

Diagnos och behandling av primär hyperparatyreoidism

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI

Bisköldkörtelöverfunktion (primär hyperparatyreoidism, PHPT) är den vanligaste orsaken till hyperkalcemi. Sjukdomen är speciellt vanlig hos postmenopausala kvinnor (> 1%). Kombinationen förhöjt kalciumvärde och förhöjt PTH-värde bekräftar diagnosen. Patienterna kan vara helt symtomfria, ha diffusa bukbesvär och neurokognitiva symtom eller drabbas av njursten och osteoporotiska benbrott. Det finns överenskomna kriterier för vem som ska opereras men för många äldre patienter med mild PHPT räcker det med uppföljning i öppenvården. Operation är den enda kurativa behandlingsmetoden. Före operation ska patienten utredas med teknetium-sestamibiscintigrafi och ultraljud av halsen. Särskilt hos unga personer med PHPT är det viktigt att komma ihåg att sjukdomen kan vara genetiskt betingad.

Patientfall

En 54-årig kvinna med typ-2 diabetes, hypertension och laktosintolerans uppsöker hälsovårdscentralen för buk- och ryggbesvär. Dessa antas bero på urinvägsinfektioner då det i urinsedimentet påvisas leukocytos och hematuri. Patienten ordinerar antibiotikakur två gånger, men då bakterieodlingssvaret kommer är det negativt. Något år tidigare har patienten behandlats för njursten och hon lider av orkeslöshet, depression och nedsatt närminne. Hon sänds till urologen eftersom hematurin fortsätter. Urincytologin visar inget avvikande men slätröntgen av urinvägarna påvisar en 12 x 11 mm stor njursten i vänstra och en 7 x 3 mm stor njursten i högra njurbäcken. S-Ca-ion är 1,73 mmol/l (referensområde 1,16–1,30 mmol/l).

Primär hyperparatyreoidism (PHPT) eller bisköldkörtelöverfunktion är den vanligaste orsaken till hyperkalcemi hos patienter i öppenvården (1–3). Cancer och sekun-

dära orsaker till hyperkalcemi bör uteslutas. Nuförtiden är PHPT oftast asymtomatisk eller förknippad med diffusa symtom och diagnosen ställs vanligen i samband med rutinmässig mätning av kalciumhalten och den därpå följande utredningen av hyperkalcemin (Tabell I) (2–5). Det viktigaste differentialdiagnostiska testet är mätning av bisköldkörtelhormon (parathormon), PTH. Kombinationen förhöjt kalciumvärde och förhöjd PTH-koncentration säkerställer diagnosen. Operation är den enda kurativa behandlingsmetoden. Alla patienter som drabbats av njursten och/eller benbrott på grund av PHPT bör remitteras för utredning av operativ behandling. Även hos patienter med klar osteoporos eller begynnande njursvikt bör operation övervägas. Övriga operationsindikationer är enligt de finländska behandlingsrekommendationerna högt S-Ca-ion-värde ($\geq 1,50$ mmol/l, referensområde 1,16–1,30 mmol/l) även om patienten är symtomfri. Hos symtomfria personer i arbetsför ålder rekommenderas operation redan vid S-Ca-ion $> 1,40$ mmol/l (6). Många patienter karaktäriseras idag av mycket lindrig PHPT, som kännetecknas av ett endast aningen förhöjt kalciumvärde, och hos dem räcker det med uppföljning. PHPT förekommer också vid flera genetiska syndrom såsom MEN 1- och MEN 2-syndrom samt i samband med s.k. familjärt hyperparatyreoidism-käktumörsyndrom (HRPT-jaw tumour syndrome). Bisköldkörtelcancer är en ovanlig bakomliggande orsak.

SKRIBENTEN

Camilla Schalin-Jäntti, är docent i inre medicin och avdelningsöverläkare vid HUCS, Endokrinologiska kliniken. Hon är specialist i inre medicin och endokrinologi.

Tabell I. Orsaker till hyperkalcemi.

PTH-beroende (förhöjt PTH)	PTH-oberoende (nedsatt PTH)
Primär hyperparatyreoidism ¹	Cancer
sporadisk	D-vitaminförgiftning
familjär	föda
	ökad konversion ²
Familjär hypokalciurisk hyperkalcemi	Obehandlad hypertyreos
Tertiär hyperparatyreoidism	Obehandlad Addisons sjukdom
Litiumbehandling	Immobilisering
CASR-autoantikroppar	Njursvikt, A-vitaminintoxikation

¹ bisköldkörteladenom (~ 85 %), hyperplasi (~ 15 %), bisköldkörtelcancer (~ 1 %)

² sarkoidos är förknippad med ökad konversion av 25-OH-D-vitamin till aktivt 1,25-OH-D-vitamin

Vem drabbas av primär hyperparatyreoidism?

