

**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 Gałgźce***

*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 Eliażowi, 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
<b>Oryginalne pełno tekstowe prace naukowe</b>			
1.	<b>Kaszczewska, M.</b> , 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. <i>Journal of clinical medicine</i> , 12(15), 4939. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm12154939">https://doi.org/10.3390/jcm12154939</a>	3,900	140
2.	<b>Kaszczewska M</b> , Chudziński W, Kaszczewska J et al. Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?. <i>Pol Przegl Chir.</i> (2024);96(3):1-11. <a href="https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4440">https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4440</a> .	0,600	100
<b>Opisy przypadków</b>			
1.	<b>Kaszczewska, M.</b> , 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. <i>The American journal of case reports</i> , 22, e930301. <a href="https://doi.org/10.12659/AJCR.930301">https://doi.org/10.12659/AJCR.930301</a>	-	70
<b>Liczba punktów:</b>		<b>4,500</b>	<b>310</b>

## 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)D<sub>2</sub>D<sub>3</sub> - 1,25-dichydroksycholekalcyferol, inaczej kalcytriol

25(OH)D<sub>3</sub> – 25-hydroksycholekalcyferol, inaczej kalcydiol

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

<sup>99m</sup>Tc-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 aryłowego (ang. *aryl hydrocarbon receptor interacting protein*)

AP2S1 – gen kodujący białko AP2S1 (podjednostka sigma kompleksu 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*)

CTNNT1 – 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 - dwuwieżkowa 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*)

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

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

OMIP - otwarta paratyroidektomia 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 odchyień 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 cm<sup>3</sup> (grupa badana) z 73 pacjentami z PNP i zmianą przytarczyc poniżej 2,0 cm<sup>3</sup> (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

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

**Wyniki:** Pacjenci z torbielowatymi gruczolakami przycieczyc wykazywali statystycznie najwyższe stężenie parathormonu (PTH) i wapnia w surowicy, największą kalciurię i najniższe stężenie fosforanów w surowicy. U pacjentów z gruczolakami przycieczyc powyżej 2,0cm<sup>3</sup> 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 2,0cm<sup>3</sup>.

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 przycieczyc o około 0,3-0,4ml (10% w przypadku większych zmian i 43% w przypadku mniejszych);

**Wnioski:** Torbielowate gruczolaki przycieczyc i gruczolaki przycieczyc powyżej 2,0 cm<sup>3</sup> mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego. Badanie USG nie doszacowywało objętości przycieczyc. Pomimo wcześniejszego rozpoznania histopatologicznego gruczolaka u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową hiperkalcemią zależną od PTH, należy wziąć pod uwagę także rozpoznanie raka przycieczyc.

### 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  $\geq 2,0\text{cm}^3$  (study group) were compared with 73 patients with PHPT and lesion  $< 2,0\text{cm}^3$  (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  $\geq 2,0\text{cm}^3$  had significantly higher PTH and calcium serum concentration and lower serum phosphate and calcidiol concentration compared with patients with lesions  $< 2,0\text{cm}^3$ .

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  $\geq 2,0\text{cm}^3$  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 nieznaną 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 patogenezы. 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 przytarczycy 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 opracował 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 bydłęcych, 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 scyntylicyjna (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 jednocześnie 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 jednośrodkowe – 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 stwierdzone 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 grasicca) a górne – z czwartej kieszonki skrzelowej (podobnie do tarczycy).

Do 80% **przyciecz górnyc** jest położonych na tylnoprzyśrodkowej powierzchni płatów bocznych tarczycy. Około 1% przyciecz górnyc leży ektopowo w przestrzeni za krtanią lub przelykiem.

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

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

Krew z przycieczyc jest odprowadzana za pośrednictwem **żył tarczowych** a limfa – do **węzłów chłonnych przycieczyc** 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 mmol/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 osoczymi (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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tj. kalcytriol) i wynosi około 1,1 mmol/L do 1,3 mmol/L [16,17]. Parathormon (produkowany przez przycieczyc), 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 przewodzenia 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**, jeśli 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%. Czynniki 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 pobudzenie apoptozy osteoklastów, a w konsekwencji zmniejszenie lub zahamowanie 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 (tiazidy, 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,

- wtórna – 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. Przytarczycy 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 mięszu 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  $1\alpha$ -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).

- trzeciorzędowa – pojawiająca 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.

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

Zwykle podłoże postaci sporadycznej PNP jest nieznane. Uznany czynnik 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 <i>GEN</i> (kodowane białko)	Dziedziczenie
<b>MEN 1</b>	Pierwotna nadczynność przytarczyc (95%) Gruczolaki przedniego płata przysadki mózgowej (30%) Guzy neuroendokrynne trzustki (40%) Inne: gruczolaki nadnerczy, rakowiaki, tłuszczaki, naczyńniakowłókniaki i kolagenoma, raki piersi	Atyonkogen (gen supresorowy) <b><i>MEN1</i> (menina)</b>	Autosomalne dominujące
<b>MEN 2A</b>	Rak rdzeniasty tarczycy (90%) Guz chromochłonny (50%) Pierwotna nadczynność przytarczyc (20%)	Protoonkogen <b><i>RET</i></b> (protoonkogen c-Ret)	Autosomalne dominujące

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

<b>NSHPT</b>	Zagrażająca życiu hiperkalcemia i hipermagnezemia, rozrost przytarczyc	Mutacje inaktywujące <b>CASR</b> (kodujący receptor wapniowy - <b>CaSR</b> )	Autosomalne recesywne
<b>HPT-JT</b>	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	<b>CDC73</b> , dawniej <b>HRPT2</b> (parafibromina)	Autosomalne dominujące
<b>ADMH</b>	Pierwotna nadczynność przytarczyc Brak względnej hipokalcemii Możliwość kamicy nerkowej i hipermagnezemii	Atypowa zarodkowa mutacja inaktywująca wewnątrzkomórkową domenę <b>CASR</b> (kodujący receptor wapniowy - <b>CaSR</b> )	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 hipokalcemicyczna

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. Przytarczycy 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 1 $\alpha$ -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 mieszczą 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 syntezę 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawowe</li> <li>• Kamica nerkowa (50%)</li> <li>• Zajęcie kości (25%)</li> </ul>
Lata 70' XX wieku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• automatyzacja oznaczeń stężenia wapnia powodująca wzrost rozpoznawania nadczynności przytarczyc</li> </ul>
XXI wiek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost częstości choroby</li> <li>• bezobjawowa nadczynność przytarczyc</li> <li>• nieklasyczna manifestacja</li> </ul>

### 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 patognomicznym 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, niezdolność 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 sercowo-naczyniowych. Nie określono jeszcze dokładnie przyczyny częstszego występowania nadciśnienia tętniczego w PNP – hipotezy mówią o:

- zmianach we właściwościach rozszerzających naczyń śródbłonna naczyniowego wskutek zwiększonego stężenia PTH
- roli hiperkalcemii w większym wydzielaniu katecholamin jak i pobudzaniu śródbłonna 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 badań 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 1 $\alpha$ -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 kręgow. 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 kręgow mogą być częste wśród pacjentów z bezobjawową postacią PNP, w związku z czym wskazane jest wykonywanie badań przesiewowych, a do leczenia zaleca się paratyroidektomię (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 rozpoznaniem zaburzenia 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 kamice nerkową (ta ostatnia 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 zapań 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 częstotliwości 5MHz co znacząco obniża rozdzielczość obrazów. Badanie to jest bezpieczne i łatwo dostępne.

Najczęściej powiększone przytarczycy 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  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  (metoksyizobutyloizonitrylu znakowanego izotopem technetu). W tej metodzie stosowane są techniki obrazowania planarnego:

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

- *subtrakcyjna* – w której komputerowo odejmowane są dwa obrazy: jeden stanowiący wynik odczytu (tzw. akwizycji) promieniowania po podaniu  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  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  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  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 predykcijną dla lokalizacji gruczolaka przytarczyc wykazuje PET z zastosowaniem <sup>18</sup>F-fluorocholiny lub <sup>11</sup>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 lampy-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). Czulość badania wynosi od 71% do 83%. Jest ona zdecydowanie większa w przypadku pojedynczych i podwójnych gruczolaków niż w chorobie wieloguczołowej 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% czulość; 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 cytologiczna 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 rozważyć 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 przeciwwskazań, zaleca się wykonanie paratyroidektomii.

Wg najnowszych zaleceń uaktualnionych w 2022r przez The 5<sup>th</sup> 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]

	<b>4<sup>th</sup> International Workshop - 2013</b>	<b>5<sup>th</sup> International Workshop - 2022</b>
<b>Wapń w surowicy (&gt;górnej granicy normy)</b>	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
<b>Układ kostny</b>	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

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

Wg zaleceń The 5<sup>th</sup> International Workshop, ze względu na ograniczone dane, nie

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

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 pożądanym.

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  $\leq -2.5$  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 chłonnyymi 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 naczynności 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),
- paratyroidektomie endoskopowe,
- minimalnie inwazyjne paratyroidektomie z użyciem wideoskopii (ang. *minimally invasive video-assisted parathyroidectomy* – MIVAP),
- minimalnie inwazyjne paratyroidektomie z użyciem sondy scyntylicyjnej (detektor promieniowania gamma, tzw. gamma nawigacja) z zastosowaniem <sup>99m</sup>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 (choć 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 <sup>99</sup>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 na potencjalne uszkodzenie okolicznych zdrowych tkanek

- 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 alendronianu) 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  $\kappa$ B – 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 bełczkowatej. [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
<b>Alendronian</b>	wzrost	spadek	bez zmian	bez zmian lub przejściowy wzrost
<b>Kwas zolendronowy</b>	wzrost	spadek	brak danych	brak danych
<b>Cynakalcet</b>	bez zmian	wzrost	spadek	spadek
<b>Denosumab</b>	wzrost	spadek (przejściowy?)	spadek	wzrost
<b>Denosumab + cynakalcet</b>	wzrost	spadek	spadek	przejściowy wzrost
<b>HTM (estrogeny+ medroksyprogesteron)</b>	wzrost	spadek	bez zmian	bez zmian
<b>Rakolsyfen</b>	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)

- Choć 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 codzienne 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 kręgow 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. *Uppsala 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. Kuźdźała, 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, Kansuttivivat 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 Kliniki 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

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

Ponieważ pierwotna nadczynność przycieczyc 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>



Article

# Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia

Monika Kaszczewska <sup>1</sup>, Witold Chudziński <sup>1,\*</sup>, Piotr Kaszczewski <sup>1,\*</sup> , Michał Popow <sup>2</sup>, Jakub Grzybowski <sup>3</sup>, Anna Skowrońska-Szcześniak <sup>2</sup>, Herbert Kozubek <sup>1</sup> and Zbigniew Gałązka <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of General, Vascular, Endocrine and Transplantation Surgery, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland; monika.choroszy@wp.pl (M.K.); herbert.kozubek@gmail.com (H.K.); zbigniew.galazka@wum.edu.pl (Z.G.)

<sup>2</sup> Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland; ep08@interia.pl (M.P.); anna.skowronskaaa@gmail.com (A.S.-S.)

<sup>3</sup> Department of Pathology, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland; kuba.grzybowski@wp.pl

\* Correspondence: witold.chudzinski@wum.edu.pl (W.C.); piokasz1@gmail.com (P.K.); Tel.: +48-22-599-25-54 (W.C. & P.K.)

**Abstract:** (1) Background: Parathyroid cystic adenomas (PCA) are rare entities representing only 0.5–1% of parathyroid adenomas, accounting for 1–2% of cases of primary hyperparathyroidism (PHPT). The purpose of this study was to compare classical and functional/secretory cystic parathyroid lesions and identify risk factors for severe hypercalcemia; (2) Methods: A total of 17 patients with PHPT and parathyroid cysts (study group) were compared with the group of 100 patients with hyperparathyroidism caused by adenoma or hyperplasia (control group). In both groups the majority were women (88% vs. 12%, with gender ratio 7, 3:1). The patients were examined preoperatively and postoperatively: PTH, creatine, calcium and phosphate serum and urine concentrations and calcidiol serum levels were assessed; (3) Results: Patients with parathyroid cyst had statistically higher PTH and calcium serum concentration, higher calciuria and lower serum phosphate concentration. There were no statistically significant differences in the concentration of creatine in serum and urine and tubular reabsorption of phosphorus (TRP); (4) Conclusions: Due to higher PTH and calcium levels, cystic parathyroid adenomas could be one of the rare risk factors for severe hypercalcemia and hypercalcemic crisis which can be life threatening.

**Keywords:** parathyroid cyst; cystic parathyroid adenoma; primary hyperparathyroidism; severe hypercalcemia; hypercalcemic crisis



**Citation:** Kaszczewska, M.; Chudziński, W.; Kaszczewski, P.; Popow, M.; Grzybowski, J.; Skowrońska-Szcześniak, A.; Kozubek, H.; Gałązka, Z. Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4939. <https://doi.org/10.3390/jcm12154939>

Academic Editor: Salvatore Sciacchitano

Received: 18 June 2023

Revised: 2 July 2023

Accepted: 24 July 2023

Published: 27 July 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrinological pathology, caused by the overproduction of parathyroid hormone (PTH). It is defined as chronic increase in calcium serum concentration (greater than 2.6 mmol/L, 10.5 mg/dL or ionized calcium greater than 1.25 mmol/L, 5.0 mg/dL). The most common cause of the PHPT (up to 85%) is a parathyroid adenoma (PA). Other reasons include multiple gland involvement (diffuse hyperplasia or multiple adenomas) and parathyroid carcinoma (PC)—accounting for 15% and less than 1%, respectively [1–5].

PHPT affects between 0.1 and 0.3% of the general population, more frequently women, with a gender ratio of 3:1. The disease prevalence increases with age. PHPT is most common in the fifth or sixth decade of life [2,4].

Sporadic PHPT is encountered in around 95% of cases without a known etiological factor. Nonetheless, occasionally in seemingly sporadic cases, some genetic alterations, such as mutations in genes (*cyclin D1*, *RET*) or in tumor suppressor genes (*MEN1*, *CDC73*—formerly *HRPT2*), have been reported.

Familial forms occur in 5% of cases and they include multiple endocrine neoplasia type 1 and 2A (MEN 1, MEN 2A), primary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (PHPT-JT) and familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) [2].

Nowadays, due to routine serum calcium measurements, most patients do not present any symptoms or have a nonspecific manifestation of the disease such as: tiredness, dysphoria and cognitive impairment. The risk of symptomatic hypercalcemia increases with the duration of the disease. In the course of the disease, renal involvement (nephrolithiasis and renal failure), bone involvement (osteitis fibrosa cystica, osteoporosis, chondrocalcinosis), gastrointestinal disorders (nausea/vomiting, peptic ulcer disease, pancreatitis) and general symptoms (polyuria, polydipsia, abdominal pain, muscle weakness, confusion, coma and cardiac arrest) may occur [1,2,5].

Parathyroid cysts occur rarely, representing 0.5–1% of parathyroid lesions [6,7]. The first information concerning this condition dates back to 1880, and since then, less than 400 cases have been reported [7–9].

Only 1–2% of PHPT cases may be caused by cystic degeneration of parathyroid adenoma [10]. Based on the presence or absence of increased PTH serum concentration, parathyroid cysts are categorized as functional or secreting (hemorrhage or cystic degeneration of a parathyroid adenoma), and non-functional or non-secreting (true) parathyroid cysts (from embryologic remnants, a coalescence of microcysts or the result of abnormal retention of PTH). The incidence of both types of parathyroid cysts varied significantly with functional cysts accounting for 10–90% [3,11–13]. Functional parathyroid cysts cause symptoms of PHPT (fatigue, depression, osteoporosis, nephrolithiasis) while first manifestation of non-functional cysts may be local mass effect (dysphagia, dyspnea, hoarseness). Cysts are often found accidentally [11,14].

The aim of our study was to compare patients with hyperparathyroidism caused by cystic and solid parathyroid lesions, identifying risk factors for severe hypercalcemia.

## 2. Materials and Methods

The study has been conducted under the approval of the Medical University of Warsaw Bioethical Committee (AKBE/170/2023).

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.

From this group, 17 patients (study group) with primary hyperparathyroidism and cystic lesions were selected.

Each surgery was performed by the same, experienced surgical team. Histopathological examination was carried out postoperatively. The detailed data concerning study and control groups are presented in the Table 1.

**Table 1.** The detailed data concerning study and control groups.

	All	Non-Cystic	Cystic
Number of patients	117	100	17
Male	14	12	2
Female	103	88	15
Average age (y.o., years old)	56 y.o.	55 y.o.	58 y.o.

Inclusion criteria to the study group:

- primary hyperparathyroidism
- parathormone related hypercalcemia
- parathyroid cyst
- patients after parathyroidectomy

Exclusion criteria from the study group:

- secondary or tertiary hyperparathyroidism
- Inclusion criteria to the control group
- primary hyperparathyroidism
- parathormone related hypercalcemia
- patients after parathyroidectomy

Exclusion criteria from the control group:

- secondary or tertiary hyperparathyroidism

In all study participants the following parameters were assessed: age, volume of the parathyroid gland, pre and postoperative PTH serum concentration, total and ionized preoperative serum calcium concentration, calcinuria, preoperative serum phosphate concentration, preoperative calcidiol concentration, serum creatine concentration, creatinine in the urine sample, GFR and tubular reabsorption of phosphorus—TRP.

Serum and urine levels of calcium, phosphorus and creatinine were measured in the hospital laboratory 1–2 days before and 1–2 days after the surgery. PTH was assessed just after the anesthesia was induced and 15 min after the procedure.

The volume of the removed glands was precisely measured using Archimedes' principle—each parathyroid gland was placed in a measuring cup filled with water, then the volume of displaced liquid was noted, which was the exact volume of the gland.

In order to obtain microscope slides, sections of 3–5  $\mu\text{m}$  thickness were cut from formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks with a microtome (HM 340E Electronic Rotary Microtome, Thermo Shandon, Waltham, MA, USA). All sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) in an automatic tissue processor (ASP 6026, Leica, Wetzlar, Germany) and then assessed by a qualified pathologist using a light microscope (Nikon Eclipse Ci, Tokyo, Japan).

Statistical analysis was performed with Statistica 13 (StatSoft Polska Sp. z.o.o., Krakow, Poland). The *t*-test, and Mann–Whitney U test were performed. A *t*-test was applied when the normal distribution of data was stated. The Shapiro–Wilk test was performed as a test of normality: a data set with a *p* value of less than 0.05 rejects the null hypothesis that the data are from a normally distributed population. Consecutively, Levene's test was used to assess the equality of variances—the *p*-value below 0.05 rejects the null hypothesis of equal variances. The normal distribution of data with equal variances was a prerequisite to use the *t*-test. When the normal distribution of data with no equality of variances was observed, the *t*-test with Cochran–Cox correction was performed. When one of the variables was not from a normal distribution the non-parametric Mann–Whitney U test was performed. A regression analysis was also performed.

### 3. Results

Histopathological examination revealed that the cause of the hyperparathyroidism was an adenoma (in 11 cases) or hyperplasia (in 6 patients). In the control group (100 patients) adenomas were diagnosed in 60 cases while hyperplasia was in 40 patients.

