Jednostronna eksploracja szyi

Jednostronna eksploracja szyi umożliwia mniej inwazyjne leczenie PNP. Podczas zabiegu usuwa się zmienioną przytarczycę a także można ocenić drugi gruczoł. Technika ta ma niskie ryzyko wystąpienia nawrotu lub przetrwałej nadczynności przytarczyc, a także umożliwia użycie znieczulenia miejscowego. Może przynosić lepszy efekt kosmetyczny niż obustronna eksploracja szyi, a zabieg trwa krócej. Wymaga jednak dokładnej lokalizacji powiększonych przytarczyc. Metoda ta nie ma zastosowania podczas leczenia choroby dotyczącej więcej niż jednej przytarczycy. Szybka ocena iPTH (intact parathyroid hormone) może być pomocna, jednak nadal jest obarczona 50% ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie dodatniego u pacjentów z podwójnym gruczolakiem przytarczyc. Z kolei w 13% można otrzymać wynik fałszywie ujemny, skutkujący niepotrzebnym rozszerzeniem operacji. [11, 42,45]

Wybiórcze wycięcie przytarczyc i operacje minimalnie inwazyjne

Wraz z rozwojem technik diagnostycznych i zabiegowych, w tym z pojawieniem się śródoperacyjnej oceny iPTH, możliwe jest selektywne usunięcie (ang. *selective, focused, targeted parathyroidectomy*) wytypowanej przedoperacyjnie, zmienionej przytarczycy za pomocą technik mało inwazyjnych, bez konieczności oceny pozostałych gruczołów. Za techniki mało inwazyjne przyjmuje się zwykle metody w których nacięcie skóry nie przekracza 2,5cm, a usunięcie zmienionego gruczolaka nie wymaga preparowania pozostałych gruczołów przytarczycznych. Ryzyko powikłań jest niskie w porównaniu do technik bardziej inwazyjnych, a czas trwania zabiegu i hospitalizacji - krótki.

Obecnie stosuje się techniki:

- otwarte paratyroidektomie minimalnie inwazyjne (ang. *open minimally invasive parathyroidectomy*, OMIP),

- parathyroidektomie endoskopowe,

- minimalnie inwazyjne paratyroidektomie z użyciem wideoskopii (ang. *minimally invasive video-assisted parathyroidectomy* – MIVAP),

- minimalnie inwazyjne paratyroidektomie z użyciem sondy scyntylacyjnej (detektor promieniowania gamma, tzw gamma nawigacja) z zastosowaniem ^{99m}Tc -MIBI (ang. *minimally invasive radio-guided parathyroidectomy*, MIRP). [11, 42,45, 46]

Otwarta paratyroidektomia minimalnie inwazyjna OMIP

Technika ta jest często wykonywana (70% technik minimalnie inwazyjnych), może być wykonana w znieczuleniu miejscowym, a cięcie jest krótkie (1,5-2cm). W zależności od położenia gruczolaka, operator wybiera dogodny dostęp chirurgiczny.

Paratyroidektomie wideoskopowe

Paratyroidektomie endoskopowe

Techniki endoskopowe są wykonywane u 10% pacjentów poddanych paratyroidektomii mało inwazyjnej.

Wyróżniamy techniki endoskopowe *z dostępu bocznego metodą Henry'ego* (najczęściej stosowany, endoskop wprowadzony jest w okolicy przyśrodkowego brzegu mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego) oraz *z dostępu środkowego metodą Gagnera* (mające znaczenie historyczne). Możliwe są również (chociaż rzadko wykonywane z uwagi na występującą jednak rozległość zabiegu), operacje z dostępu pachowego, piersiowego lub przez przedsionek jamy ustnej, w których nie powstaje blizna na szyi.

Paratyroidektomia minimalnie inwazyjna z użyciem wideoskopii (MIVAP)

Technika wykonywana u 20% pacjentów poddanych zabiegom minimalnie inwazyjnym. Cięcie długości 1,5cm prowadzone około 2cm nad mostkiem.

Techniki wideoskopowe, pomimo wielu zalet, nie powinny być wykonywane u pacjentów z nawrotową lub przetrwałą PNP, chorych z wywiadem rozległej operacji okolicy szyi, z podejrzeniem procesu nowotworowego (rak przytarczyc, zmiana wielkości powyżej 3cm), a także względnie u pacjentów z dziedziczną postacią PNP. [11, 42,45,46]

Minimalnie inwazyjne paratyroidektomie z gamma nawigacją (MIRP)

Techniki minimalnie inwazyjne ze śródoperacyjnym wykorzystaniem gamma kamery, pomagają odnaleźć zmienioną przytarczycę (a nawet, wg niektórych autorów, rozróżnić rozrost od gruczolaka przytarczyc). Przed operacją podaje się ^{99}Tc-MIBI w celu ustalenia lokalizacji powiększonej przytarczycy, także w przypadku zmian położonych ektopowo, np. w grasicy. Zaletą tej metody jest możliwość zastosowania znieczulenia miejscowego, niskie ryzyko powikłań, krótki czas zabiegu oraz hospitalizacji. [11, 44,45]

Metody śródoperacyjnej detekcji przytarczyc

Obiecującymi narzędziami pozwalającymi na śródoperacyjną identyfikację przytarczyc są systemy wykorzystujące zjawisko autofluorescencji przytarczyc w widmie bliskiej podczerwieni (ang. *near-infrared autofluorescence*, NIRAF), takie jak PTeye lub Fluobeam. Pozwalają one na potwierdzenie obecności prawidłowej tkanki przytarczyc w czasie rzeczywistym podczas operacji ze skutecznością sięgającą do 96%. Wykorzystywane są podczas operacji tarczycy jak i niekiedy przytarczyc. [47-49]

Ablacja guzów przytarczyc

Ponieważ nie wszyscy pacjenci są kandydatami do paratyroidektomii, co raz częściej wykorzystuje się metody:

- ablacyjne z użyciem etanolu pod kontrolą USG (konieczność powtarzania zabiegów ze względu na częstość nawrotów, częste objawy niepożądane),