Sjukdomsincidensen är ca 0,1–0,4 procent för hela befolkningen, medan prevalensen hos kvinnor över 60 år är > 1% (1–3). PHPT är 2–3 gånger så vanlig hos kvinnor som hos män. I cirka 5–10 procent av fallen är orsaken genetisk, och hos dessa patienter debuterar PHPT vanligen mycket tidigare (< 20–30 år).

Hur regleras kalcium i kroppen och vad förorsakar primär hyperparatyreoidism?

Bisköldkörtlarna är vanligtvis fyra till antalet och befinner sig på sköldkörtelns bakre sida, två per sköldkörtellob, den ena bakom övre delen av loben och den andra bakom den nedre delen. Dessutom kan så kallade ektopiskt belägna bisköldkörtlar förekomma. Regleringen av kroppens kalciumbalans presenteras i Figur 1. Hos en frisk person håller sig kalciumnivån i blodet på normal nivå genom en ständig reglering via bisköldkörtelhormon (PTH) och 1,25-OH-D-vitamin (kalcitriol). Kroppen reagerar på sjunkande kalciumnivå genom att öka utsöndringen av PTH, som frigör kalcium ur skelettet och också ökar reabsorptionen av kalcium i njurarna. PTH ökar också hydroxyleringen av 25-OH-D-vitamin till den aktiva formen kalcitriol (1,25-OH-D-vitamin) i njurarna. Kalcitriol ökar absorptionen av kalcium i tunntarmen.

Vid PHPT är feedbackregleringen satt ur spel på grund av autonom överproduktion av PTH. I ca 80–85 procent av fallen är orsaken ett bisköldkörteladenom och i ca 15 procent av fallen hyperplasi av bisköldkörtlarna. Den ökade PTH-produktionen frisätter kalcium ur skelettet med förhöjt kalciumvärde i serum och förhöjd utsöndring av kalcium i dygnsurin som följd. I ca 1 procent av fallen är bisköldkörtelcancer orsaken till PHPT. Dessa patienter kännetecknas av svår hyperkalcemi och höga PTH-värden, och bisköldkörteltumören kan vara så pass stor att den syns på ultraljud, vilket ganska sällan är fallet vid godartade adenom.

Genetiska orsaker

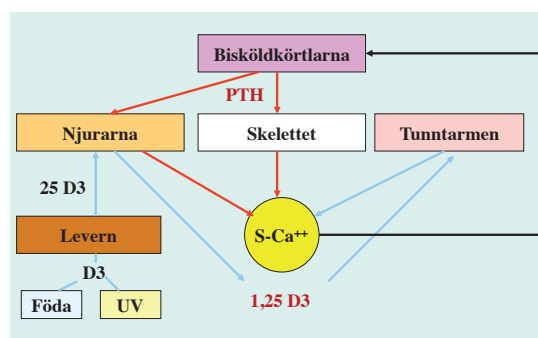
Unga patienter (< 20–30 år) med PHPT ska alltid remitteras till den specialiserade sjukvården eftersom orsaken kan vara genetisk. De vanligaste orsakerna är multipel endokrin neoplasi (MEN 1 och MEN 2), familjär isolerad hyperparatyreoidism (FIHP) och HPT-JT-syndrom (hyperparatyreoidism-käkbenstumör), som beror på mutation i CDC73-genen (7, 8). Patienter med bisköldkörtelcancer bör undersökas med tanke på CDC73-mutation (9). Familjär hypokalciurisk hyperkalcemi beror på mutation i calciumsensingsreceptorgen (CASR) (7).

Läkemedel

Tiaziddiuretika minskar utsöndringen av kalcium i urinen och kan därför utlösa tidigare latent PHPT. Litiumbehandling kan också leda till PTH-beroende hyperkalcemi (se Tabell I).

Vilka symptom uppvisar patienter med primär hyperparatyreoidism?