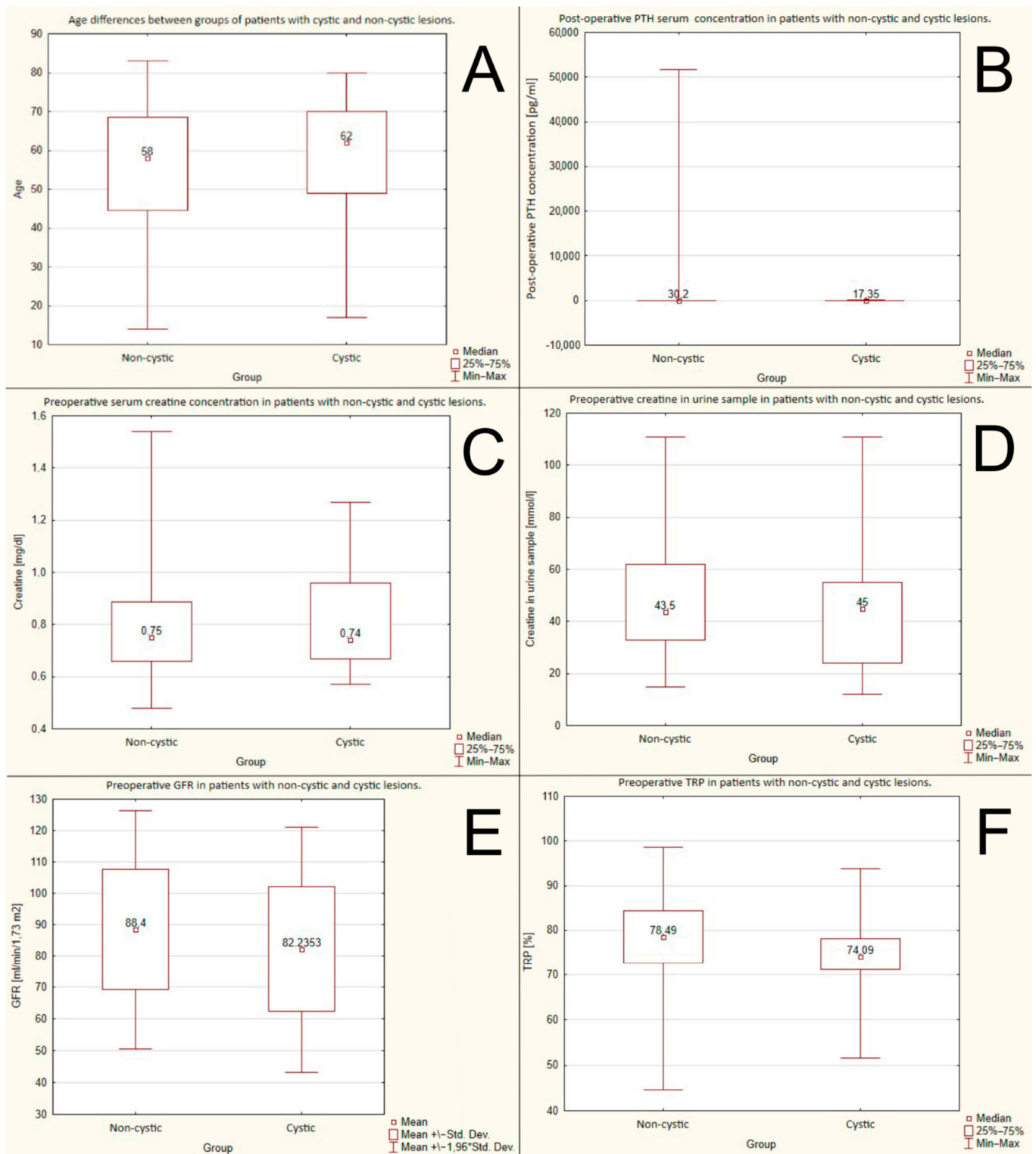
#### 3.1. No statistical Differences between the Groups with Non-Cystic and Cystic Lesions

##### 3.1.1. Age of the Patients

There were no statistically significant differences between the groups with non-cystic and cystic lesions. The mean ages were: 58 years vs. 62 years, respectively,  $p = 0.48$ . The data are shown in Figure 1A.

##### 3.1.2. Postoperative PTH Serum Concentration

There were no statistically significant differences between the groups with non-cystic and cystic lesions. The mean postoperative PTH serum concentrations were: 30.2 pg/mL or 3.2 pmol/L vs. 17.35 pg/mL or 1.83 pmol/L, respectively,  $p = 0.108$ . The data are shown in Figure 1B.



**Figure 1.** No significant differences between groups of cystic and non-cystic lesions due to: (A) age; (B) post-operative PTH serum concentration; (C) preoperative creatine serum concentration; (D) preoperative creatine in urine sample; (E) preoperative GFR (glomerular filtration rate); (F) preoperative TRP (tubular reabsorption of phosphorus).

### 3.1.3. Preoperative Serum Creatine Concentration

There were no statistically significant differences between the groups with non-cystic and cystic lesions. The mean preoperative serum creatine concentrations were: 0.75 mg/dL or 66.3  $\mu\text{mol/L}$  vs. 0.74 mg/dL or 65.4  $\mu\text{mol/L}$ , respectively,  $p = 0.66$ . The data are shown in Figure 1C.

### 3.1.4. Preoperative Creatinine in the Urine Sample

There were no statistically significant differences between the groups with non-cystic and cystic lesions. The mean creatinine levels in the urine samples were: 43.5 mmol/L vs. 45 mmol/L, respectively,  $p = 0.37$ . The data are shown in Figure 1D.

### 3.1.5. Preoperative GFR (Glomerular Filtration Rate)

There were no statistically significant differences between the groups with non-cystic and cystic lesions. The mean preoperative GFRs were 88.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. 82.24 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively,  $p = 0.227$ . The data are shown in Figure 1E.

### 3.1.6. Preoperative TRP (Tubular Reabsorption of Phosphorus)

There were no statistically significant differences between the groups with non-cystic and cystic lesions. The mean preoperative TRP rates were: 78.48% vs. 74.09%, respectively,  $p = 0.15$ . The data are shown in Figure 1F.

## 3.2. Statistical Differences between the Groups with Non-Cystic and Cystic Lesions

### 3.2.1. Volume of the Parathyroid Gland

The cystic lesions were significantly larger than non-cystic ones. The mean volumes were: 2.5 mL vs. 1 mL, respectively,  $p = 0.0055$ . The data are shown in Figure 2A.

### 3.2.2. Preoperative PTH Serum Concentration

Preoperative PTH serum concentration was significantly higher in the group with cystic lesions. The mean PTH serum concentrations were 261 pg/mL (27.67 pmol/L) vs. 146.5 pg/mL (15.53 pmol/L), respectively,  $p = 0.0011$ . The data are shown in Figure 2B.

### 3.2.3. Volume of the Parathyroid Gland in Relation to PTH Concentration

Cystic parathyroid lesions were related to a higher PTH serum concentration in relation to non-cystic lesions of comparable volume. The data are shown in Figure 3A,B.

### 3.2.4. Total Preoperative Serum Corrected Calcium Concentration (Adjusted to the Albumin Serum Level)

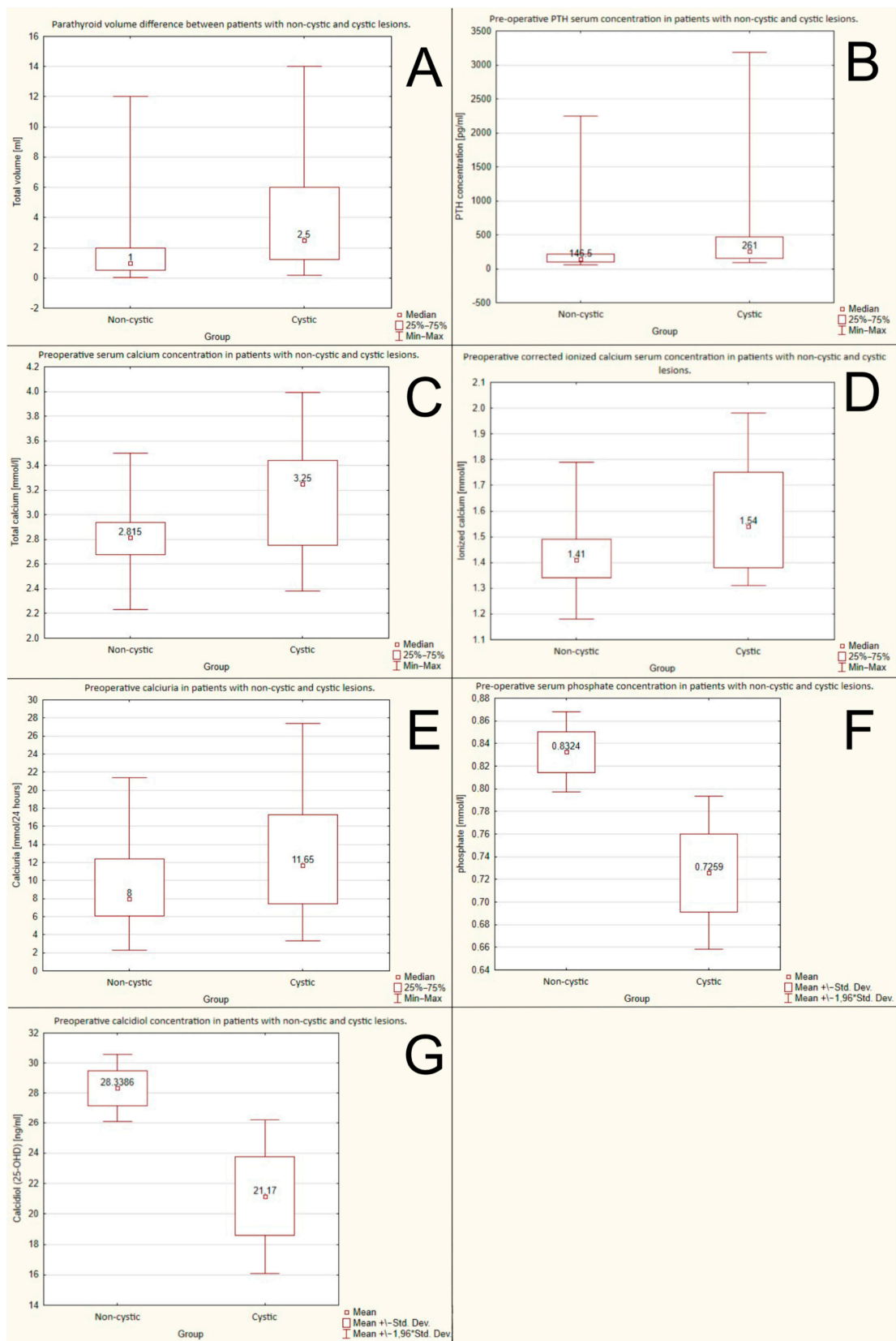
The preoperative serum calcium concentration was significantly higher in the group with cystic lesions than in the non-cystic ones: 3.25 mmol/L vs. 2.815 mmol/L, respectively,  $p = 0.0077$ . The data are shown in Figure 2C.

### 3.2.5. The Preoperative Corrected Ionized Calcium Serum Concentration

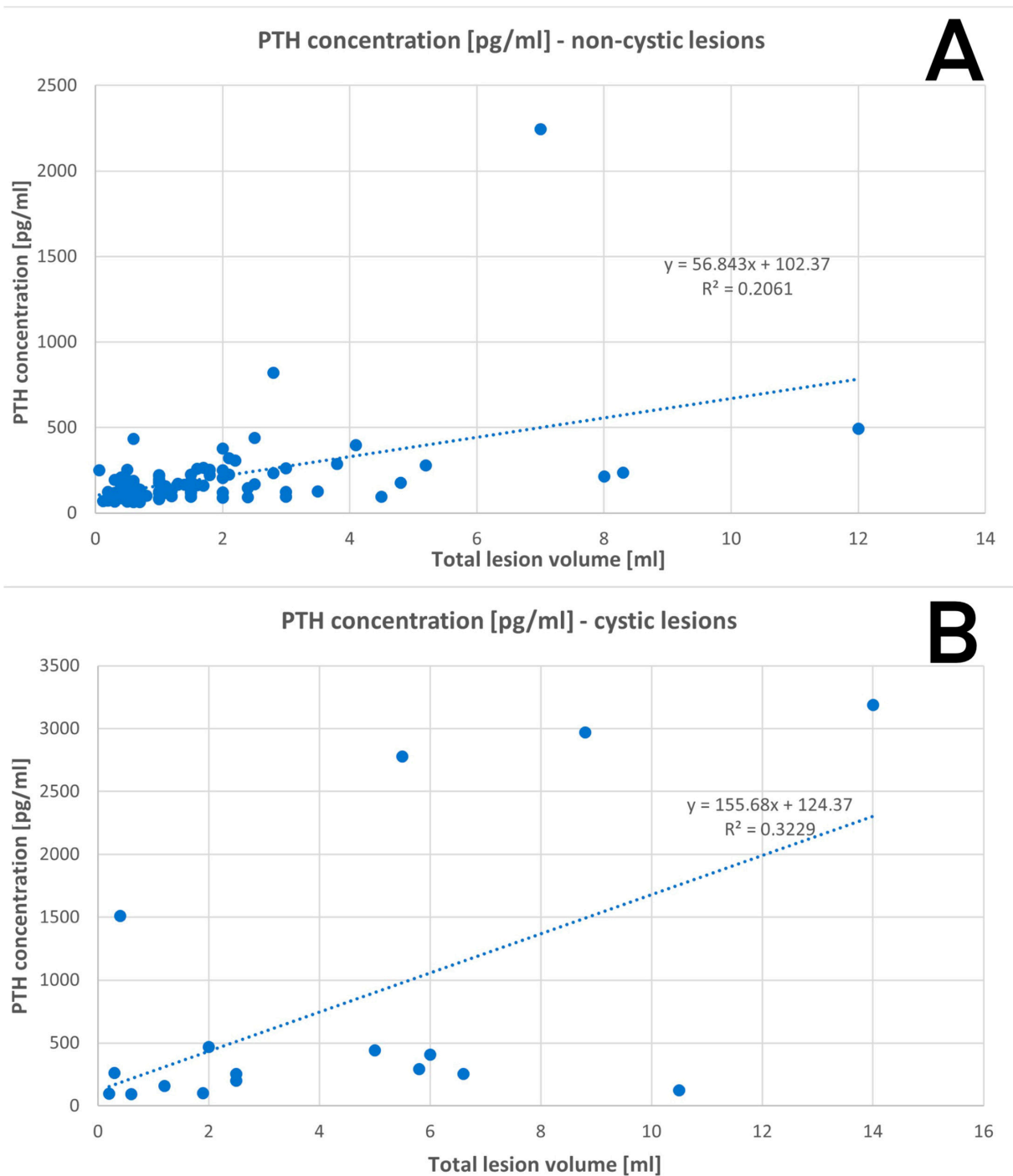
The preoperative ionized calcium serum concentration was higher in the group with cystic lesions than in the non-cystic ones: 1.54 mmol/L vs. 1.41 mmol/L, respectively,  $p = 0.019$ . The data are shown in Figure 2D.

### 3.2.6. The Preoperative Calcinuria

Higher values of calcinuria were observed in the group with the cystic lesions than in the non-cystic one: 11.65 mmol/24 h vs. 8 mmol/24 h, respectively,  $p = 0.042$ . The data are shown in Figure 2E.



**Figure 2.** Differences between groups of cystic and non-cystic lesions due to: (A) volume; (B) preoperative PTH (parathormone) serum concentration; (C) preoperative serum calcium concentration; (D) preoperative ionized calcium serum concentration; (E) preoperative calciuria; (F) preoperative serum phosphate concentration; (G) preoperative calcidiol.



**Figure 3.** Regression: (A) PTH concentration in non-cystic lesions; (B) PTH concentration in cystic lesions.

### 3.2.7. Preoperative Serum Phosphate Concentration

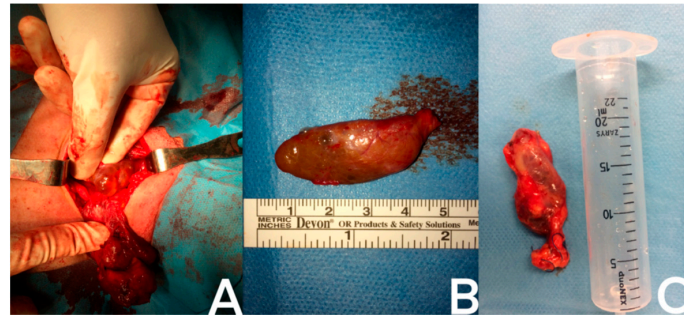
Preoperative phosphate serum concentration was higher in patients with non-cystic lesions than in those with cystic ones: 0.832 mmol/L vs. 0.725 mmol/L,  $p = 0.022$ . The data are shown in Figure 2F.

### 3.2.8. Preoperative Calcidiol Concentration

Higher calcidiol serum levels were observed in patients with non-cystic lesions than in those with cystic ones: 28.34 ng/mL (70.7 nmol/L) vs. 21.17 ng/mL (52.83 nmol/L), respectively,  $p = 0.0199$ . The data are shown in Figure 2G.

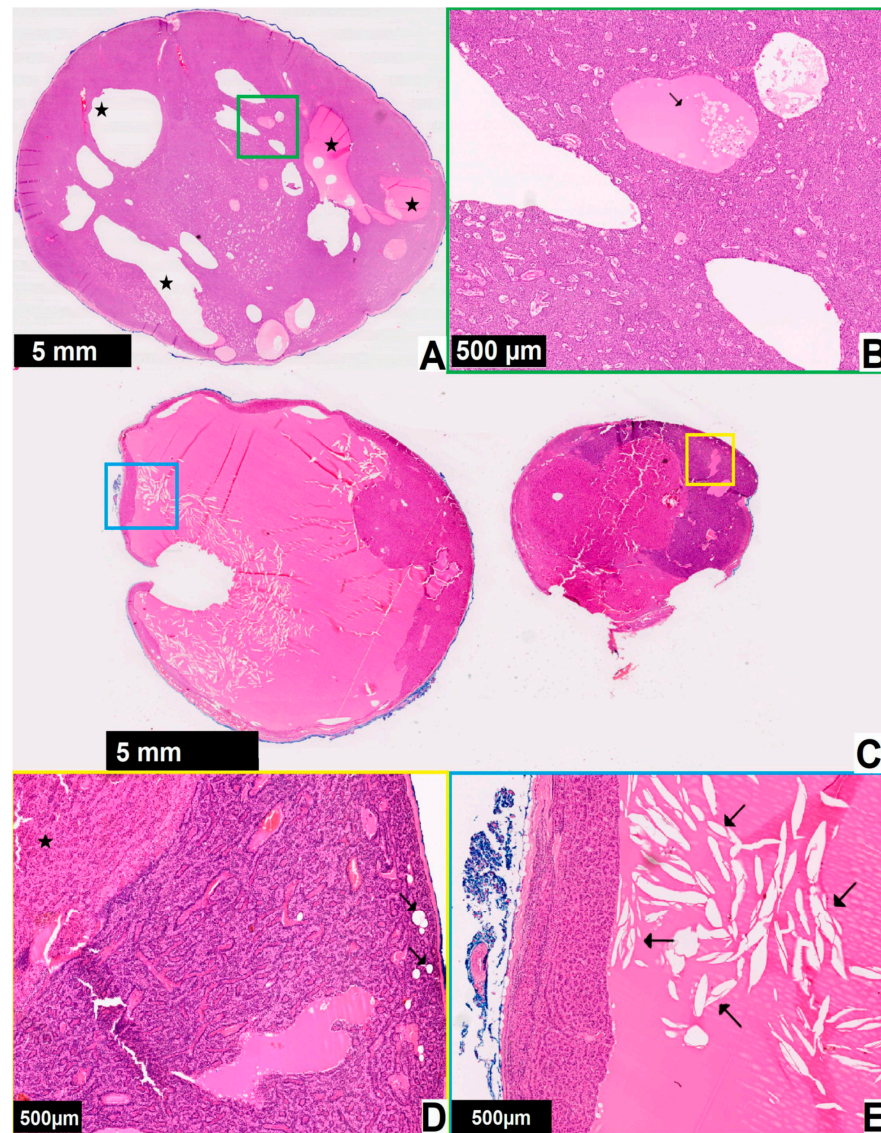


A parathyroid cystic lesion visualized during surgery is presented on the Figure 4.