- ablację chemiczną (obecnie mniejsze znaczenie),

- ablację przezskórną z użyciem częstotliwości radiowej (ang. *radio frequency ablation*, RFA) lub fal elektromagnetycznych (ang. *microwave ablation*) –

konieczność użycia wysokiej temperatury budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa ze względu potencjalne uszkodzenie okolicznych zdrowych tkanych

- ablację laserową (fotoablację) pod kontrolą USG – ograniczona penetracja promieniowania elektromagnetycznego powoduje, że metoda jest stosunkowo bezpieczna i skuteczna w leczeniu patologii przytarczyc. [50]

4.6.6.2. Leczenie nieoperacyjne pierwotnej nadczynności przytarczyc

Operacja nie zawsze jest wykonywana u pacjentów spełniających wytyczne dotyczące paratyroidektomii. Decyzja o dyskwalifikacji z leczenia operacyjnego może wynikać z istnienia medycznych przeciwwskazań do zabiegu (i/lub znieczulenia), przetrwałej nadczynności przytarczyc po nieudanej operacji przeprowadzonej przez doświadczonego operatora lub z decyzji chorego.

Pacjenci mogą wymagać suplementacji wapnia i/lub witaminy D3 oraz zastosowania leczenia farmakologicznego za pomocą bisfosfonianów, estrogenów, selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, denosumabu lub cynakalcet. [11, 42,45]

Suplementacja preparatów wapnia

Nie zaleca się całkowitego wykluczenia spożycia wapnia, ponieważ może to spowodować dalszy wzrost stężenia PTH pomimo braku mierzalnych zmian w stężeniu wapnia w surowicy. Spożycie wapnia powinno być zgodne z wytycznymi żywieniowymi (podobnie jak w populacji ogólnej): u osób dorosłych zaleca się przyjmowanie około 1000-1200mg wapnia dziennie pochodzącego z różnych źródeł. [11, 42,45]

Suplementacja witaminy D3

Niedobór witaminy D3 może stymulować dalszą syntezę i sekrecję PTH, a w konsekwencji prowadzić do postępu choroby. Z uwagi na brak jednoznacznych danych pochodzących z badań klinicznych, tematem dyskusji pozostaje stężenie witaminy D3 przy jakim może dochodzić do wzrostu stężenia PTH. Rzadko spotykane jest pogorszenie hiperkalcemii podczas suplementacji cholekalcyferolu w dawce dobowej 1000IU. Wydaje się, iż należy dążyć do utrzymania stężenia witaminy D3 w zakresie wartości referencyjnych (powyżej 30ng/ml, ale nie

wyższego niż 50ng/ml). Podczas suplementacji należy zachować ostrożność i monitorować gospodarkę wapniowo-fosforanową. [11, 42,45]

Bisfosfoniany

Badania kliniczne wykazały skuteczność bisfosfonianów (głównie alendronianiu) w poprawie BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i biodra oraz zmniejszenia obrotu kostnego w PNP, bez trwałego zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. Nie ma pewnych danych dotyczących zmniejszenia ryzyka złamań u osób z PNP stosujących bisfosfoniany w porównaniu z chorymi z osteoporozą pomenopauzalną. Wyniki były podobne wśród mężczyzn i osób starszych. Alendronian wydaje się być również skuteczny w leczeniu normokalcemicznej PNP. [11, 42,45]

Denosumab

Denosumab (inhibitor aktywatora receptora ligandu czynnika jądrowego κB – RANKL na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów), wg badań retrospektywnych, poprawia BMD. Analizy wykazały większą skuteczność paratyroidektomii nad denosumabem w zakresie zwiększenia BMD, jednak poprawa w obrębie mikroarchitektury kości (TBS) była większa u pacjentów leczonych farmakologicznie niż u tych poddanych operacji. Wg innej retrospektywnej pracy z udziałem pomenopauzalnych kobiet z PNP, denosumab w większym stopniu poprawiał BMD w ciągu 2 lat w porównaniu z pacjentami z osteoporozą bez PNP. Nie stwierdzono istotnej zmiany stężenia wapnia w surowicy, jednak zanotowano wzrost PTH o 28%. Ze względu na hamujący wpływ denosumabu na klasyczny szlak kataboliczny PTH w kościach (RANKL), lek hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości beleczkowatej. [11, 42,45]

Estrogeny i selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *selective estrogen receptor modulators*, SERM)

Wykazywano poprawę BMD, zahamowanie obrotu kostnego oraz redukcję kalciurii u pomenopauzalnych kobiet po zastosowaniu hormonalnej terapii menopauzy (HTM). Dwuletnia terapia łączona estrogenami i medroksyprogesteronem, w porównaniu z placebo, powodowała poprawę gęstości

mineralnej kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i biodra oraz obniżenie stężenia fosfatazy alkalicznej i kalciurii, jednak nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w zakresie stężenia wapnia i PTH. Brak jest danych bezpośrednio odnoszących się do redukcji ryzyka złamań u pacjentów z PNP stosujących HTM.

Selektywne modulatory receptora estrogenowego, w zależności od rodzaju tkanek docelowych, wykazują działanie agonistyczne lub antagonistyczne do estrogenów. Badania nad skutecznością SERM u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z bezobjawową PNP wykazały skuteczność dobowej dawki 60mg raloksyfenu w redukcji stężenia wapnia we krwi i obrotu kostnego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian dotyczących stężenia PTH i kalciurii. Lek zwiększa ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej oraz nasila objawy wypadowe u pacjentek w okresie okołomenopauzalnym. [11, 42,45]

Cynakalcet

Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym, który poprzez związanie z receptorem wapniowym w przytarczycach, zwiększa jego wrażliwość na wapń pozakomórkowy i w sposób bezpośredni obniża stężenie PTH i wapnia. Badania prospektywne wykazywały obniżenie stężenia wapnia we krwi bez ewidentnej poprawy w zakresie BMD. U pacjentów z bezobjawową PNP, po obniżeniu PTH, cynakalcet zmniejszał liczbę i średnicę kamieni nerkowych. [11, 42,45]