Patienter med ett S-Ca-ion-värde < 1,35–1,40 mmol/l kan vara helt symtomfria. Diffusa



Figur 1. Reglering av kroppens kalciumbalans.

symtom såsom trötthet, bukbesvär, muskelkänningar och polyuri är vanliga. Hos sådana patienter ställs diagnosen PHPT oftast i samband med utredning av hyperkalcemi, som påvisats av en tillfällighet i samband med att laboratorieprov ordinerats (Tabell I). Svårare obehandlad hyperkalcemi leder till ökat antal symtom och fynd, till exempel nedsatt närminne, apati, depression, förstoppning, illamående, polyuri, nefrokalcinos, njursten, osteoporos, benbrott och i sällsynta fall till pankreatit. Vid mycket svår hyperkalcemi (S-Ca-ion > 1,75 mmol/l) kan patienten drabbas av livshotande hyperkalcemisk kris, som kännetecknas av akut nedsatt njurfunktion, neuropsykiatriska symtom och förkortat QT-intervall.

Hur ska patienten undersökas?

Red ut eventuella benbrott i anamnesen, kontrollera om patienten eventuellt tar osteoporosmedicin eller om osteoporos påvisats och fråga också om eventuella njurstensanfall. Fråga också om patienten lider av bukbesvär, domningskänsla eller värk i muskler och skelett, neurokognitiva symtom såsom nedsatt närminne, depression och trötthet eller polyuri. Utredning av hyperkalcemi inleds alltid med mätning av PTH. Om PTH är förhöjt är diagnosen PHPT och är det lågt är orsaken inte PHPT (Tabell I). Fråga också om eventuella andra PHPT-fall förekommer i familjen.

Hos cancerpatienten med hyperkalcemi brukar cancerdiagnosen ställas först och eventuell cancerbetingad hyperkalcemi påträffas senare i sjukdomsförloppet. Sarkoidos leder till hyperkalcemi via ökad 1,25-hydroxylering och ökad kalciumabsorption i tunntarmen, och också D-vitaminintoxikation ger hyperkalcemi (Tabell I).

Vilka laboratorieprov bör tas?

De rekommenderade laboratorieproverna återfinns i Tabell II. PTH är förhöjt och Pi är lågt. Förhöjt kreatininvärde eller nedsatt

Tabell II. Laboratorieutredning vid primär hyperparatyreoidism.

- Ca-ion (känsligast) eller Ca (gärna albuminkorrigerat)
- PTH
- Pi
- Krea
- Afos
- 25-OH-D-vit
- dU-Ca hos patienter med njursten

GFR tyder på njursvikt förorsakad av nefrokalcinos. Förhöjt AFOS-värde tyder på att sjukdomen pågått länge och att skelettet är involverat. Dessa patienter drabbas ofta av hypokalcemi (s.k. hungry bones-syndrom) efter lyckad PHPT-operation. AFOS kan vara förhöjt också på grund av D-vitaminbrist. PHPT-patienter med D-vitaminbrist behöver substitutionsbehandling (10–20 ug/dag) och patienterna behöver också ett normalt kalciumintag (800 mg–1 g/dag).

När ska specialiserad sjukvård konsulteras?

Patienter som drabbats av njursten, benbrott eller som har symtom som kan härledas till sjukdomen bör remitteras till den specialiserade sjukvården (endokrinologiska enheten) för operationsbedömning. Operationskriterierna (Tabell III) uppfylls också hos symptomfria personer om S-Ca-ion är > 1,50 mmol/l (för S-Ca > 0,25 mmol/l högre än referensområdets övre gräns) eller, hos personer i arbetsför ålder, S-Ca-ion > 1,40 mmol/l. Patienter med nedsatt njurfunktion, äldre personer med snabbt progredierande neurokognitiva symtom utan annan uppenbar förklaring samt kvinnor med PHPT som planerar graviditet bör också remitteras för operativ bedömning (6).

Patienter med hyperkalcemisk kris remitteras till jourpolikliniken för intravenös uppvätskning, uppföljning och eventuell övrig behandling (zoledronsyra, kalcitonininfusion, kortikosteroidbehandling vid icke-PTH beroende hyperkalcemi) (6).

När räcker uppföljning inom primärvården?

Symtomfria patienter med lindrig PHPT, dvs. bara lindrigt förhöjd Ca-ion-nivå utan tecken på nedsatt njurfunktion eller osteoporos, behöver inte remitteras till specialiserad sjukvård. PHPT är vanlig och den lindriga formen påvisas hos många äldre patienter. Hos dem håller sig S-Ca-ion ofta på en stabil, lätt förhöjd nivå i många år. Hos dessa patienter räcker det med att mäta S-Ca-ion och S-Krea en gång per år och försäkra sig om att patienten fortfarande är symptomfri. Bentäthetsmätning rekommenderas innan man beslutar sig för enbart uppföljning. Om patienten har osteoporos, patienten utvecklar symtom och/eller S-Ca-ion eller S-Krea stiger under uppföljningen, bör den specialiserade

sjukvården konsulteras med tanke på eventuell operativ behandling.