**Figure 4.** Examples of different cystic parathyroid lesions: (A) intraoperative photo of the cystic parathyroid gland; (B) removed cystic parathyroid gland; (C) removed cystic parathyroid after measuring its volume. A ruler and a syringe serve as reference to show the size of the glands.

Pathomorphological images in patients with cystic parathyroid glands can be seen in Figure 5.



**Figure 5.** Pathomorphological images in two patients with cystic parathyroid glands ((A,B)—patient 1, (C–E)—patient 2). Black magnification bar in the bottom left corner represents the corresponding 5 mm

or 500 µm distance on each image. The enlarged areas are marked with the frames of corresponding colors: (A) parathyroid gland from a patient with primary hyperparathyroidism and enlargement of a single gland, no fat tissue is present and cyst formation (star) can be seen; (B) at higher magnification some cystic spaces are filled with eosinophilic material with a few chief cells within it (arrow), the case was diagnosed as parathyroid adenoma with cyst formation; (C) one of the parathyroid glands from a patient with primary hyperparathyroidism, the growth pattern is nodular; (D) higher magnification shows the lesion (star) and parathyroid parenchyma with remaining fat cells (arrows); (E) there is a large cystic space with eosinophilic material and cholesterol clefts (arrows), the case was diagnosed as parathyroid nodular hyperplasia with cystic degeneration.

#### 4. Discussion

One of the most common endocrinological pathologies is primary hyperparathyroidism (PHPT), caused by excessive secretion of PTH from one or more parathyroid glands. It is characterized by hypercalcemia—chronic increase in calcium serum concentration that is two standard deviations above the mean values (greater than 2.6 mmol/L, 10.4 mg).

Up to 90% of PHPT is caused by sporadic parathyroid adenoma (respectively, solitary—80%, multiple adenomas—5%). Multiple gland hyperplasia accounts for 10–15% of cases and parathyroid cancer—less than 1% [15–18].

Prevalence of PHPT varies between 0.4 to 82 cases per 100,000 [18]. PHPT frequency increases with age, and this condition is most common in women (with a gender ratio of 3:1) and African Americans. It is mainly diagnosed in the fifth and sixth decade of life. In the younger population, other causes (mostly genetic) are involved, such as multiple endocrine neoplasms type 1, 2 and 4 (MEN1, MEN2, MEN4), hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT). Other reasons for PHPT included familial isolated hyperparathyroidism, familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) and severe neonatal hyperparathyroidism [17,18].

Cystic parathyroid adenomas are uncommon causes of PHPT (less than 1–2%). In the literature, from 19th century, only less than 400 cases of parathyroid cysts were reported, with the first one described by Sandstrom in 1880 [9,19–21].

Due to the rare occurrence of parathyroid cysts, the data available in the literature were mainly limited to case reports and small case series of non-functional ones, mostly in the radiological journals. Recently a large meta-analysis with a systematic review was published. The authors used the PubMed and Cochrane databases to search for articles that were published between 1995 and 2020. The review gathered up to 39 studies with a total of 160 patients, diagnosed mainly with a single cystic adenoma [6].

Our study analyses a group of as many as 17 patients with hyperparathyroidism and parathyroid cysts. To the authors knowledge this is one of the largest groups of functional parathyroid cysts ever gathered and reported. It may be an additional source of data for this scarce condition.

Similarly to other endocrine diseases, parathyroid cystic adenomas are encountered more frequently in women with a female-to-male ratio of 2:1 [9,19–21]. In the literature concerning PHPT, the gender ratio oscillates to about 3:1 [2,4].

In our study group females accounted for 86.7% (15/17), while males accounted for 13.3% (2/17) of patients, with a gender ratio of 7.5:1. In the control group there were 88 women and 12 men, which gives the gender ratio of 7.3:1.

The average age of the patient with parathyroid cystic lesion was 58. Most patients were diagnosed between the fourth and seventh decade of life with one patient in their second decade. This is consistent with the literature data, which informs that the most common age for making the diagnosis of PHPT is in the fifth and sixth decade of life [2,4].

In the literature, various parathyroid cysts' etiologies can be found. One of them implies cysts have an embryologic origin from the remnants of the 3rd and the 4th brachial pouches. Moreover, another theory suggests that parathyroid cysts can be formed by enlargement or fusion of several parathyroid microcysts. A recurring thesis assumes that

initiation of the creation of the functional parathyroid adenomas could be degeneration, hemorrhage or infarction of a parathyroid gland or adenoma [19,20].

Parathyroid cysts can be divided, based on their ability to secrete hormones, into non-secreting or non-functional (85–90%) and secreting or functional (10–15%). Non-secreting cysts are 2.5 times more frequently encountered in females, while secreting cysts are 1.6 times more common in males. Both types are characterized by highly elevated PTH levels in the cyst fluid, however, increased PTH serum levels were described only in secreting lesions [10,21].

Despite the higher incidence of non-functioning cysts observed in the literature, our team did not encounter such cases. This may be due to the specificity of the endocrine surgery ward—most of the patients admitted here presented features of hyperparathyroidism.

Our study group consisted of 17 patients with functional parathyroid cysts, which were 7.5 times more frequent in females. These discrepancies may be due to the small size of the study group, however, it is still one of the biggest, and to the authors knowledge, the largest cohort of secreting parathyroid cysts ever collected in a single center study. With such a rare condition, collecting a larger group may only be possible by multicenter cooperation.

Most cases, especially those caused by non-functional cysts, are diagnosed incidentally during imaging examination (ultrasound—US, computed tomography—CT, single-photon emission computed tomography-computed tomography—SPECT-CT) [6,10,20,21]. In our patients the US and SPECT-CT were performed.

Some of the symptoms of cystic parathyroid lesions may result from the effect of mass, which may be caused by giant cysts. Then, hoarseness (due to vocal cord paresis), dysphagia, pain, neck mass or dyspnea (following tracheal deviation), thrombosis of innominate veins or recurrent laryngeal nerve paralysis have been reported [10,21]. In our patients there were no symptoms of the effect of mass or compression.

In patients with secreting cysts, symptoms related to hypercalcemia may be observed. They depend on the serum calcium concentration and on the pace of its increase. Due to the development of diagnostic methods and their increasing availability, currently up to 80% of cases of hypercalcemia are asymptomatic or oligosymptomatic, especially in mild hypercalcemia (with serum total calcium up to 3.0 mmol/L or 12 mg/dL). The classic symptoms of hypercalcemia, dominating in the past were nephrolithiasis, osteoporosis, gastrointestinal disorders, osteoarticular pain and neuropsychiatric symptoms.

Hypercalcemic syndrome may develop in moderate to severe hypercalcemia or rapidly progressing hypercalcemia. In the course of this condition the following symptoms resulting from the disfunction of different internal organs may be observed:

- kidneys (polyuria, hypercalciuria, nephrolithiasis);
- gastrointestinal tract (loss of appetite, dyspeptic symptoms, vomiting, constipation, peptic ulcer disease, pancreatitis, cholelithiasis);
- cardiovascular system (hypertension, arrhythmias, tachycardia, shortening of the QT interval);
- neuromuscular symptoms (decreased muscle strength and tendon reflexes);
- cerebral symptoms (fatigue, drowsiness, headache, depression, coma).

If the blood calcium level exceeds 3.75 mmol/L (15.0 mg/dL), symptoms of hypercalcemic crisis may develop. They include: altered consciousness, weakness, nausea and vomiting, abdominal pain, inflammation of the pancreas, cardiac arrhythmias abdominal pain, polyuria and dehydration [2,21–26].

All our patients (from both the study and the control group) presented biochemical features of hypercalcemia. The symptoms resulted from calcemic levels and the duration of the disease—some patients suffered from osteoporosis or nephrolithiasis.

The differential diagnosis of parathyroid cysts should include thyroid gland cyst, branchial cleft cyst, thyroglossal duct cyst, thyroid adenoma and parathyroid carcinoma.

Initial diagnosis is important for the therapeutic process and could help to avoid intraoperative cyst rupture as well as parathyromatosis, which might be its consequence.

Often the final diagnosis is made during surgery or postoperative histopathological examination [10,21].

To differentiate cystic from solid lesions, ultrasound is the method of choice, due to its non-invasive character. In order to determine the nature and the origin of the lesion, a fine needle ultrasound-guided biopsy is performed. An elevated PTH concentration proves the parathyroid origin, however, only the blood test differentiates whether the cyst is active or not. In case of solitary neck mass, a biopsy cannot provide a definite diagnosis. Computed tomography (CT) or nuclear magnetic resonance (NMR) should be performed. A notable fact is the occurrence of false negative results when using Tc99-m Sestamibi scintigraphy. Up to 32% of patients lack the uptake of the tracer despite elevated PTH concentration in the cystic fluid. The uptake of the tracer depends on the number of parathyroid cells in the cystic wall.

The examination that confirms the diagnosis is the histopathological evaluation of the removed lesion—pathognomonic feature is the presence of parathyroid tissue in the cyst wall [10,19–21].

In this study the US and SPECT examinations were performed. In some cases, false-negative results were obtained.

The treatment depends on the character of the lesion. In small, non-functioning cysts ultrasound-guided aspiration or sclerosing therapy using tetracycline or ethanol can be performed. Possible complications of sclerotherapy, such as neurotoxicity or paralysis of the recurrent laryngeal nerve should be considered. For large or functioning cysts, suspicion of malignancy, recurrence of the cyst, or cyst complicated by dysphagia, dyspnea or paralysis of the recurrent laryngeal, surgery should be the first line of treatment. The first sign of the successfulness and completeness of the surgery is the drop in PTH serum concentration. Due to risk of hypocalcemia, postoperative blood calcium concentration should be monitored [10,19–21].

All patients from the study and the control group underwent surgical treatment due to symptoms and complications of hypercalcemia. The successfulness of the surgery was confirmed by a decrease in serum PTH concentration. PTH and calcium levels were monitored in each case in the postoperative period.

Due to the rarity of the issue and the limited number of patients, the study has limitations. The study is a retrospective one. In some patients not all the data were accessible, and only the data which were available in all patients could be analyzed. A prospective study would allow for collecting and analyzing a broader range of clinical information.

The volume of the removed glands was precisely measured using Archimedes' principle, however, the cyst wall was not preserved intact in all cases, so some of the results may be underestimated to a certain extent. The regression analysis showed that the cystic parathyroid lesion relates to a higher PTH serum level than non-cystic lesions of comparable size.

In both our groups there were patients with primary hyperparathyroidism and a suspicion of adenoma. After histological examination it was revealed that there were 71 cases of adenoma (11 patients in the study group and 60 patients in the control group) and 46 cases of hyperplasia (6 patients in the study group and 40 patients in the control group). Pathological assessment is difficult due to the lack of clear diagnostic criteria for adenoma and hyperplasia, especially in the absence of clear clinical information. A fragment of normal parathyroid tissue is required for the diagnosis of adenoma [27]. Because in some patients it was not possible to preserve an intact cyst, there is a possibility that some cases were mistakenly assessed as hyperplasia. What favors the diagnosis of adenoma is the fact that normalization of PTH was observed in all patients after removal of the only cystic parathyroid gland. The functioning nature of the cyst was also confirmed by the normalization of PTH after removal of the cystic parathyroid gland.

All patients had blood calcium corrected for albumin level (total and ionized) assessed, and there were no cases of renal failure that may interfere with the assessment of PTH, calcemic or urinary electrolyte excretion.

There were no available data regarding vitamin D supplementation and its duration. The analysis revealed that a greater deficiency was found in the group with cystic parathyroid glands, so it can be hypothesized whether vitamin D deficiency may play a role in the formation of parathyroid cysts.

Our study presents one of the largest single center groups with functional cystic parathyroid lesions. The results suggest that parathyroid cystic lesions are associated with an increased risk of severe hypercalcemia. To explore the issue further, a multicenter cooperation is required.

## 5. Conclusions

Cystic parathyroid lesions are associated with higher levels of serum PTH and calcium than non-cystic lesions of similar volume. Therefore, they can be considered as independent risk factors for severe hypercalcemia.

Patients with parathyroid cysts should receive more frequent and thorough medical care.

Due to the increased risk of severe hypercalcemia in patients with parathyroid cystic lesions, earlier surgical treatment may be considered.

Because of the rarity of the phenomenon, further multicenter studies are required.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.K., W.C., P.K., M.P. and Z.G.; Methodology, M.P. and Z.G.; Formal analysis, M.K., W.C., P.K., M.P. and Z.G.; Investigation, M.K., W.C., P.K., M.P. and A.S.-S.; Data curation, M.K., W.C., P.K., J.G., A.S.-S. and H.K.; Writing—original draft, M.K., W.C., P.K., M.P., J.G., A.S.-S. and Z.G.; Writing—review & editing, M.K., W.C., P.K., M.P., J.G. and Z.G.; Visualization, W.C., P.K. and J.G.; Supervision, M.K., P.K., M.P. and Z.G.; Project administration, M.K., W.C. and Z.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study has been conducted under the approval of the Medical University of Warsaw Bioethical Committee (AKBE/170/2023).

**Informed Consent Statement:** Informed consent for the surgery as well as for the use of anonymized medical data for scientific purpose was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data sharing not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Guilmette, J.; Sadow, P.M. Parathyroid Pathology. *Surg. Pathol. Clin.* **2019**, *12*, 1007–1019. [[CrossRef](#)]
- Muñoz-Torres, M.; García-Martín, A. Primary Hyperparathyroidism. *Hiperparatiroidismo Primario. Med. Clínica* **2018**, *150*, 226–232. [[CrossRef](#)]
- Monsour, E.P.; Rifai, F.; Chacko, J.; Hamza, A.; Abusaada, K. A Rare Case of Severe Hypercalcemia Secondary to Atypical Parathyroid Cystic Adenoma with Negative Sestamibi Scan. *Cureus* **2020**, *12*, e6830. [[CrossRef](#)]
- Rodgers, S.E.; Lew, J.I.; Solórzano, C.C. Primary Hyperparathyroidism. *Curr. Opin. Oncol.* **2008**, *20*, 52–58. [[CrossRef](#)]
- Machado, N.N.; Wilhelm, S.M. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg. Clin. N. Am.* **2019**, *99*, 649–666. [[CrossRef](#)]
- Daoud, A.; Ronen, O. Parathyroid Cystic Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr. Pract.* **2022**, *29*, 2–10. [[CrossRef](#)]
- Cappelli, C.; Rotondi, M.; Pirola, I.; De Martino, E.; Leporati, P.; Magri, F.; Rosei, E.A.; Chiovato, L.; Castellano, M. Prevalence of Parathyroid Cysts by Neck Ultrasound Scan in Unselected Patients. *J. Endocrinol. Investig.* **2009**, *32*, 357–359. [[CrossRef](#)]
- Ippolito, G.; Palazzo, F.F.; Sebag, F.; Sierra, M.; De Micco, C.; Henry, J.-F. A Single-Institution 25-Year Review of True Parathyroid Cysts. *Langenbeck's Arch. Surg.* **2006**, *391*, 13–18. [[CrossRef](#)]
- 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ahsayen, F.Z.; Haddadi, Z.; Aggari, H.E.; Benramdane, H.; Aichouni, N.; Nasri, S.; Elharroudi, T.; Skiker, I.; Kamaoui, I. Dysphagia Revealing a Giant Cystic Parathyroid Adenoma. *Radiol. Case Rep.* **2022**, *17*, 3556–3558. [[CrossRef](#)]

11. Johnson, N.A.; Yip, L.; Tublin, M.E. Cystic Parathyroid Adenoma: Sonographic Features and Correlation With<sup>99m</sup>Tc-Sestamibi SPECT Findings. *Am. J. Roentgenol.* **2010**, *195*, 1385–1390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Clark, O.H. Parathyroid Cysts. *Am. J. Surg.* **1978**, *135*, 395–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. McCoy, K.L.; Yim, J.H.; Zuckerbraun, B.S.; Ogilvie, J.B.; Peel, R.L.; Carty, S.E. Cystic Parathyroid Lesions: Functional and Nonfunctional Parathyroid Cysts: Functional and Nonfunctional Parathyroid Cysts. *Arch. Surg.* **2009**, *144*, 52–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Calandra, D.B.; Shah, K.H.; Prinz, R.A.; Sullivan, H.; Hofmann, C.; Oslapas, R.; Ernst, K.; Lawrence, A.M.; Paloyan, E. Parathyroid Cysts: A Report of Eleven Cases Including Two Associated with Hyperparathyroid Crisis. *Surgery* **1983**, *94*, 887–892. [[PubMed](#)]
15. Minisola, S.; Pepe, J.; Piemonte, S.; Cipriani, C. The Diagnosis and Management of Hypercalcaemia. *BMJ* **2015**, *350*, h2723. [[CrossRef](#)]
16. Silva, B.C.; Cusano, N.E.; Bilezikian, J.P. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2018**, *32*, 593–607. [[CrossRef](#)]
17. Oberger Marques, J.V.; Moreira, C.A. Primary Hyperparathyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2020**, *34*, 101514. [[CrossRef](#)]
18. Walker, M.D.; Silverberg, S.J. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2018**, *14*, 115–125. [[CrossRef](#)]
19. Weng, J.; Zhou, W.; Feng, Y. Giant Cystic Parathyroid Adenoma: Two Case Reports and a Literature Review. *J. Int. Med. Res.* **2022**, *50*, 3000605221106419. [[CrossRef](#)]
20. 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. [[CrossRef](#)]
21. Silva, R.; Cavadas, D.; Vicente, C.; Coutinho, J. Parathyroid Cyst: Differential Diagnosis. *BMJ Case Rep.* **2020**, *13*, e232017. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Minisola, S.; Arnold, A.; Belaya, Z.; Brandi, M.L.; Clarke, B.L.; Hannan, F.M.; Hofbauer, L.C.; Insogna, K.L.; Lacroix, A.; Liberman, U.; et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* **2022**, *37*, 2315–2329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Fraser, W.D. Hyperparathyroidism. *Lancet* **2009**, *374*, 145–158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Mallick, R.; Chen, H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv. Surg.* **2018**, *52*, 137–153. [[CrossRef](#)]
25. Turner, J.J.O. Hypercalcaemia—Presentation and Management. *Clin. Med.* **2017**, *17*, 270–273. [[CrossRef](#)]
26. Ahmad, S.; Kuraganti, G.; Steenkamp, D. Hypercalcemic Crisis: A Clinical Review. *Am. J. Med.* **2015**, *128*, 239–245. [[CrossRef](#)]
27. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and Neuroendocrine Tumours*, 5th ed.; WHO Classification of Tumours Series; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2022; Volume 10. Available online: <https://tumourclassification.iarc.who.int/login?redirecturl=%2Fchapters%2F53> (accessed on 15 May 2023).