Terapia łączona

Odmienne działanie leków antyresorpcyjnych (bisfosfoniany, denosumab) oraz cynakalcetu doprowadziły do próby stosowania leków w skojarzeniu. Badanie retrospektywne oceniające odpowiedź cynakalcetu w monoterapii oraz leczenia łączonego z alendronianem wykazało poprawę w zakresie stężenia wapnia, fosforu i PTH we krwi oraz wydalania wapnia z moczem w obu grupach, a także zwiększenie BMD jedynie w grupie osób stosujących terapię skojarzoną. Inne badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą porównywało wpływ terapii łączonej (cynakalcetem i denosumabem) z monoterapią denosumabem oraz grupą otrzymującą placebo. Stwierdzono poprawę BMD w zakresie biodra i kręgosłupa w dwóch grupach otrzymujących denosumab (w monoterapii lub terapii skojarzonej). Trwała normalizacja stężenia wapnia wystąpiła jedynie w grupie otrzymującej cynakalcet. [11, 42,45]

Efekt leczenia farmakologicznego w PNP przedstawiono w tabeli 5.

Leczenie	BMD	Markery obrotu kostnego	Wapń w surowicy	PTH
Alendronian	wzrost	spadek	bez zmian	bez zmian lub przejściowy wzrost
Kwas zolendronowy	wzrost	spadek	brak danych	brak danych
Cynakalcet	bez zmian	wzrost	spadek	spadek
Denosumab	wzrost	spadek (przejściowy?)	spadek	wzrost
Denosumab + cynakalcet	wzrost	spadek	spadek	przejściowy wzrost
HTM (estrogeny+ medroksyprogesteron)	wzrost	spadek	bez zmian	bez zmian
Rakolsyfen	brak danych	spadek	bez zmian	bez zmian

Tabela 5. Efekt leczenia farmakologicznego w PNP.

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego i suplementacji u pacjentów leczonych zachowawczo:

- Leczenie farmakologiczne u pacjentów z PNP nie poddawanych paratyroidektomii:

  - bisfosfoniany lub denosumab są zalecane u pacjentów z niską BMD.

  - cynakalcet jest preferowany u pacjentów z PNP i hiperkalcemią (>11.0mg/dL lub >0.25mmol/L)

- Suplementacja witaminy D3 jest zalecana u pacjentów z PNP w razie stwierdzenia łagodnego lub umiarkowanego niedoboru (<30ng/mL) lub w sytuacji ciężkiego deficytu (<12ng/mL)

- Chociaż istnieją wątpliwości co do docelowego stężenia witaminy D, większość ekspertów zaleca, aby u osób z metaboliczną chorobą kości dążyć do utrzymania stężenia cholekalcyferolu > 30 ng/ml.

Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania u pacjentów leczonych zachowawczo, niezależnie od tego, czy wdrożono terapię farmakologiczną:

- Wytyczne żywieniowe zalecają dziennie spożycie wapnia na poziomie około 1000-1200mg (około 800 mg/dzień dla kobiet <50 lat i mężczyzn <70 lat; 1000 mg/dzień dla kobiet >50 lat i mężczyzn >70 lat)
- Zaleca się kontrolę stężenia wapnia i cholekalcyferolu raz w roku
- Zaleca się wykonanie oceny BMD co 1-2 lata (w razie prawidłowego wyniku dopuszczalna jest dłuższa przerwa)
- Uzasadnione jest wykonanie obrazowania kręgów za pomocą RTG lub VFA; TBS może być przydatnym badaniem uzupełniającym
- Zaleca się coroczną ocenę czynności nerek (klirens kreatyniny lub eGFR)
- W razie wskazań klinicznych uzasadnione jest obrazowanie układu nerkowego (RTG, USG, CT) lub ocena dobowego wydalania wapnia z moczem. [11, 42,45]

4.7 Piśmiennictwo

1. Ellis H. (2020). The story of parathyroid surgery. *Journal of perioperative practice*, *30*(7-8), 240–241. https://doi.org/10.1177/1750458919840997

2. Sethi, N., & England, R. J. A. (2017). Parathyroid surgery: from inception to the modern day. *British journal of hospital medicine (London, England: 2005)*, *78*(6), 333–337. https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.6.333

3. Felger, E. A., & Zeiger, M. A. (2010). The death of an Indian Rhinoceros. *World journal of surgery*, *34*(8), 1805–1810. https://doi.org/10.1007/s00268-010-0603-4

4. Toneto, M. G., Prill, S., Debon, L. M., Furlan, F. Z., & Steffen, N. (2016). The history of the parathyroid surgery. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, *43*(3), 214–222. https://doi.org/10.1590/0100-69912016003003

5. Johansson H. (2015). The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Upsala journal of medical sciences*, *120*(2), 72–77. https://doi.org/10.3109/03009734.2015.1027426

6. Dorairajan, N., & Pradeep, P. V. (2014). Vignette hyperparathyroidism: glimpse into its history. *International surgery*, *99*(5), 528–533. https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-13-00225.1

7. Aygün, N., & Uludağ, M. (2019). Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom?. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, *53*(3), 201–214. https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.56873

8. Bellantone, R., Raffaelli, M., DE Crea, C., Traini, E., & Lombardi, C. P. (2011). Minimally-invasive parathyroid surgery. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, *31*(4), 207–215.

9. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-125. doi:10.1038/nrendo.2017.104

10. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2315-2329. doi:10.1002/jbmr.4665

11. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293-2314. doi:10.1002/jbmr.4677

12. Oberger Marques JV, Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(3):101514. doi:10.1016/j.berh.2020.101514

13. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):593-607. doi:10.1016/j.beem.2018.09.004

14. Podstawy chirurgii – podręcznik dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii ogólnej pod redakcją J. Szmidta i J. Kużdżała, rozdział 46. „Chirurgia przytarczyc" - autor W. Chudziński, wydanie III, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022

15. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ. 2015 Jun 2;350:h2723. doi: 10.1136/bmj.h2723. PMID: 26037642.

16. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-158. doi:10.1016/S0140-6736(09)60507-9

17. Silvio E. Inzucchi (2004) Understanding hypercalcemia, Postgraduate Medicine, 115:4, 69-76, DOI: 10.3810/pgm.2004.04.1486

18. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(1):78-113. doi:10.1210/er.2003-0024

19. Turner JJO. Hypercalcaemia - presentation and management . *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):270-273. doi:10.7861/clinmedicine.17-3-270

20. Mallick R, Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg*. 2018;52(1):137-153. doi:10.1016/j.yasu.2018.03.006

21. Franciszek Kokot, Edward Franek, Robert Drabczyk - Interna Szczeklika 2019/2020

22. Kasperk C. Hyperkalzämische Krise und hypokalzämische Tetanie [Hypercalcemic crisis and hypocalcemic tetany]. *Internist (Berl)*. 2017;58(10):1029-1036. doi:10.1007/s00108-017-0311-3

23. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med*. 2015;128(3):239-245. doi:10.1016/j.amjmed.2014.09.03

24. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Hiperparatiroidismo primario. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(6):226-232. doi:10.1016/j.medcli.2017.07.020

25. Allerheiligen DA, Schoeber J, Houston RE, Mohl VK, Wildman KM. Hyperparathyroidism [published correction appears in Am Fam Physician 1998 Jul;58(1):52]. *Am Fam Physician*. 1998;57(8):1795-1808.

26. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician*. 2004;69(2):333-339.

27. Ghemigian A, Trandafir AI, Petrova E, Carsote M, Valea A, Filipescu A, Oproiu AM, Sandru F. Primary hyperparathyroidism-related giant parathyroid adenoma (Review). Exp Ther Med. 2022 Jan;23(1):88.

28. Bhan A, Athimulam S, Kumari P, Pal R, Bhadada SK, Cook BC, Qiu S, Rao SD. Large parathyroid adenomas: Potential mechanisms to reconcile adenoma size and disease phenotype. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Feb 2;14:1009516.

29. Jayant M, Kaushik R, Kochar S, Attri AK. Giant parathyroid adenoma. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2011;9(33):77-79.

30. Grover M, Sharma M, Bhandari S, Sharma B, Bhargva S, Samdhani S. Giant Parathyroid Adenoma: Are They Different?. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(Suppl 2):1929-1932.

31. Papavramidis, T.; Chorti, A.; Pliakos, I.; Panidis, S.; Michalopoulos, A. Parathyroid cysts: A review of 359 patients reported in the international literature. Medicine 2018, 97, e11399.

32. Weng, J.; Zhou, W.; Feng, Y. Giant Cystic Parathyroid Adenoma: Two Case Reports and a Literature Review. J. Int. Med. Res. 2022, 50, 3000605221106419.

33. Al-Smair, A.; Aloqaily, M.; AlDurgham, A.; AlShatnawi, M.; Saadeh, A. Functional Cystic Parathyroid Adenoma with Bilateral Mandibular Brown Tumor: A Case Report. Radiol. Case Rep. 2022, 17, 4565–4569.

34. Silva, R.; Cavadas, D.; Vicente, C.; Coutinho, J. Parathyroid Cyst: Differential Diagnosis. BMJ Case Rep. 2020, 13, e232017.

35. Charoenngam N, Likasitwatanakul P, Kansuttiviwat C, et al. THU613 Multiple Endocrine Neoplasia Type 5 Associated With Germline Max Mutations—New Insights Into This Proposed Entity. J Endocr Soc. 2023;7(Suppl 1):bvad114.143. Published 2023 Oct 5. doi:10.1210/jendso/bvad114.143

36. Vannucci L, Brandi ML. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Neonatal Severe Hyperparathyroidism. Front Horm Res. 2019;51:52-62. doi:10.1159/000491038

37. English KA, Lines KE, Thakker RV. Genetics of hereditary forms of primary hyperparathyroidism. Hormones (Athens). 2024;23(1):3-14. doi:10.1007/s42000-023-00508-9

38. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg. 2015;400(8):867-886. doi:10.1007/s00423-015-1342-7

39. Iwen, K. A., Kußmann, J., Fendrich, V., Lindner, K., & Zahn, A. (2022). Accuracy of Parathyroid Adenoma Localization by Preoperative Ultrasound and Sestamibi in 1089 Patients with Primary Hyperparathyroidism. World journal of surgery, 46(9), 2197–2205.

40. Hendricks A, Lenschow C, Kroiss M, et al. Evaluation of diagnostic efficacy for localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism undergoing repeat surgery. Langenbecks Arch Surg. 2021;406(5):1615-1624.

41. Itani M, Middleton WD. Parathyroid Imaging. Radiol Clin North Am. 2020;58(6):1071-1083.

42. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2017;88:117-128.

43. Memeh KO, Palacios JE, Khan R, Guerrero MA. PRE-OPERATIVE LOCALIZATION OF PARATHYROID ADENOMA: PERFORMANCE OF 4D MRI PARATHYROID PROTOCOL. Endocr Pract. 2019;25(4):361-365.

44. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. Endokrynol Pol. 2020;71(3):260-270.

45. Bandeira F, de Moura Nóbrega J, de Oliveira LB, Bilezikian J. Medical management of primary hyperparathyroidism. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(5):689-693.