Hur utreds patienten före operativ behandling?

Patienter som uppfyller operationskriterierna ska i regel remitteras till en endokrinologisk enhet inom den specialiserade sjukvården. Där informeras patienten ytterligare om sjukdomen och de risker den är förknippad med och om operationen (10). Patienten sätts i operationskö efter att han eller hon gett sitt samtycke. Före operationen görs en teknetium-sestamibi-jodscintigrafi (Figur 2), med vars hjälp ett bisköldkörteladenom ofta kan lokaliseras. Ett positivt scintigrafifynd är förutsättningen för s.k. miniinvasiv paratyreoidtomi (10). Vid mild PHPT eller hyperplasi av alla bisköldkörtlar kan scintigrafien förbli negativ. Ultraljud av halsen görs främst för att utreda halsens anatomi så att en eventuell struma kan beaktas vid operationen. Bisköldkörteladenom identifieras rätt sällan med hjälp av ultraljud på grund av sin ringa storlek. Om operationen blir resultatlös (som tecken på en lyckad operation normaliseras kalciumvärdet vanligtvis genast den första postoperativa morgonen, och PTH-värdet sjunker med > 50 %) övervägs eventuell ny operation. När reoperation rekommenderas, ska man ytterligare försöka lokalisera den avvikande bisköldkörteln med s.k. metionin-PET/CT-undersökning (Figur 3) innan nästa operation (11). Alternativt kan man gå in för konservativ behandling med kalcimimetika och bisfosfonat, om den eller de avvikande bisköldkörtlarna inte går att lokalisera.

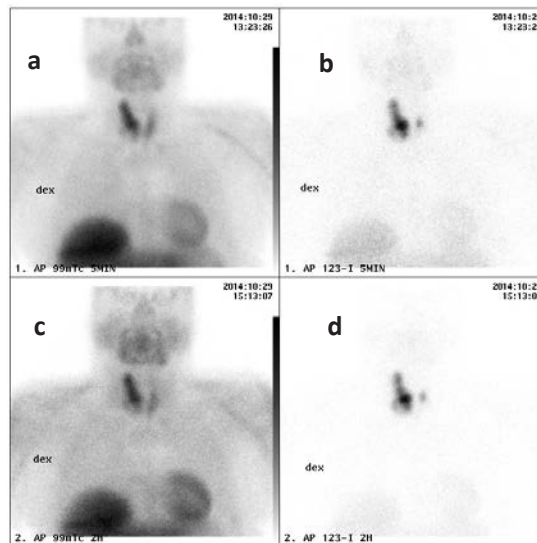
Hos patienter som uppfyller operationskriterierna men inte är operabla kan man behandla hyperkalcemi med perorala kalcimimetika och ordinera bisfosfonatbehandling för att skydda mot osteoporos.

Patientfallet

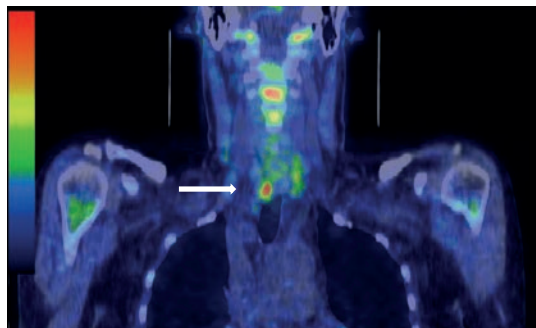
Patienten har njursten, men behöver inte behandling då det visar sig att stenarna har försvunnit spontant. Patienten remitteras till Endokrinologiska kliniken. Diagnosen fastställs till svår PHPT (S-Ca-ion 1,73–1,80 mmol/l (referens 1,16–1,30 mmol/l), P-Ca 3,09 mmol/l (2,15–2,51 mmol/l), P-Pi 0,37 mmol/l (0,76–1,41) och fP-PTH 275 ng/l (referens 15–65 ng/l). S-Krea är 53 µmol/l (50–90 µmol/l) och GFR normal, P-AFOS 96 U/l (35–105 U/l), P-D-25 35 nmol/l (> 40

Tabell III. Operationskriterier för primär hyperparatyreoidism.

- S-Ca-ion > 1,50 (S-Ca > 2,90 mmol/l)
- Njursten
- Förhöjt kreatinin
- Benbrott eller osteoporos (T-Score ≤ -2,5 vid bendensimetri)
- Patient i arbetsför ålder, S-Ca-ion > 1,40 mmol/l
- Nedsatt kognitiv funktion, som antas bero på PHPT
- Kvinna med PHPT som planerar graviditet



Figur 2. 99mTeknetium-sestamibi – 123Jodscintigrafi. Kartläggning av bisköldkörteladenom görs med hjälp av dubbel isotopscintigrafi. a) Upptag i vänster sköldkörtellob/vänstra nedre bisköldkörteln. Scintigrafien tagen 5 min efter isotopadministration. b) Upptaget i vänstra nedre bisköldkörteln (5 min) syns bättre efter att bakgrundsuptaget förorsakat av sköldkörteln avlägsnats. c) Upptag i vänster sköldkörtellob/nedre bisköldkörteln 2h senare. d) Upptaget i vänstra nedre bisköldkörteln kvarstår (2h), och syns bäst efter att sköldkörtelupptaget avlägsnats från bilden.



Figur 3. Metionin-PET/CT-undersökning av patient, för vilken den första operationen blev resultatlös. 99mTeknetium-sestamibi – 123Jodscintigrafi undersökning visade inget upptag. Bisköldkörteladenomet (nere till vänster) lokaliserades med hjälp av metionin-Pet/CT-undersökning före reoperation.

nmol/l rekommenderad nivå). Patienten vill inte samla dygnsurin för dU-Ca-bestämning. Sköldkörtelfunktionen är normal. Patienten behöver brådskande operativ behandling (svår hyperkalcemi, njursten) och preoperativt görs teknetium-sestamibiscintigrafi (Figur 2) och ultraljud av halsen (ingen bild). Teknetium-sestamibiscintigrafin uppvisar ett upptag i vänster sköldkörtellob (struma) samt ett kraftigt, lokalt upptag i nedre vänstra sköldkörtelloben, som passar in på ett bisköldkörteladenom. Ultraljudet visar att vänster sköldkörtellob är förstörd; fyndet passar in på struma, men bisköldkörtelarna visualiseras inte. Patienten ges en 5 mg zoledronsyrainfusion (bisfosfonat) för det höga kalciumvärdet (1,80 mmol/l) och instrueras att dricka rikligt med vatten. En vecka efter infusionen har kalciumvärdet sjunkit från 1,80 till 1,71 mmol/l. Operationsdatum bestäms i samråd med kirurgen till två veckor senare.

Camilla Schalin-Jäntti
camilla.schalin-jantti@hus.fi

Inga bindningar

Summary

Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is most common among postmenopausal women, its prevalence being > 1%. Increased serum calcium and increased PTH concentrations verifies the diagnosis. The patients may be symptomless, have diffuse stomach complaints or neurocognitive symptoms, or suffer from kidney stones or osteoporotic fractures. For many elderly patients with mild PHPT, surveillance in their primary health care is sufficient but surgery is the only curative treatment. Preoperatively, the patients should undergo technetium-sestamibi scintigraphy for localisation of the abnormal parathyroid gland and neck ultrasound. It is important to remember that PHPT can be of genetic origin, especially when occurring in younger people.

Referenser

1. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000;163:184–187.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:333–334.
3. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2012;344:e1013
4. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Mineral Res* 2002;17(suppl 2):N18–23.
5. Matikainen N. Hyperkalsemia. *Duodecim* 2014;130:1404–12.
6. Kauppinen-Mäkelin R. Hyperkalsemia ja hyperparatyreoosi. *Lääkärin käsikirja* 12.7.2013.
7. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3570–79.
8. Lassen T, Friis-Hansen L, Rasmussen ÅK, Knigge U, Feldt-Rasmussen U. Primary hyperparathyroidism in young people. When should we perform genetic testing for multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1)? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3983–87.
9. Korpi-Hyövälti E, Cranston T, Ryhänen E, Arola J, Aittomäki K, Sane T, Thakker RV, Schalin-Jäntti C. CDC73 intragenic deletion in familial primary hyperparathyroidism associated with parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3044–8.
10. Udelsman R, Åkerström G, Biagni C, Duh Q-Y, Miccoli P, Niederle B, Tonelli F. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3395–606.
11. Schalin-Jäntti C, Ryhänen E, Heiskanen I, Seppänen M, Arola J, Schildt J, Väisänen M, Nelimarkka L, Lisinen I, Aalto V, Nuutila P, Välimäki MJ. Planar scintigraphy with 123I/99mTc-sestamibi, 99mTc-sestamibi SPECT/CT, 11C-methionine PET/CT, or selective venous sampling before reoperation of primary hyperparathyroidism? *J Nucl Med*. 2013;54:739–747.