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

# Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?

**Authors' Contribution:** Monika Kaszczewska<sup>1ABCDEF</sup>, Witold Chudziński<sup>1ABCDEF</sup>, Joanna Kaszczewska<sup>1BCE</sup>, Michał Popow<sup>2ADEF</sup>, Jakub Grzybowski<sup>3BDE</sup>, Magdalena Bogdańska<sup>3BD</sup>, Anna Skowrońska-Szcześniak<sup>2BDE</sup>, Herbert Kozubek<sup>1B</sup>, Michał Elwertowski<sup>1ADE</sup>, Oskar Gąsiorowski<sup>1B</sup>, Zbigniew Gałązka<sup>1ADEC</sup>

A – Study Design  
B – Data Collection  
C – Statistical Analysis  
D – Data Interpretation  
E – Manuscript Preparation  
F – Literature Search  
G – Funds Collection

<sup>1</sup>Department of General, Vascular, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw, Poland  
<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Poland  
<sup>3</sup>Department of Pathology, Medical University of Warsaw, Poland

Article history: Received: 12.12.2023 Accepted: 29.12.2023 Published: 20.03.2024

## ABSTRACT:

**Introduction:** Primary hyperparathyroidism (PHPT) is mainly caused by parathyroid adenoma (PA). Rare variants of PA, weighing >2.0–3.5 g are called “large” or “giant” adenomas and account for about 1.5% of all PA.

**Aim:** The aim of this study was to compare normal-sized and large parathyroid lesions identifying risk factors for severe hypercalcemia.

**Materials and methods:** 27 patients with PHPT and parathyroid lesion  $\geq 2.0$  cm<sup>3</sup> (study group) were compared with 73 patients with PHPT and lesion < 2.0 cm<sup>3</sup> (control group). In both groups, the majority were women (81.5% – study group, 90.5% – control group, gender ratios 4.4:9.1, respectively). The patients were examined preoperatively and postoperatively: PTH, creatine, calcium, and phosphate serum and urine concentrations, and calcidiol serum levels were assessed. Preoperative ultrasonography (US) was performed.

**Results:** Patients with larger parathyroid lesions had significantly higher PTH and calcium serum concentrations and lower serum phosphate and calcidiol concentrations. There were no statistically significant differences in the concentration of creatine in serum and urine, calciuria, or tubular reabsorption of phosphorus (TRP). US relatively underestimated the parathyroid volume by about 0.3–0.4 mL (10% in larger lesions and 43% in smaller ones).

**Conclusions:** Due to higher PTH and calcium levels, larger parathyroid adenomas may constitute a higher risk of severe hypercalcemia. In general, US underestimated the parathyroid volume.

## KEYWORDS:

hypercalcemic crisis, large parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism, severe hypercalcemia

## ABBREVIATIONS

**<sup>18</sup>F-FCH PET/CT** – 18F-fluorocholine positron emission tomography/computed tomography  
**4D-CT** – 4D computed tomography  
**APT** – atypical parathyroid tumor  
**BMD** – bone mineral density  
**DXA** – dual-energy X-ray absorptiometry  
**eGFR** – estimated glomerular filtration rate  
**FHH** – familial hypocalciuric hypercalcemia  
**GFR** – glomerular filtration rate  
**H&E** – hematoxylin and eosin  
**HPT-JT** – hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome  
**MEN1** – multiple endocrine neoplasia type 1  
**MEN2A** – multiple endocrine neoplasia type 2A  
**MEN4** – multiple endocrine neoplasia type 4  
**MIBI** – 99mTc-sestamibi scintigraphy  
**MRI** – magnetic resonance imaging  
**NSHPT** – neonatal severe primary hyperparathyroidism  
**PA** – parathyroid adenoma  
**PC** – parathyroid carcinoma  
**PH** – parathyroid hyperplasia  
**PHPT** – primary hyperparathyroidism  
**PHPT-JT** – primary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome

**PTH** – parathyroid hormone  
**SA** – solitary adenomas  
**SPECT-CT** – single-photon emission computed tomography in combination with anatomical computed tomography  
**TRP** – tubular reabsorption of phosphorus  
**US** – cervical ultrasonography  
**VFA** – vertebral fracture assessment

## INTRODUCTION

Overproduction of parathyroid hormone (PTH) can cause primary hyperparathyroidism (PHPT), which is characterized by a chronic increase of calcium serum concentration (> 2.6 mmol/L, >10.5 mg/dL or ionized calcium > 1.25 mmol/L, >5.0 mg/dL). Due to routine serum calcium measurements, most patients are mildly symptomatic. Another variety of hyperparathyroidism is normocalcemic hyperparathyroidism in which total and ionized serum calcium concentration remain within normal ranges with increased PTH levels. Causes of PHPT include: parathyroid adenoma (PA; up to 85%), multiple gland involvement (diffuse hyperplasia or multiple adenomas) –15%, and parathyroid carcinoma (PC) – less than 1%. PHPT is found in 0.1–0.3% of the general population, about 2 to 3 times higher in women, mainly in the 5<sup>th</sup>–6<sup>th</sup> decade of life [1–4].

**Tab. I.** Detailed data on study and control groups.

	ALL	CONTROL GROUP (SMALL)	STUDY GROUP (LARGE)
Number of patients	100	73	27
Male	12	7	5
Female	88	66	22
Age (range) [y.o., years old]	14–83	14–83	21–74
Average age [y.o., years old]	55 y.o.	55 y.o.	56 y.o.

Most cases are sporadic forms of PHPT (90–95%), and only occasionally genetic mutations in familial forms have been reported on (5–10%), i.e.: multiple endocrine neoplasia type 1, 2A, 4 (MEN1, MEN2A, MEN4), primary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (PHPT-JT), familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH), and neonatal severe primary hyperparathyroidism (NSHPT) [2].

Usually, the weight of parathyroid adenoma ranges between 0.4 and 1.2 grams (g). “Large” or “giant” parathyroid adenomas, accounting for less than 1.5% of all PA, weigh more than 2.0 to 3.5 grams (above the 90–95<sup>th</sup> percentile) [5–7] or measure more than 3 cm [8].

## AIM

The aim of our study was to compare patients with hyperparathyroidism caused by small and large parathyroid lesions, in order to identify risk factors of severe hypercalcemia.

## MATERIALS AND METHODS

The retrospective study was performed in a group of 100 patients with PHPT admitted to the Department of General, Vascular, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw between 2018–2022.

The study was conducted under the approval of the Medical University of Warsaw Bioethical Committee (AKBE/170/2023).

The study group included 27 patients with primary hyperparathyroidism and large parathyroid lesions ( $\geq 2$  ml). The control group consisted of 73 patients with PHPT and small parathyroid lesions ( $<2$  ml). The cutoff was based on the median size of parathyroid lesions.

All patients had indications for surgical treatment. The same, experienced surgical team performed each parathyroidectomy. The histopathological examination was performed postoperatively. Detailed data concerning the study and the control groups are presented in Tab. I.

Inclusion criteria for the study group:

- primary hyperparathyroidism;
- parathyroid lesion greater or equal to 2 ml, visible on US.

Exclusion criteria for the study group:

- secondary or tertiary hyperparathyroidism;
- parathyroid cyst.

Inclusion criteria for the control group:

- primary hyperparathyroidism;
- parathyroid lesion smaller than 2 ml, visible on US.

Exclusion criteria for the control group:

- secondary or tertiary hyperparathyroidism;
- parathyroid cyst.

The following parameters were assessed in all study participants: age, volume of the parathyroid gland, pre- and postoperative PTH serum concentration, total and ionized preoperative serum calcium concentration, calciuria, pre-operative serum phosphate concentration, preoperative calcidiol concentration, serum creatinine concentration, creatinine in the urine sample, glomerular filtration rate (GFR), tubular reabsorption of phosphorus (TRP). The volume of the enlarged parathyroid gland was measured on ultrasound images by the same qualified radiological team.

Serum and urine levels of calcium, phosphorus, and creatinine were measured in the hospital laboratory 1–2 days before and 1–2 days after parathyroidectomy. After anaesthesia was induced and 15 minutes after the procedure, the evaluation of PTH was performed.

Archimedes’ principle was used to precisely estimate the volume of the removed parathyroid. Each parathyroid gland was placed in a measuring cup filled with water, causing water buoyancy – that constituted the exact volume of the gland.

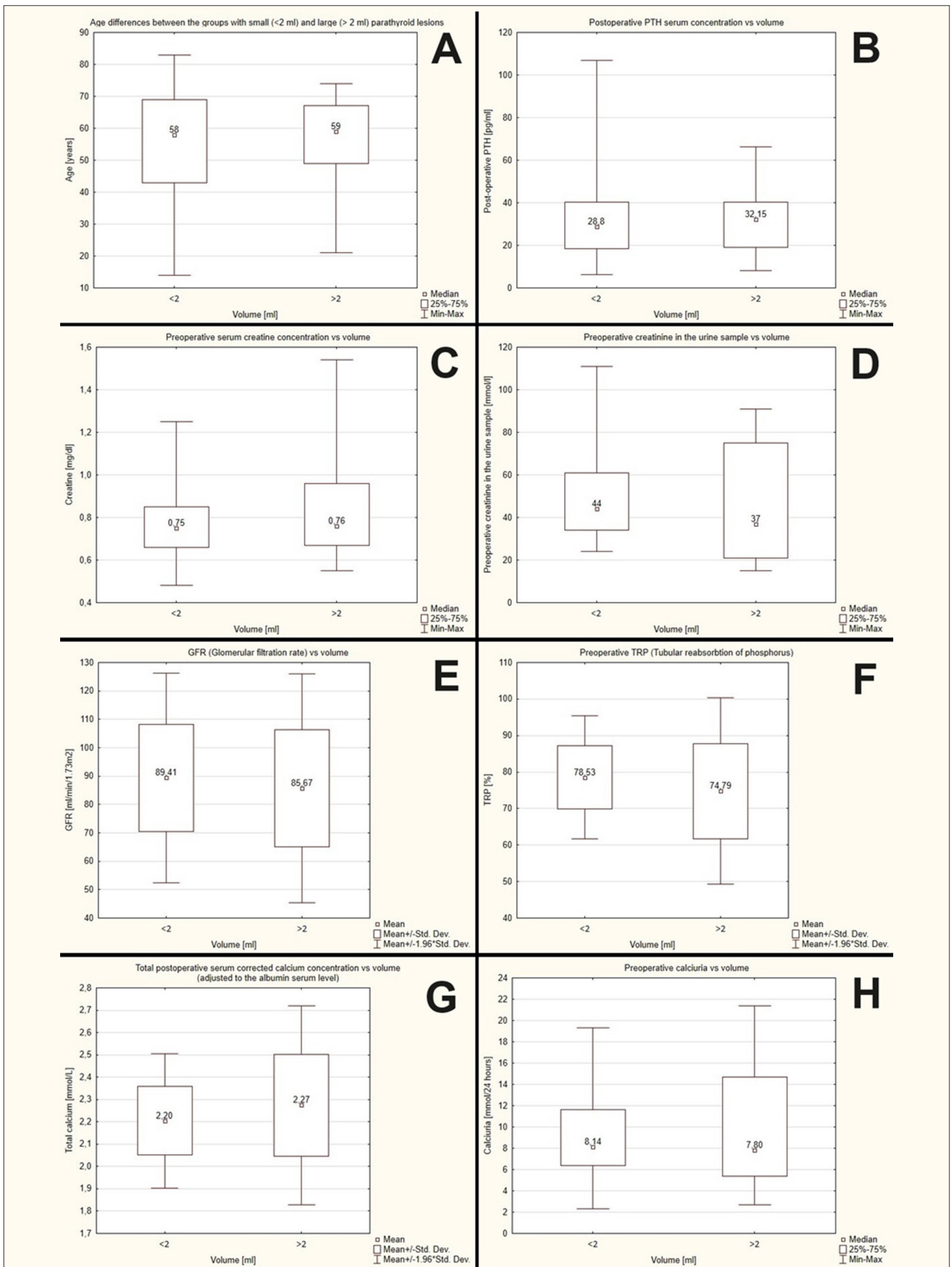
In order to obtain microscope slides, sections of 3–5- $\mu$ m thickness were cut from formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks with a microtome (HM 340E Electronic Rotary Microtome, Thermo Shandon, Waltham, MA, USA). All sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) in an automatic tissue processor (ASP 6026, Leica, Wetzlar, Germany) and then assessed by a qualified pathologist using a light microscope (Nikon Eclipse Ci, Tokyo, Japan).

Statistical analysis was performed with Statistica 13 (StatSoft Polska Sp. z o.o., Krakow, Poland). The t-test and Mann-Whitney U test were performed. The t-test was applied when normal distribution of data was observed. The Shapiro-Wilk test was performed as a test of normality: a data set with a P-value of less than 0.05 rejects the null hypothesis that the data are from a normally distributed population. Consecutively, Levene’s test was used to assess the equality of variances – the P-value below 0.05 rejects the null hypothesis of equal variances. Normal distribution of data with equal variances was a prerequisite to using the t-test. When normal distribution of data with no equality of variances was observed, the t-test with Cochran-Cox correction was performed. When one of the variables was not from a normal distribution, the non-parametric Mann-Whitney U test was performed. A regression analysis was also performed.

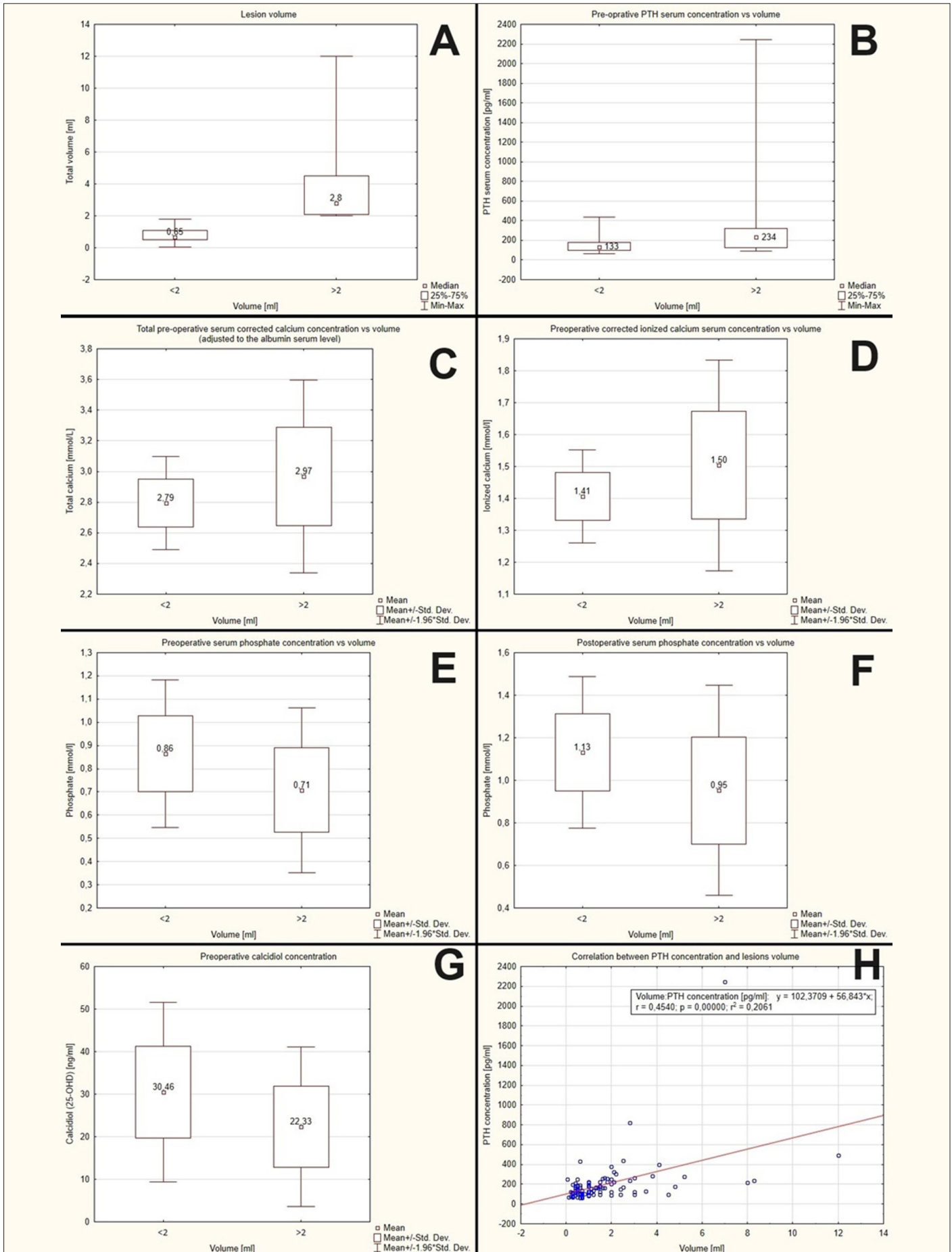
## RESULTS

The group of 100 patients was divided based on the volume of the parathyroid lesion. The median volume of parathyroid lesions allowed the identification of a cut-off line: the study group included patients with large lesions greater or equal to 2 ml, and the control group – small lesions (less than 2 ml). Because the density of parathyroid





**Fig. 1.** Parameters in which no statistically significant differences were observed (<2 ml group vs. >2 ml group, respectively): (A) age; (B) postoperative PTH serum concentration; (C) preoperative serum creatine concentration; (D) preoperative creatinine in the urine sample; (E) preoperative GFR; (F) preoperative TRP; (G) total postoperative serum corrected calcium concentration (adjusted to the albumin serum level); (H) the preoperative calciuria.



**Fig. 2.** Parameters in which statistically significant differences were observed (<2 ml group vs. >2 ml group, respectively): (A) lesion volume; (B) preoperative PTH serum concentration; (C) total preoperative serum corrected calcium concentration (adjusted to the albumin serum level); (D) preoperative corrected ionized calcium serum concentration; (E) preoperative serum phosphate concentration; (F) postoperative serum phosphate concentration; (G) preoperative calcidiol concentration; (H) correlation between PTH concentration and lesion volume: significant correlation between PTH concentration and lesion volume ( $P = 0.000001$ ,  $r^2 = 0.2061$ ).

lesions varies between 1.049 mg/ml and 1.069 mg/ml, it can be assumed that 1 ml of nodular lesion weighs approximately 1 mg [9].

After histopathological examination, it was revealed that the cause of hyperparathyroidism in the study group (27 patients) was an adenoma (in 18 cases) or hyperplasia (in 9 patients). In the control group (73 patients), adenomas were diagnosed in 42 cases while hyperplasia in 31 patients.

### No statistical differences

No statistical differences between the groups with small and large parathyroid lesions were observed for the following parameters.

#### *Age of the patients*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The median age was: 58 vs. 59 in the groups <2 ml and >2 ml, respectively,  $P = 0.9011$  (average: 55 years vs. 56 years). The data are shown in Fig. 1A.