46. Barczyński M, Papier A, Kenig J, Nawrot I. A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2014;9(4):537-547. doi:10.5114/wiitm.2014.45087

47. Gorobeiko M, Dinets A. Intraoperative detection of parathyroid glands by autofluorescence identification using image-based system: report of 15 cases. J Med Case Rep. 2021;15(1):414. Published 2021 Aug 9. doi:10.1186/s13256-021-03009-8

48. Law RH, Larrabee KA, Van Harn M, Singer MC. Parathyroid Gland Autofluorescence Characteristics in Patients With Primary Hyperparathyroidism. Laryngoscope. 2022;132(3):715-721. doi:10.1002/lary.29880

49. Thomas G, McWade MA, Nguyen JQ, et al. Innovative surgical guidance for label-free real-time parathyroid identification. Surgery. 2019;165(1):114-123. doi:10.1016/j.surg.2018.04.079

50. Appelbaum L, Goldberg SN, Ierace T, Mauri G, Solbiati L. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas. Int J Hyperthermia. 2020;37(1):366-372. doi:10.1080/02656736.2020.1750712

5. Założenia i cel pracy

Przeprowadzono badanie retrospektywne, obejmujące grupę 117 osób z pierwotną nadczynnością przytarczyc, przyjętych do Klinki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (wcześniej Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Chorób Naczyń) w latach 2018-2022. Wszyscy chorzy byli zakwalifikowani do paratyroidektomii z powodu objawowej, pierwotnej nadczynności przytarczyc. Cel badania stanowiła analiza wpływu morfologii zmiany ogniskowej przytarczycy na gospodarkę wapniowo-fosforanową.

W pierwszym badaniu wyodrębniono grupę 17 chorych z PNP i stwierdzoną zmianą torbielowatą przytarczyc (grupa badana), a następnie porównano ją z grupą chorych z PNP i zmianą nietorbielowatą przytarczyc (grupa kontrolna).

Drugie badanie skupiało się na grupie 100 pacjentów z PNP i zmianami nietorbielowatymi, spośród których wyselekcjonowano 27 chorych z guzami większymi niż 2ml (grupa badana). Pozostali pacjenci ze zmianami poniżej 2ml (73 osoby) stanowili grupę kontrolną.

W przedstawionych analizach uwzględniano następujące parametry:

- wiek,

- objętość przytarczyc,

- przed- i pooperacyjne stężenie PTH,

- przedoperacyjne stężenie wapnia całkowitego i zjonizowanego, fosforu, kalciurii, witaminy D3 (kalcidiolu), kreatyniny w surowicy i moczu, GFR oraz TRP.

Dodatkowo w drugim badaniu porównano objętość zmiany przytarczyc wyliczoną za pomocą ultrasonografii z objętością zmierzoną w trakcie paratyroidektomii.

Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu Statistica 13 z wykorzystaniem testów: t-test, U Mann–Whitne, Shapiro–Wilk, Levene'a oraz korekcji Cochran–Cox i analizy regresji.

Ostatnią (trzecią) pracę stanowi opis przypadku 51-letniej kobiety z 27-letnią historią nadczynności przytarczyc i hiperkalcemii, u której ostatecznie rozpoznano raka

przytarczyc. Ze względu na nawrotowy charakter choroby, pacjentka była poddana 13 zabiegom operacyjnym i 33 cyklom radioterapii. Początkowo stwierdzana zmiana przytarczyc miała charakter gruczolaka, następnie rozpoznano paratyromatozę aż do postawienia ostatecznej diagnozy – raka przytarczyc.

Ponieważ pierwotna nadczynność przytarczyc jest jedną z najczęstszych endokrynopatii, kluczowym wydaje się być wyszczególnienie czynników ryzyka, które mogą doprowadzić do zaostrzenia choroby.

6. Kopie opublikowanych prac:

Kaszczewska, M., Chudziński, W., Kaszczewski, P., Popow, M., Grzybowski, J., Skowrońska-Szcześniak, A., Kozubek, H., & Gałązka, Z. (2023). Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia. Journal of clinical medicine, 12(15), 4939. https://doi.org/10.3390/jcm12154939

Kaszczewska M, Chudziński W, Kaszczewska J et al. Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?. Pol Przegl Chir. (2024);96(3):1-11. https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4440.

Kaszczewska, M., Popow, M., Chudziński, W., Kaszczewska, J., Bogdańska, M., Podgórska, J., Czarniecka, A., & Gałązka, Z. (2021). A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma. The American journal of case reports, 22, e930301. https://doi.org/10.12659/AJCR.930301

7. Podsumowanie

Cykl przedstawionych publikacji skupia się na ocenie wpływu cech morfometrycznych guzów przytarczyc na ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii u pacjentów z PNP.

Poniżej przedstawiono podsumowanie badań dotyczących gruczolaków torbielowatych oraz dużych (>2ml) a także analizę zamieszczonego opisu przypadków.

Torbielowate gruczolaki przytarczyc

W pierwszej pracy pod tytułem „Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia" analizowano wpływ obecności torbieli przytarczyc na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można przypuszczać, iż zmiany torbielowate przytarczyc występują bardzo rzadko i stanowią przyczynę ok 1-2 % PNP. Od XIX wieku opisano jedynie około 400 torbieli przytarczyc. Nasze własne obserwacje stoją niejako w sprzeczności z tymi doniesieniami, ponieważ w grupie 117 chorych z PNP zaobserwowano zmiany torbielowate przytarczyc aż u 17 chorych. Występują one częściej u kobiet, zwykle są rozpoznawane w piątej i szóstej dekadzie życia. Znaczącą większość zmian torbielowatych stanowią guzy niewydzielające (85-90%), natomiast zmiany wydzielające (produkujące PTH) stanowią jedynie 10-15% wszystkich zmian torbielowatych. Badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest ocena histopatologiczna usuniętego gruczolaka. Badaną grupę chorych ze zmianami torbielowatymi stanowiły w większości kobiety (15 vs 2), średnia wieku wynosiła 58 lat.

Różnice istotnie statystyczne pomiędzy grupami chorych ze zmianami nie torbielowatymi (grupa badana) i torbielowatymi (grupa kontrolna) dotyczyły następujących parametrów:

- **objętość** zmiany przytarczyc była statystycznie wyższa w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 2.5ml vs. 1.0ml, p = 0.0055);

- **przedoperacyjne stężenie PTH** było statystycznie wyższe w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 261 pg/mL vs. 146.5 pg/mL, p = 0.0011.); Dodatkowo obecność zmian torbielowatych przytarczyc wiązała się z wyższym stężeniem PTH w surowicy w stosunku do zmian nietorbielowatych o porównywalnej objętości;

- **przedoperacyjne stężenie wapnia całkowitego** w surowicy było statystycznie wyższe w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 3.25 mmol/L vs. 2.815 mmol/L, p = 0.0077);

- **przedoperacyjne stężenie wapnia zjonizowanego** w surowicy było statystycznie wyższe w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 1.54 mmol/L vs. 1.41 mmol/L, p = 0.019);

- przedoperacyjna kalciuria była statystycznie wyższa w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 11.65 mmol/24 h vs. 8 mmol/24 h, p = 0.042);

- **przedoperacyjne stężenie fosforanów** w surowicy było statystycznie wyższe w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 0.832 mmol/L vs. 0.725 mmol/L, p = 0.022);

- **przedoperacyjne stężenie kalcydiolu** było statystycznie wyższe w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 28.34 ng/mL vs. 21.17 ng/mL, p = 0.0199).

Nie uzyskano statycznych różnic pomiędzy grupą kontrolną (pacjenci ze zmianami nietorbielowatymi) i badaną (pacjenci ze zmianami torbielowatymi) w zakresie:

- wieku (średni wiek wynosił odpowiednio 58 lat dla pacjentów ze zmianami nie torbielowatymi i 62 lata dla pacjentów ze zmianami torbielowatymi; p=0,48);

- **pooperacyjnego stężenia PTH** (odpowiednio 30.2 pg/mL vs. 17.35 pg/mL; p = 0.108);

- **przedoperacyjnego stężenia kreatyniny we krwi** (odpowiednio 0.75 mg/dL vs. 0.74 mg/dL, p = 0.66);

- **przedoperacyjnego stężenia kreatyniny w moczu** (odpowiednio 43.5 mmol/L vs.45 mmol/L, p = 0.37);

- przedoperacyjnego GFR (odpowiednio 88.4 mL/min/1.73 m2 vs. 82.24 mL/min/1.73 m2, p = 0.227);

- przedoperacyjnego TRP (odpowiednio 78.48% vs. 74.09%, p = 0.15).

Na podstawie przeprowadzonych badań zauważono, że zmiany torbielowate przytarczyc miały statystycznie większą objętość niż zmiany nietorbielowate. Wszystkie guzy były zmianami wydzielającymi PTH – mogło to wynikać ze specyfiki oddziału chirurgicznego do którego przyjmowani byli pacjenci z pierwotną nadczynnością przytarczyc. Obecność zmian torbielowatych wiązała się ze statystycznie wyższym przedoperacyjnym stężeniem PTH i wapnia we krwi, większym wydalaniem wapnia z moczem, a także niższym stężeniem fosforu i większym niedoborem witaminy D3 w stosunku do zmian nie torbielowatych o podobnej wielkości, co może przemawiać za wyższym ryzykiem ciężkiej hiperkalcemii w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi. W związku z powyższym, zmiany torbielowate powinny być rozważane jako jeden z czynników ryzyka rozwinięcia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego. Pacjenci z rozpoznanymi zmianami torbielowatymi przytarczyc wymagają częstszej kontroli i dokładniejszej opieki medycznej. Ze względu na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii, pacjenci ze zmianami torbielowatymi mogą wymagać wcześniejszej kwalifikacji do leczenia operacyjnego, nawet w przypadku bezobjawowej lub skąpo objawowej nadczynności przytarczyc.

Duże gruczolaki przytarczyc

Drugi artykuł zatytułowany „Does large parathyroid adenomas increase risk of severe hypercalcemia?" porównuje duże i małe zmiany nietorbielowate. Przeciętnie masa gruczolaków przytarczyc waha się od 0,4g do 1,2g. Gruczolaki duże lub olbrzymie stanowią nie więcej niż 1,5% wszystkich gruczolaków przytarczyc a ich masa (w zależności od opracowania) jest większa niż 2,0 – 3,5g i mieści się powyżej 90-95 percentyla. Średnica dużych guzów często przekracza 3cm. Choroba zwykle jest rozpoznawana w piątej i szóstej dekadzie życia.

Różnice istotnie statystyczne pomiędzy grupami chorych z dużymi >2ml (grupa badana) i małymi <2ml (grupa kontrolna) guzami przytarczyc dotyczyły następujących parametrów:

- **objętość** zmiany przytarczyc była statystycznie wyższa w grupie chorych ze zmianami dużymi w porównaniu z grupą kontrolną (2.8ml vs 0.65ml, p = 0.000001); Dodatkowo zaobserwowano istotną korelację między stężeniem PTH a objętością guza przytarczyc (p = 0.000001, r2 = 0.2061);

- **przedoperacyjne stężenie PTH** było statystycznie wyższe w grupie chorych z dużymi zmianami przytarczyc w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 234 pg/mL vs. 133 pg/mL, p = 0.000055);

- **przedoperacyjne stężenie wapnia całkowitego** w surowicy było statystycznie wyższe w grupie chorych z dużymi zmianami przytarczyc w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 2.96 mmol/L vs. 2.79 mmol/L, p = 0.000467);

- przedoperacyjne **stężenie wapnia zjonizowanego** w surowicy było statystycznie wyższe w grupie chorych z dużymi zmianami przytarczyc w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 1.50 mmol/L vs. 1.40 mmol/L, p = 0.0024);

przedoperacyjne stężenie fosforanów w surowicy było statystycznie niższe w grupie chorych z dużymi zmianami przytarczyc w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 0.71 mmol/L vs. 0.86 mmol/L, p = 0.000071);

- **pooperacyjne stężenie fosforanów** w surowicy było statystycznie niższe w grupie chorych z dużymi zmianami przytarczyc w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 0.952 mmol/L vs. 1.13 mmol/L, p = 0.001522);

- **przedoperacyjne stężenie kalcydiolu** było statystycznie niższe w grupie chorych z dużymi zmianami przytarczyc w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 22.33 ng/mL vs. 30.46 ng/mL, p = 0.0199).