#### *Postoperative PTH serum concentration*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The mean postoperative PTH serum concentrations were: 28.8 pg/mL or 3.05 pmol/L vs. 32.15 pg/mL or 3.41 pmol/L, respectively,  $P = 0.799$ . The data are shown in Fig. 1B.

#### *Preoperative serum creatine concentration*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The mean preoperative serum creatine concentrations were: 0.75 mg/dL or 66.3  $\mu\text{mol/L}$  vs. 0.76 mg/dL or 67.18  $\mu\text{mol/L}$ , respectively,  $P = 0.257$ . The data are shown in Fig. 1C.

#### *Preoperative creatinine in the urine sample*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The mean creatinine levels in urine samples were: 44 mmol/L vs. 37 mmol/L, respectively,  $P = 0.543$ . The data are shown in Fig. 1D.

#### *Preoperative GFR (Glomerular Filtration Rate)*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The mean preoperative GFRs were 89.41 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> vs. 85.67 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively,  $P = 0.392$ . The data are shown in Fig. 1E.

#### *Preoperative TRP (Tubular Reabsorption of Phosphorus)*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The mean preoperative TRP rates were: 78.53% vs. 74.79%, respectively,  $P = 0.224$ . The data are shown in Fig. 1F.

#### *Total postoperative serum corrected calcium concentration (Adjusted to the albumin serum level)*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The mean preoperative serum calcium

concentrations were: 2.2 mmol/L vs. 2.27 mmol/L, respectively,  $P = 0.808$ . The data are shown in Fig. 1G.

#### *Preoperative calciuria*

There were no statistically significant differences between the groups with small and large lesions. The mean preoperative calciuria was: 8.14 mmol/24 h vs. 7.8 mmol/24 h, respectively,  $P = 0.962$ . The data are shown in Fig. 1H.

### Statistical differences

Statistical differences between the small and large parathyroid lesion groups.

#### *Lesion volume*

The chart confirms significant differences in lesion volumes between the groups. The mean volumes were: 0.65 mL vs. 2.8 mL, respectively,  $P = 0.000001$ . The data are shown in Fig. 2A.

#### *Preoperative PTH serum concentration*

Preoperative PTH serum concentration was significantly higher in the group with large lesions than in the group with small lesions. The mean PTH serum concentrations were 234 pg/mL (24.81 pmol/L) vs. 133 pg/mL (14.1 pmol/L), respectively,  $P = 0.000055$ . The data are shown in Fig. 2B.

#### *Total preoperative serum corrected calcium concentration (Adjusted to the albumin serum level)*

The preoperative serum calcium concentration was significantly higher in the group with large lesions than in the group with small lesions: 2.96 mmol/L vs. 2.79 mmol/L, respectively,  $P = 0.000467$ . The data are shown in Fig. 2C.

#### *The preoperative corrected ionized calcium serum concentration*

The preoperative ionized calcium serum concentration was higher in the group with large lesions than in the group with small lesions: 1.50 mmol/L vs. 1.40 mmol/L, respectively,  $P = 0.0024$ . The data are shown in Fig. 2D.

#### *Preoperative serum phosphate concentration*

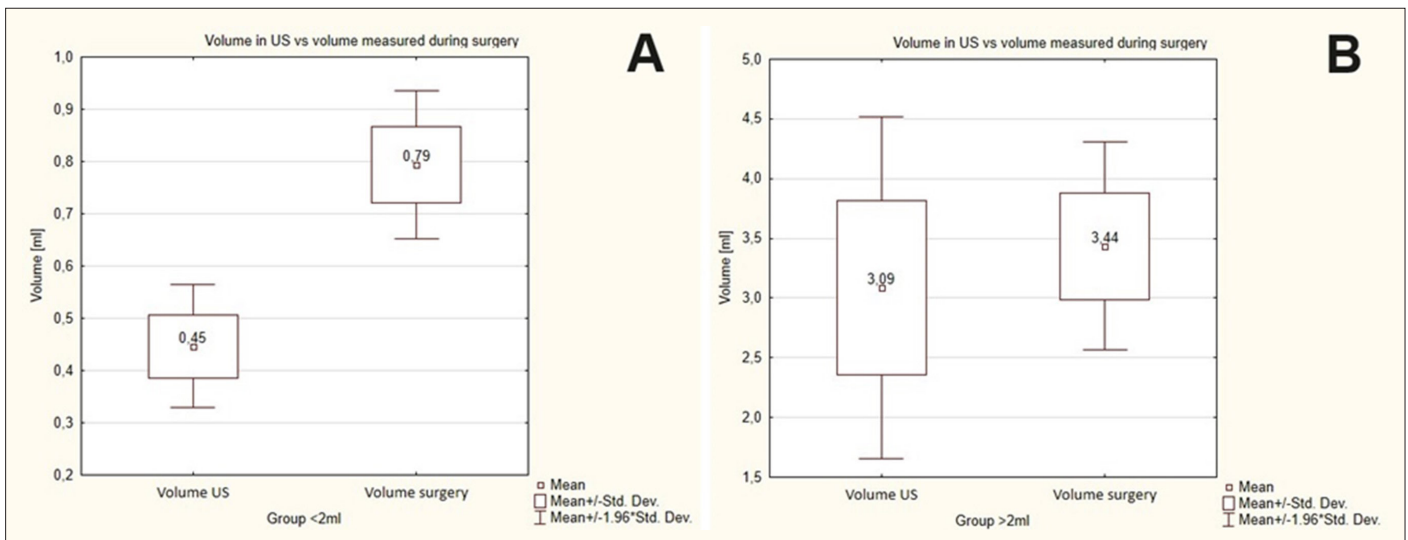
Preoperative phosphate serum concentration was lower in patients with large lesions than in patients with small ones: 0.71 mmol/L vs. 0.86 mmol/L, respectively,  $P = 0.000071$ . The data are shown in Fig. 2E.

#### *Postoperative serum phosphate concentration*

Preoperative phosphate serum concentration was lower in patients with large lesions than in patients with small ones: 0.952 mmol/L vs. 1.13 mmol/L, respectively,  $P = 0.001522$ . The data are shown in Fig. 2F.

#### *Preoperative calcidiol concentration*

Lower calcidiol serum levels were observed in patients with large lesions than in patients with small ones: 22.33 ng/mL (55.82 nmol/L)



**Fig. 3.** Parathyroid volume differences between US and measurements during para-thyroidectomy. (A) small lesions <2 ml – US underestimated the lesion volume by 43% (0.45 ml vs. 0.79 ml); (B) large lesions >2 ml – US underestimated the lesion volume by about 10% (3.09 ml vs. 3.44 ml).

vs. 30.46 ng/mL (75.15 nmol/L), respectively,  $P = 0.0199$ . The data are shown in Fig. 2G.

#### Correlation between PTH concentration and lesion volume

There is a significant correlation between PTH concentration and lesion volume ( $P = 0.000001$ ,  $r_2 = 0.2061$ ). The data are shown in Fig. 2H.

#### Volume of the parathyroid gland measured by ultrasonography compared with volume measured after parathyroidectomy

In the group with small parathyroid lesions, with the volume lower than 2 ml, the mean volumes measured preoperatively with ultrasound and during parathyroidectomy were 0.45 ml and 0.79 ml, respectively. This means that ultrasound underestimated the lesion volume by about 0.34 ml, which is 43% (Fig. 3A.).

In the group with large parathyroid lesions, greater or equal to 2 ml, the mean volumes of the lesions measured preoperatively with ultrasound and during parathyroidectomy were 3.09 ml and 3.44 ml, respectively. This means that ultrasound underestimated the lesion volume by about 0.35 ml, which is 10% (Fig. 3B.).

The division of patients depending on the severity of hypercalcemia is shown in Tab. II.

The occurrence of nephrolithiasis and osteoporosis in the control and study groups is shown in Tab. III.

Large parathyroid lesions visualized during surgery are presented in Fig. 4.

Pathomorphological images in patients with large parathyroid lesions can be seen in Fig. 5.

## DISCUSSION

Excessive production of parathormone by one or more parathyroid glands (PHPT) is one of the most common endocrinopathies [10, 11].

Its prevalence varies between 0.1 and 1.0% [12]. The disease predominates in women with a gender ratio of 3:1–4:1. The frequency of PHPT increases with age and usually the diagnosis is made in the fifth and sixth decade of life [11, 13].

In 80–85%, PHPT is the result of solitary parathyroid adenoma. Multigland hyperplasia occurs in 10–15% of cases whereas multiple adenomas in 5% and parathyroid cancer in less than 1%. Typically, the causality of sporadic PHPT is unknown. Risk factors include ionizing radiation, or chronic lithium and thiazide use. Genetic causes occur in the younger population and include, but are not limited to, i.a.: MEN1, MEN2A, MEN4, hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT). The remaining causes of PHPT contain familial isolated hyperparathyroidism, FHH, and NSHPT [13, 14].

Commonly observed are “small” (“typical”) parathyroid adenomas, weighing between 0.7 and 1.0 grams [7, 15]. “Large” or “giant” tumors are less common (up to 1.5% of all parathyroid adenomas) with an unusual weight exceeding 2.0–3.5 grams. Extremely rarely, the weight of tumor exceeds 70–110 grams [6, 15, 16]. Some authors label large para-thyroid tumors as “atypical” due to their rarity [6]. However, most often the term “atypical parathyroid adenoma” refers to the histopathological features [16]. According to the WHO definition, a parathyroid neoplasm with atypical cytological and architectural features, and absence of unequivocal invasion (capsular, vascular, perineural, or into adjacent structures) as well as metastases, is known as atypical parathyroid tumor (APT) with prevalence varying between 0.5 and 4.4% in patients after parathyroidectomy due to primary hyperparathyroidism. Mainly sporadic forms are found; however, familial occurrences are also noted [17].

Due to the rarity of large parathyroid tumors, the data available in the literature were mainly limited to case reports or few cohort studies with 30–50 patients, concerning mostly genetic, molecular, and biochemical characteristics [16, 18, 19].

In our study, a group of 100 patients with primary hyperparathyroidism was assessed. Twenty-seven patients had large tumors (more than 2 ml) and 73 had small tumors (up to 2 ml). In the literature, the density of parathyroid lesions varies from 1.049 to 1.069, and to compare our results with the other studies, the authors assumed that 1 ml of

nodular lesion weighs approximately 1 mg [9]. Despite the moderate number of patients with this rare disease, our research study may be an additional source of knowledge regarding this scarce topic. Collecting a larger group may only be possible through multicenter cooperation.

Typically, endocrine diseases are more common among women. Amid large parathyroid adenomas, the gender ratio ranges between 2:1 and 3.5:1 [16, 18, 19].

In our study group, females accounted for 81.5% (22/27), while males accounted for 18.5% (5/27) of patients, with a gender ratio of 4.4:1. In the control group there were 66 women and 7 men, which gives the gender ratio of 9.4:1.

According to medical literature, primary hyperparathyroidism is diagnosed between the fifth and sixth decades of life. Also, in large parathyroid tumors, the data represent patients between 40 and 62 years of age [13, 16, 18, 19]. This is consistent with our observations: in the study group the average age of patients with large parathyroid tumors was 56 years: most patients were diagnosed between the fourth and seventh decades of life and four patients – in their third decade. There were no significant differences between the mean age of patients in the study and the control groups.

First-line imaging methods are cervical ultrasonography (US) and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy (MIBI). They are used to locate an overactive parathyroid gland and minimize neck exploration (minimally invasive parathyroidectomy). Single-photon emission computed tomography in combination with anatomical computed tomography (SPECT-CT), 4D computed tomography (4D-CT) and magnetic resonance imaging (MRI), can increase the chances for successful lesion detection [7, 13, 16, 20, 21]. Another imaging method in parathyroid adenomas is <sup>18</sup>F-fluorocholine positron emission tomography/computed tomography (<sup>18</sup>F-FCH PET/CT) with high sensitivity and positive predictive value [22].

In our opinion, the availability of an imaging method may facilitate quicker qualification for surgical treatment. For this reason, US is often the first-line method used.

During differential diagnostics, in our study and control groups, US and SPECT-CT were performed, being the fastest and the easiest methods.

Several studies have compared the effectiveness of ultrasound, sestamibi scintigraphy (MIBI), and SPECT-CT in the diagnosis of parathyroid lesions [23–26].

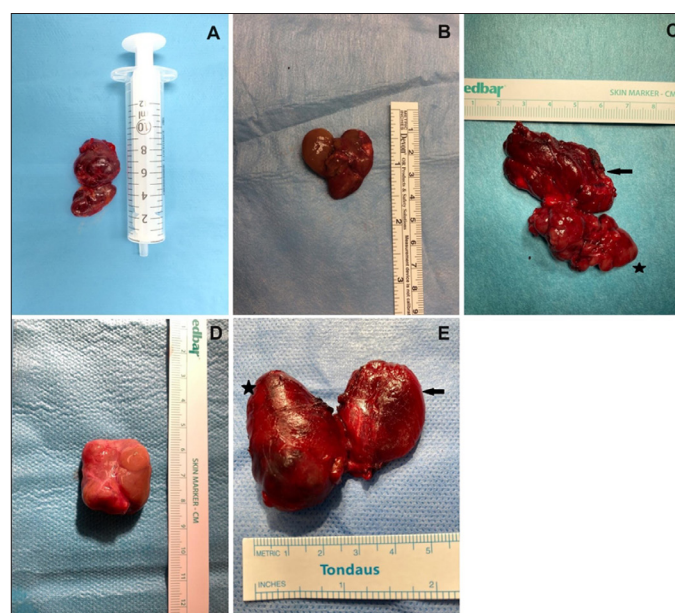
Simone et al. claim that US and MIBI are one of the most accurate tools to localize parathyroid adenomas. US was more efficient in the localization of inferior parathyroid adenomas than the superior ones and showed higher sensitivity in the identification of superior solitary adenomas (SA) [23]. On the other hand, Özdemir et al. suggested an additional (incremental) value of the combined use of US and SPET-CT in preoperative localization of parathyroid adenomas over either of these techniques alone [24]. Xue et al. reported a higher value of US, SPECT-CT, and MIBI in the diagnosis of PA than parathyroid hyperplasia (PH). As regards localization of PH lesions, ultrasound had a slight advantage over MIBI and SPCT-CT, and a combination of all three methods could improve the accuracy of PH finding [25]. Iwen et al. observed a higher

**Tab. II.** The division of patients depending on the severity of hypercalcemia.

HYPERCALCEMIA	MILD (<3.0 MMOL/L)	MODERATE (3.0-3.5 MMOL/L)	SEVERE (>3.5 MMOL/L)
<b>Control group</b> (small) [number of patients and percentage]	64/73 <b>87.7%</b>	9/73 <b>12.3%</b>	0/73 <b>0%</b>
<b>Study group</b> (large) [number of patients and percentage]	17/27 <b>63%</b>	8/27 <b>29.6%</b>	2/27 <b>7.4%</b>

**Tab. III.** The occurrence of nephrolithiasis and osteoporosis in the control and study groups.

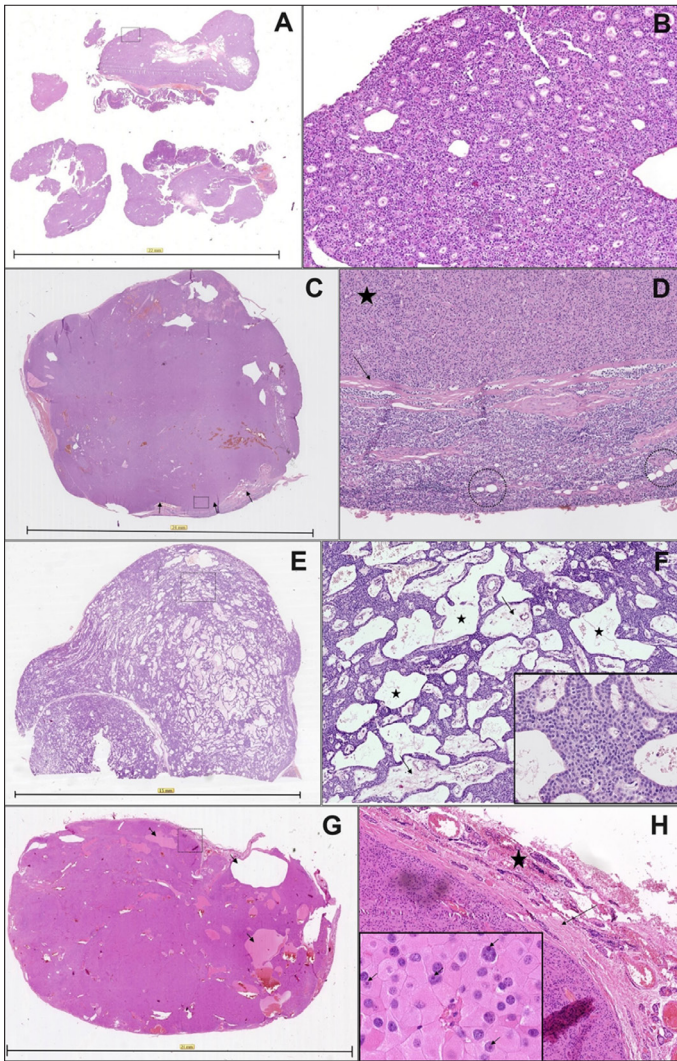
	NEPHROLITHIASIS	OSTEOPOROSIS
<b>Control group</b> (small) [number of patients and percentage]	22/73 <b>30.1%</b>	32/73 <b>43.8%</b>
<b>Study group</b> (large) [number of patients and percentage]	11/27 <b>40.7%</b>	7/27 <b>25.9%</b>



**Fig. 4.** Large parathyroid lesions visualized during surgery. (A–E) Pictures showing excised large parathyroid lesions. A ruler and a syringe serve as a reference to show the size of the glands; (C) and (E): The enlarged parathyroid gland (star) was removed with the ipsilateral thyroid lobe (arrow) due to the potential risk of parathyroid cancer (large lesion volume, high PTH concentration and thick capsule). Although histopathological examination revealed adenoma, regular medical follow-up is needed.

detection rate of parathyroid adenomas with US than with MIBI (lesions remained undetected in 22.5% of cases with ultrasound and 27.7% of cases with MIBI). What is more, depending on the specific location of a given adenoma, the sensitivity ranged from 21.3% to 68.9% for US and from 23.5% to 72% for MIBI while the specificity was similar in both methods. Positive predictive values for all gland sites were 59% for US and 54% for MIBI [26].

In our study, the volume of parathyroid lesions detected in US performed by the same qualified radiological team was compared with the volume measured after parathyroidectomy. On average, small parathyroid lesions (under 2 ml) were underestimated in 43% and large ones (over 2 ml) – in 10%. However, it is worth noting that the difference was almost the same for both groups, i.e. about 0.3–0.4 ml. It might be assumed that in general, US underestimates the parathyroid volume.