Nie uzyskano statycznych różnic pomiędzy grupą kontrolną (pacjenci z małymi guzami przytarczyc) i badaną (pacjenci z dużymi guzami przytarczyc) w zakresie:

- wieku (średni wiek wynosił odpowiednio 55 lat dla pacjentów ze zmianami małymi i 56 lat dla pacjentów ze zmianami dużymi; p= 0.9011);

- **pooperacyjnego stężenia PTH** (odpowiednio 28.8 pg/mL vs. 32.15 pg/mL; p = 0.799);

- przedoperacyjnego **stężenia kreatyniny we krwi** (odpowiednio 0.75 mg/dL vs. 0.76 mg/dL, p = 0.257);

- **przedoperacyjnego stężenia kreatyniny w próbce moczu** (odpowiednio 44 mmol/L vs.37 mmol/L, p = 0.543);

- przedoperacyjnego GFR (odpowiednio 89.41 mL/min/1.73 m2 vs. 85.67 mL/min/1.73 m2, p = 0.392);

- przedoperacyjnego TRP(odpowiednio 78.53% vs. 74.79%, p = 0.224).

- **pooperacyjnego stężenia wapnia całkowitego** (odpowiednio 2.2 mmol/L vs. 2.27 mmol/L; p = 0.808);

- przedoperacyjnej kalciurii (odpowiednio 8.14 mmol/24 h vs. 7.8 mmol/24 h, p = 0.962);

Na podstawie przeprowadzonych badań zauważono, że obecność większych guzów była związana z wyższym stężeniem PTH i stężeniem wapnia oraz niższym stężeniem fosforu i witaminy D3. Duże guzy przytarczyc wykazywały też (w przeciwieństwie do małych zmian) pewne podobieństwa do raka przytarczyc – obecność zmian większych, zwykle powyżej 3cm oraz ciężką hiperkalcemię wynikającą ze znacznego, kilkukrotnego przekroczenia norm PTH. W związku z tym obecność dużych guzów przytarczyc może być rozważana jako niezależny czynnik ryzyka ciężkiej hiperkalcemii, a pacjenci powinni zostać objęci regularną kontrolą i opieką medyczną. Ze względu na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii u pacjentów z dużymi guzami przytarczyc, wcześniejsze leczenie operacyjne powinno być rozważane. Niedobór witaminy D3 u pacjentów z dużymi guzami przytarczyc może sugerować jego rolę w powstawaniu gruczolaków przytarczyc, a suplementacja niedoboru witaminy D3 jest zalecana w ogólnej populacji. Porównując objętości guzów przytarczyc otrzymane na podstawie badania USG z objętością zmierzoną podczas operacji stwierdzono, że badanie USG relatywnie niedoszacowywało objętości przytarczyc o około 0,3-0,4 ml, jednak ze względu na mniejszą objętość, było to bardziej zauważalne w przypadku zmian ogniskowych poniżej 2ml.

Raki przytarczyc

W opisie przypadku przedstawiono historię wieloletniej nadczynności przytarczyc z nawracającą hiperkalcemią, w której ostateczną przyczyną okazał się rak przytarczyc o niskim stopniu złośliwości. Jednym z rzadszych nowotworów złośliwych jest rak przytarczyc, który stanowi przyczynę jedynie około 0,005% wszystkich nowotworów Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Rak ten jest odpowiedzialny za mniej niż 1% przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc. Typowo schorzenie pojawia się w

czwartej i piątej dekadzie życia oraz występuje z podobną częstością u obu płci. Większość przypadków jest sporadyczna, jednak można spotkać również formy rodzinne związane z zespołami genetycznymi (PHPT-JT, FIHP, MEN 1, MEN 2). Najczęściej spotykaną mutacją zachodzącą w raku przytarczyc jest mutacja genu supresorowego *CDC73* (*HRPT2*) kodującego parafibrominę, związana z brakiem lub zmniejszeniem ekspresji parafibrominy, a skutkująca zaburzeniem kontroli proliferacji komórek, apoptozy i trwałości DNA. Powolny i stopniowy przebieg choroby a także w większości czynnościowy charakter związany z nadprodukcją PTH i wystąpieniem hiperkalcemii sprawiają, że różnicowanie z PNP może nastręczać trudności, zwłaszcza wobec braku przerzutów (regionalnych lub odległych) czy inwazji (naczyniowej lub tkanki sąsiadującej). Kliniczne cechy sugerujące obecność raka przytarczyc to wyraźnie podwyższone stężenie PTH (3-10 razy powyżej górnej granicy normy), stężenie wapnia powyżej 3,5 mmol/L (>14mg/dL), płeć męska, stosunkowo młody wiek, ciężkie objawy ze strony układu moczowego (nerki) i kostnego, objawy neurolgiczne a także porażenie nerwu krtaniowego czy obecność wyraźnie wyczuwalnego guza w okolicy szyi. Rozpoznanie ostateczne jest zwykle stawiane na podstawie pooperacyjnej oceny histopatologicznej. W przytoczonym opisie przypadku stwierdzana zmiana przytarczyc wykazywała początkowo cechy gruczolaka (guz miał objętość nieco poniżej 2ml, bez pogrubiałej torebki, początkowo PTH jedynie nieznacznie przekraczało górną granicę normy). Pierwszy nawrót choroby nastąpił dopiero po 12 latach obserwacji (objętość zmiany również mierzyła poniżej 2ml, stężenie PTH nadal jedynie nieznacznie przekraczało zakres normy, jednak badanie histopatologiczne wykazywało już obecność niespecyficznie podwyższonego indeksu proliferacyjnego Ki-67 na poziomie 6%). W czasie 27-letniej obserwacji występowały liczne nawroty przełomu hiperkalcemicznego, które w ostatniej fazie choroby pojawiały się częściej i w krótszych odstępach czasu, w śródpiersiu stwierdzano liczne ogniska paratyromatozy (rozrostu ognisk resztkowej tkanki przytarczycy po paratyroidektomii, skutkującej nawracającą nadczynnością przytarczyc) mierzące od 0,12ml do 10ml, stężenie PTH 7 do 23-krotnie przekraczało górną granicę normy. W trakcie diagnostyki wykluczono obecność zespołu MEN 1 oraz mutacji genu *RET* (w tym zespołu MEN 2A). Do kontroli trwałej, objawowej hiperkalcemii wykorzystywano forsowaną diurezę, cynakalcet, kwas zoledronowy a nawet kalcytoninę i denosumab. Stabilizację choroby pomogły utrzymać liczne zabiegi operacyjne i kursy paliatywnej radioterapii. Aktualnie dowody na związek pomiędzy gruczolakiem przytarczyc i rakiem