**Fig. 5.** Pathomorphological images in patients with large parathyroid lesions. (A–B) – patient 1; (C–D) – patient 2; (E–F) – patient 3; (G–H) – patient 4. (A) low power view of the right lower parathyroid gland; the gland was removed in many pieces which measured 4 × 3 × 2 cm; (B) higher magnification shows diffuse proliferation of chief cells arranged in small follicles; as there was no fibrous capsule and no evidence of remaining non-tumoral parathyroid, the case was diagnosed as hyperplasia; (C) cut section of the right superior parathyroid gland, which measured 3 × 2.5 × 2 cm; almost the entire gland was occupied by an encapsulated tumor – normal parathyroid can be seen at the bottom of the photo (arrows); (D) the parathyroid adenoma (asterisk) is separated from the gland by a thin fibrous capsule (arrow); there is stromal fat within the non-tumoral gland (circle), which is absent from the neoplasm; (E) the photo shows a part of the enlarged, right superior parathyroid gland (4.5 × 1.8 × 0.7 cm) removed from a patient suffering from MEN1 syndrome; nodular architecture and cystic changes are evident at this magnification; (F) the gland was composed of chief cells embedded in a scant, edematous and vascular stroma (arrows); numerous cysts can also be seen (asterisks); though there was no capsule nor rim of residual parathyroid tissue, based on clinical information the adenoma was diagnosed; (G) the greatest dimension of this enlarged upper right parathyroid gland was 3 cm; at this magnification some cystic changes can be seen (arrows); (H) at higher magnification one can see remnants of the parathyroid gland (asterisk) which are separated from the tumor by a fibrous septum (arrow); almost the entire tumor was composed of large, eosinophilic cells with round, vesicular nuclei; there were prominent nucleoli (short arrows); the case was diagnosed as oncocytic parathyroid adenoma.

The volumes detected in scintigraphy were not compared, because the tests did not come from one medical center and were not performed using one technique (e.g.: SPECT, SPECT-CT), which could influence the statistical analysis results.

Due to a wide range of currently performed diagnostic procedures, hypercalcemia associated with primary hyperparathyroidism is mainly asymptomatic or mildly symptomatic. Only in up to 10% of

cases, nephrolithiasis or bone disease are observed [13]. Most of the data concerning larger parathyroid tumors revealed the occurrence of hypercalcemia and hypercalcemic crisis symptoms as well as tumor mass symptoms. Among symptoms resulting from the effect of mass caused by giant parathyroid tumors, the authors mentioned: visible swelling, palpable nodule and fullness, enlarging neck mass.

Symptoms related to hypercalcemia include: bone pain, low-energy fractures, severe osteoporosis, abdominal pain or cramps, nausea, vomiting, constipation, anorexia, polydipsia, acute pancreatitis, weight loss, recurrent nephrolithiasis, brown tumor, depression, lethargy, muscle weakness [6, 7, 15, 20, 27, 28]. Hypercalcemic crisis may develop when the serum calcium level exceeds 3.5–3.75 mmol/L (14.0–15.0 mg/dL). Afterwards, severe dehydration, polyuria, vomiting, nausea, abdominal pain, inflammation of the pancreas, cardiac arrhythmias, acute kidney failure, weakness, and neurocognitive symptoms including altered consciousness can be observed [29]. A differential diagnosis of rheumatological, cardiovascular, and neuropsychiatric symptoms, especially of unknown etiology, should be considered [13]. Due to similar symptoms and the ability to reach large sizes, cystic lesions of the parathyroid glands should be excluded [30].

Our patients showed no symptoms of mass effect or compression. In our study, all patients from the study and the control groups presented biochemical features of hypercalcemia. Among patients from the control group, 30.1% (22/73) presented symptoms of nephrolithiasis and 43.8% (32/73) – osteoporosis. In the study group, nephrolithiasis was found in 40.7% (11/27) and osteoporosis in 25.9% (7/27). Since a large part of both, control and study groups, consisted of postmenopausal women and no data on dietary intake were available, further research is necessary to draw conclusions whether the complications of the described disease depend on the size of the parathyroid lesion. Patients with cystic parathyroid lesions were excluded.

According to the Guidelines from the Fifth International Workshop (2022), indications to parathyroidectomy in asymptomatic PHPT include:

- Calcemia values higher by at least >1.0 mg/dL (0.25 mmol/L) than the reference value;
- Skeletal involvement: a fracture identified by vertebral fracture assessment (VFA) or vertebral X-rays as well as osteoporosis defined as bone mineral density (BMD) with a T-score ≤ – 2.5 in three-site dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) – lumbar spine, hip, distal 1/3 radius;
- Renal involvement: estimated glomerular filtration rate (eGFR) or creatinine clearance <60 mL/min as well as nephrocalcinosis or nephrolithiasis detected by X-ray, ultrasound, or other imaging modality along with hypercalciuria (>250 mg/day in women and >300 mg/day in men) – this is a change because in the previous edition of the International Workshop (2014), calciuria had to be higher than 400 mg/day in both men and women;
- Age <50 years (no other indications are necessary).

Furthermore, an experienced parathyroid surgeon should perform the procedure. There are contradictory data concerning the influence of surgery on neurocognitive function improvement, quality of life, and/or cardiovascular indices [31].

Due to symptoms and sequelae of hypercalcemia, patients from the study and the control groups underwent surgical treatment the success of which was confirmed by a decrease in serum PTH concentration. In each case, in the postoperative period, PTH and calcium levels were monitored.

Due to the rarity of the subject and the restricted number of patients, the study has several limitations. First of all, this is a retrospective study. Therefore, in some patients, not all the data were available, and only the data which were accessible in all cases could be analyzed.

A prospective study would allow for gathering and analyzing a wider range of clinical details.

In both our groups there were patients with primary hyperparathyroidism and a suspicion of adenoma. A histological examination revealed 60 cases of adenoma (18 patients in the study group and 42 patients in the control group) and 40 cases of hyperplasia (9 patients in the study group and 31 patients in the control group). Due to the lack of clear diagnostic criteria for adenoma and hyperplasia, especially in the absence of clear clinical information, pathological assessment could be difficult.

For the diagnosis of adenoma, a rim of normal parathyroid tissue is required [17]. There is a possibility that some cases were inaccurately assessed as hyperplasia. Normalization of the PTH level observed in all patients after removal of enlarged parathyroid lesions is also a fact in support of the diagnosis of adenoma. Preoperatively increased PTH did not impair the function or cause excessive suppression of the remaining parathyroid glands.

Serum calcium corrected for albumin level (total and ionized) was assessed in all patients. There were no cases of renal failure which may have disturbed the assessment of PTH, calcemic or urinary electrolyte excretion.

Thus far, there has been a noticeable correlation between the size of the parathyroid tumor and biochemical features: larger parathyroid lesions were more often associated with higher PTH and serum calcium levels, which is similar in parathyroid cancer [6, 18, 32].

In the study group, despite the large lesion volumes, there were no obvious pathological features suggestive of parathyroid cancer.

In our study, the volume of the removed glands was precisely measured using Archimedes' principle. In the study group with larger parathyroid lesions, we noticed statistically higher preoperative PTH and serum calcium concentrations, and lower preoperative serum phosphate concentration.

Bhan et al. analyzed an association between vitamin D nutrition and parathyroid adenoma weight in two large cohorts of patients with PHPT in Detroit, USA and Chandigarh, India. The authors observed a significant relationship between lower serum vitamin D concentration and higher adenoma weight.

Such a relationship was not observed in the Indian cohort, which could be associated with nutritional calcium deficiency or other unknown factors [6].

Grzegory et al. suggest preventive perioperative vitamin D supplementation [33].

In our study, not all data regarding vitamin D supplementation and its duration were available. All patients (in both, the study and the control groups) had calcidiol measured.

The analysis revealed that a significant deficiency was found in the group with larger parathyroid lesions, so a hypothesis was framed that vitamin D deficiency may play a role in the activation of factors affecting parathyroid adenoma growth and behaviour.

Our study presents a single-center group of patients with large parathyroid lesions. The results suggest that large parathyroid lesions are associated with an increased risk of grave hypercalcemia. To explore the issue further, a multi-center cooperation is required.

## CONCLUSIONS

Large parathyroid tumors are associated with higher levels of PTH as well as serum calcium, and share more similar features with parathyroid cancers than smaller lesions. Therefore, they can be considered as independent risk factors for severe hypercalcemia and should receive more frequent and thorough medical care.

Due to the increased risk of severe hypercalcemia in patients with large parathyroid lesions, earlier surgical treatment may be considered.

Vitamin D deficiency in patient with large parathyroid lesions may suggest its role in the growth of parathyroid adenomas so a supplementation should be considered in this population.

In general, ultrasound underestimates the volume of parathyroid lesions, which is relatively more accentuated in small lesions.

Because of the rarity of the phenomenon, further multicenter studies are required.

## INSTITUTIONAL REVIEW BOARD STATEMENT

The study has been conducted under the approval of the Medical University of Warsaw Bioethical Committee (AKBE/170/2023).

## INFORMED CONSENT STATEMENT

Informed consent for the surgery as well as for the use of anonymized medical data for scientific purposes was obtained from all subjects involved in the study.

## REFERENCES

- Guilmette J., Sadow P.M.: Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12(4): 1007–1019.
- Muñoz-Torres M., García-Martín A.: Hiperparatiroidismo Primario. *Med Clin (Barc.)*, 2018; 150(6): 226–232.
- Rodgers S.E., Lew J.I., Solórzano C.C.: Primary Hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol.*, 2008; 20(1): 52–58.
- Machado N.N., Wilhelm S.M.: Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.*, 2019; 99(4): 649–666.
- Ghemigian A., Trandafir A., Petrova E. et al.: Primary Hyperparathyroidism-Related Giant Parathyroid Adenoma (Review). *Exp Ther Med.*, 2021; 23(1): 88.
- Bhan A., Athimulam S., Kumari P. et al.: Large Parathyroid Adenomas: Potential Mechanisms to Reconcile Adenoma Size and Disease Phenotype. *Front Endocrinol (Lausanne.)*, 2023; 14: 1009516.
- Jayant M., Kaushik R., Kochar S., Attri A.K.: Giant Parathyroid Adenoma. *Ka-thmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2012; 9(1): 77–79.
- Grover M., Sharma M., Bhandari S. et al.: Giant Parathyroid Adenoma: Are They Different? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2022; 74(Suppl 2): 1929–1932.
- Wang C., Rieder S.V.: A Density Test for the Intraoperative Differentiation of Parathyroid Hyperplasia from Neoplasia. *Ann Surg.*, 1978; 187(1): 63–67.
- Minisola S., Arnold A., Belaya Z. et al.: Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.*, 2022; 37(11): 2315–2329.
- Chorti A., Cheva A., Chatzikyriakidou A. et al.: Sporadic Parathyroid Adenoma: An Updated Review of Molecular Genetics. *Front Endocrinol (Lausanne.)*, 2023; 14: 1180211.
- Kowalski G.J., Buła G., Żądło D., Gawrychowska A., Gawrychowski J.: Primary Hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol.*, 2020; 71(3): 260–270.
- Marques J.V.O., Moreira C.A.: Primary Hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 2020; 34(3): 101514.
- Walker M.D., Silverberg S.J.: Primary Hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.*, 2017; 14(2): 115–125.
- Power C., Kavanagh D., Hill K. et al.: Unusual Presentation of a Giant Parathyroid Adenoma: Report of a Case. *Surg Today.*, 2005; 35(3): 235–237.
- O’Neal P., Mowschenson P., Connolly J., Hasselgren P.-O.: Large Parathyroid Tumors Have an Increased Risk of Atypia and Carcinoma. *Am J Surg.*, 2011; 202(2): 146–150.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board, Endocrine and Neuroendocrine Tumours, 5<sup>th</sup> ed.; WHO Classification of tumours Series; International Agency for Research on Cancer, vol. 10, Lyon, France 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/login?redirecturl=%2Fchapters%2F53> (15.05.2023).
- Agarwal A., Pradhan R., Kumari N. et al.: Molecular Characteristics of Large Parathyroid Adenomas. *World J Surg.*, 2015; 40(3): 607–614.
- Sulaiman L., Nilsson I.L., Juhlin C.C. et al.: Genetic Characterization of Large Parathyroid Adenomas. *Endocr Relat Cancer.*, 2012; 19(3): 389–407.
- Al-Hassan M.S., Mekhaimar M., El Ansari W., Darweesh A., Abdelaal A.: Giant Parathyroid Adenoma: A Case Report and Review of the Literature. *J Med Case Rep.*, 2019; 13(1): 332.
- Treglia G., Trimboli P., Huellner M., Giovanella L.: Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Focus on the Evidence-Based Diagnostic Performance of Different Methods. *Minerva Endocrinol.*, 2018; 43(2): 133–143.
- Mazurek A., Dziuk M., Witkowska-Patena E. et al.: The Utility of 18F-Fluorocholine PET/CT in the Imaging of Parathyroid Adenomas. *Endokrynol Pol.*, 2022; 73(1): 43–48.
- Del Rio P., Catena F., Fallani G. et al.: Preoperative Localization of Parathyroid Adenoma in Video-Assisted Era: Is Cervical Ultrasound or 99mTc Sesta MIBI Scintigraphy Better? *Minerva surgery.*, 2017; 72(5): 375–382.
- Özdemir E., Genç M., Aydos U. et al.: Comparison of 99mTc-MIBI planar scintigraphy, SPET/CT and ultrasonography in detection of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Hell J Nucl Med.*, 2020; 23(1): 21–26.
- Xue J., Liu Y., Ji T. et al.: Comparison between Techneti-um-99m Methoxyisobutylisonitrile Scintigraphy and Ultrasound in the Diagnosis of Parathyroid Adenoma and Parathyroid Hyperplasia. *Nucl Med Commun.*, 2018; 39(12): 1129–1137.
- Iwen K.A., Kußmann J., Fendrich V. et al.: Accuracy of Parathyroid Adenoma Localization by Pre-operative Ultrasound and Sestamibi in 1089 Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.*, 2022; 46(9): 2197–2205.
- Sato S., Kitahara A., Koike, T. et al.: Resection of a Large Ectopic Parathyroid Adenoma: A Case Report. *Int J Surg Case Rep.*, 2016; 23: 8–11.
- Lach J., Dyaczyński M., Buczkowski K.: Primary Hyperparathyroidism on the Example of a 33-Year-Old Female Patient with Parathyroid Adenoma. *Pol Przegl Chir.*, 2019; 91(5): 1–5.
- Turan U., Kilavuz H., Irkorucu O.: Clinical Features Of Hypercalcemic Crisis In Primary Hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar.)*, 2021; 17(4): 493–497.
- Kaszczewska M., Chudziński W., Kaszczewski P. et al.: Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia. *J Clin Med.*, 2023; 12(15): 4939.
- Bilezikian J.P., Khan A.A., Silverberg S.J. 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.
- Aziz H., Hussein Z.: Giant Parathyroid Adenoma versus Parathyroid Carcinoma: Differentiating Two Entities. *J ASEAN Fed Endocr Soc.*, 2021; 36(1): 104–107.
- Grzegory A., Pomorski L.: Perioperative Calcium and Vitamin D Supplementation in Patients Undergoing Thyroidectomy – Literature Review. *Pol Przegl Chir.*, 2018; 90(4): 34–38.



---

Table of content: <https://ppch.pl/issue/16226> Page count: 11 Tables: 3 Figures: 5 References: 33

---

Copyright: Some right reserved: Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Published by Index Copernicus Sp. z o. o.

---

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

---



The content of the journal „Polish Journal of Surgery” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.

---



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

---

Corresponding author: Monika Kaszczewska; Department of General, Vascular, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Warsaw; 02-097 Warsaw, Poland; Phone: +48 22 599 25 64; E-mail: [monika.choroszy@wp.pl](mailto:monika.choroszy@wp.pl)

---

Cite this article as: Kaszczewska M., Chudzinski W., Kaszczewska J., Popow M., Grzybowski J., Bogdanska M., Skowronska-Szczesniak A., Kozubek H., Elwertowski M., Gasiorowski O., Galazka Z.: Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?; Pol Przegl Chir 2024; 96 (3): 1–11; DOI: 10.5604/01.3001.0054.4440

---

Received: 2020.12.16

Accepted: 2021.01.13

Available online: 2021.03.03

Published: 2021.03.11

# A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma

## Authors' Contribution:

Study Design A  
Data Collection B  
Statistical Analysis C  
Data Interpretation D  
Manuscript Preparation E  
Literature Search F  
Funds Collection G

ABCDEF 1 **Monika Kaszczewska**  
ABCDF 2 **Michał Popow**  
ABCDEF 1 **Witold Chudziński**  
BEF 1 **Joanna Kaszczewska**  
BD 3 **Magdalena Bogdańska**  
BC 4 **Joanna Podgórska**  
BC 5 **Agnieszka Czarniecka**  
ABCDE 1 **Zbigniew Gałązka**

1 Department of General, Endocrine and Vascular Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland  
2 Department of Internal Diseases and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland  
3 Department of Pathology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland  
4 II Division of Radiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland  
5 The Oncologic and Reconstructive Surgery Clinic, M. Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology Gliwice Branch, Gliwice, Poland

**Corresponding Author:** Monika Kaszczewska, e-mail: [monika.choroszy@wp.pl](mailto:monika.choroszy@wp.pl)  
**Conflict of interest:** None declared

**Patient:** Female, 51-year-old (was first diagnosed as 23-year-old)  
**Final Diagnosis:** Parathyroid carcinoma  
**Symptoms:** Hypercalcemia • hypercalcemic shock • nephrolithiasis  
**Medication:** —  
**Clinical Procedure:** Pharmacological treatment • surgery and radiotherapy  
**Specialty:** Endocrinology and Metabolic • Oncology

**Objective:** Rare disease


**Background:** Parathyroid carcinoma (PC), accounting for 0.005% of all cancers, is responsible for less than 1% of all cases of primary hyperparathyroidism, and equally affects males and females, usually in 4<sup>th</sup> or 5<sup>th</sup> decades of life. PC can occur sporadically and can be associated with congenital genetic syndromes such as hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT), isolated familial hyperparathyroidism, or multiple endocrine neoplasia 1 and 2 syndromes. Surgery is the main treatment, with a limited role of radio- and chemotherapy, which allows 49-77% of patients to survive 10 years. In this work we report the case of a patient with parathyroid carcinoma, whose treatment required 13 surgeries over a period of 27 years, together with radiotherapy and pharmacological treatment.

**Case Report:** A 51-year-old woman was first diagnosed with primary hyperparathyroidism in 1993 at the age of 23. From 1993 to present, she underwent 13 surgeries and 33 courses of radiotherapy due to recurrent lesions, which initially had a character of parathyroid adenomas, then parathyromatosis, and finally were diagnosed as parathyroid carcinoma. The patient also required and currently requires complex pharmacological treatment to control the calcemia and manage the complications of the primary disease. Supervision by the multidisciplinary professional medical team allows the patient to lead a normal life with good control of the disease.

**Conclusions:** Parathyroid carcinoma is a rare disease with a number of complications; however, obtaining satisfactory long-term survival with acceptable quality of life is achievable.

**Keywords:** Hyperparathyroidism, Primary • Parathyroid Neoplasms • Parathyroidectomy • Radiotherapy, Adjuvant

Full-text PDF: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/930301>

 3568

 1

 3

 29



## Background

Parathyroid carcinoma (PC) is one of the rarest malignancies, accounting for only 0.005% of all cancers in North America and Western European countries, and accounting for less than 1% of all cases of primary hyperthyroidism (PHPT) [1-5].

PC typically appears during the mid-40s or 50s, with equal frequency in males and females. For comparison, parathyroid adenoma (PA) is more frequent in females (with sex ratio of 3: 1) and is diagnosed approximately 1 decade later compared to PC [1-3].

The pathogenesis of PC is unknown. It can occur as a sporadic disease or as part of genetic syndromes. Up to 15-24% of patients with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) develop PC. Among other genetic syndromes associated with PC, the following have been reported: multiple endocrine neoplasia types 1, 2, and 4 (MEN1, MEN2, MEN4) and isolated familial hyperparathyroidism (FIHP) [1-6]. Non-genetic risk factors include prior neck radiation, secondary and tertiary hyperparathyroidism (associated with renal failure), and thyroid cancer [1,3].

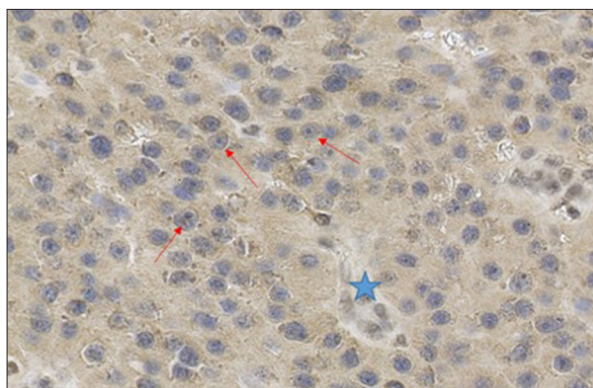
PC often has an indolent and progressive course. It is mainly hormonally functional with hypersecretion of parathyroid hormone (PTH), which causes symptoms related to severe hypercalcemia (eg, bone disease, renal failure, cardiac arrhythmia, and neurocognitive disturbances). Extremely rare cases of non-functional PC with normal serum calcium levels (accounting for up to 2% of all PCs) are also reported. Due to clinical symptoms similar to benign causes of hyperthyroidism, it is difficult to make a final diagnosis of PC, which is usually made postoperatively based on histological examination [3,6].

With very limited effectiveness of chemo- or radiotherapy, surgical treatment remains key in management of PC, with a reported 85% overall survival of patients at 5-year follow-up and 49-77% survival at 10-year follow-up [3,4,7,8].

The aim of this study was to present the case of 51-year-old woman in whom parathyroid adenoma and parathyromatosis preceded development of parathyroid cancer. During 27 years of treatment, she underwent 13 parathyroidectomies and 33 radiotherapy cycles of the neck and upper mediastinum.

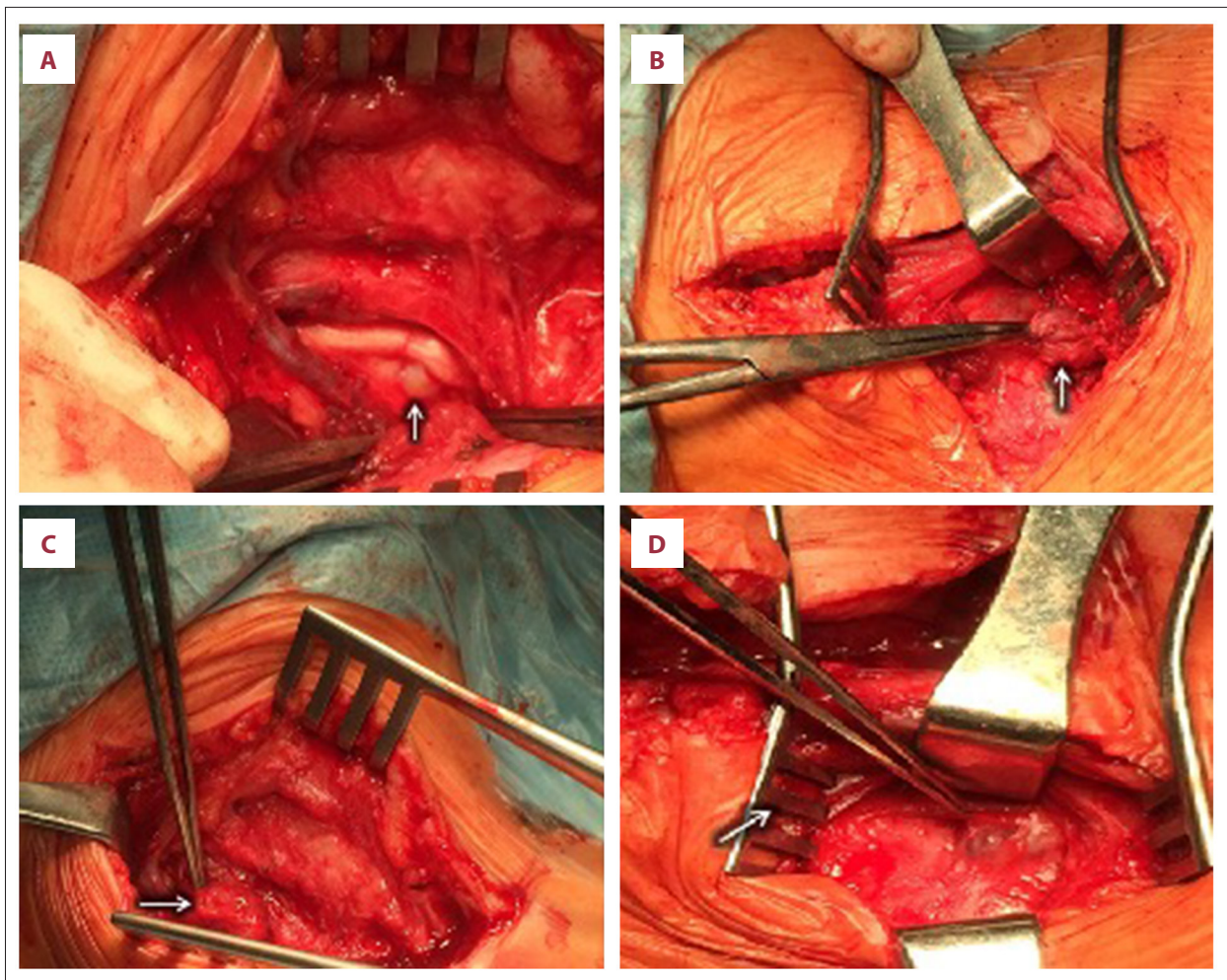
## Case Report

In 1992, a 23-year-old woman with previous history of several extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) procedures due to symptomatic nephrolithiasis, after a childbirth, presented with intense pain of the femur and muscle weakening. The patient



**Figure 1.** 200× magnification of parathyroid carcinoma cells. Red arrows indicate cells with negative staining against parafibromin. Blue star indicates a blood vessel.

was referred with a suspicion of myopathy to the Neurological Department, where hypercalcemia secondary to primary hyperparathyroidism (adenoma of the right lower parathyroid gland) was diagnosed. That year, the patient had a pathological fracture of right clavicle. In 1993, a right lower parathyroidectomy was performed and a partial resection of thyroid gland due to nodular lesions was conducted at the same time. In the 12 years of follow-up, the patient remained asymptomatic. However, in 2006 she was referred to the Department of Internal Diseases and Endocrinology due to symptoms of hyperparathyroidism manifesting with right upper-extremity pain. A recurrent lesion in the area of the previously removed right lower parathyroid gland was detected. Intraoperatively, a parathyromatosis was recognized. In subsequent years, there was a recurrence of the hyperparathyroidism, and growth of the adenomatous lesions significantly accelerated. Non-specifically, increased Ki-67 proliferation index (6%) in histopathological examination of parathyroid adenomas was reported. In 2010, 2013, and 2014, adenomatous parathyroid lesions were diagnosed in the right side of the neck with accompanying right-sided parathyromatosis (2014). A Technetium sestamibi scan (99m Tc-MIBI) showed a pathological collection of radionuclides below the jugular notch of the sternum. In the upper mediastinum, several lesions measuring from 21×29×34 mm to 7×5×7 mm with increased methoxyisobutylisonitrile (MIBI) collection (ectopic parathyroid tissue) were observed. At that time, the mutation of RET protooncogene (MEN 2) was excluded. The genetic and clinical analysis also excluded MEN1 syndrome, but further genetic tests were planned. Staining against parafibromin was negative (Figure 1). The ultrasound examination revealed advanced-stage nephrocalcinosis in the right kidney and lower pole of the left kidney. Due to the bell-shaped thorax detected in imaging examination, the suspicion of a bone structure development disorder was raised. Because of a hypercalcemic crisis (with calcium level approximately 4 mmol/l and parathormone [PTH] 7-23 times higher than normal values), the patient underwent resection of pathological



**Figure 2.** Parathyromatosis and parathyroid carcinoma. Ectopic lesions are localized in the common carotid artery, jugular vein, and vagus nerve (A); in the upper right mediastinum (B, C); and in the sternocleidomastoid muscle (D).

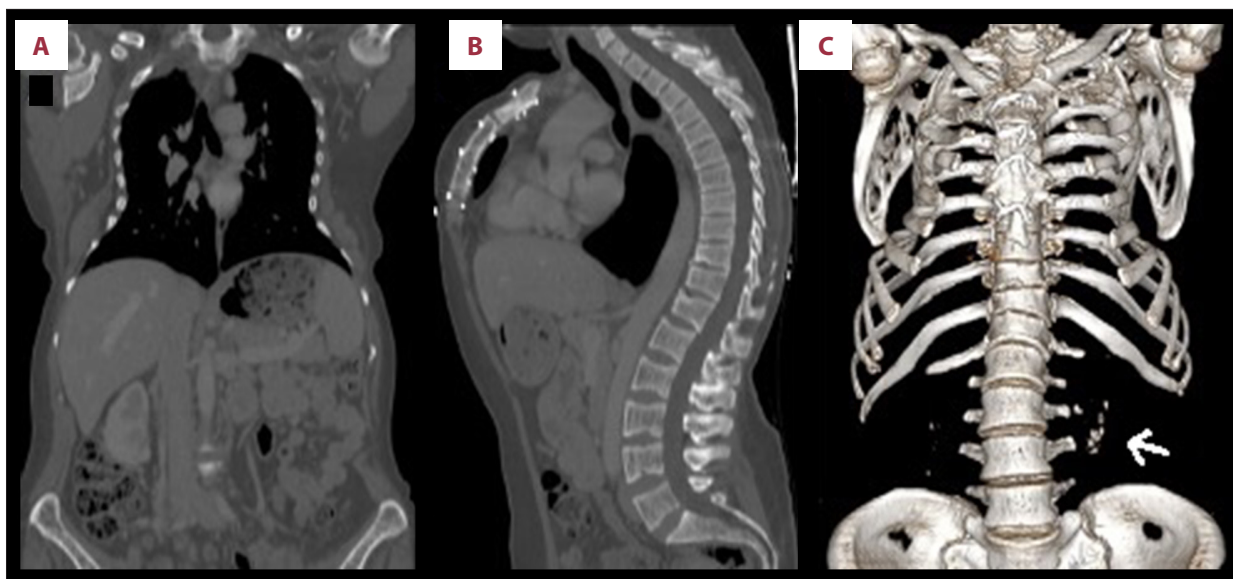
parathyroid tissue as well as parathyromatosis located in muscles and adipose tissue. Initially, to control the calcium level, the patient received calcimimetics: cinacalcet with zoledronic acid and calcitonin (which was poorly tolerated and produced a skin rash). Due to limited efficacy of the above-mentioned treatment, the patient was switched to denosumab (a receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B-ligand [RANKL] inhibitor, a human monoclonal antibody usually used in the treatment of osteoporosis), which in this indication was used off-label, but this use is described in the medical literature.

In November 2015, the patient was diagnosed with another recurrent lesion, located between the right jugular vein and right common carotid artery, and again qualified for surgical treatment. After surgery, a significant (more than 50%) reduction in PTH concentration was observed. However, within 4 days, there was recurrence of hypercalcemia and a notable increase in PTH. Postoperatively, the parathyroid cancer was recognized in the histopathological examination, with 9

mitotic figures noted per 10 high-power fields, with negative immunochemical staining for chromogranin A and synaptophysin and Ki-67 of 7% to 10%. To control the level of calcium, the patient received 2 doses of denosumab during a period of 6 months, and received 500 units of vitamin D per day. Half a year later, in January 2016, the patient was admitted to the Internal Diseases and Endocrinology Department due to severe hypercalcemia and the threat of a hypercalcemic crisis. After a pharmacological treatment and stabilization of her condition, following oncological consultation, radiotherapy of the neck region was planned. At that time, germinal mutation of gene cell division cycle 73 (CDC73) was excluded.

In the following years, the recurrences of the lesions appeared more frequently, with shorter intervals between episodes, and was always located in the right cervical region (Figure 2).

In May 2016, the patient was again admitted to the hospital due to another hypercalcemic crisis, which was resistant to



**Figure 3.** CT scans showing bone deformity: a bell-shaped thorax, increased kyphotic angle, and excessive lordosis. No brown tumors were detected. Additionally, renal calculi are seen (arrow). (A) Coronal scan. (B) Sagittal scan. (C) Three-dimensional volume reconstruction.

pharmacological management and required emergency surgical treatment. In the postoperative period, a pulmonary embolism developed in the artery supplying the 6th segment of the right lung. Despite resection of a 26-mm diameter tumor infiltrating the sternum manubrium, no normalization of PTH and calcium serum concentration was obtained; therefore, high doses of zoledronic acid and cinacalcet were added to the treatment. In the postoperative period, another 4 lesions were detected (3 in the cervical area and 1 located retroclavicularly), which were successfully removed in September 2016. A histopathological examination revealed a somatic mutation CDC73/HRPT2.

In 2017, regrowth of about 1-cm parathyroid tumors was observed at 2-month intervals, resulting in a hypercalcemic crisis. Due to lack of a satisfactory effect of surgical treatment (12 surgeries up to that time), radiotherapy (33 courses of conventional 2D radiotherapy of the neck and mediastinum region, with X-rays and a fractional dose of 2 Gy, for a total radiation dose of 66 Gy) was introduced following another surgical resection of the lesions. The treatment was complicated with Staphylococcal sepsis originating from the catheter to the superior vena cava, which resulted in the patient being in a severe condition (3/4 points in Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] score), under hospice care, with a poor prognosis. After a few months of additional pharmacological treatment (cinacalcet and denosumab), the patient's condition gradually improved until obtaining complete recovery. As before, a PTH-related hypercalcemia was observed, but it was well controlled (calcium levels above 3 mmol/l).

Following the treatment and recovery in subsequent hospitalizations, a PTH-related hypercalcemia was observed, without any metastatic lesions in imaging examinations. At present, the patient remains under direct medical supervision, with stable levels of PTH and mild hypercalcemia, well-controlled pharmacologically with cinacalcet and denosumab. As a result of a 27-year course of disease, the patient has a visible bell-shaped deformation of the thorax caused by multiple rib fractures secondary to parathyromatosis and accompanying calcium metabolism impairment, which is shown in **Figure 3**. **Table 1** presents the highlights of diagnosis and treatment.

## Discussion

Being one of the rarest cancers, parathyroid carcinoma accounts for only 0.005% of all malignancies, causing less than 1% of primary hyperparathyroidism [3,9,10]. To date, only about 1000 cases have been described in the medical literature [3,11]. Parathyroid cancer usually is discovered in the 5<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> decades of life (in patients age 45-59 years old), which is approximately 10 years before diagnosis of benign parathyroid tumors. The prevalence of parathyroid carcinoma is equal in males and females, unlike in parathyroid adenomas, which occur 3 times more often in females [3,12]. No ethnic or geographical differences were described regarding PC [3].

In our patient, parathyroid adenoma was diagnosed at the age of 23 and parathyroid cancer was confirmed in histopathology at the age of 46 (in 2015); however, the negative staining against parafibromin in 2014 might have suggested malignancy.

**Table 1.** Summary of the important points in the diagnostic and treatment period.

Year	Interventions/tests/diagnosis
1989-1992	ESWL procedures due to symptomatic nephrolithiasis
1992	Diagnosis of hypercalcemia secondary to primary hyperparathyroidism (adenoma of right lower parathyroid gland)
1993	Right lower parathyroidectomy and partial resection of thyroid gland due to nodular lesions
2006	Symptomatic hyperparathyroidism - parathyroidectomy of a recurrent lesion in the area of previously removed right lower parathyroid gland, focal parathyromatosis
2006-2010	Acceleration of the hyperparathyroidism and growth of adenomatous lesions – 3 surgeries. Non-specifically increased Ki-67 proliferation index (6%) in histopathological examination of parathyroid adenomas
2010, 2013, 2014	Surgical treatment due to adenomatous parathyroid lesions in the right side of the neck
2014	Exclusion of the mutation of RET protooncogene, negative staining against parafibromin, advanced stage of nephrocalcinosis in right kidney and lower pole of left kidney, bell-shaped thorax in imaging examination, right sided parathyromatosis Surgical treatment: resection of pathological parathyroid tissue as well as parathyromatosis located in muscles and adipose tissue because of hypercalcaemic crisis Pharmacological treatment: calcimimetics – cinacalcet together with zoledronic acid and calcitonin and next denosumab
November 2015	Operation of another recurrent lesion, located between the right jugular vein and right common carotid artery. Diagnosis of the parathyroid cancer. Treatment with denosumab and vitamin D
January 2016	Pharmacological treatment of severe hypercalcaemia. Exclusion of the germinal mutation of gene CDC73
May 2016	Another hypercalcaemic crisis resistant to pharmacological management and emergency surgical (resection of 26mm diameter tumor infiltrating the sternum manubrium) and pharmacological treatment (high doses of zoledronic acid and cinacalcet). Developing the pulmonary embolism
September 2016	Operation of another four lesions: three in the cervical area and one located retroclavicularly. Discovery of a somatic mutation CDC73/HRPT2
2017-2019	Parathyroidectomy, 33 courses of radiotherapy (fractional dose 2 Gy, total radiation dose 66 Gy on neck and mediastinum region) complicated and additional pharmacological treatment (cinacalcet and denosumab)

Parathyroid cancer is a disease of unknown pathogenesis. Most cases are sporadic forms, but familial occurrences were also described. In familial forms, PC may be associated with genetic syndromes, including hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT), isolated familial hyperparathyroidism, and MEN1 and MEN2 syndromes [3,6,13]. HPT-JT is a rare disease, inherited in an autosomal dominant pattern, featuring multiple parathyroid tumors and 15-24% risk of transformation into PC. It is connected with ossifying fibromas of the maxilla or mandible, renal abnormalities (in up to 50% of patients), and uterine neoplasms (in up to 75% of female patients) [3,6,13].

The most commonly observed mutations in PC are the ones of the tumor-suppressor CDC73 gene (at 1q31 loci) encoding parafibromin. These mutations, associated with lack or reduction of expression of parafibromin (a tumor-suppressor protein, controlling cell proliferation, apoptosis and DNA solidity), are associated with HPT-JT syndrome and are observed in up to 70% of sporadic forms of PC. Every third patient with PC has germline CDC73 gene mutation, suggesting that some

patients with the sporadic form have the HPT-JT syndrome or its variant. In sporadic adenomas, CDC73 mutations are rarely observed, which suggests its limited role in the pathogenesis of PC [3,6,13]. On the contrary, modification in parafibromin expression appears in most PCs and infrequently in parathyroid adenomas, suggesting that detection of the CDC73 gene mutation combined with parafibromin expression loss might predict the probability of malignancy and poor clinical results [6,13]. Beside genetic factors, some authors indicated an association between PC and external radiation exposure or end-stage renal failure [6,14].

Typical pathological features of PC include large tumor size (diameter of 30 mm), capsular and blood vessel invasion, thick fibrous bands, trabecular growth pattern, cytologic atypia, tumor necrosis, and high mitotic activity (usually above 5 mitoses per 50 high-power fields). Immunohistochemistry (IHC) usually reveals positive immunostaining for PTH and chromogranin A. Malignancy in a parathyroid tumor is suggested by an elevated Ki-67 proliferation index (above 5%) [6,13].

In our case, a mutation of RET, MEN1 syndrome, and germinal mutation of gene CDC73 were excluded. Only a histopathological examination revealed a somatic mutation CDC73/HRPT2 in tumor tissue, consistent with negative staining against parafibrin. Postoperatively, the histopathological examination showed mitotic activity with 9 mitosis per 10 high-power fields and increased Ki-67 proliferation index (7% to 10%) with negative immunohistochemical staining for chromogranin A and synaptophysin. In our own experience, no strong correlation between MEN1 syndrome and PC was observed; in a group of over 40 individuals treated due to MEN1, none had parathyroid carcinoma. We would like to add that none of the patients from the group of more than 800 individuals with secondary or tertiary hyperparathyroidism were diagnosed with PC.

Due to the absence of clear diagnostic criteria, the confirmation of parathyroid cancer is difficult. Most of the diagnoses are made postoperatively based on histopathological examination; however, it is worth noting that currently there is no consensus concerning the pathological diagnostic criteria of PC [3,6,15,16]. Presence of metastases (nodal or distant) and invasion (vascular and adjacent tissue) are major criteria of malignancy that appear at the end stage of the disease in less than 10% of patients [6,13]. Clinical features and symptoms suggesting PC include distinctly increased plasma levels of PTH (3-10 times above normal values) and calcium (usually above 14 mg/dl or 3.5 mmol/l), large size of parathyroid lesion (>3 cm), male sex, relatively young age, severe kidney and skeletal manifestations, neurological signs, palpable cervical mass, and laryngeal nerve palsy. The so-called >3+>3 rule (more than 3-cm diameter together with more than 3 mmol/l serum calcium concentration) suggested by Talat and Schulte is an aid in PC diagnosis [3,6,13,17].

Due to its indolent course, most PCs have similar, but more severe, clinical manifestations compared to benign parathyroid tumors. Up to 80-90% of patients experience renal impairment (eg, renal failure, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, osteitis fibrosa cystica) or bone involvement (eg, osteopenia, pathologic fractures, bone pain). Other symptoms associated with hypercalcemia are fatigue, malaise, polydipsia, polyuria, weight loss, confusion, and gastrointestinal manifestations (eg, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, peptic ulcer, pancreatitis) [6,13]. Some authors reported very rare cases of non-functioning PC with symptoms limited to those of local growth and invasion (eg, neck mass, hoarseness, dysphagia) [6,8,18].

Our patient had repeated hypercalcemic crises with calcium level above 3 mmol/l and elevated PTH level (around 7 to 23 times above reference range values). Reported hypercalcemic symptoms include nephrolithiasis, bone pain, and muscle weakness. The diameters of the tumors were up to 3.5 cm.

Patients with PC are at risk of hypercalcemic crisis with serum calcium level above 16 mg/dl (3.99 mmol/l). This condition is an acute medical emergency. It occurs more often in functioning PCs than in benign parathyroid tumors. Symptoms include impaired consciousness, nausea, vomiting, abdominal pain, arrhythmia, polyuria, and dehydration accompanying severe hypercalcemia. Medical treatment decreasing serum calcium and improving metabolic disturbances is key in stabilization of patients awaiting surgery as well as in inoperable cases. The main pharmacological management is hydration with intravenous saline infusion, which helps to restore intravascular volume and renal diuresis. After acquiring euolemia, to inhibit calcium reabsorption, loop diuretics are often used. In case of failure of pharmacological calcium-lowering treatment, hemodialysis can be introduced. In most cases, further pharmacological treatment with calcitonin, calcimimetic agents (cinacalcet), and agents that block bone resorption (bisphosphonates, denosumab) is required.

Bisphosphonates (eg, pamidronate, zoledronic acid) inhibit osteoclastic activity, but the effects of treatment are visible after longer periods of time (3-5 days). The limitation in the use of bisphosphonates is glomerular filtration rate (GFR) >30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Denosumab, a human monoclonal antibody against the RANK ligand, limiting bone resorption by osteoclasts, is used for patients resistant to bisphosphonates in the treatment of malignancy with persistent hypercalcemia. Both of these agents can produce mandibular osteonecrosis [19,20]. In cases requiring rapid calcium decrease, calcitonin may be used to prevent bone resorption and decrease renal tubular calcium reabsorption. It occasionally can cause anaphylactic shock in patients with allergy to salmon. Cinacalcet, an allosteric modulator of the calcium-sensing receptor (CaSR) on the membrane of parathyroid cells, increasing receptor's affinity for calcium and decreasing secretion of PTH, is the most effective treatment in inoperable PC and can normalize calcium levels in up to 66% of patients [3,6,13]. However, it should be noted that decreased CaSR expression was observed in some patients with severe course of parathyroid carcinoma [21].

In our case, in over 27 years of follow-up, we observed recurrences of the hypercalcemic crisis, which appeared more frequently in later phases of the disease and at shorter intervals. Persistent and symptomatic hypercalcemia was one of the greatest therapeutic challenges. To control calcium levels, the patient was treated with forced diuresis (saline infusions and after obtaining euolemia loop diuretics) and cinacalcet, together with zoledronic acid. Calcitonin was applied occasionally due to intolerance and occurrence of skin rash. Because of the limited efficacy of bisphosphonate and cinacalcet, the patient received denosumab, which resulted in normalization of calcium level. There was no mandibular osteonecrosis as an adverse effect of simultaneous treatment with zoledronic acid and denosumab.

For detecting parathyroid anomalies in patients with primary hyperparathyroidism, ultrasonography (US) and 99mTc-sestamibi scintigraphy (MIBI) imaging are routinely used. Those radiographic methods are used for localizing enlarged parathyroid glands [3,13]. Recently, some research found higher retention levels of MIBI in PCs than in benign parathyroid tumors [22]. For localization the parathyroid mass, invasion of surrounding tissues, and distant metastases, 4-dimensional computed tomography (4D CT) and magnetic resonance imaging (MRI) scans are used [3,13]. Other methods for preoperative localization of parathyroid tissues include positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with 11C-methionine or 18-fluorocholine [23,24]. Despite relatively high sensitivity and specificity, those methods are not routinely used in diagnosis due to limited availability and very high costs. Another method which might be used in the diagnosis in neuroendocrine tumors (NETs) is (68)Ga-DOTATATE PET/CT. For parathyroid lesions, this method has sensitivity and specificity of 28% and 100%, respectively. This method was not used in our patient [25]. When PC is suspected, fine-needle aspiration biopsy (FNAB) is not recommended due to its limited diagnostic value in this indication and the risk of rupture of the lesion capsule and potential spread of tumor cells. FNAB can be useful for the confirmation of metastatic tissue and PTH-secretion (PTH aspirate-hormone test) [3,13].

In our patient, ultrasound, CT scans, and MIBI were used for confirmation of the localization of parathyroid cancer and metastases. The recommended treatment (first-line therapy) for PC is complete surgical resection with microscopically negative margins, as well as en-bloc resection of the primary lesion with ipsilateral thyroid lobe and adjacent involved structures (recurrent laryngeal nerve, the trachea, and/or the esophageal wall) with avoidance of spreading neoplastic cells. Preoperative diagnosis and intraoperative recognition, as well as surgeon experience, results in an adequate surgical approach [3,6,13].

In up to 49-60% of patients, another surgical resection is usually needed after 2-3 years due to recurrence of parathyroid cancer lesions and severe hypercalcemia. Because reoperation is infrequently curative and recurrences are common, patients require frequent, life-long check-ups to detect it at an early stage [3,6,13,26].

PC is generally regarded as radiotherapy-resistant, so the role of postoperative adjuvant radiation therapy (RT) is controversial and not widely used. Some studies have suggested a potential benefit of postoperative RT (doses 40-70 Gy) in high-risk cases, resulting in reduction of cancer recurrence [3,6,8,13,27].

In our patient, because of the insufficient effect of pharmacological and surgical treatment (13 surgeries), 33 courses of palliative radiotherapy were administered, which resulted in

stabilization of clinical course of the disease in terms of prolonging intervals between recurrences. No another surgical procedure was required following the radiotherapy.

Due to low efficacy, chemotherapy is rarely applied in the treatment of PC and no standard chemotherapy protocols are available. Several studies reported use of dacarbazine, fluorouracil, cyclophosphamide, methotrexate, doxorubicin, and lomustine. Sorafenib is occasionally used as targeted therapy against PC. Possible use of chemotherapy as adjuvant treatment in PC must be individually considered [3,6,13]. Chemotherapy was not applied in our patient's treatment.

Other experimental treatments, which require further studies, include radiofrequency ablation and arterial embolization of the tumor or metastases, as well as immunotherapy with human and bovine PTH peptides and dendritic cells [3,6,15].

Because of the indolent process of PC, overall 5- and 10-year survival rates are reported as 78-91% and 49-77%, respectively. Persistent neoplasm or recurrences are observed in 23-51% of cases; they are manifested by symptoms related to hypercalcemia, and they are also caused by loco-regional recurrence and distant metastases, usually in the lungs, bones, and liver. Recurrences appear after 2.5 to 5 years following first surgery; however, a latency period of 23 years was also reported. Mortality is related to uncontrollable hypercalcemia with subsequent organ impairment, such as renal failure. Due to difficulty in detecting all lesions, up to 40% of patients undergo incomplete lesion resection. There is no consensus concerning prognosis; however, some studies indicate a negative impact of factors such as: age, sex, metastasis, time to recurrence, high serum calcium concentration at recurrence, number of recurrences, number of calcium-lowering drugs, or inability to achieve complete tumor resection. These observations come mainly from single-center studies based on relatively small samples [3,13].

Current evidence on the connection between parathyroid adenoma and parathyroid carcinoma is questionable. Retrospective population studies in Finland (2000-2010) and Sweden (1958-2008) reported a correlation between parathyroid adenoma and parathyroid carcinoma; however, no evidence of malignant transformation of adenoma was found [6,28,29].

This observation is consistent with the disease progression in our patient, in whom the diagnosis of parathyroid carcinoma was made approximately 23 years after initial primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma, and 2 years after the diagnosis of parathyromatosis. Because of lack of unified diagnostic criteria for PC, confirming the pathology remains challenging. Immunostaining for parafibromin, which revealed normal expression of this protein in normal cells and



absence in carcinomatous cells, together with genetic studies, suggests monoclonal proliferation of parathyroid carcinoma, tumor spread, and, finally, metabolic consequences related to the mass effect.

In our opinion, there might be a connection between PC and parathyromatosis, but no such cases were described in the literature and eventual confirmation of this theory needs further studies.

## References:

1. Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, et al. Parathyroid carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):877-89
2. Campenni A, Giovinazzo S, Pignata SA, et al. Association of parathyroid carcinoma and thyroid disorders: A clinical review. *Endocrine.* 2017;56(1):19-26
3. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: Update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13(1):11-23
4. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer.* 2007;109(9):1736-41
5. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery.* 2014;156(6):1622-29; discussion 1629-30
6. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res.* 2019;51:63-76
7. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: A 22-year experience. *Head Neck.* 2004;26(8):716-26
8. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: A 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3679-86
9. Dudley WC, Bodenner D, Stack BC Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):441-53
10. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: A review of 95 cases. *World J Surg.* 1992;16(4):724-31
11. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):498-507
12. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-93
13. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102012
14. Ságová I, Stančík M, Kentoš P, et al. [Parathyroid cancer]. *Vnitr Lek.* 2017;63(2):139-44 [in Czech]
15. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma: A clinical and genetic perspective. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(2):144-55
16. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-93
17. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(10):612-22
18. Cetani F, Frustaci G, Torregrossa L, et al. A nonfunctioning parathyroid carcinoma misdiagnosed as a follicular thyroid nodule. *World J Surg Oncol.* 2015;13:270
19. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(8):1117-24
20. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(2):403-10
21. Witteveen JE, Hamdy NA, Dekkers OM, et al. Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(5):688-97
22. Zhang M, Sun L, Rui W, et al. Semi-quantitative analysis of 99mTc-sestamibi retention level for preoperative differential diagnosis of parathyroid carcinoma. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(8):1394-401
23. Braeuning U, Pfannenbergs C, Gallwitz B, et al. 11C-methionine PET/CT after inconclusive 99mTc-MIBI-SPECT/CT for localisation of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Nuklearmedizin.* 2015;54(1):26-30
24. Kim SJ, Lee SW, Jeong SY, et al. Diagnostic performance of F-18 fluorocholine PET/CT for parathyroid localization in hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Horm Cancer.* 2018;9(6):440-47
25. Lastoria S, Marciello F, Faggiano A, et al. Role of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Endocrine.* 2016;52(3):488-94
26. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2001;136(8):878-85
27. Christakis I, Silva AM, Williams MD, et al. Postoperative local-regional radiation therapy in the treatment of parathyroid carcinoma: The MD Anderson experience of 35 years. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(6):e463-70
28. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017;56(7):991-1003
29. Fallah M, Kharazmi E, Sundquist J, Hemminki K. Nonendocrine cancers associated with benign and malignant parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):E1108-14

## Conclusions

The clinical presentation and the character of symptoms might be the driver for intensifying diagnostic processes in patients with hyperparathyroidism. In case of the recurrence of parathormone-related hypercalcemia, together with recurrent lesion in the same localization, one should consider parathyroid carcinoma, regardless of previous histopathological examination results indicating a benign process.

Parathyroid carcinoma is one of the rarest malignancies, associated with a number of complications mainly related to hypercalcemia, in which obtaining satisfactory long-term survival with acceptable quality of life is achievable.

## Conflict of Interest

None.

## 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 m<sup>2</sup> vs. 82.24 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p = 0.227$ );
- **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 oddziały 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 ( $p = 0.000001$ ,  $r_2 = 0.2061$ );

- **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 m<sup>2</sup> vs. 85.67 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 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 następczą 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 neurologiczne 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 niespecyficznego 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

przycarczyc 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 przycarczyc postawiono 23 lata po początkowej diagnozie PNP w przebiegu gruczolaka przycarczyc i 2 lata po udokumentowaniu paratyromatozy. Brak ekspresji parafibrominy w komórkach nowotworowych w połączeniu z badaniami genetycznymi sugerującymi monoklonalną proliferację raka przycarczyc, 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 przycarczyc, niezależnie od wcześniejszych wyników badań histopatologicznych. Rozpoznanie lub podejrzenie raka przycarczyc 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  $>2\text{cm}^3$ , 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 ( $>2\text{cm}^3$ ) 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/ 140 / 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. 21 ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (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  
(miejsowość, 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

**Kaszczeński 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)

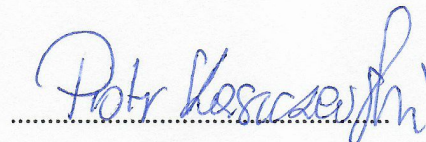
obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(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)



(podpis oświadczającego)

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

Warszawa, 06.06.2024  
(miejsowość, 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  
(miejsowość, 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)

  
(podpis oświadczającego)

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

**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*  
.....  
*Szcześniak*  
(podpis oświadczającego)

**Herbert Kozubek**  
(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 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)



.....  
Podpisano  
w imieniu  
elektroniczn  
ie Herbert  
Kozubek

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



Warszawa, 06.06.2024  
(miejsowość, data)

**Zbigniew Gałazka**  
(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:

*Nadzór merytoryczny nad wszystkimi etapami projektu.*

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)



(podpis oświadczającego)

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

Warszawa, 06.06.2024  
(miejsowość, data)

**Witold Chudziński**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.  
*Do large parathyroid adenomas increase the risk of 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 8 %.  
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

**Joanna Kaszczewska**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?*

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

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

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

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

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

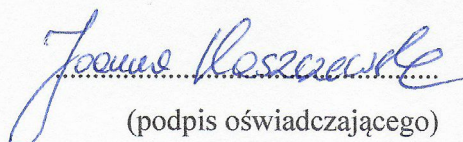
obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(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  
(miejsowość, data)

**Michał Popow**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of 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 oraz analizie piśmiennictwa.*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 8 %.

Wkład **lek. Moniki Kaszczewskiej** w powstanie 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  
ENDOKRYMOLOG  
716493~~

(podpis oświadczającego)

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

Warszawa, 06.06.2024  
(miejsowość, data)

**Jakub Grzybowski**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of 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 3 %.

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

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

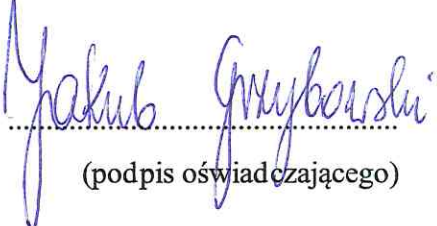
obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(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  
(miejsowość, data)

**Magdalena Bogdańska**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of 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 3 %.

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)

*M. Bogdańska*.....

(podpis oświadczającego)

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

**Anna Skowrońska-Szcześniak**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of 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 3 %.

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*  
— *Szanowny*  
(podpis oświadczającego)

**Herbert Kozubek**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?*

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

*Pomoc w: zebraniu danych.*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

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

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

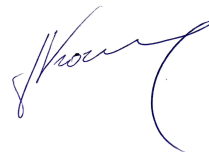
obejmował on: zaprojektowanie badania, zebranie danych, analizę statystyczną i interpretację danych, przygotowanie i poprawki tekstu manuskryptu, analizę piśmiennictwa.

(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)



Podpisano.....  
elektronicznie  
dłpis oświadczającego  
Herbert  
Kozubek

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



Warszawa, 06.06.2024  
(miejsowość, data)

**Michał Elwertowski**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?*

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 3 %.

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  
(miejsowość, data)

**Oskar Gąsiorowski**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?*

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

*Pomoc w: zebraniu danych.*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

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)

*Oskar Gąsiorowski*

(podpis oświadczającego)

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

Warszawa, 06.06.2024  
(miejsowość, data)

**Zbigniew Gałazka**  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

*Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?*

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

*Nadzór merytoryczny nad wszystkimi etapami projektu.*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

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  
(miejsowość, 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  
(miejsowość, 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)



(podpis oświadczającego)

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

**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 %,

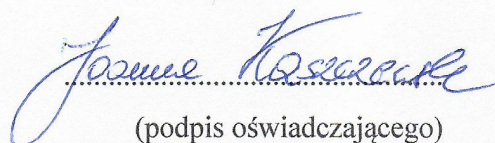
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

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

Warszawa, 06.06.2024  
(miejsowość, 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  
(miejsowość, 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  
(miejsowość, 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 %**,

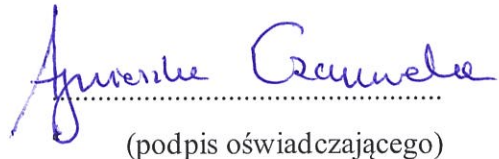
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

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)

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

\*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