przytarczyc są wątpliwe (nie znaleziono dowodów na transformację nowotworową gruczolaków), chociaż retrospektywne badania z Europy Północnej (Finlandia, Szwecja) wykazały pewną korelację pomiędzy tymi jednostkami. Obserwacja ta jest zgodna ze stwierdzoną w przytoczonym opisie przypadków progresją choroby, gdzie rozpoznanie raka przytarczyc postawiono 23 lata po początkowej diagnozie PNP w przebiegu gruczolaka przytarczyc i 2 lata po udokumentowaniu paratyromatozy. Brak ekspresji parafibrominy w komórkach nowotworowych w połączeniu z badaniami genetycznymi sugerującymi monoklonalną proliferację raka przytarczyc, rozprzestrzenianie się guza oraz konsekwencje metaboliczne związane z efektem masy pozwoliły na postawienie rozpoznania ostatecznego.

W przypadku stwierdzenia przetrwałej lub nawrotowej hiperkalcemii zależnej od PTH wraz z ponownym pojawieniem się zmiany w tej samej lokalizacji, należy rozważyć rozpoznanie raka przytarczyc, niezależnie od wcześniejszych wyników badań histopatologicznych. Rozpoznanie lub podejrzenie raka przytarczyc wymaga częstszej i dokładnej kontroli medycznej. Choroba wiąże się z licznymi powikłaniami, głównie związanymi z hiperkalcemią, jednak skoordynowana opieka wielospecjalistyczna umożliwia uzyskanie zadowalającego przeżycia długoterminowego przy akceptowalnej jakości życia.

8. Wnioski

Na podstawie badań sformułowano następujące wnioski:

1. Torbielowate gruczolaki przytarczyc w porównaniu ze zmianami litymi, cechują się istotnie wyższymi stężeniami PTH i wapnia w surowicy, przez co mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego.

2. Duże gruczolaki przytarczyc >2cm^3, w porównaniu ze zmianami o mniejszej objętości, są związane z istotnie podwyższonym stężeniem PTH i wapnia w surowicy, przez co mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego.

3. Stwierdzenie u chorego z pierwotną nadczynnością przytarczyc, w badaniach wizualizacyjnych, torbielowatej lub dużej (>2cm^3) zmiany w przytarczycy powinno stanowić przesłankę za rozważeniem przyspieszonego leczenia operacyjnego.

4. Szacując objętość przytarczyc na podstawie badania ultrasonograficznego, należy pamiętać, że zaniża ono objętość zmiany.

5. Pomimo wcześniejszego rozpoznania histopatologicznego gruczolaka u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową hiperkalcemią zależną od PTH, należy wziąć pod uwagę także rozpoznanie raka przytarczyc.

9. Opinia Komisji Bioetycznej lub Etycznej

Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 08.05 2023

AKBE/ 170 / 2023

Dr n. med. Piotr Koszczewski
Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej,
Endokrynologicznej
i Transplantacyjnej WUM
ul. Banacha 1A
02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 08 maja 2023 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. " Analiza wpływu parametrów morfometrycznych przytarczyc u chorych z pierwotną nadczynnością tych gruczołów na gospodarkę wapniowo-fosforową" Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

10. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Witold Chudziński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zaprojektowaniu badania, zebraniu danych, analizie i interpretacji danych, przygotowaniu tekstu manuskryptu oraz analizie piśmiennictwa.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %,**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Kaszczewski Piotr
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: analizie statystycznej i interpretacji danych, przygotowaniu oraz poprawie tekstu manuskryptu oraz analizie piśmiennictwa.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Piotr Kaszczewski
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Michał Popow
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zaprojektowaniu badania, zebraniu danych, interpretacji danych, poprawie tekstu manuskryptu oraz analizie piśmiennictwa.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr n. med. Michał Popow
INTERNISTA
ENDOKRYNOLOG

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Jakub Grzybowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zebraniu, analizie i interpretacji danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Jakub Grzybowski
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Anna Skowrońska-Szcześniak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zebraniu, analizie i interpretacji danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Skowrońska-Szcześniak
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Michał Popow
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zaprojektowaniu badania, zebraniu danych, analizie i interpretacji danych oraz analizie piśmiennictwa.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr n. med. Michał Popow
INTERNISTA
ENDOKRYNOLOG
3716496

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Witold Chudziński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zaprojektowaniu badania, zebraniu danych, analizie i interpretacji danych, przygotowaniu tekstu manuskryptu oraz analizie piśmiennictwa.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %,**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

W. Chudziński

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Joanna Kaszczewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zebraniu danych, przygotowaniu tekstu manuskryptu oraz analizie piśmiennictwa.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Magdalena Bogdańska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zebraniu i interpretacji danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

M. Bogdańska
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Joanna Podgórska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zebraniu i analizie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %,**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Joanna Podgórska
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Agnieszka Czarniecka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w: zebraniu i analizie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %**,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
(podpis oświadczającego)

Prof. dr hab. n. med.
Agnieszka Czarniecka
specjalista chirurgii
ogólnej i onkologicznej
endokrynolog
735047

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 06.06.2024
(miejscowość, data)

Zbigniew Gałązka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór nad każdym etapem powstawania artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstawanie publikacji określam jako **60 %,**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników