

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Tomasz Osęka

**TAKTYKA OPERACYJNEGO LECZENIA
NADCZYNNOCI PRZYTARCZYC**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Z KATEDRY I KLINIKI CHIRURGII OGÓLNEJ, ENDOKRYNOLOGICZNEJ I
TRANSPLANTACYJNEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W GDAŃSKU

Kierownik: Prof. zw. dr hab. med. Zbigniew Śledziński

Promotor: Prof. zw. dr hab. med. Zbigniew Gruca

Gdańsk 2006 rok

Od autora

Serdecznie dziękuję moim Nauczycielom, Panom Profesorom Zdzisławowi Wajdzie i Zbigniewowi Grucy za inspirację podjęcia niniejszej pracy.

Panu Profesorowi Zbigniewowi Śledzińskiemu oraz Panu Docentowi Andrzejowi Łachińskiemu wdzięczny jestem za życzliwość i okazaną pomoc.

Pragnę także podziękować mojej żonie Joannie za wyrozumiałość i wsparcie podczas tworzenia niniejszej pracy doktorskiej.

Pracę dedykuję moim córkom Julii i Adriannie

Spis treści

WSTĘP	5
Rys historyczny chirurgii przytarczyc	5
Anatomia i fizjologia przytarczyc	8
Pierwotna nadczynność przytarczyc	14
Patogeneza.....	14
Obraz kliniczny pierwotnej nadczynności przytarczyc	16
Objawowa pierwotna nadczynność przytarczyc	16
Bezobjawowa pierwotna nadczynność przytarczyc	18
Badania laboratoryjne	19
Leczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc	20
Wskazania do chirurgicznego leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc	22
Powikłania leczenia operacyjnego:	22
Wtórna nerkopochodna nadczynność przytarczyc	23
Patogeneza.....	23
Rola witaminy D	24
Rola fosforanów	25
Rola wapnia	28
Inne czynniki	29
Rozrost przytarczyc	29
Osteodystrofia nerkowa	33
Obraz kliniczny wtórnej nadczynności przytarczyc	37
Badania laboratoryjne	40
Leczenie wtórnej nerkopochodnej nadczynności przytarczyc	43
Subtotalne usunięcie przytarczyc	46
Całkowite wycięcie przytarczyc z autotransplantacją do przedramienia	48
Wskazania do chirurgicznego leczenia wnp	52
Powikłania leczenia chirurgicznego:	53
Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc	54
Leczenie chirurgiczne tnp	56
Wskazania do leczenia chirurgicznego:	56
ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	58
MATERIAŁ I METODYKA	60
Dobór chorych	60
Badania biochemiczne	63
Gęstość mineralna tkanki kostnej	64
Gastrobulsoskopia	65
Badanie laryngologiczne	65
Przetrwala i nawrotowa nadczynność przytarczyc	65
Niedoczynność przytarczyc	66
Zasady analizy statystycznej	67
WYNIKI	68
Stężenie wapnia w surowicy	70
Stężenie fosforanów w surowicy	73
Współczynnik CaxP	75
Aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy	77
Stężenie parathormonu w surowicy	82

Gęstość mineralna tkanki kostnej	85
Zależność gęstości kości od aktywności fosfatazy alkalicznej.....	94
Zależność gęstości kości od stężenia parathormonu.....	94
Zależność gęstości kości od długości okresu dializy.....	102
Zależność gęstości kości od stężenia wapnia.....	103
Zależność okresu pooperacyjnej hipokalcemii od gęstości kości.....	106
Gastrobulsoskopia	109
Struny głosowe	111
Przetrwała i nawrotowa nadczynność przytarczyc	112
Niedoczynność przytarczyc	114
<i>DYSKUSJA</i>	<i>115</i>
<i>WNIOSKI</i>	<i>140</i>
<i>STRESZCZENIE</i>	<i>141</i>
<i>ZASTOSOWANE SKRÓTY I SYMBOLE</i>	<i>144</i>
<i>SPIS RYCIN I TABEL</i>	<i>145</i>
<i>PIŚMIENNICTWO:</i>	<i>148</i>

WSTĘP

Rys historyczny chirurgii przytarczyc

Historia przytarczyc w medycynie jest bardzo krótka i liczy niewiele ponad 120 lat. Po raz pierwszy szwedzki student medycyny z Upsali i przyszły anatom Ivar Sandström przedstawił anatomię i histologię 50 gruczołów pobranych ze zwłok ludzkich i nazwał je *glandulae parathyroideae*. Ze względu na krytykę ze strony wydawców niemieckich fakt ten opisany został w 1880 roku jedynie w języku szwedzkim (96,98,102,110). Dopiero ćwierć wieku później w 1904 r. Max Askanazy z Tübingen zwrócił uwagę na związek pomiędzy schorzeniem kości zwanym chorobą Recklinghausena lub też osteitis fibrosa cystica, a nadczynnością przytarczyc. Początkowo sądzono, że powiększenie gruczołów wynikało z wtórnego kompensacyjnego przerostu przytarczyc w przebiegu choroby i w leczeniu choroby Recklinghausena stosowano wyciągi z przytarczyc, a nawet przeszczepiano przytarczycy uzyskane ze zwłok (30,98,110). W 1925 roku po raz pierwszy wiedeński chirurg Feliks Mandl usunął gruczolaka przytarczyc uzyskując pełne ustąpienie objawów choroby (30,110). Niektórzy za pioniera w chirurgicznym leczeniu nadczynności przytarczyc uznają Amerykanina Charlesa Richardsona, który w tym samym czasie co Feliks Mandl usunął „za oceanem” przytarczycę choremu z objawami nadczynności tych gruczołów. Jednak z powodu ciągle utrzymującej się nadczynności dopiero podczas siódmej operacji odnalazł i usunął gruczolaka przytarczyc ze śródpiersia (30,98).

Polska chirurgia znając światowe odkrycia i nowości nie ustępuje innym krajom w stosowaniu najnowszych osiągnięć w praktyce. Hilarowicz w 1930 roku wykonał pierwszą paratyroidektomię z bardzo dobrym siedmioletnim wynikiem odległym ogłoszonym na XXIX Zjeździe Chirurgów Polskich (96,97,98).

Przedstawione powyżej informacje dotyczą pierwotnej nadczynności przytarczyc (pnp), kiedy w wyniku autonomicznego wydzielania parathormonu (PTH) dochodzi do różnorodnych zaburzeń. Wtórna nadczynność przytarczyc (wnp) zaczęto rozpoznawać nieco później. W 1934 r. Fuller Albright jako jeden z pierwszych zauważył związek pomiędzy przewlekłą niewydolnością nerek (pnn) a przerostem przytarczyc w następstwie zaburzeń wydalania fosforanów przez nerki (53,110). Dzisiaj wiadomo, iż patomechanizm wnp jest bardziej złożony i bierze w nim udział więcej czynników. Przez wiele lat ten typ nadczynności przytarczyc leczono wyłącznie zachowawczo. Dopiero w 1960 r. Sydney Stanbury zaproponował subtotalną paratyroidektomię (sPTX) dla powstrzymania zmian kostnych u chorych dializowanych z powodu pnn. Sam zabieg po raz pierwszy z dobrym wynikiem wykonał William Nicholson (39,84,110). W 1968 roku Alveryd dokonał całkowitej paratyroidektomii z autotransplantacją (PTX+A). Wells w 1975 r. potwierdził skuteczność tej metody i zaproponował zamrażanie tkanki przytarczyc, aby umożliwić reimplantację w razie wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc (39,84,98,110,111). W Polsce pionierem w chirurgicznym leczeniu wnp jest Tadeusz Tołłoczko, który w 1969 r. w Klinice kierowanej przez prof. J. Nielubowicza wykonał operację usunięcia przytarczyc u chorego przewlekle dializowanego (98). Początkowo chorych z wnp nie było tak wielu. W miarę postępu w leczeniu pnn a co za tym idzie wydłużania życia chorych dializowanych oraz wzrostu liczby stacji dializ zwiększyło się zapotrzebowanie na leczenie chirurgiczne oporności na postępowanie zachowawcze (101). Obecnie metody sPTX oraz PTX+AT uzyskały powszechne uznanie i wiele polskich ośrodków chirurgicznych posiada spore doświadczenie w chirurgicznym leczeniu nadczynności przytarczyc. Na dobre zagościły już metody śródoperacyjnego pomiaru stężenia PTH czy też radioizotopowa diagnostyka śródoperacyjna pomagające zmniejszyć częstość przetrwałej i nawrotowej nadczynności przytarczyc. Bardzo dobre efekty daje

alotransplantacja przytarczyc w leczeniu pooperacyjnej niedoczynności tych gruczołów
(103,104).

Anatomia i fizjologia przytarczyc

Anatomia

Skuteczność leczenia chirurgicznego nadczynności przytarczyc w dużej mierze zależy od znajomości zarówno anatomii prawidłowej jak i anomalii anatomicznych, które są stosunkowo częste. Przytarczycy są najmniejszymi narządami, stąd czasami odnalezienie ich może przysparzać dużo trudności (1,12,96). W przypadku przerostu gruczołów odnalezienie wszystkich przytarczyc jest warunkiem gwarantującym uniknięcie przetrwałej pooperacyjnej nadczynności i to zarówno w przypadku zastosowania metody sPTX jak i PTX+AT (100,101).

W zdecydowanej większości przypadków mamy do czynienia z dwiema parami przytarczyc położonymi w bliskim sąsiedztwie tarczycy na tylnej powierzchni prawego i lewego płata tego gruczołu. Aby zrozumieć różnorodność położenia przytarczyc należy poznać przynajmniej wybrane elementy rozwoju embrionalnego tych gruczołów.

Wywodzą się one z nabłonka endodermalnego trzeciej i czwartej kieszonki skrzelowej i w postaci tylno-bocznych wypustek schodzą w dół w kierunku śródpiersia razem z przednimi wypustkami, z których rozwija się grasicą. Wypustki trzeciej kieszonki skrzelowej wędrują znacznie szybciej i dlatego z nich powstają dolne przytarczycy oraz zasadnicza część grasicy, a z czwartej kieszonki powstają górne przytarczycy, które w czasie swej wędrówki nie ulegają tak znacznemu przemieszczeniu (12,96,97).

Z tego powodu lokalizacja górnych przytarczyc jest bardziej stała niż dolnych i w 80% przypadków można je znaleźć na ograniczonym obszarze 1 cm powyżej skrzyżowania nerwu krtaniowego wstecznego z tętnicą tarczową dolną do przodu i przyśrodkowo od tego nerwu w bruzdzie między płatem tarczycy a gardłem (1,12,102). Rzadko (4%) przytarczycy górna schodzi niżej i jest umiejscowiona za tętnicą tarczową dolną, nerwem krtaniowym wstecznym lub guzkiem Zuckerkandla. Sporadycznie (2%) spotykamy

przycieczkę górną w górnym biegunie płata tarczycy lub powyżej niego w okolicy podziału tętnicy szyjnej wspólnej (0,8%), czy też z tyłu za przełykiem lub gardłem (1%). Bardzo rzadko zaś (0,2%) mamy do czynienia z lokalizacją górnej przycieczki wewnątrzczycowo (1,96,97,102).

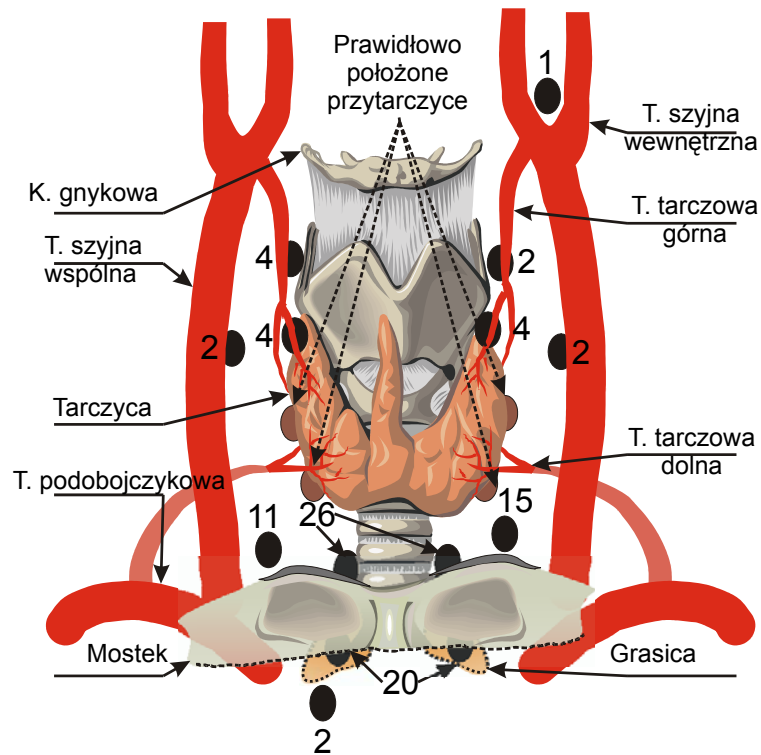
Dolne przycieczki są o wiele bardziej zmienne w swym położeniu. Tylko w niewiele ponad połowie przypadków (61%) leżą one typowo z tyłu w okolicy dolnego bieguna tarczycy, zwykle między gałęziami tętnicy tarczycowej dolnej (1,12,102). W wysokim odsetku (do 30%) gruczoły umiejscowione są w grasicy, zarówno w części szyjnej jak i zamostkowo. Sporadycznie (2%) mogą przysporzyć dużo trudności w czasie poszukiwań, gdy w wędrówce dotarły do śródpiersia tylnego (1,96,97,102).

W materiale Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM w Gdańsku nietypowa lokalizacja przycieczki miała miejsce w około 30% przypadków chorych operowanych z powodu nadczynności (ryc.1.)

Prawidłowe przycieczki są spłaszczone i mogą przyjmować różne kształty. Wielkość ich odpowiada wielkości ziarna prosa ok. 1-1,5x2-3x5-6mm, a barwa od żółtej do brunatnej upodabnia je do otaczającej tkanki tłuszczowej. Dolne przycieczki są zwykle większe od górnych (1,12,96,97,102).

Jak wspomniano u człowieka najczęściej występują cztery przycieczki, jednak liczba ich może być zarówno większa jak i mniejsza. Odsetek przypadków, gdy znajdują się jedynie trzy gruczoły waha się między 2-3% (12,42). O wiele częściej (13-30%) mamy do czynienia z większą liczbą przycieczek, nawet do 12 (12,79). Najczęstsza (80%) lokalizacja dodatkowych przycieczek ma miejsce w grasicy, dlatego też w przypadku przerostu przycieczek zalecane jest rutynowe wycięcie tego narządu.

Każdy z gruczołów przytarczyc posiada własną szypułę naczyniową. Wyjątek stanowią przytarczycy zlokalizowane śródtarczycowo, które ukrwione są przez naczynia śródmiąższowe tarczycy. Tętnice przytarczyczne odchodzą najczęściej od tętnicy tarczowej dolnej. Czasami przytarczycy górne zaopatrywane są w krew przez naczynie z tętnicy tarczowej górnej.



Ryc. 1. Nietypowa lokalizacja przytarczyc w materiale Kliniki Chirurgii Ogólnej AM w Gdańsku

Fizjologia

Od dawna znany jest udział wapnia w:

- mechanizmie skurczu mięśni szkieletowych i gładkich,
- utrzymaniu stabilności cytoszkieletu komórkowego,
- prawidłowym przebiegu procesu wzrostu i różnicowania komórek,
- regulacji stanu wrażliwości komórek nerwowych i aktywności enzymów śródkomórkowych,
- właściwym funkcjonowaniu układu immunologicznego i krzepnięcia.

Znakomita większość wapnia w organizmie człowieka (99%) zawarta jest w kościach, jednak jedynie wapń zawarty w osoczu (0,066%) bierze bezpośrednio udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Niewielkie nawet wahania stężenia w tej małej puli wapnia mogą wywołać groźne dla życia zaburzenia (43,100). Przynależą do gruczołów endokrynnymi, które produkując i wydzielając do krwi PTH stanowią jeden z elementów regulacyjnych gospodarki wapniowo-fosforanowej. Prekursorem PTH jest preproparathormon zbudowany ze 115 aminokwasów. Jeszcze w retikulum endoplazmatycznym poprzez odcięcie 25 aminokwasów ulega przekształceniu w 90-aminokwasowy parathormon, który po 20 minutach przechodzi do aparatu Golgiego, gdzie podlega dalszej konwersji w aktywną formę parathormonu 1-84 PTH. Należy dodać, że największą aktywność biologiczną posiada N-końcowy 34-aminokwasowy fragment PTH (43,55,59). Okres półtrwania PTH we krwi wynosi około 20 minut. Po tym czasie ponad połowa cząsteczek 1-84 PTH ulega degradacji na fragmenty: 1-33 aminokwasowy, 34-84 aminokwasowy lub inne mniejsze (43).

Prawidłowe stężenie PTH w surowicy krwi nie powinno przekraczać 65pg/ml. Wraz z wiekiem stężenie PTH wzrasta, u kobiet jest wyraźnie wyższe niż u mężczyzn co nasila osteoporozę.

PTH wykazuje działanie w wielu narządach efektorowych (43,55,59,63):

1. Nasila resorpcję kości prowadząc do uwalniania jonów wapnia i fosforanów do krwi oraz hydroksyproliny (produktu rozpadu kolagenu), której stężenie w moczu może być miernikiem intensywności działania PTH na kości.
2. W nerkach silnie pobudza wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach dalszych oraz hamuje reabsorbcję fosforanów w cewkach bliższych. PTH nasila dodatkowo syntezę w nerkach aktywnej witaminy D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$)
3. PTH wpływa na gospodarkę kwasowo-zasadową hamując w nerkach wchłanianie wodorowęglanów uwolnionych wcześniej podczas resorpcji kości. W efekcie powoduje to kwasicę metaboliczną sprzyjając jonizacji wapnia
4. Pośrednio zwiększając syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ PTH wpływa na wzrost wchłaniania wapnia w jelicie cienkim
5. Ostatnio odkryto nowe receptory dla PTH określane jako PTH-2, których obecność stwierdzono w takich narządach jak mózg, płuca, serce, naczynia krwionośne, najądrze i trzustka. Jednak efekt wywierany przez PTH nie został jeszcze poznany.

Pewne natomiast jest, że PTH powoduje wzrost stężenia wapnia i obniżenie poziomu fosforanów w surowicy krwi.

Produkcja i wydzielanie PTH podlega regulacji w kilku sprzężeniach zwrotnych:

- Hipokalcemia zwiększa wydzielanie PTH przez przytarczyce osiągając maximum przy stężeniu 7mg/dl (1). Dalszy spadek stężenia wapnia w surowicy krwi nie powoduje już wzrostu wydzielania PTH. Nie można również wyhamować całkowicie sekrecji PTH, stężenie wapnia powyżej 11mg/dl nie powoduje dalszego spadku wydzielania PTH, zawsze pozostanie tzw. wydzielanie podstawowe.
- Wzrost stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w surowicy hamuje, a spadek stymuluje rozrost przytarczyc i wydzielanie przez te gruczoły PTH.

- Hipofosfatemia hamuje, a wzrost stężenia fosforanów w surowicy krwi stymuluje rozrost komórek przytarczyc i co za tym idzie hipersekrecją PTH. (55)

Pierwsze dwa mechanizmy regulacyjne przebiegają za pośrednictwem odpowiednich receptorów dla wapnia (CaR) i witaminy D (VDR), które znajdują się na powierzchni komórek przytarczyc. W przypadku fosforanów mechanizm jest bardziej złożony i przedstawiony zostanie w rozdziale opisującym patogenezę wtórnej nadczynności przytarczyc.

Pierwotna nadczynność przytarczyc

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest chorobą, w której dochodzi do nadmiernego i nie podlegającego mechanizmom regulacyjnym wytwarzania i sekrecji PTH.

Zapadalność na pnp waha się obecnie między 10 a 40 na 10 000 ludności. 2-3 razy częściej choroba dotyczy kobiet.(9,23).

Patogeneza

Najczęstszą przyczyną pnp jest monoklonalny rozrost komórek gruczołu w postaci pojedynczego (78-90%) lub mnogich (2-11%) gruczolaków. Rzadziej choroba wywołana jest rozrostem poliklonalnym we wszystkich przytarczycach (8-15%) i zwykle postać ta ma charakter rodzinny. Bardzo rzadko (0,5-5,2%) przyczyną pnp jest rak przytarczyc (2,5,9,23,30,59,86,96,97,100,115).

Etiologia sporadycznie występujących gruczolaków nie została do końca poznana. W 40% przypadków stwierdzono delecję w chromosomie 1q32-pter a w 25% gruczolaków delecja chromosomu 11q12-13, które wiążą się z brakiem genu supresorowego dla rozrostu guza (23). Rzadsze są delecje lub amplifikacje genów w chromosomach 16p (11%) czy 19p (9%). Obecnie przeważa opinia, że w większości gruczolaków i w przypadkach rozrostu 4 przytarczyc istnieje zmniejszona wrażliwość przytarczyc na stężenie wapnia krążącego we krwi ze względu na defekt przez błonowego transportu tego jonu w komórkach gruczołów. Zauważono również o wiele częściej polimorfizm genu kodującego VDR u chorych z pnp (19,59).

Lepiej poznano etiologię dziedzicznie występującej pnp najczęściej związanej z zespołami wielogruczolakowymi:

1. MEN I – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I – zwany zespołem Wermera charakteryzuje się rodzinnym występowaniem kombinacji guzów przytarczyc, komórek wysp trzustkowych oraz przedniego płata przysadki. Rzadziej

współlistnieją w tym zespole guzy kory nadnerczy, tarczycy, jajników, tłuszczaki czy rakowiaki. W 95% przypadków pierwszym objawem zespołu jest pnp. U chorych z zespołem MEN I odkryto delecję genu w chromosomie 11q13(2,19,23,30,46,99,115).

2. MEN II – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu II. Jest to zespół niejednorodny obejmujący dwa podtypy:

- MEN IIA zwany zespołem Sipple'a charakteryzujący się obecnością raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego nadnerczy i rozrostem przytarczyc. Pnp towarzyszy zespołowi w 20-30% przypadków.
- MEN IIB zwany zespołem nerwiakowo-śluzówkowym charakteryzuje się podobnie jak w MEN IIA występowaniem raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego nadnerczy, ale bardzo rzadko występuje pnp. Charakterystyczne są rozsiane nerwiaki na błonach śluzowych i zniekształcona budowa ciała oraz bardziej ostry przebieg.

W obu podtypach występują dość dokładnie poznane mutacje genu RET w chromosomie 10q11.2 (2,19,23,30,46,99,115).

3. Zespół dziedzicznej nadczynności przytarczyc towarzyszącej guzom żuchwy charakteryzujący się obok pnp występowaniem wapniejących włókniaków żuchwy oraz często współlistniejącym guzem Wilmsa lub guzami o charakterze hamartoma w nerkach. W tym zespole odkryto delecję w genie chromosomu 1q22-32(19,30)

Rak przytarczyc charakteryzuje się w 66% przypadków utratą genu p53 na chromosomie 17p. Częściej w stosunku do gruczolaków występuje delecja w obrębie genu RB (retinoblastoma) na chromosomie 13q.(19,86)

Obraz kliniczny pierwotnej nadczynności przytarczyc

Ponieważ większość chorych w pierwszym okresie nadczynności przytarczyc nie skarży się na jakiegokolwiek dolegliwości, wielu autorów wyróżnia bezobjawową i objawową fazę pierwotnej nadczynności przytarczyc. W miarę pogłębiania się zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej dochodzi do zmian patologicznych w poszczególnych narządach wywołując bardziej lub mniej nasilone objawy.

Początkowo rozpoznanie pnp przysparzało wiele trudności, gdyż występowanie wszystkich charakterystycznych objawów choroby ma miejsce wyjątkowo rzadko. Rozpoznanie jest tym trudniejsze jeśli dotyczy wcześniejszej fazy choroby (30,96,97,114).

Objawowa pierwotna nadczynność przytarczyc

Pełnoobjawowa pnp wywołuje zaburzenia w wielu narządach. Najczęściej choroba dotyczy nerek, kości, trzustki, przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego.

Początkowo pojawiają się dyskretne objawy ze strony **ośrodkowego układu nerwowego** w postaci zmęczenia, zaburzeń koncentracji, bólów głowy, zaburzeń pamięci, apatii a nawet stanów depresyjnych.

W podobny sposób niepostrzeżenie nasilać się mogą objawy ze strony **układu mięśniowego**: począwszy od dyskretnego osłabienia siły mięśniowej i odruchów ścięgnistych poprzez szybkie męczenie, częste potykanie się (tzw. „człapiący chód”), aż do silnych dolegliwości bólowych okolicy lędźwiowej oraz kończyn dolnych, które mogą znacznie ograniczać aktywność ruchową chorego.

Układ moczowy – charakterystyczna dla objawowej pnp jest nawrotowa kamica nerkowa najczęściej obustronna, rzadziej wapnica nerek (nephrocalcinosis) wywołująca objawy kolki nerkowej, nawracających infekcji układu moczowego oraz prowadząca w niektórych

przypadkach do niewydolności nerek. W wielu przypadkach kamicy nerkową może poprzedzać różnego stopnia zaburzenia w postaci poliurii i utraty funkcji zagęszczania moczu, co prowadzi do znacznej utraty wody jak i elektrolitów (wapń, sód, potas) nasilając objawy polidypsji.

Układ kostny – w przebiegu pnp dochodzi do charakterystycznych zmian kostnych w postaci uogólnionego odwapnienia (*demineralisatio*), ogniskowego włóknienia (*osteitis fibrosa*) przechodzącego niekiedy w uogólnione (*osteitis fibrosa generalisata*). Częściej jednak powstają torbiele (*osteitis fibrosa cystica*) szczególnie w kościach twarzoczaszki, miednicy i żeber oraz kościach długich. Zmiany te są przyczyną bólów oraz deformacji kości, a w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do samoistnych złamań szczególnie kości długich. Charakterystyczne są również objawy radiologiczne w postaci: resorpcji podokostnowej paliczków dłoni, obrazu ziaren „pieprzu i soli” w kościach czaszki oraz „guzów brunatnych” w przypadku krwawień do torbIELI kostnych.

Układ pokarmowy - dolegliwości ze strony jamy brzusznej mogą mieć bardzo różny charakter i nasilenie, ponieważ wynikają z wieloczynnikowej etiologii. W przebiegu pnp hiperkalcemia prowadzi do osłabienia napięcia nie tylko mięśni szkieletowych ale również mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego co może być przyczyną utraty łaknienia oraz przewlekłych zaparć. Z drugiej strony podwyższony poziom wapnia w soku trzustkowym sprzyja tworzeniu się złoGÓW i aktywacji enzymów trawiennych co może być przyczyną zapalenia trzustki. Często opisywana choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy ma w przebiegu pnp charakter nawrotowy i jest oporna na leczenie zachowawcze. Etiologia nie jest do końca wyjaśniona, a wśród prawdopodobnych przyczyn wymienia się zwiększone wydzielanie gastryny stymulowane hiperkalcemią.

Układ krążenia – w przebiegu pnp pojawia się nadciśnienie tętnicze o niejasnej etiologii, a hiperkalcemia i znaczne wahania wapnia mogą prowadzić do występowania zaburzeń rytmu serca.

Podsumowując należy przytoczyć wymieniane w wielu językach powiedzenie określające objawową pierwotną nadczynność przytarczyc jako chorobę „kamieni, kości, brzusznych i psychicznych dolegliwości” (ang. „painful bones, kidney stones and abdominal groans”, niem. „Stein-, Bein- und Magenpein”) (23,30,59,96,97,100,115).

Bezobjawowa pierwotna nadczynność przytarczyc

Szybki rozwój medycyny obserwowany w końcu XX wieku przyczynił się do rozszerzenia diagnostyki przesiewowej w wielu chorobach. Częste oznaczanie stężenia Ca w surowicy krwi spowodowało wzrost przypadkowych rozpoznań hiperkalcemii wywołanej pnp zanim wystąpiły typowe objawy choroby. Początkowo temat bezobjawowej pnp wzbudzał wiele kontrowersji i pojawiało się tyle samo zwolenników co przeciwników leczenia chorych w tej fazie choroby. Od 1991 roku opracowane i opublikowane przez National Institute of Health wytyczne jasno precyzują potrzebę leczenia bezobjawowej pnp (tab.1.). Wielu autorów podkreśla, iż przypadkowo wykryta hiperkalcemia w przebiegu pnp, początkowo uznana za bezobjawową, po wnikliwym zebraniu wywiadu okazuje się jednak powodować dyskretne zaburzenia snu, koncentracji czy też zaburzenia psychologiczno-poznawcze, których chory nie był świadomy. (30,100,115)

Badania laboratoryjne

W przebiegu pnp obserwujemy charakterystyczne zmiany biochemiczne w surowicy krwi:

1. Wzrost stężenia PTH w surowicy krwi spowodowany nadmiernym, nie podlegającym regulacji wydzielaniem tego hormonu do krwiobiegu
2. Hiperkalcemia wywołana nadmiernym wydzielaniem PTH poprzez wielonarządowe oddziaływanie tego hormonu (patrz fizjologia przytarczyc)
3. Hiperkalciuria powodowana hiperkalcemią, niezbyt nasiloną dzięki zwiększonemu wchłanianiu zwrotnemu wapnia w cewkach dalszych stymulowanemu przez PTH
4. Hipofosfatemia wynikająca ze zwiększonego wydalania fosforanów przez nerki stymulowanego przez PTH
5. Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej i hydroksyproliny w surowicy krwi występuje dopiero w fazie zaawansowanej resorpcji kostnej w przebiegu pnp.

Wśród badań dodatkowych standardowo wykonuje się:

- badanie radiologiczne kośćca – charakterystyczny obraz radiologiczny (patrz obraz kliniczny pnp)
- densytometrię kości lub pomiar gęstości kości w tomografii komputerowej, aby określić stopień zaawansowania procesu demineralizacji.

Leczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc

Leczenie pnp zarówno w okresie bezobjawowym jak i w pełnoobjawowej postaci choroby polega na wycięciu w całości autonomicznej tkanki gruczołowej, która w nadmiarze wydziela PTH. Jak wspomniano wyżej najczęstszą przyczyną pnp jest pojedynczy gruczolak. Patrząc jednak na historię chirurgii przytarczyc oraz analizując piśmiennictwo wbrew pozorom wycięcie pojedynczego gruczolaka może przysporzyć wiele trudności. Tym bardziej, że wśród chirurgów nie ma zgodności jaki zakres leczenia operacyjnego pnp jest dla chorego najkorzystniejszy (30,100).

Bardzo istotnym elementem w leczeniu chirurgicznym pnp jest przedoperacyjna diagnostyka obrazowa. W tym celu powszechnie używa się ultrasonografii okolicy szyi oraz scyntygrafii MIBI-Tc99m (metoksyisobutyloizonitrylu technetu). Metody te mają pewne ograniczenia, ale ich czułość wynosi odpowiednio 60-100% oraz 80-100% (30, 100, 115).

1. Klasyczną metodą leczenia pnp jest wycięcie gruczolaka poprzez obustronną eksplorację okolicy szyi z cięcia kołnierzewego Kochera nad wcięciem mostka. Początkowo jedynym standardem postępowania chirurgicznego była obustronna staranna rewizja okolicy tarczycy od górnego brzegu chrząstki tarczowatej aż do górnego bieguna grasicy. Postępowanie to umożliwia identyfikację wszystkich czterech przytarczyc oraz odnalezienie ewentualnych gruczołów dodatkowych. Prawie w każdym przypadku daje to dużą pewność, że po pierwotnej operacji nie pozostawiamy patologicznie zmienionego, nadczynnego gruczołu (20, 30, 99, 100).
2. Dzięki coraz dokładniejszej diagnostyce obrazowej niektórzy dopuszczają w wybranych przypadkach jednostronną eksplorację szyi i po zidentyfikowaniu dwóch gruczołów wycięcie patologicznie zmienionej przytarczycy(30, 100).

3. Prężny rozwój metod małoinwazyjnych znalazł zastosowanie również w chirurgicznym leczeniu nadczynności przytarczyc (69). Metoda ta wymaga jednak zaawansowanych technik śródoperacyjnego monitorowania skuteczności resekcji nadczynnej tkanki gruczołowej. Do tego rodzaju metod należy:

- pomiar spadku stężenia PTH w surowicy krwi w trakcie zabiegu operacyjnego
- śródoperacyjna diagnostyka izotopowa z zastosowaniem MIBI-Tc99m i detektora promieniowania gamma
- neuromonitoring umożliwiający identyfikację nerwów krtaniowych zwrotnych zapobiegając ich uszkodzeniu.

Poza pojedynczymi łagodnymi gruczolakami u podłoża choroby może leżeć również wielogruzołowy rozrost przytarczyc. Związane jest to z genetycznie uwarunkowanymi dziedzicznymi zespołami gruczolakowatości, rodzinną pnp lub niedziedzicznymi defektami genetycznymi funkcji receptorów CaR lub VDR. W tych przypadkach zmiany w równym stopniu dotyczą wszystkich gruczołów i wycięcie pojedynczych gruczołów nie gwarantuje trwałego wyleczenia. Stąd proponowana taktyka leczenia przerostu przytarczyc obejmuje sPTX lub PTX+AT. Ze względu na historycznie pierwotne zastosowanie tej taktyki w operacyjnym leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc dokładne omówienie umieszczono w rozdziale dotyczącym leczenia wtórnej nadczynności.

Celem operacji w leczeniu pnp jest nie tylko uzyskanie dobrego wyniku leczenia w pojedynczym przypadku. Należy osiągać powtarzalne i przewidywalne dobre wyniki leczenia, które są następstwem właściwej taktyki leczenia chirurgicznego i dobrych decyzji operatora wynikających z jego doświadczenia.

Wskazania do chirurgicznego leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc

Wskazaniem do operacyjnego leczenia pnp jest każdy przypadek objawowej pnp.

Chorzy z rozpoznaną bezobjawową postacią pnp wymagają leczenia operacyjnego wg wskazań National Institute of Health z 1991r. (tab. 1.), które jednak nie znajdują powszechnej akceptacji (30, 100). Wydaje się, iż w przypadku bezobjawowej pnp z ewidentną w badaniu densytometrii kości osteoporozą są wskazania do leczenia operacyjnego. Niektórzy rozważają też możliwość leczenia zachowawczego w formie substytucyjnej terapii. Najlepszy efekt terapeutyczny uzyskuje się jedynie u kobiet po menopauzie (100).

BEZWZGLĘDNE	WZGLĘDNE
Stężenie wapnia w surowicy >1mg/dl powyżej górnej granicy normy	Wiek poniżej 50 lat
Hiperkalciuria >400mg/dl na dobę	nadciśnienie
Kamica nerkowa	Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy
Spadek gęstości kości (<2 Z-scores)	Zapalenie trzustki
Przełom hiperkalcemiczny	Zaburzenia układu mięśniowego lub nerwowego

Tab. 1. Wskazania National Institute of Health do leczenia chirurgicznego pnp

Powikłania leczenia operacyjnego:

Wspólne dla zabiegów w okolicy szyi – to czasowy niedowład lub trwałe porażenie nerwu krtaniowego wstecznego (1-2%), krwawienie oraz infekcja rany (<1%)

Przejściowa lub trwała hipokalcemia szczególnie nasilona w pierwszych dniach po zabiegu wymagająca suplementacji wapnia i 1,25(OH)₂D (1-15%) (30).

Wtórna nerkopochodna nadczynność przytarczyc

Patogeneza

W przebiegu pnn dochodzi do wielokierunkowych, wzajemnie nakładających się metabolicznych zaburzeń homeostazy ustroju. Jednym z następstw postępującego procesu pogarszania się czynności nerek są pogłębiające się zaburzenia gospodarki wapnia i fosforu. Prowadzi to do stopniowego wzrostu stężenia PTH w surowicy oraz rozrostu komórek przytarczyc i w efekcie rozwoju wtórnej nadczynności tych gruczołów. Jak wspomniano związek między pierwotną i wtórną nadczynnością przytarczyc zauważono już w 1934 roku (53,110). Patomechanizm prowadzący do wnp jest na tyle złożony, że mimo upływu lat i stosowania coraz nowocześniejszych metod badawczych do końca nie został poznany.

Nerki pełnią w ustroju jedną z najważniejszych funkcji w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej:

- a) W nerkach ma miejsce biosynteza aktywnego metabolitu witaminy D – 1,25-dihydroksycholekalcyferolu ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), który jest obok PTH najważniejszym hormonem w regulacji równowagi wapniowo-fosforanowej.
- b) Nerki odpowiadają za normalizację poziomów wapnia i fosforanów w surowicy poprzez aktywne wchłanianie zwrotne tych jonów, które może stanowić ponad 90% ilości przesączonej w kłębkach nerkowych (98% dla jonów wapniowych i 95% dla jonów fosforanowych).
- c) Obok kości nerki są głównym narządem docelowym dla PTH, który pobudza resorpcję zwrotną jonów wapnia w cewkach nerkowych zmniejszając w ten sposób calciurię, a jednocześnie hamuje resorpcję zwrotną fosforanów zwiększając fosfaturię. Dodatkowo stymuluje 1-hydroksylazę witaminy D.

- d) W nerkach odnawiane są zasoby zasad zużywanych w procesie neutralizacji kwaśnych produktów przemiany białek. Zapobiega to mobilizacji zasad z kości (demineralizacja) i nasilania katabolizmu białkowego pogłębiającego powstającą kwasicę (55,56).

Stąd w przebiegu pnn kluczową rolę w patogenezie wnp odgrywają zaburzenia metabolizmu wapnia, fosforanów i witaminy D oraz związane z tym zmiany w stężeniu tych związków w surowicy krwi (ryc.2). Obok tych znanych od dawna czynników istnieje wiele innych zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych, które łącznie wpływają na wzrost syntezy i wydzielania PTH oraz przyczyniają się do rozrostu i powiększenia gruczołów przytarczyc w efekcie indukując wnp.

Rola witaminy D

Według najnowszych badań nad patogenezą wnp tej witaminie przypadło w udziale inicjowanie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i następnie uruchomienie całej kaskady prowadząc do rozwoju choroby. Znane jest sprzężenie zwrotne między PTH i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, w którym PTH zwiększa aktywność 1-hydroksylazy $25(\text{OH})\text{D}$ w nerkach, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hamuje bezpośrednio syntezę PTH (wpływając na aktywność genu kodującego ten hormon). Oddziaływanie witaminy D na przytarczycę odbywa się poprzez receptor dla witaminy D (VDR) (27,55,56,62,89,90). Receptory te występują również w przewodzie pokarmowym. Liczba VDR wzrasta pod wpływem witaminy D, a dodatkowo hormon ten stabilizuje receptory i wydłuża czas ich półtrwania w błonie komórkowej (27, 62,89,90). Poza tym $1,25(\text{OH})_2\text{D}$:

- pobudza wchłanianie jonów wapniowych i fosforanowych z przewodu pokarmowego.
- aktywuje osteolityczne działanie PTH w kościach

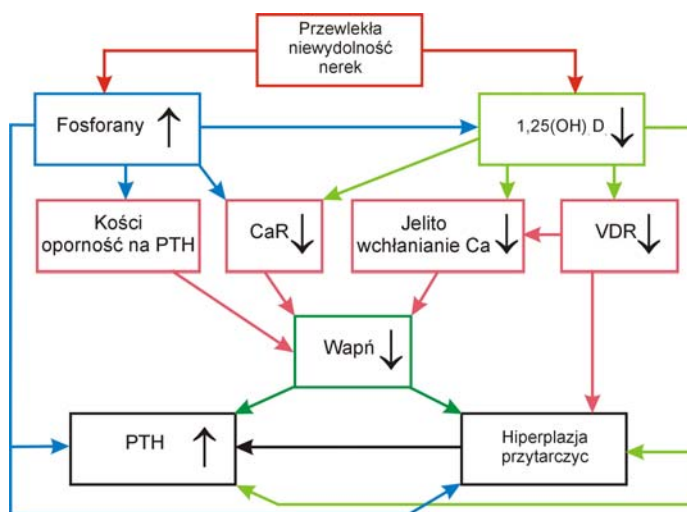
- zwiększa ilość receptorów dla wapnia w komórkach przytarczyc i uwrażliwia je na zmiany stężenia wapnia (obniża tzw. set-point dla wapnia), dzięki temu niższe stężenia jonów wapniowych hamują wydzielanie PTH
- hamuje proliferację komórek przytarczyc (55,56).

W pierwszym etapie niewydolności nerek kluczową rolę w powstawaniu wnp odgrywa spadek syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. W następstwie tego ulega odblokowaniu hamujący wpływ witaminy D na syntezę i wydzielanie PTH oraz proliferację komórek przytarczyc. Proces ten wspomagany jest dodatkowo hipokalcemią wywołaną niedoborem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Początkowo PTH zwrotnie pobudza aktywność 1-hydroksylazy $25(\text{OH})\text{D}$, ale w miarę postępującej niewydolności nerek mechanizm ten staje się niewydolny i pomimo dalszego wzrostu stężenia PTH nie jest w stanie utrzymać równowagi ustroju. W miarę postępu wnp gęstość VDR w przytarczycach ulega zmniejszeniu co pogłębia rozwój choroby. Innymi słowy im mniejsza gęstość VDR w przytarczycach spowodowana niedoborem witaminy D, tym większe stężenie PTH i stopień nasilenia hiperplazji (55,62,90). Dlatego też stosowanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oraz analogów tego związku z jednoczesną suplementacją lub bez podaży wapnia stało się obecnie istotnym elementem w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z pnn. Z drugiej strony spadek gęstości VDR w zaawansowanej wnp odpowiedzialny jest za powstanie oporności na leczenie pochodnymi witaminy D szczególnie ma to miejsce w przypadku rozrostu guzkowego przytarczyc (55,62,90).

Rola fosforanów

W bardzo wielu publikacjach fosforany stawia się obok $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na drugim miejscu wśród czynników odpowiedzialnych za patogenezę wnp (27,55,56,62,89,90).

- w warunkach gdy filtracja kłębkowa spada poniżej 25ml/min u większości chorych z pnn pojawia się wyraźna hiperfosfatemia, która poprzez wiązanie jonów wapnia daje trudno dysocjujące związki fosforanów, a kiedy iloczyn stężeń (w mg) wapnia całkowitego i fosforanów w surowicy przekroczy 55, powstaje duże ryzyko wytrącania się soli wapnia i kalcyfilaksji tkanek (Ryc. 3.) (27,55,56,62,89). Opisane zjawisko odpowiedzialne jest za pogłębianie hipokalcemii (27,55,56,62).
- fosforany dodatkowo hamują w nerkach aktywność enzymu 1-hydroksylazy witaminy 25(OH)D (27,55,62,89,90) oraz zmniejszają uwalnianie wapnia z kości (55,90).
- narastająca hipokalcemia stymuluje wydzielanie PTH, a dodatkowo fosforany zwiększają syntezę tego hormonu w komórkach przytarczyc na drodze nieznanego dotychczas bezpośredniego mechanizmu niezależnego od wpływu wapnia i witaminy D (55,62,90). Niedawno poznane u szczurów białko (AUF-1) wiążące PTHmRNA i odpowiedzialne za jego degradację rzuca nowe światło na tą sprawę (62,89). W warunkach prawidłowych PTHmRNA ulega degradacji 40-60 min od połączenia się z AUF-1. Hipofosfatemia w komórkach przytarczyc powoduje degradację już po 5 minutach, zaś hipokalcemia wydłuża czas degradacji do 180 min.
- ważnym elementem w patomechanizmie wnp przedstawianym przez niektórych autorów jest zdolność hiperfosfatemii do zmniejszania liczby CaR przez co przytarczycy stają się odporne na działanie regulacyjne jonów wapniowych stosowanych w leczeniu choroby (55,90).
- nie wyjaśniony jest również mechanizm w jaki fosforany stymulują rozrost przytarczyc przyczyniając się również do wzrostu stężenia PTH w surowicy (27,44,62).



Ryc. 2. Schemat patogenezy wtórnej nerkopochodnej nadczynności przytarczyc



Ryc. 3. Owrzodzenie w przebiegu kalcylfikacji u chorego z nerkopochodną wnp

Rola wapnia

Wapń jest kolejnym bardzo ważnym elementem biorącym udział w patogenezie wnp. Wiele wskazuje na istnienie wewnątrzkomórkowych zaburzeń w regulacji syntezy i wydzielania PTH przez jony wapnia w gruczołach przytarczyc w przebiegu pnn (13,55,62,90).

- Spadek stężenia zewnątrzkomórkowych jonów wapniowych działając bezpośrednio na błonę komórkową powoduje w ciągu kilku sekund wzrost wydzielania PTH (89,90).
- Wapń posiada również na komórkach przytarczyc swój receptor, który jest bardzo czuły na zmiany stężenia wapnia zewnątrzkomórkowego (27,55,62,89,90). Spadek stężenia wapnia wywołuje szybki wzrost wydzielania PTH (minuty). Hiperkalcemia zaś skutecznie hamuje wydzielanie tego hormonu. W zaawansowanej wnp w wyniku spadku stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oraz retencji fosforanów dochodzi jednak do znacznego zmniejszenia (nawet o 60%) ilości CaR na powierzchni komórek przytarczyc, zatem wzrost stężenia jonów wapnia u tych chorych nie wywoła należytego efektu w postaci spadku poziomu PTH w surowicy (27,62,90). Zjawisko to dotyczy głównie tych przytarczyc, w których doszło do rozrostu guzkowego gruczołu oraz w przypadku gruczolaka autonomicznie wydzielającego PTH. Należy również podkreślić, że poprzez CaR nawet w warunkach fizjologicznych hiperkalcemia nie jest w stanie całkowicie wyhamować przytarczyc i zawsze pozostanie podstawowe wydzielanie PTH (62). Receptor wapnia został dość dobrze poznany, a mutacje genu kodującego to białko mogą u ludzi prowadzić np. do omawianej wcześniej rodzinnej hiperkalcemii hipokalciiuretycznej bądź ciężkiej nadczynności przytarczyc u noworodków (55,90).
- Poza szybkim uwolnieniem PTH z ziarnistości komórkowych, hipokalcemia wpływa również na syntezę tego hormonu (godziny lub dni) w mechanizmie postranskrypcyjnym poprzez wspomniane wcześniej białko wiążące PTHmRNA (55,89,90).

- Wreszcie spadek stężenia jonów wapniowych stymuluje w ciągle nieznanym sposobie proliferację komórek przytarczyc (27,62,89,90).

Inne czynniki

Poza wymienionymi powyżej trzema głównymi czynnikami regulującymi u chorych z pnn czynność przytarczyc i działanie na obwodzie PTH należy zwrócić również uwagę na takie elementy jak:

- związki glinu, które odgrywają rolę w patomechanizmie adynamicznej choroby kości
- kwasica metaboliczna z powodu spadku neutralizacji kwaśnych produktów przemiany białek
- katecholaminy, glikokortykoidy i estrogeny
- oporność tkanek na działanie PTH związane ze spadkiem receptorów dla tego hormonu oraz blokadą transmisji bodźca na poziomie drugiego przekaźnika (27,62).

Rozrost przytarczyc

W patomechanizmie powstawania wnp u chorych przewlekle dializowanych poza wzrostem produkcji i wydzielania PTH dochodzi również do proliferacji komórek przytarczyc. Z jednej strony jest to oczywisty mechanizm kompensacyjny w odpowiedzi na przewlekłą hipokalcemię i niedobór $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, z drugiej jednak niebagatelny jest wpływ fosforanów. W wielu pracach doświadczalnych na zwierzętach (90) dowiedziono, że podaż fosforanów w diecie w przebiegu pnn w ciągu tygodnia wywołuje wyraźne powiększenie rozmiarów przytarczyc z odpowiednio wysokim wzrostem zawartości białek i DNA wskazując na rozrost a nie przerost komórek przytarczyc. Co więcej, tak indukowana hiperplazja okazała się nieodwracalna po przejściu ponownie na dietę niskofosforanową. Jedynym efektem był spadek stężenia PTH. Należy również podkreślić,

że podobne wyniki uzyskano *in vitro*, ale tylko w doświadczeniach przeprowadzonych na nieuszkodzonych przytarczycach, a nie na pierwotnych koloniach komórkowych lub zawiesinie komórek przytarczyc. Wskazuje to wyraźnie, że wymagana jest interakcja między komórkami lub między komórkami i przestrzenią międzykomórkową do wystąpienia efektu proliferacji (90). W przypadku wapnia czy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nie ma tak ewidentnych modeli doświadczalnych wykazujących bezpośrednią zależność między hipokalcemią lub niedoborem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a proliferacją komórek przytarczyc. Najbardziej rozbieżne wyniki uzyskano badając wpływ hipokalcemii. W przypadku kalcytriolu udało się u szczurów dużymi dawkami $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nie dopuścić do proliferacji komórek przytarczyc w indukowanej pnn (93). Odkryto pewne protoonkogeny (c-myc, c-fos, c-jun), których ekspresja podlega regulacji przez fosforany i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (27,28,90). Poza tym niektóre czynniki wzrostu (TGF- α) mogą brać udział w aktywacji hiperplazji przytarczyc (27,28). Badania nad proliferacją komórek przytarczyc nie należą jednak do łatwych ze względu na ich małą aktywność mitotyczną i trudności związane z uzyskaniem stabilnych linii komórkowych ludzkich przytarczyc (28,61). Ukazują się jednak pierwsze prace doświadczalne na ludzkich hodowlach komórkowych, które wstępnie potwierdzają zarówno hamujący proliferację wpływ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jak i stymulujące działanie hipokalcemii (61). Większość pytań czeka jednak nadal na odpowiedź.

Badając w mikroskopie świetlnym strukturę powiększonych przytarczyc uzyskanych w wyniku leczenia chirurgicznego wnp u chorych przewlekle dializowanych zaobserwowano zarówno jednorodny jak i guzkowy rozrost gruczołu. Na uwagę zasługuje fakt, że przewaga form guzkowych rozsianych w jednorodnie przerośniętej przytarczycy wzrasta wraz z wydłużeniem okresu dializy i dotyczy ponad 67% chorych (35,70). Początkowo guzki te są wyraźnie odgraniczone, ale w miarę zaawansowania wnp zlewają się one w jedną, trudną do rozgraniczenia masę. Guzki wypełnione są oxyfilnymi komórkami. Mechanizm tworzenia się guzków do końca nie został poznany. Prawdopodobnie jest on

wieloczynnikowy i może być związany ze zwiększeniem oporności pewnych obszarów rozrośniętego gruczołu na hamujące działanie wapnia oraz $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Za tą hipotezą może przemawiać fakt, że zawartość CaR i VDR w obszarach z guzkowym rozrostem jest znamiennej mniejsza w porównaniu do pozostałej części gruczołu (27,62,89,90).

Badając materiał genetyczny proliferujących komórek przytarczyc stwierdzono, że początkowo jest to rozrost poliklonalny, gdzie wszystkie komórki gruczołu w całej objętości równomiernie ulegają kolejnym podziałom mitotycznym powiększając masę przytarczycy. W pewnym miejscu jednak może pojawić się rozrost o charakterze monoklonalnym – w wyniku mutacji w jednej z komórek następuje niekontrolowany rozrost tworzący guzek, podobnie jak w przypadku gruczolaka w pierwotnej nadczynności przytarczycy. W miarę postępu wnp guzek rozrasta się i rozpoczyna autonomicznie wydzielać PTH co po przeszczepie nerki jest przyczyną trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc (27). Jeżeli taki proces ma miejsce w kilku miejscach gruczołu mówimy o rozroście multiklonalnym (70).

Proces cofania się zmian rozrostowych w przytarczycach może teoretycznie mieć miejsce po skutecznej terapii lekami, ale najczęściej obserwowany bywa po przeszczepie nerki, która podejmie pracę i będzie prawidłowo funkcjonować. Regresja zmian rozrostowych jest jednak procesem bardzo powolnym i przebiega na drodze apoptozy (27,93). Obserwowane są wprawdzie w preparatach operacyjnych uzyskanych od chorych z zaawansowaną wnp zmiany wsteczne i martwicze takie jak: złogi amyloidu, włóknienie, zwapnienia, ogniska niedokrwienia i wylewy krwawe, które wynikają raczej z lokalnych zaburzeń procesu rozrostowego niż uwarunkowane są zaprogramowaną śmiercią poszczególnych części gruczołu. Wielu badaczy uważa, że pomimo szybkiej normalizacji parametrów biochemicznych cofanie się zmian rozrostowych w przytarczycach wymaga upływu lat. U niektórych chorych podwyższona masa przytarczyc utrzymuje się nawet 10 lat po skutecznym przeszczepie nerki (27,93). Składa się na to wiele czynników takich jak:

- występowanie autonomicznych guzków,
- nie zawsze idealna funkcja przeszczepionej nerki,
- stosowanie po przeszczepie sterydów stymulujących wydzielanie PTH,
- indywidualne predyspozycje organizmu (27).

Osteodystrofia nerkowa

Wyróżnia się kilka typów osteodystrofii (56,63):

1. z dużym obrotem kostnym
2. z niskim obrotem kostnym (osteomalacja i adynamiczna choroba kości)
3. osteodystrofie mieszane (wśród tkanki z cechami zwiększonej przebudowy występują obszary o obniżonym tempie przemian)

U znakomitej większości chorych z pnn mamy do czynienia z osteodystrofią nerkową z dużym obrotem kostnym. Zaliczamy do nich przypadki z dominującą wnp, zarówno te o ciężkim przebiegu, z włóknieniem okołoboleczkowym (osteitis fibrosa), jak i o przebiegu umiarkowanym charakteryzujące się jedynie wzrostem liczby komórek. Zaburzenia w gospodarce wapniowo-fosforanowej, do których dochodzi w przebiegu wnp prowadzą do zaawansowanych zmian histologicznych tkanki kostnej. Powstający w nadmiarze tzw. osteoid plecionkowy ma nieprawidłową budowę, z nieregularnym układem pęczków kolagenu i zatraceniem blaszkowatej struktury. Jego mineralizacja jest niedostateczna i nieregularna. Dochodzi do zmniejszenia się objętości kości korowej, skutkiem czego są zmiany widoczne w badaniu radiologicznym jako resorpcja kostna i nadżerki podokostnowe w warstwie korowej kości, torbiele, a nawet złamania patologiczne. Czasem, w zaawansowanych przypadkach w kręgosłupie, czaszce, miednicy i kości udowej obserwuje się ogniska osteosklerozy. W osteodystrofii z dużym obrotem kostnym tkanka kostna cały czas przejawia wzmożoną aktywność i przy odpowiednim leczeniu zachowawczym możliwe jest znaczne ograniczenie negatywnych skutków choroby.

Inną formą osteodystrofii jest postać przebiegająca z niskim obrotem kostnym i wyraźną redukcją liczby komórek kości czyli tzw. adynamiczna choroba kości. Charakteryzuje się ona zmniejszoną zdolnością zarówno do tworzenia jak i mineralizacji tkanki kostnej.

U chorych z pnn wyróżnia dwie histologiczne odmiany tej choroby (56,62,63,113):

1. aplastyczną chorobą kości (aplastic bone disease)
2. osteomalację

W osteomalacji zaburzenia mineralizacji przeważają nad upośledzeniem kościotworzenia. Objętość osteoidu rośnie, co wraz ze spadkiem masy kostnej czyni kość miękką, a tym samym podatną na odkształcenia i złamania. W aplastycznej chorobie kości obserwuje się proporcjonalne zmniejszenie się tworzenia i mineralizacji kości, w których spotyka się jedynie nieliczne pasma osteoidu.

Częstość występowania poszczególnych postaci osteodystrofii nerkowej zależy od etapu pnn. W początkowych stadiach niewydolności u większości chorych dochodzi do rozwoju różnego stopnia wnp i co za tym idzie osteodystrofii ze zwiększonym obrotem kostnym. Natomiast u chorych przewlekle dializowanych 30-50% osteodystrofii (częściej u dializowanych otrzewnowo) stanowią postaci z niskim obrotem kostnym, a w tym najczęściej z aplastyczną chorobą kości. Postać ta została wyodrębniona przed kilkunastu laty, a jej częstość występowania bardzo wzrasta. Patomechanizm schorzenia jest dość niejasny. Na początku lat osiemdziesiątych wiodącą rolę odgrywało nagromadzenie w organizmie glinu obecnego niegdyś w dużych ilościach w płynie dializacyjnym lub nabytego na skutek terapii lekami zawierającymi ten pierwiastek a podawanymi w celu wiązania fosforanów w przewodzie pokarmowym. Obecnie nie ma możliwości zanieczyszczenia wody glinem, ponieważ we wszystkich ośrodkach do produkcji płynu dializacyjnego stosowana jest woda doskonale oczyszczona tzw. uzdatniona. Natomiast stosowanie wodorotlenku glinu jako leku wiążącego fosforany nadal nie należy do rzadkości, stąd akumulacja tej substancji w organizmie jako przyczyna adynamicznej choroby kości powinna być również obecnie brana pod uwagę. Tak zwaną osteopatię

glinową rozpoznaje się wówczas, gdy odkłada się on wzdłuż granicy osteoidu i kości, zajmując przynajmniej 25-30% powierzchni. Do takiej redystrybucji glinu w tkance kostnej usposabiać może gwałtowny spadek stężeń PTH w surowicy, obserwowany np. po usunięciu przytarczyc. Ponadto glin hamuje wydzielanie PTH, co może stanowić dodatkowy mechanizm tłumienia przemian kostnych. W tej postaci osteodystrofii chorzy skarżą się na silne bóle kości i stawów oraz złamania patologiczne. Zastąpienie wodorotlenku glinu preparatami wapnia przyczyniło się w ostatnich latach do rzadszego występowania osteopatii glinowej.

Na przestrzeni ostatnich lat wśród osób dializowanych wzrasta odsetek ludzi starszych oraz chorych, u których przyczyną pnn jest cukrzyca, wydłuża się też znacznie czas życia ludzi dializowanych. Wszystkie te czynniki predysponują do rozwoju adynamicznej choroby kości. Jak wspomniano etiologia osteodystrofii z niskim obrotem kostnym oraz dokładny patomechanizm zmian kostnych nadal są niejasne. Uważa się, że stała suplementacją wapniem i pochodnymi witaminy D oraz nadmiar cytokin i czynników wzrostu o charakterze zapalnym indukowanych wieloletnim kontaktem ze sztucznymi tworzywami wywierają hamujący wpływ na przemiany kostne. Jednocześnie stosowanie bardziej agresywnych metod leczenia zarówno operacyjnego jak i zachowawczego wnp może prowadzić do nie kontrolowanego, głębokiego hamowania przemian kostnych i rozwoju osteodystrofii ze zmniejszonym obrotem kostnym. Wśród czynników mogących mieć wpływ na rozwój adynamicznej choroby kości podaje się również predyspozycje genetyczne (polimorfizm genu dla VDR) niski poziom hormonów tarczycy oraz niedożywienie (62,63).

Do rozwoju osteomalacji, stosunkowo rzadko obserwowanej u chorych dializowanych usposabia kwasica metaboliczna. Powoduje demineralizację kości i zwolnienie kościotworzenia. Inne przyczyny osteomalacji to ujemny bilans fosforanowo-wapniowy,

niedostateczna synteza aktywnej witaminy D, utrata białka wiążącego 25-OH-D do płynu otrzewnowego i współistniejące zespoły złego wchłaniania.

Charakterystyczną cechą osteodystrofii nerkowej z małym obrotem kostnym jest częściowo lub całkowicie upośledzona zdolność organizmu do metabolizmu egzogenego wapnia, co objawia się skłonnością do hiperkalcemii po stosowaniu nawet niewielkich doustnych dawek tego pierwiastka. Poziom natywnego PTH w surowicy jest niski lub nieznacznie podwyższony (100-200 pg/ml). Należy dodać, że za prawidłowe u chorych z pnn uznaje się wartości od 85 do 170 pg/ml (64).

Rozpoznanie choroby jest trudne ze względu na często bezobjawowy przebieg i opiera się głównie na podstawie badań dodatkowych, w których obserwuje się spadek gęstości kości oraz skłonność do hiperkalcemii podczas dożylniej suplementacji nawet niewielkimi dawkami Ca. Decydującym w rozpoznaniu patologii kości u chorych z pnn jest biopsja z oceną histomorfometryczną kości, gdzie w osteodystrofii z małym obrotem kostnym stwierdza się zdecydowanie mniejszą liczbę osteoblastów oraz wyraźnie zmniejszoną ich aktywność. Problem w diagnostyce choroby stanowi jednak ogniskowy charakter zmian kostnych co jest przyczyną fałszywie ujemnych wyników biopsji.

Leczenie polega z jednej strony na odpowiedniej modyfikacji dawek witaminy D, wapnia oraz związków wiążących fosforany tak aby unikać zbytniego hamowania wydzielania PTH, a z drugiej unikaniu podawania związków aluminium (35,56,62,113).

Obraz kliniczny wtórnej nadczynności przytarczyc

U chorych z pnn w przebiegu wnp dochodzi do upośledzenia czynności wielu narządów z różnymi objawami klinicznymi (25,39,56,62,63,113):

Skóra – świąd, niekiedy uporczywy z towarzyszącymi przeczosami i bardzo ciężkimi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. Kalcyfilaksja – mocznicowo-wapniowa arteriopatía (calcific-uremic arteriopathy) czyli zwapnienia we włóscnikach prowadzi do niedokrwiennéj martwicy tkanek i owrzodzeń (ryc. 2.). Początkowo są to obszary przypominające siateczkowate przebarwienia z sinawymi guzkami na palcach rąk i nóg, w okolicy stawów skokowych i łokciowych oraz na pośladkach. W miarę rozwoju zmian w naczyniach pojawia się sucha martwica palców. Charakterystyczna jest symetria zmian, ich powierzchowne umiejscowienie oraz obecność tętna obwodowo w stosunku do zmian. Kalcyfilaksję obserwuje się szczególnie u chorych dializowanych otrzewnowo i czasami po przeszczepie nerek. O rozpoznaniu decyduje biopsja z charakterystycznym obrazem depozytów wapnia w małych naczyniach skórnych oraz naciekami komórek zapalnych. Patogeneza zmian jest niejasna, a istotne znaczenie wydaje się mieć podaż wapnia, wysoki poziom PTH, hiperfosfatemia, oraz znaczna otyłość. Poprawę przynieść może:

- usunięcie przytarczyc (tylko u chorych z dużym poziomem PTH),
- obniżenie poziomu fosforanów,
- normalizacja iloczynu CaxP,
- niskowapniowe koncentraty dializacyjne,
- sevelamer (Renagel) jako preparat wiążący fosforany a nie zawierający wapnia,
- zaprzestanie stosowania kalcytriolu.

Konieczne jest leczenie zakażeń, ponieważ posocznice są główną przyczyną zgonów.

Mięśnie – bóle mięśniowe i osłabienie siły mięśniowej uniemożliwiające nawet poruszanie się, a czasami może dojść do zerwania ścięgien nawet przy niewielkim obciążeniu.

Układ kostno-stawowy – w przebiegu wnp dochodzi do opisanej wcześniej osteodystrofii nerkowej. W obrazie klinicznym dominują bóle kości i stawów w okolicy lędźwiowej, stawów biodrowych lub kolanowych. Obserwuje się zniekształcenia kości, głównie w młodym wieku, może również dochodzić do złamań patologicznych z powodu znacznej demineralizacji tkanki kostnej. W wyniku zwapnienia tkanek okołostawowych występuje czasami zapalenie stawów (szczególnie skokowych). Możemy mieć również do czynienia z bezobjawowym przebiegiem osteodystrofii nerkowej pomimo zaawansowanych zmian w tkance kostnej widocznych w badaniach dodatkowych.

Ośrodkowy układ nerwowy – występują bóle głowy, zaburzenia psychiczne o charakterze depresji oraz wahania nastroju.

Układ krążenia – dochodzi do odkładania się soli wapnia (szczególnie przy wzroście iloczynu $\text{Ca} \times \text{P} > 55 \text{mg}^2/\text{dl}^2$) w naczyniach wieńcowych, mięśniu sercowym, zastawkach i w układzie przewodzącym przyczyniając się do znacznego wzrostu śmiertelności w populacji dializowanych. U 58% chorych dializowanych stwierdzane są zwapnienia na zastawkach prowadząc do zwężeń. Wykazano również, że zwapnienia w naczyniach wieńcowych (bez cech choroby wieńcowej) są 2,5 do 5 razy częstsze niż u osób niedializowanych. Dlatego też fosforany otrzymały nazwę cichego zabójcy chorych z pnn. Wykazano również, że czas leczenia dializami i podaż wapnia były znamienne wyższe u chorych ze zwapnieniami w porównaniu do osób, u których zwapnień nie stwierdzano.

Powstawaniu zwapnień sprzyja:

- hiperkalcemia,
- niskie PTH – mały obrót kostny i skłonność do hiperkalcemii nawet przy umiarkowanej podaży Ca,
- leczenie kalcytriolem chorych z niskim PTH.

Przewód pokarmowy – występują bóle brzucha, nudności a nawet wymioty spowodowane nierzadko chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

Oczy – charakterystyczne są nawracające zapalenia spojówek spowodowane odkładaniem soli wapnia.

Badania laboratoryjne

W przebiegu wnp obserwujemy charakterystyczne zmiany biochemiczne w surowicy krwi:

- znacznie podwyższony poziom PTH (nierzadko przekracza 1000 pg/ml). U pacjentów przewlekle dializowanych poziom tzw. natywnej postaci PTH (oznaczanej jako tzw. intakt PTH) nie jest wbrew pozorom dobrym wykładnikiem zmian kostnych oraz może nie korelować z objawami klinicznymi wnp. Wykazano, że przy użyciu zestawów do oznaczania natywnego PTH oznacza się nie tylko cząsteczki PTH-1-84, ale również fragmenty PTH pozbawione 6 N-końcowych aminokwasów, czyli PTH-7-84. Fragment PTH-7-84 wykazuje działania biologicznie przeciwstawne do występujących po podaniu PTH-1-84: obniża stężenie wapnia w surowicy, zmniejsza szybkość obrotu kostnego i resorpcję kości. Tak więc oznaczanie PTH natywnego przy użyciu zestawów zawierających przeciwciała anty-PTH, nie odróżniających PTH 1-84 od PTH-7-84, daje sumę dwóch rodzajów cząsteczki PTH wykazujących przeciwstawne działanie biologiczne. Ponieważ PTH-1-84 jest postacią aktywującą cyklazę adenylanową nadano jej skrót CAP (cyclase activating PTH), natomiast postaci PTH-7-84 skrót CIP (cyclase inactive PTH), ponieważ ten fragment nie aktywuje cyklazy. Wykazano, że w stanie zdrowia stężenia CAP i CIP w surowicy są równoważne. W pnn iloraz CAP/CIP ulega zmianie, ponieważ stężenie CAP może być znacznie większe (szczególnie na początku choroby), ale również znacznie mniejsze od CIP, szczególnie u chorych z adynamiczną chorobą kości. Tłumaczy to rozbieżności pomiędzy objawami klinicznymi nadczynności przytarczyc, a poziomem PTH. Może zaistnieć sytuacja, gdy poziom PTH jest bardzo wysoki, a nie występują objawy kliniczne. U takich chorych stężenie PTH-7-84 (CIP) znacznie przewyższa stężenie PTH-1-84 (CAP). Może zaistnieć również odwrotna sytuacja. Przy braku możliwości rutynowego oznaczania stężenia CIP i CAP należy brać pod uwagę możliwość

istnienia tzw. „fałszywie wysokiego” stężenia natywnego PTH szczególnie u chorych nie prezentujących klinicznych i radiologicznych cech wnp.

- zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej
- wzrost stężenia fosforanów
- poziom wapnia całkowitego jak i zjonizowanego zwykle znajduje się w granicach normy ze względu na stosowaną suplementację preparatami wapnia i witaminy D. Skłonność do hiperkalcemii może świadczyć o rozwoju osteodystrofii kostnej z małym obrotem kostnym (PTH nieznacznie podwyższony) lub o autonomicznym wydzielaniu parathormonu przez rozrost monoklonalny (znacznie podwyższony PTH).

W celu określenia stopnia zaawansowania osteodystrofii nerkowej w przebiegu wnp można oznaczyć w surowicy (43,63,113):

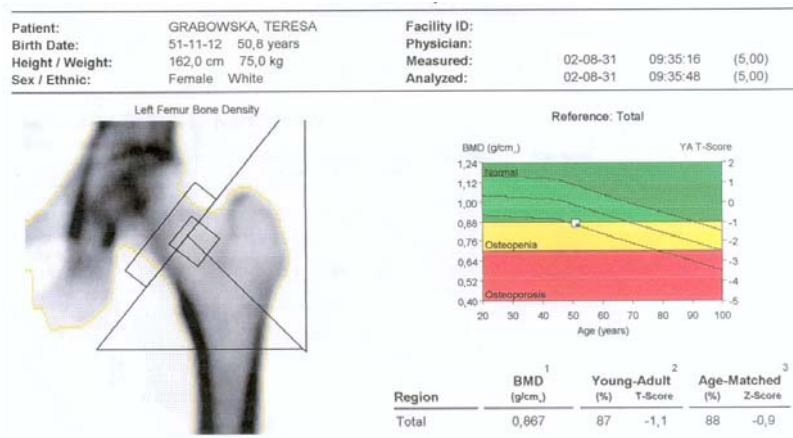
- aktywność frakcji kostnej fosfatazy zasadowej, która jest wzmożona
- poziom osteokalcyny zmieniający się proporcjonalnie do natężenia obrotu kostnego
- stężenie hydroksyproliny w większości przypadków znacznie podwyższone.

Wśród badań dodatkowych standardowo wykonuje się:

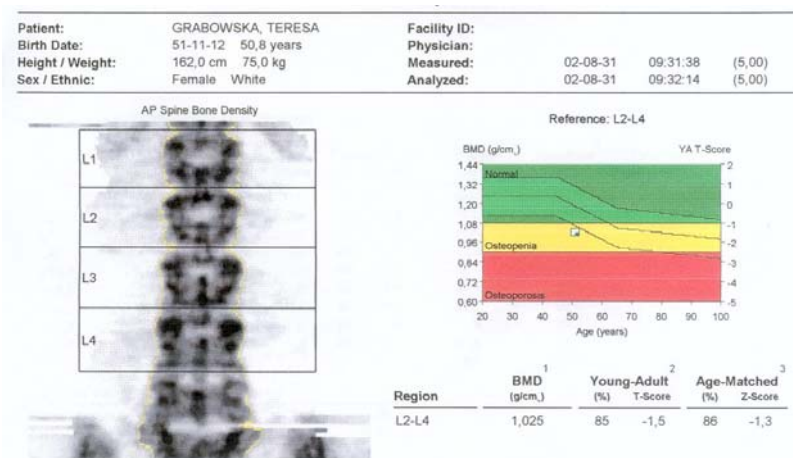
- badanie radiologiczne kośćca – charakterystyczna jest resorpcja kostna i nadżerki widoczne na powierzchni podokostnowej lub śródkorowej warstwy korowej kości, rzadziej torbiele czy zwapnienia okołostawowe
- densytometria kości lub pomiar gęstości kości w tomografii komputerowej, aby określić stopień zaawansowania demineralizacji. Najczęściej bada się densytometrię szyjki kości udowej lub kości przedramienia oraz kręgosłupa lędźwiowego (Ryc. 4-5.).

W celu oceny wielkości obrotu kostnego można wykonać (63,113):

- Scyntyografię kości z użyciem Tc^{99m} -pirofosforanu
- Biopsję kości z oceną histomorfometryczną.



Ryc. 4. Densytometria szyjki kości udowej



Ryc. 5. Densytometria kości kręgosłupa lędźwiowego

Leczenie wtórnej nerkopochodnej nadczynności przytarczyc

Współczesne leczenie wnp możemy podzielić na przyczynowe i objawowe. Leczeniem przyczynowym jest wyłącznie przeszczep nerki, która podejmując prawidłową funkcję przywraca równowagę w organizmie, a przede wszystkim reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową. Każda inna forma leczenia jest tylko wybiórczym przeciwdziałaniem zaburzeniom, które zapobiegnie powstaniu zmian nieodwracalnych wymagających zabiegu chirurgicznego.

We wczesnych etapach pnn jest to zapobieganie hipokalcemii i hiperfosfatemii. Zalecane są małe dawki calcium carbonicum powszechnie stosowany kalcytriol.

Istnieją jednak ograniczenia wynikające indukowania hiperkalcemii u około 70-75% chorych i małej skuteczności leczenia przy stężeniu fosforanów w granicach 7-7,5 mg/dl oraz niebezpieczeństwa przekroczenia iloczynu CaxP.

Dzięki coraz głębszemu poznaniu patogenezy wnp wprowadza się do leczenia coraz nowocześniejsze środki, które mogą też zapobiegać rozwojowi wnp (44,62). Zastosowanie znajdują również analogi witaminy D. Należą do nich 22-oxa-dihydrovitaminum D3 (22-OCT) oraz paricalcetriol (19-nor-1,25 dihydrovitaminum D2) będące w trakcie prób klinicznych.

Trwają również badania nad zastosowaniem tzw. kalcimimetyków czyli małych związków organicznych modyfikujących przekazywanie sygnałów przez CaR. Zwiększają one poziom CaR i hamują PTH.

Pomimo znacznego postępu w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek u części rozwija się pełnoobjawowa wnp, oporna na leczenie zachowawcze i w tej grupie chorych powszechnie przyjętą metodą leczenia jest operacyjne wycięcie gruczołów. Ostrzykiwanie przytarczyc etanolem lub analogami witaminy D u osób zdyskwalifikowanych z przyczyn kardiologicznych z leczenia operacyjnego jest metodą o wiele rzadziej stosowaną ze

względu na małą skuteczność, konieczność powtarzania zabiegów, a przy tym możliwość wystąpienia powikłań takich, które obserwujemy w leczeniu operacyjnym (6,22,31,72). Okazuje się, że odsetek chorych wymagających paratyroidektomii (PTX) pomimo znacznego postępu w leczeniu farmakologicznym pozostaje na stałym poziomie i wynosi około 5% ogółu dializowanych (6,24,25,30,84). Obserwuje się wyraźną wprost proporcjonalną zależność liczby przypadków wymagających PTX od długości okresu dializoterapii i odsetek tych chorych może sięgać nawet 30% (39,44). Jeżeli weźmiemy pod uwagę Polskę to wg danych na koniec 2001 roku w naszym kraju było około 9,5 tys. dializowanych co daje około 450 chorych wymagających PTX z powodu wnp. Podane liczby świadczą, iż problem leczenia chirurgicznego wnp nie jest marginalnym, stąd też temat ten coraz częściej dyskutowany jest na świecie zarówno odnośnie techniki operacyjnej, a przede wszystkim zakresu operacji. Zdecydowana większość chirurgów opowiada się za klasyczną obustronną eksploracją szyi, a videoskopowe metody znalazły na razie zwolenników jedynie w przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc. W nerkopochodnej nadczynności videoskopia stawia dopiero pierwsze kroki (69). Taktyka leczenia chirurgicznego powinna uwzględniać fakt, że nadmierne wydzielanie PTH może dotyczyć wszystkich gruczołów, stąd zakres operacji powinien być szeroki, w przeciwnym razie ryzyko nawrotu może sięgnąć nawet 40% (35,39). Aktualnie wymienia się dwa rodzaje operacji, z których każda przyciąga tyle samo zwolenników co przeciwników, stosuje się sPTX lub całkowite usunięcie przytarczyc z autotransplantacją do mięśnia lub do tkanki podskórnej przedramienia (PTX+AT) (17,20,30,32,39,44,52,53,81,83,84,109). Wcześniej stosowano sporadycznie całkowitą paratyroidektomię bez autotransplantacji, ale ze względu na nieuniknioną niedoczynność przytarczyc, a co za tym idzie duże szanse rozwoju adynamicznej choroby kości zarzucono ten typ operacji (44,53,62,70,113). Po raz pierwszy Stanbury w 1960 r. zaproponował subtotalną paratyroidektomię w celu zredukowania masy nadczynnej tkanki, polegający na usunięciu w całości 3 przytarczyc i

częściowo czwartej. Osiem lat później, Averyd opisał procedurę całkowitego wycięcia gruczołów przytarczycznych z jednoczasowym przeszczepem autologicznym świeżych fragmentów do przedramienia (39,84). Idea przyświecająca obu typom zabiegów jest podobna – redukcja masy przytarczyc do 30-80mg (17,25,84). Wciąż trwa dyskusja, która z tych dwóch metod postępowania subtotalna czy totalna resekcja przytarczyc przynosi lepsze rezultaty. Można przyjąć, że obie posiadają pewne wady jak i zalety, a skuteczność leczenia chirurgicznego zależy przede wszystkim od doświadczenia chirurga.

Subtotalne usunięcie przytarczyc

Technika operacyjna

Klasyczny dostęp operacyjny to cięcie kołnierzone Kochera nad wcięciem mostka. Po uwidocznieniu wszystkich czterech przytarczyc usuwa się w całości trzy z nich i część czwartej pozostawiając 30-80mg gruczołu. W wyborze gruczołu, który pozostawiamy należy kierować się:

- ukrwieniem – dobrze wykształcona, wyraźnie widoczna szypuła naczyniowa (25,84)
- wielkością – mniej przerośniętym przytarczycom rzadziej towarzyszy rozrost guzkowy odpowiedzialny za wczesne nawroty po operacji (25,42).

Pozostawiony fragment przytarczycy należy oznaczyć klipsem lub szwem niewchłaniającym (25,53).

Wielu chirurgów podkreśla konieczność usunięcia grasicy (25,32,35,42,70,79,84), w której często występują dodatkowe przytarczycy oraz tkanki tłuszczowej zwykle otaczającej gruczoły (1,79). U chorych z zachowaną grasicą częstość nawrotów jest znamienne wyższa w porównaniu do grupy z usuniętą odpowiednio 23% i 12% (79). Zakres i skuteczność operacji należy potwierdzić histologicznie (25), biochemicznie – śródoperacyjny pomiar PTH (53,106) lub radiologicznie – ręczny gamma-detektor (Navigator).

Ze względu na niewielki odsetek przypadków (3-19%) kiedy występują tylko trzy przytarczycy, należy rozważyć poza wycięciem grasicy całkowitą lub częściową resekcję płata tarczycy oraz tkanki tłuszczowej okołotchawiczej po stronie gdzie brakuje przytarczycy (1,42). Dodatkowo po sPTX zaleca się fragment jednej z przytarczyc zamrozić, aby w przypadku ewentualnej niedoczynności można było dokonać autotransplantacji (42,99,100).

Przetrwała i nawrotowa wnp

Mianem przetrwałej nadczynności przytarczyc przyjęto za Clarkiem określać postać choroby manifestującą się występowaniem objawów klinicznych lub wykraczających poza wartości prawidłowe parametrów biochemicznych, które utrzymują się po operacji przytarczyc lub nawracają w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zabiegu. Pojawienie się objawów choroby po 6 miesiącach nazywa się nawrotową nadczynnością przytarczyc (17,20,25,79).

Przyczyną przetrwałej lub nawrotowej wnp po zabiegu sPTX jest:

- przytarczycy dodatkowa 2-30% (1,26,79,82)
- nieodnalezienie czwartej przytarczycy –30-40% (26,35,82)
- nadczynność spowodowana przerostem pozostawionego fragmentu przytarczycy – dotyczy nawrotowej wnp u chorych, u których nie doszło do przeszczepu nerki (26,82)
- wszczepy fragmentu uszkodzonej podczas zabiegu przytarczycy (26,82).

W przypadkach przetrwałej lub nawrotowej wnp po sPTX wskazana jest bardzo precyzyjna diagnostyka obrazowa obejmująca komputerową tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (SPECT), tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) w celu odnalezienia ektopowo położonych przytarczyc. Reoperację należy przeprowadzić z zastosowaniem metod diagnostyki śródoperacyjnej – szybki pomiar poziomu PTH lub diagnostyka radioizotopowa (Navigator). Po odnalezieniu przytarczyc w celu uniknięcia kolejnych reoperacji na szyi należy wykonać PTX+AT.

Należy również pamiętać o możliwości wystąpienia niedoczynności przytarczyc sięgającej 6% leczonych metodą sPTX. Przyczyną może być niedostatecznie wykształcona szypuła naczyniowa pozostawionego fragmentu przytarczycy i jego obumarcie. Dlatego też wielu autorów proponuje zamrażanie tkanki przytarczyc po sPTX (84,99,100).

Całkowite wycięcie przytarczyc z autotransplantacją do przedramienia

Technika operacyjna

Klasyczny dostęp operacyjny to cięcie kołnierzowe Kochera nad wcięciem mostka. Po uwidocznieniu wszystkich czterech przytarczyc usuwa się je w całości, a następnie wszczepia od 20 do 30 fragmentów wielkości ok. 1mm³ (60-100mg) gruczołu do mięśni lub tkanki podskórnej przedramienia, na którym nie znajduje się przetoka tętniczo-żylna do hemodializy (1,20,30,32,39,42,53,63,70,79,83,84,109). Po PTX+AT początkowo może utrzymywać się niedoczynność, lecz zazwyczaj ustępuje ona po 6-12 tygodniach. W 1975 Wells (111) zaproponował w takiej sytuacji ponowną implantację autologicznej tkanki przytarczycowej przechowywanej w warunkach ciekłego azotu, pobranej podczas pierwszej operacji. Zabieg wykonywany zwykle nie wcześniej niż 2 miesiące od pierwszej operacji pozwala na osiągnięcie prawidłowego poziomu parathormonu. Wagner i Rothmund stosują reimplantację mrożonej tkanki w niedoczynności pooperacyjnej utrzymującej się przez co najmniej 6 miesięcy od zabiegu (83,84,109). Autorzy dopuszczają wcześniejszy zabieg w przypadku potwierdzonego histopatologicznie usunięcia co najmniej czterech przytarczyc oraz w przypadkach:

- nasilonych objawów niedoczynności przytarczyc
- poziomu PTH=0 pg/ml w surowicy krwi
- hipokalcemii utrzymującej się pomimo suplementacji Ca i 1,25(OH)₂D.

Niedoczynność przytarczyc po PTX+AT

Wynik zabiegu PTX+AT w dużej mierze zależy od doświadczenia zespołu chirurgicznego oraz techniki operacyjnej wymagającej ciągłego doskonalenia. Z drugiej strony do przechowywania zamrożonych tkanek potrzeba odpowiedniego zaplecza technicznego. W licznych publikacjach pojawiają się sprzeczne wyniki leczenia wnp z zastosowaniem tej

metody. Feldman i wsp. podaje, że ponad 1/3 przypadków PTX+AT, w których przeszczepiona tkanka przytarczyc nie podjęła funkcji, z powodu trwałej niedoczynności chorzy ci wymagali reoperacji (32). Gasparri i wsp. obserwowali prawie 20% niedoczynności (35). Wspomniany już Wagner i Rothmund porównując na podstawie danych z piśmiennictwa obie metody sPTX i PTX+AT stwierdzili zaskakujący wynik: częstość hipokalcemii po sPTX w porównaniu z PTX+AT była 4 razy wyższa i wyniosła odpowiednio 6,3% i 1,4%. Z publikacji nie wynika jednak jasno ilu spośród tych chorych wymagało ponownego leczenia operacyjnego (84).

Jako przyczynę niedoczynności po PTX+AT wymienia się:

- niedostateczne ukrwienie w miejscu wszczepienia
- niedostateczną żywotność wszczepów
- zbyt małą ilość przeszczepionych komórek (84).

Odroczona autotransplantacja przytarczyc

Poza ryzykiem trwałej niedoczynności po pierwotnej PTX+AT problematyczna jest zdolność przechowywanej tkanki podjęcia funkcji produkowania i wydzielania PTH. Wielu autorów podkreśla, iż ilość żywych komórek zdolnych do produkcji PTH jest odwrotnie proporcjonalna do czasu jej przechowywania. Wbrew poglądom, że maksymalny czas przechowywania zamrożonych przytarczyc wynosi 6-12 miesięcy (35) wielu autorów opisuje prawidłową funkcję wydzielniczą tkanki przeszczepionej nawet po 2-3 latach od zamrożenia (32,109). Tkanka przytarczyc powinna być podzielona na małe fragmenty wielkości 1-3mm³ i umieszczona w specjalnie przygotowanym płynie, a bardzo powolny proces zamrażania powinien być prowadzony przez doświadczoną osobę (32,53,109). Przytarczyce przechowuje się w temperaturze ciekłego azotu (około -196°C). Zalecana ilość zamrożonej tkanki to min. 100mg (ok.40-50 fragmentów wielkości 1mm³).

Przed wszczepieniem należy pod mikroskopem ocenić stosunek żywych do tych, które uległy martwicy i w zależności od wyniku odpowiednio większą masę tkanki wszczepić choremu. Przy autoprzeszczepie świeżej tkanki wystarczającym jest 20-25 fragmentów wielkości 1mm^3 , a w przypadku zamrożonych komórek wymagana ilość wzrasta od 30 do 50 fragmentów (32,53,83,109).

Nawrotowa wnp po PTX+AT

Jak już wspomniano zastosowanie PTX+AT obarczone jest o wiele niższym ryzykiem nawrotów w porównaniu do sPTX. Po całkowitym usunięciu przytarczyc nie obserwuje się przetrwałej nadczynności przytarczyc związanej z autoprzeszczepem. Wszystkie te przypadki podobnie jak w sPTX związane są z pozostawieniem gruczołu w okolicy szyi (lub ektopowo położonego) (17). Istnieje jednak możliwość przerostu wszczepionej do przedramienia tkanki i nadczynności związanej z przeszczepem (Ryc. 6.).



Ryc. 6. Przerośnięta tkanka przytarczycy po PTX+AT

W każdym z takich przypadków przed podjęciem decyzji o leczeniu chirurgicznym należy wykluczyć obecność dodatkowej przytarczycy.

Popularne są dwie metody:

1. Test Casanovy – wykorzystuje krótki okres półtrwania 1-84PTH (5 minut) i polega na zaciśnięciu mankietu ciśnieniomierza na ramieniu powyżej miejsca przeszczepu. Następnie porównujemy wartość stężenia 1-84PTH w surowicy krwi żyłnej drugiego przedramienia pobranej przed i 10 minut po zaciśnięciu mankietu. Spadek stężenia powyżej 80% wskazuje, iż jedynym źródłem PTH jest przeszczepiona tkanka. Przy braku różnicy stężeń można podejrzewać obumarcie przeszczepionych komórek i wydzielanie PTH przez pozostawioną przytarczycę. Wartości pośrednie wskazują raczej na możliwość istnienia obu tych źródeł (53,83).
2. Pomiar ilorazu stężeń PTH w surowicy krwi żyłnej pobranej z przedramienia z przeszczepem i bez. Jeżeli ten stosunek jest większy od 2 to nadczynność wynika z przerostu przeszczepionej tkanki. Jeżeli zaś jest mniejszy od 2 to należy szukać przytarczyc dodatkowo wydzielających PTH (17).

Najczęściej jednak przerosnięta tkanka wyczuwalna jest palpacyjnie w miejscu wszczepienia. Można wykonać również badanie ultrasonograficzne lub scyntyografię Tc^{99m} -MIBI.

Dużą zaletą PTX+AT jest możliwość skutecznego leczenia nawrotowej nadczynności przytarczyc poprzez usunięcie w znieczuleniu miejscowym nadmiaru tkanki z przedramienia praktycznie bez ryzyka powikłań.

Aby zmniejszyć ryzyko nawrotowej nadczynności po autotransplantacji można przed wszczepieniem dokonać mikroskopowej selekcji tkanki przytarczyc (53,70). Okazuje się bowiem, że nie zawsze najmniejsza przytarczycza jest właściwym materiałem do przeszczepu. Do autotransplantacji używać należy tylko tkanki z cechami rozrostu poliklonalnego, a unikać guzkowego rozrostu monoklonalnego. Metoda ta jednak wymaga współpracy z bardzo doświadczonym patologiem (70).

Pojawiające się w przeszłości opinie jakoby przeszczepiona tkanka przytarczyc uległa przemianie złośliwej w badaniach genetycznych nad rozrostem komórek przytarczyc nie znajdują żadnego potwierdzenia (27).

Wskazania do chirurgicznego leczenia wnp

Mówiąc o wskazaniach do leczenia chirurgicznego wnp należy podkreślić, że jest to jeden z rodzajów postępowania objawowego, które tylko łagodzi pewne symptomy choroby oraz zapobiega ewentualnym powikłaniom. Trzeba również pamiętać, iż postępowanie chirurgiczne jako metoda inwazyjna nie jest pozbawiona powikłań, a zatem należy ją ograniczać do przypadków, w których leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne.

Wśród wskazań wymienia się najczęściej:

- nasilone objawy wnp w postaci bólów kostno-stawowych, świądu, osłabienia siły mięśniowej ,
- radiologiczne cechy dystrofii kostnej oraz złamania patologiczne czy zerwanie ścięgien jak i wysoką aktywność frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi,
- kalcyfilaksje zagrażające powikłaniami kardiologicznymi jak i odkładanie złogów w tkankach miękkich z obecnością owrzodzeń z cechami zakażenia bakteryjnego,
- znacznie podwyższony poziom 1-84PTH,
- znaczną hiperfosfatemię lub $\text{Ca} \times \text{P} > 55 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ utrzymujące się pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego
- znaczne powiększenie przytarczyc $> 1 \text{cm}$ widoczne w badaniu ultrasonograficznym (25,39,53,62,84,113).

Wybór metody operacyjnej zależy nie tylko od doświadczenia chirurga, ale również od innych czynników, w których wskazana jest PTX+AT:

- chorzy zdyskwalifikowani z przeszczepu nerki z powodu znamienne wyższego ryzyko nawrotu (35)
- chorzy niewspółpracujący, którzy nie przestrzegają diety oraz nie przyjmują regularnie zalecanych leków z dużym ryzykiem nawrotu (20,25)
- odnalezienie w czasie zabiegu tylko 3 przytarczyc z powodu ryzyka trwałej niedoczynności (można zastosować po zamrożeniu tkanki przytarczyc odroczonej auto transplantację) (20,25,42)
- reoperacja przetrwałej lub nawrotowej nadczynności przytarczyc powoduje duże ryzyko powikłań chirurgicznych przy kolejnych reoperacjach w okolicy szyi
- wątpliwości w trakcie sPTX co do ukrwienia pozostawionego fragmentu przytarczycy (20,25,84).

Powikłania leczenia chirurgicznego:

1. Czasowy niedowład lub trwałe porażenie nerwu krtaniowego (1-2%), krwawienie oraz infekcja rany (<1%).
2. Przejściowa lub trwała hipokalcemia szczególnie nasilona w pierwszych dniach po zabiegu wymagająca suplementacji wapnia i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (1-15%) (30).
3. Powikłania anastezjologiczne związane z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej szczególnie u chorych przewlekle dializowanych.

Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc

Jak wspomniano leczeniem przyczynowym wnp, wyłącznie skutecznym, jest przeszczepienie nerki, co przywraca równowagę gospodarki wapniowo-fosforanowej. W następstwie tego pojawia się dodatkowy narząd efektorowy biorący udział w tworzeniu homeostazy ustroju. Nerka stymulowana przez PTH zaczyna:

- syntezę aktywnego metabolitu witaminy D – 1,25(OH)₂D
- poprzez aktywne wchłanianie zwrotne normalizuje poziom wapnia w surowicy
- poprzez hamowanie resorpcji zwrotnej normalizuje poziom fosforanów w surowicy.

Poza tym w nerkach odnawiane są zasoby zasad zużywanych w procesie neutralizacji kwaśnych produktów przemiany białek. Zapobiega to mobilizacji zasad z kości (demineralizacja) i nasilaniu katabolizmu białkowego (55,56).

Przywracając równowagę wapniowo-fosforanową przeszczepiona nerka przyczynia się do zahamowania syntezy i wydzielania PTH. U wielu chorych obserwuje się stopniowe zmniejszanie się rozmiarów przytarczyc jednak jest to proces bardzo powolny trwający często latami (27,93). Stąd normalizacja poziomu wapnia i fosforanów w surowicy krwi może trwać nawet do roku. Niektórzy autorzy podają, że nawet u połowy chorych po przeszczepie obserwuje się przez wiele miesięcy podwyższony poziom wapnia oraz PTH (53,71).

U części chorych nie dochodzi jednak do normalizacji parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej i utrzymują się nadal objawy nadczynności przytarczyc w postaci bólów kostno-stawowych, osłabienia mięśniowego, złamań patologicznych, choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, zaburzeń psychicznych, a nawet zapalenia trzustki. Zagrożona jest również przeszczepiona nerka, w której dochodzi do tworzenia się złogów (53,71). W

innej grupie chorych po okresie 1-2 lat ustąpienia objawów klinicznych i biochemicznych obserwuje się nawrót nadczynności (53).

Stan, w którym po roku od przeszczepienia nerki występują wymienione wyżej objawy kliniczne z towarzyszącą im hiperkalcemią, wysokim poziomem PTH i wysoką aktywnością fosfatazy zasadowej przy jednocześnie prawidłowych parametrach funkcji nerki przyjęto określać trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc (tnp). Ze względu na niezwykle różnorodny przebieg kliniczny patomechanizm nie został jak dotąd w pełni poznany (53,59,71).

Przypuszcza się, że dużą rolę odgrywa tutaj:

- oporność przytarczyc na supresyjne działanie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – mała ilość VDR w obszarach z cechami rozrostu guzkowego
- długi okres schyłkowej niewydolności nerek – znaczne rozmiary przytarczyc i słaba zdolność do apoptozy po przeszczepie nerki
- występowanie autonomicznego gruczolaka (stąd nazwa wtórnie pierwotna nadczynność przytarczyc) (59,98),
- zaburzenia funkcji przeszczepionej nerki,
- stosowanie po przeszczepie sterydów stymulujących wydzielanie PTH,
- indywidualne predyspozycje organizmu – nowe światło rzuca odkrycie polimorfizmu genu kodującego VDR. Wśród chorych z tnp częściej występuje pewien allel odpowiedzialny za mniejszą aktywność transkrypcyjną tego genu (27,53,54).

Leczenie chirurgiczne tnp

Spośród chorych z tnp tylko ok. 3% wymaga leczenia chirurgicznego (53,71). Już w 1964 roku Mc Phaul opisał skuteczną sPTX u chorego z tnp (53). Dodatkowo doniesienia o możliwości powstania kamicy w przeszczepionej nerce przyczyniły się do zastosowania od początku bardzo radykalnego leczenia chirurgicznego (sPTX oraz PTX+AT) (53,71). Obecnie jednak, gdy poznano lepiej zmiany zachodzące po przeszczepieniu nerki większość skłania się ku mniejszej radykalności wycięcia– jeden lub dwa gruczoły (53,71). Okazuje się bowiem, że w ponad 30% przypadków tnp rozwija się na podłożu jednego lub dwóch gruczolaków. Nichol i wsp. porównując wybiórcze wycięcie (jeden lub dwa gruczolaki) z rozszerzoną resekcją (sPTX lub PTX+AT) nie uzyskali znamienych różnic w skuteczności obu metod. Uniknęli przy tym pooperacyjnej hipokalcemii, która występowała przy zastosowaniu radykalnych resekcji. Należy jednak podkreślić, iż u części chorych z tnp występuje przerost wszystkich przytarczyc. Stąd wskazana jest w tych przypadkach dokładna rewizja okolicy szyi pamiętając o możliwości występowania dodatkowych przytarczyc. W przypadku powiększenia wszystkich gruczołów leczeniem z wyboru jest sPTX (53,59,71).

Wskazania do leczenia chirurgicznego:

1. Bezobjawowa hiperkalcemia $>10,5\text{mg/dl}$ utrzymująca się dłużej niż 1 rok z towarzyszącym podwyższonym poziomem PTH w surowicy krwi,
2. Znacznie nasilone objawy nadczynności przytarczyc w postaci bólów kostnow stawowych, złamań patologicznych, kamicy przeszczepionej nerki, osłabienia mięśniowego lub innych dolegliwości z towarzyszącą hiperkalcemią i podwyższonym poziomem PTH (71),

Ze względu na możliwość obecności gruczolaków pomocna może się okazać przedoperacyjna diagnostyka obrazowa przytarczyc – badanie ultrasonograficzne lub scyntygrafia MIBI-Tc^{99m}.

Powikłania po leczeniu operacyjnym są podobne jak we wtórnej nadczynności przytarczyc. W przypadku PTX+AT obowiązuje konieczność zamrożenia tkanki przytarczycy jak w leczeniu wnp.

Podsumowując należy przyjąć, że jeżeli u chorych z tnp powiększona jest jedna lub dwie przytarczycy, dodatkowo badanie scyntygraficzne i USG, leczenie chirurgiczne obejmuje tylko powiększone przytarczycy

chorych z powiększeniem trzech lub więcej przytarczyc wskazana jest sPTX, a przy nawrotowej tnp wskazane jest PTX+AT.

ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Pomimo znacznego postępu w leczeniu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek u części z nich rozwija się pełnoobjawowa wnp, oporna na leczenie zachowawcze. Powszechnie przyjętą metodą leczenia jest operacyjne wycięcie przerośniętych przytarczyc. Wśród metod operacyjnych uznanie zdobyła subtotalna paratyroidektomia lub całkowite wycięcie przytarczyc z jednoczasową autotransplantacją. Zwolennicy każdej z wymienionych metod podkreślają zalety stosowanej przez siebie taktyki, a krytykują alternatywną podkreślając jej wady. Chorzy dializowani narażeni są na znacznego stopnia demineralizację tkanki kostnej zarówno przed jak i po leczeniu operacyjnym. Wydaje się, iż obniżanie stężenia parathormonu w surowicy do wartości referencyjnych przyjętych dla populacji osób z prawidłową funkcją nerek nie zawsze wiąże się z optymalnym efektem wzrostu gęstości mineralnej tkanki kostnej.

W celu opracowania jednolitej taktyki postępowania chirurgicznego w grupie chorych z wnp opornych na leczenie zachowawcze podjęto próbę oceny wartości wymienionych metod operacyjnych oraz zbadać wpływ pooperacyjnego stężenia parathormonu na remineralizację tkanki kostnej.

Cele pracy:

1. Ocena skuteczności chirurgicznego leczenia nadczynności przytarczyc w zależności od metody operacyjnej i zbadanie ryzyka występowania pooperacyjnego powikłań w każdej z tych metod leczenia.
2. Zbadanie stopnia nasilenia i czasu trwania obserwowanej pooperacyjnej hipokalcemii po leczeniu chirurgicznym.
3. Ocena ryzyka występowania pooperacyjnej przetrwałej lub nawrotowej nadczynności przytarczyc.
4. Ocena wpływu aktywności pozostawionego mięszu przytarczyc po zabiegu operacyjnym na gęstość tkanki kostnej w przypadkach wtórnej nerkopochodnej nadczynności.

MATERIAŁ I METODYKA

Uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej Do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku na prowadzenie poniższych badań o charakterze prospektywnym, nierandomizowanym.

Dobór chorych

Spośród 262 chorych operowanych w latach 1998 – 2003 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej oraz w latach 2003 – 2005 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Gdańsku z powodu nadczynności przytarczyc do badania włączono jedynie 154 leczonych z powodu wnp. Analizie nie poddano wyników leczenia chorych z pnp, ponieważ w 89 przypadkach zastosowane leczenie chirurgiczne polegało na wycięciu pojedynczego gruczolaka, a w wynikach odległych we wszystkich przypadkach obserwowano ustąpienie objawów klinicznych i normalizację parametrów biochemicznych nadczynności przytarczyc. W jednym przypadku rozpoznano rozrost czterech przytarczyc i wycięto je subtotalnie. W grupie 18 chorych leczonych chirurgicznie z powodu trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc po przeszczepie nerki zastosowano różny zakres wycięcia tkanki gruczolowej, co przy małej liczebności grupy nie pozwalało na wyciągnięcie istotnych statystycznie wniosków.

Materiał stanowiło zatem 154 chorych z wnp w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek dializowanych przewlekłe na terenie województwa pomorskiego:

w Oddziale Hemodializy oraz na Oddziale Ambulatoryjnej Dializy Otrzewnowej przy Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku – kierownik Prof. Dr hab. Bolesław Rutkowski

w Stacji Dializ Specjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Św. Wojciecha - Adalberta w Gdańsku – ordynator dr n. med. Anna Bryłowska

w Stacji Dializ Szpitala im. Św. Jana w Starogardzie – ordynator dr n. med. Ryszard Węglewski

w Stacji Dializ Specjalistycznego Szpitala w Kościerzynie – ordynator dr n. med. Marita Piechowska

Chorzy zakwalifikowani zostali do leczenia chirurgicznego z powodu klinicznych, biochemicznych lub radiologicznych objawów wnp, które stopniowo nasilały się pomimo leczenia zachowawczego. Zakres leczenia operacyjnego uzależniono od kwalifikacji chorych do przeszczepu nerki.

W zależności od zakresu wycięcia tkanki gruczołowej chorych podzielono na trzy grupy:

Grupę A stanowiło 30 chorych (16 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku od 15-75 lat, którzy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc z powodu wnp nie zostali zakwalifikowani do przeszczepu nerki. Wśród przyczyn dyskwalifikacji znalazły się:

- aktywne wirusowe zapalenie wątroby 8 chorych
- kolagenoza 5 chorych
- choroby serca 6 chorych
- brak zgody chorego 6 chorych
- niesubordynacja chorego 5 chorych

Średnia wieku chorych wyniosła 45,2 lat, a średni okres dializ do dnia operacji trwał 7,1 lat (3 dializowanych otrzewnowo).

W tej grupie chorych zastosowano **całkowite wycięcie czterech przytarczyc z autotransplantacją fragmentów gruczołu do mięśni przedramienia (PTX+AT)**.

Technika operacyjna:

Cięciem kołnierзовym nad wcięciem mostka odsłaniano gruczoł tarczowy i poszukiwano przytarczyc. Po odnalezieniu co najmniej czterech gruczołów usuwano je w całości. Dolne przytarczyce wycinano razem z tkanką grasicy. Wszystkie gruczoły badano mikroskopowo w celu potwierdzenia obecności tkanki przytarczycowej. Fragment najmniejszej z przytarczyc wszczepiano do przedramienia, na którym nie znajdowała się przetoka tętniczo-żylna do hemodializy. Przed autotransplantacją przytarczycę dzielono na 20 drobnych fragmentów o średnicy 1mm. Tak przygotowaną tkankę wszczepiano pod powięź mięśnia ramiennopromieniowego w 5 pakietach po 4 fragmenty. Powięź w miejscach wszczepów zszywano pojedynczymi szwami wchłaniającymi Vicryl 4-0. Jednocześnie średnio około 30 fragmentów średnicy 1mm zamrażano w temp. ciekłego azotu (-196°C) w celu ewentualnej odroczonej replantacji w przypadku wystąpienia przetrwałej niedoczynności przytarczyc.

Grupę B stanowiło 45 chorych (26 kobiet i 19 mężczyzn) w wieku od 20-73 lat, którzy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc z powodu wnp byli wpisani na listę oczekujących na przeszczep nerki. Średnia wieku chorych wyniosła 44,8 lat, a średni okres dializ do dnia operacji trwał 7,0 lat (6 dializowanych otrzewnowo).

W tej grupie chorych **zastosowano subtotalne wycięcie przytarczyc (sPTX)**

Technika operacyjna:

Cięciem kołnierзовym nad wcięciem mostka odsłaniano gruczoł tarczowy i poszukiwano przytarczyc. Po odnalezieniu co najmniej czterech gruczołów usuwano w całości prawie wszystkie pozostawiając fragment jednej z nich, wielkości prawidłowej przytarczycy: około 30mm³ (2x3x5mm). Wybierano do pozostawienia najmniejszą z przytarczyc o dobrze wykształconej szypule naczyniowej. Wszystkie gruczoły badano mikroskopowo w celu potwierdzenia obecności tkanki przytarczycowej. Na pozostawionym fragmencie

gruczołu zakładano metalowy klips w celu łatwiejszej identyfikacji podczas ewentualnej reoperacji z powodu nawrotowej lub przetrwałej nadczynności przytarczyc.

Grupę C stanowiło 79 chorych (43 kobiety i 36 mężczyzn) w wieku od 23-77 lat, u których w trakcie zabiegu chirurgicznego **nie udało się odnaleźć 4 przytarczyc potwierdzonych w badaniu hist-pat (PTX<4)**. Średnia wieku chorych wynosiła 45,1 lat, a średni okres dializ do dnia operacji trwał 6,5 roku (14 dializowanych otrzewnowo).

Badania biochemiczne

- U wszystkich chorych stężenia **wapnia całkowitego** w surowicy krwi tuż przed operacją oraz w pierwszych 2-6 dobach po zabiegu oznaczano w laboratorium Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 3 w Gdańsku (SPSK-3), następnie korzystano z wyników badań kontrolnych wykonywanych w laboratoriach macierzystych dla każdej ze stacji dializ. Do analizy brano najniższe stężenie wapnia spośród badań wykonywanych bezpośrednio po zabiegu i w odstępach dwunastogodzinnych w czasie pierwszych 48 godzin po operacji, gdyż zwykle w tym czasie włączano suplementację wapnia i witaminy D3 z powodu objawów tężyczki oraz oceniano długość okresu hipokalcemii pooperacyjnej, w którym chory wymagał suplementacji wapnia i witaminy D3 aż do osiągnięcia wartości referencyjnych. Następnie korzystając z badań kontrolnych wykonywanych przed dializą w stacjach dializ analizowano wyniki pomiarów w okresach 0,5; 1; 1,5; 2 i 3 lat po zabiegu.
- We wszystkich grupach stężenia **fosforanów** w surowicy krwi chorych pobranej tuż przed operacją oraz 24 godziny po zabiegu oznaczano w laboratorium SPSK-3 w Gdańsku. Następnie korzystając z badań kontrolnych wykonywanych przed dializą w

stacjach dializ analizowano wyniki pomiarów w okresach 0,5; 1; 1,5; 2 i 3 lat po zabiegu.

- Następnie wyznaczano **współczynnik CaxP** będący iloczynem stężenia wapnia całkowitego i fosforanów w surowicy krwi wyrażonych w mg/dl. Współczynnik CaxP jest liczbą bezwymiarową.
- Zmianę aktywności **fosfatazy alkalicznej** i stężenia **1-84 Parathormonu** w surowicy krwi chorych obserwowano w wszystkich grupach przed zabiegiem, a następnie w okresie po 0,5; 1; 1,5; 2 i 3 lat po zabiegu. Wszystkie pomiary wykonywały laboratoria macierzystych stacji dializ.
- Dla każdego chorego wyznaczono również średnią arytmetyczną wartości stężenia PTH i aktywności Falk w surowicy spośród pomiarów wykonanych w okresie 3 lat po leczeniu operacyjnym. Analizowano tak obliczone: średnią aktywność fosfatazy alkalicznej (Falk-śr) i średnie stężenie parathormonu (PTH-śr) w okresie pooperacyjnym w poszczególnych grupach chorych.

Gęstość mineralna tkanki kostnej

Gęstość mineralną tkanki kostnej mierzono wykonując densytometrię szyjki kości udowej (Dens szyjki) i odcinka lędźwiowego kręgosłupa (Dens L2-L4) przed i w okresie 1-2 lat po zabiegu. Pomiaru dokonano metodą absorpcjometrii wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach (DEXA) aparatem DPX-L firmy Lunar w Pracowni Densytometrycznej przy Katedrze i Klinice Radiologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Analizie poddano zarówno procentowy ubytek gęstości jak i współczynnik T. Analizowano zmiany gęstości kości w grupach badanych przed i po leczeniu operacyjnym. Oceniano również na całej populacji chorych włączonych do badania zależność gęstości kości od długości okresu dializy przed zabiegiem, stężenia PTH, Ca i Falk przed i po leczeniu operacyjnym oraz od płci chorych.

Gastrobulboskopia

Oceniano obecność choroby wrzodowej lub zapalenia błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy w okresie 0,5-1 roku po zabiegu. Do analizy użyto wyniki badań gastrobulboskopii wykonywane rutynowo raz w roku w rejonowych pracowniach endoskopowych. Analizowano liczbę chorych z potwierdzoną chorobą wrzodową w poszczególnych grupach przed i po wycięciu przytarczyc. Następnie oceniano różnicę w parametrach biochemicznych u chorych z potwierdzoną endoskopowo chorobą wrzodową przed i po leczeniu operacyjnym w całej populacji chorych włączonych do badania w porównaniu do grupy chorych operowanych z powodu wnp, u których nie stwierdzono zmian endoskopowych.

Badanie laryngologiczne

Ruchomość strun głosowych oceniano w badaniu laryngologicznym u wszystkich chorych przed i po zabiegu.

Przetrwiała i nawrotowa nadczynność przytarczyc

Oceniano liczbę chorych, u których wystąpiła przetrwiała nadczynność przytarczyc oraz nawrotowa nadczynność przytarczyc wymagająca kolejnej operacji. Za kryterium uznano okres 6 miesięcy po operacyjnym wycięciu przytarczyc:

Nawrotowa nadczynność przytarczyc (NNP) – po początkowym ustąpieniu objawów choroby w okresie powyżej 6 miesięcy od zabiegu nastąpił ponowny wzrost stężenia PTH w surowicy do wartości powyżej 300pg/ml i zaobserwowano nawrót objawów choroby

Przetrwiała nadczynność przytarczyc (PNP) – objawy choroby utrzymują się po operacji przytarczyc lub nawracają w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zabiegu, a stężenie PTH w surowicy w okresie 6 miesięcy nie spadło poniżej 300pg/ml.

Analizie poddano również ilość reoperacji z powodu NNP i PNP, czas jaki upłynął od pierwotnej operacji do rozpoznania NNP oraz stwierdzoną podczas zabiegu przyczynę nadczynności:

- Fr** – przerost pozostawionego fragmentu przytarczycy w trakcie sPTX
- Poz** – nieodnaleziona przytarczycy przy operacji PTX<4
- Dod** – nieodnaleziona dodatkowa przytarczycy przy operacji PTX+AT lub sPTX
- Aut** – przerost tkanki wszczepionej w przedramię w trakcie PTX+AT
- Impl** – wszczepiony przypadkowo fragment uszkodzonej przytarczycy
- Nix** – nie odnaleziono tkanki przytarczyc

Niedoczynność przytarczyc

Oceniano liczbę chorych, u których wystąpiła trwała niedoczynność przytarczyc trwająca minimum 12 miesięcy wymagająca podaży dużych ilości wapnia i witaminy D3. Za kryterium uznano stwierdzenie średniego stężenia PTH poniżej 50pg/ml mierzonego w okresie ponad 12 miesięcy po operacji wycięcia przytarczyc.

Zasady analizy statystycznej

Hipotezę zerową o braku różnic w wartościach średnich badanych parametrów między grupami chorych weryfikowano przy pomocy analizy wariancji jednoczynnikowej (ANOVA) z zastosowaniem badania POST HOCK dla nierównych prób. Różnice między parametrami w poszczególnych grupach uznawano za statystycznie istotne przy wartości współczynnika P poniżej 0,05.

Porównywano:

Grupę A (PTX+AT) z grupami:

Grupa B (sPTX)

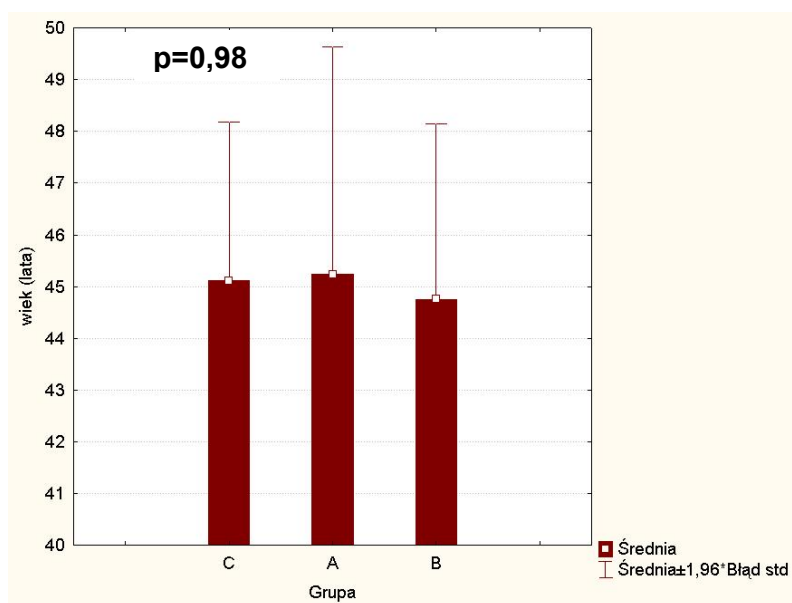
Grupa C (PTX<4)

Grupę B (sPTX) z grupą:

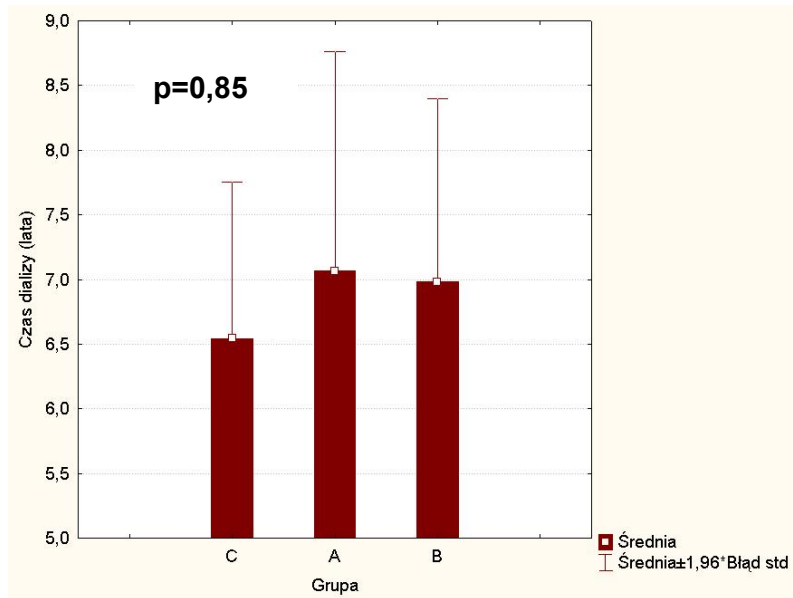
Grupa C (PTX<4)

WYNIKI

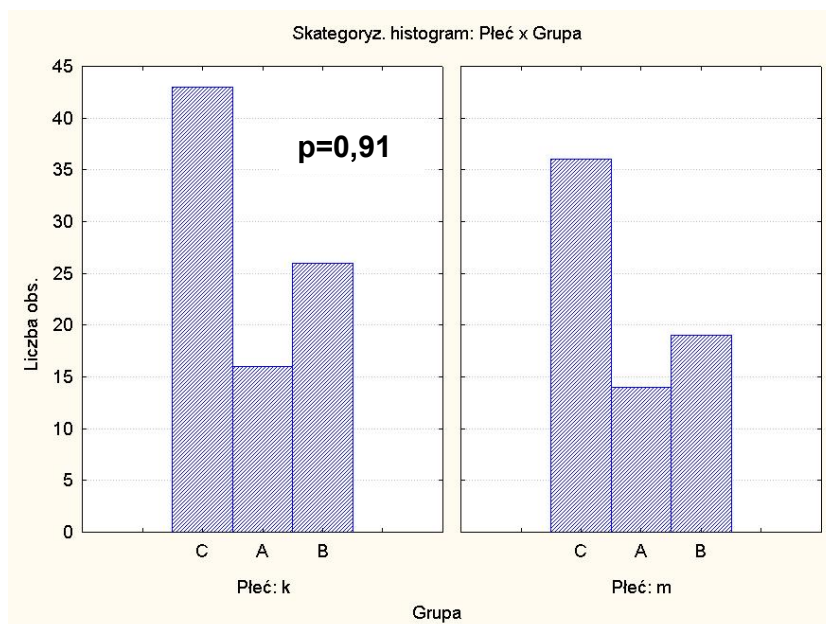
Poddane analizie grupy A, B, i C badanych chorych nie różniły się znacząco statystycznie między sobą zarówno pod względem struktury wiekowej, struktury płci jak długości okresu dializy do dnia zabiegu operacyjnego wycięcia przytarczyc (Ryc.7-9.).



Ryc. 7. Średnia wieku chorych w grupach A, B i C



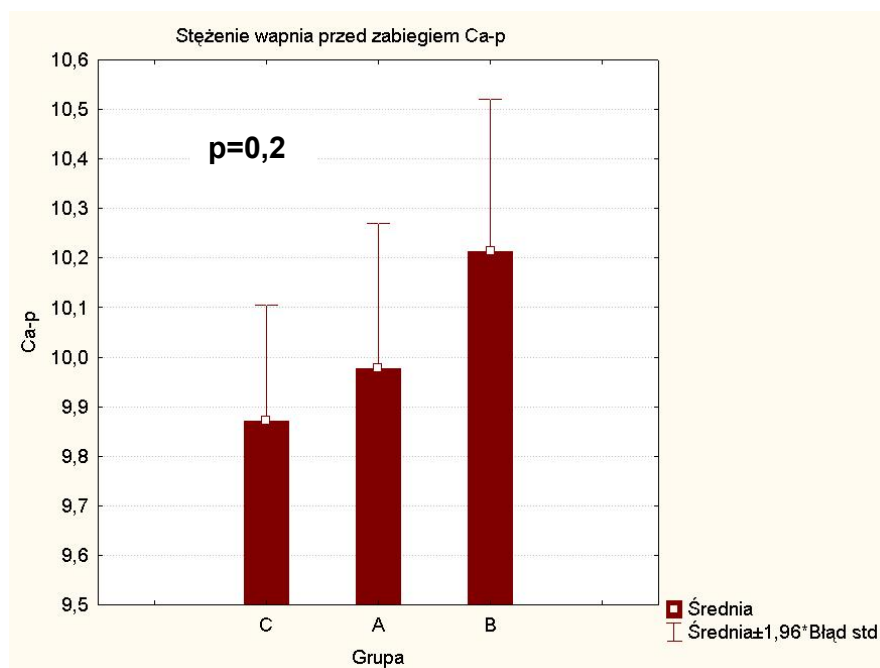
Ryc. 8. Średni okres dializy w grupach A, B i C badanych chorych



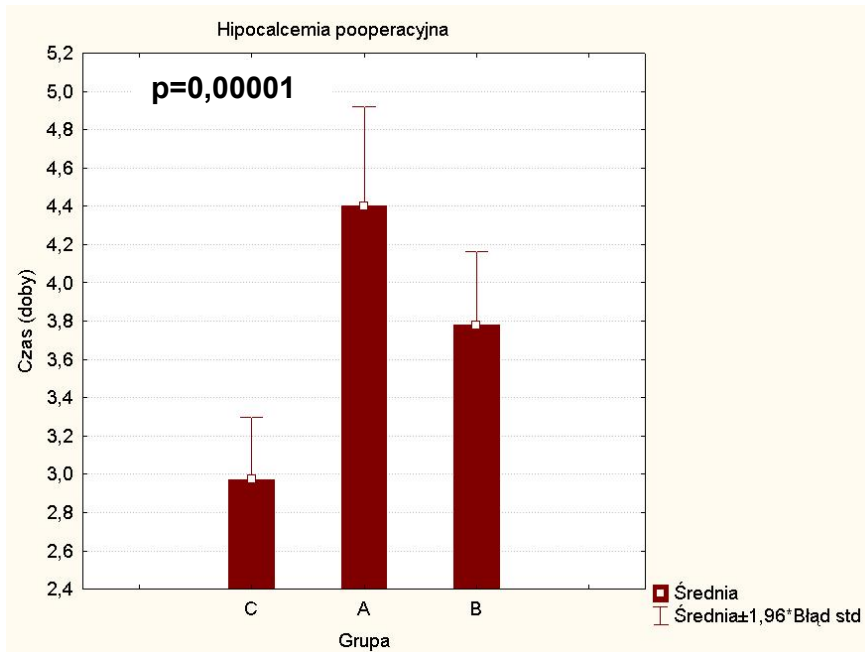
Ryc. 9. Struktura płci w grupach A, B i C badanych chorych

Stężenie wapnia w surowicy

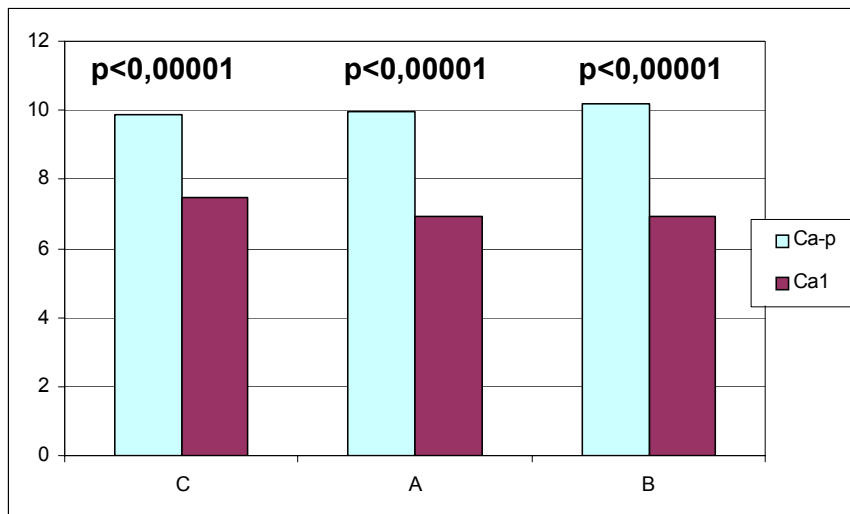
Stężenie wapnia całkowitego (Ca-p) w surowicy chorych przed zabiegiem wycięcia przytarczyc nie różniło się statystycznie znamienne pomiędzy poszczególnymi grupami A, B, C i wyniosło odpowiednio: 9,98mg/dl; 10,2mg/dl i 9,87mg/dl. (ryc.10.). Zaobserwowano w każdej grupie znamienne statystycznie spadek stężenia wapnia w surowicy w pierwszych 48 godzinach w okresie pooperacyjnym, z objawami tężyczki przy stężeniu poniżej 7 mg/dl, który utrzymywał się najdłużej w grupie A - chorych po PTX+AT – i trwał średnio 4,4 doby, a grupie B i C odpowiednio 3,8 i 3,0. Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie (Ryc.11.). Stężenie wapnia całkowitego w surowicy po zabiegu (Ca1) w poszczególnych grupach A, B oraz C wyniosło odpowiednio: 6,91mg/dl; 6,91mg/dl oraz 7,47mg/dl.. Znamienne statystycznie różnice obserwowano jedynie pomiędzy grupami A i C oraz B i C (Ryc. 12-13.).



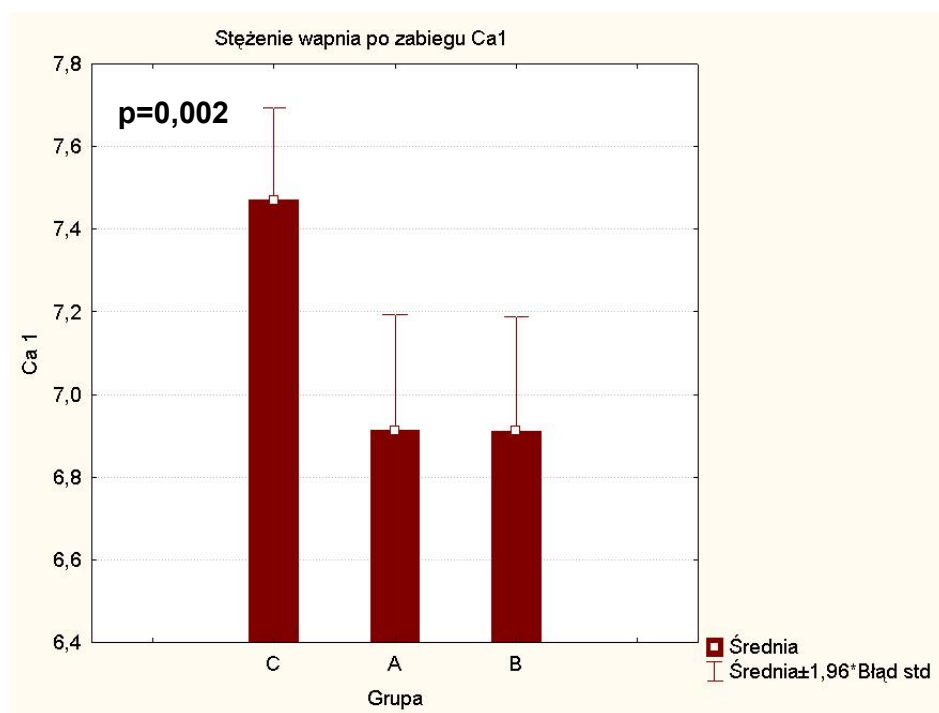
Ryc.10. Stężenie wapnia całkowitego w surowicy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych



Ryc.11. Okres hipokalcemii pooperacyjnej w zależności od rodzaju zabiegu



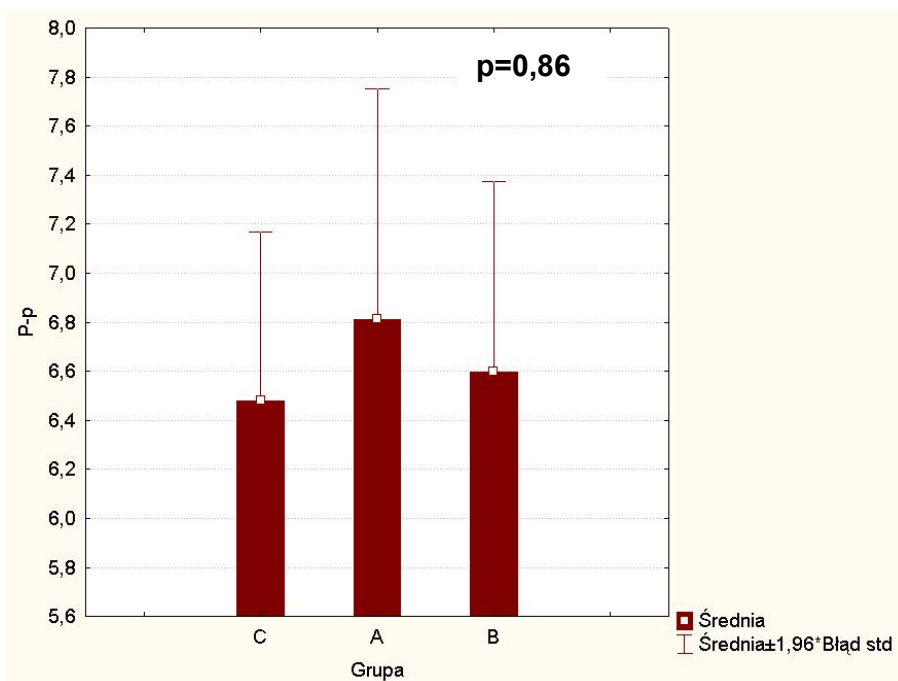
Ryc.12. Zmiana stężenia wapnia całkowitego w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu



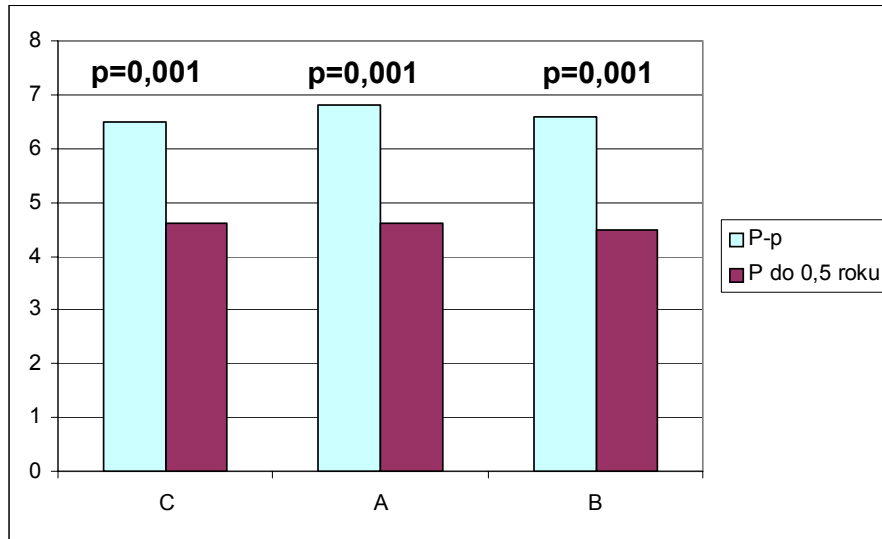
Ryc.13. Minimalne stężenie wapnia całkowitego w surowicy w okresie 48 godz. po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych

Stężenie fosforanów w surowicy

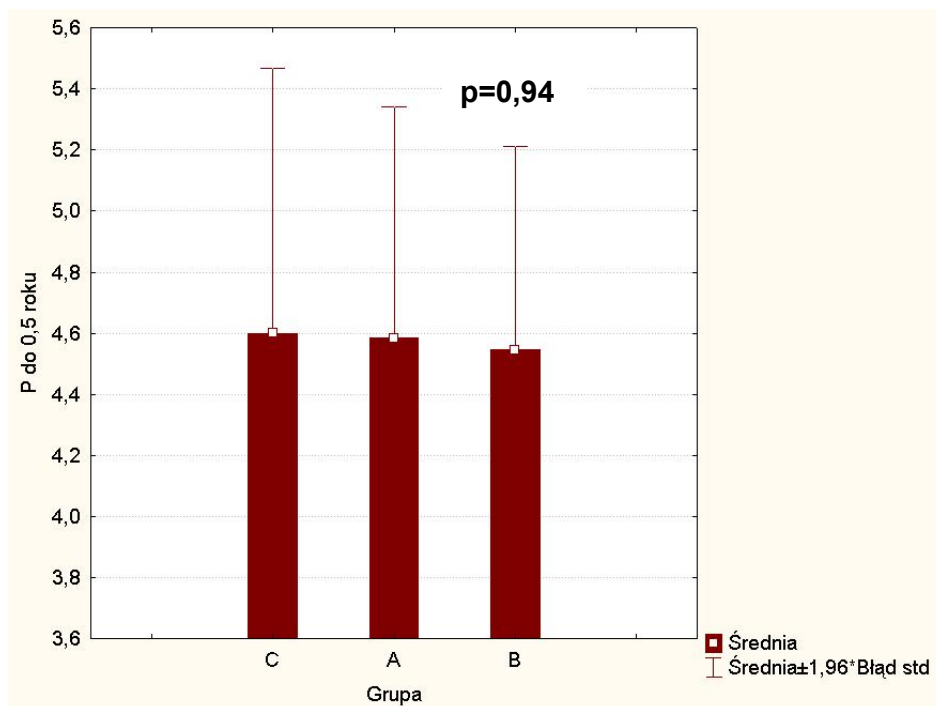
Średnie stężenie fosforanów w surowicy (P-p) u chorych przed zabiegiem wycięcia przytarczyc nie różniło się statystycznie znacząco pomiędzy poszczególnymi grupami A, B i C i wyniosło odpowiednio: 6,8mg/dl; 6,6mg/dl i 6,5 mg/dl (Ryc.14.). Po wycięciu przytarczyc zaobserwowano we wszystkich grupach statystycznie spadek stężenia fosforanów, jednakże bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w średnim stężeniu fosforanów w ciągu 0,5 roku po zabiegu (P-0,5), które wyniosło odpowiednio: 4,6mg/dl; 4,5mg/dl; 4,6mg/dl (Ryc.15-16.).



Ryc.14. Stężenie fosforanów w surowicy (P-p) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych



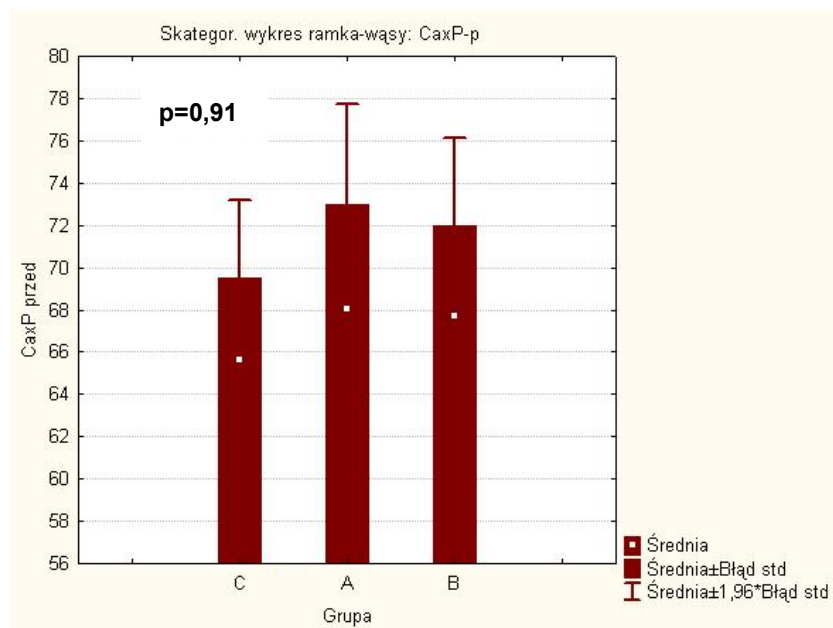
Ryc.15. Zmiana stężenia fosforanów w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu



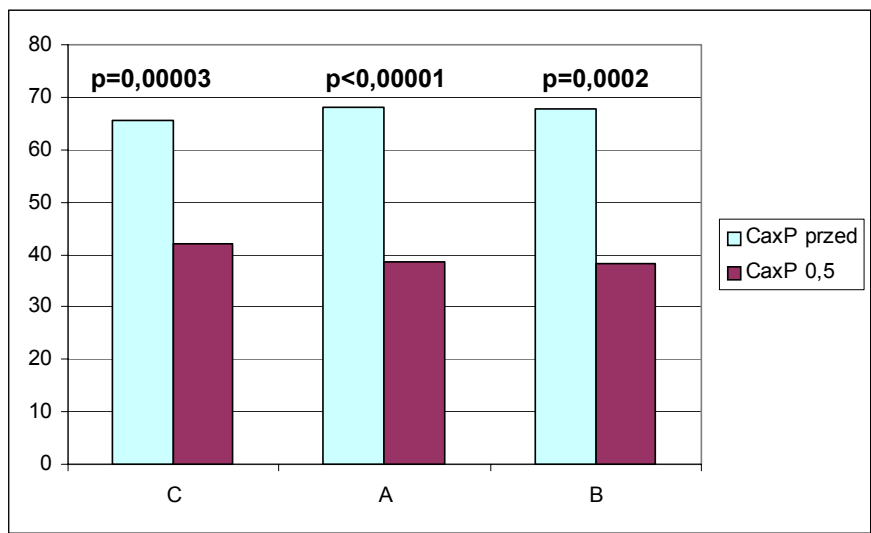
Ryc.16. Stężenie fosforanów po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych

Współczynnik CaxP

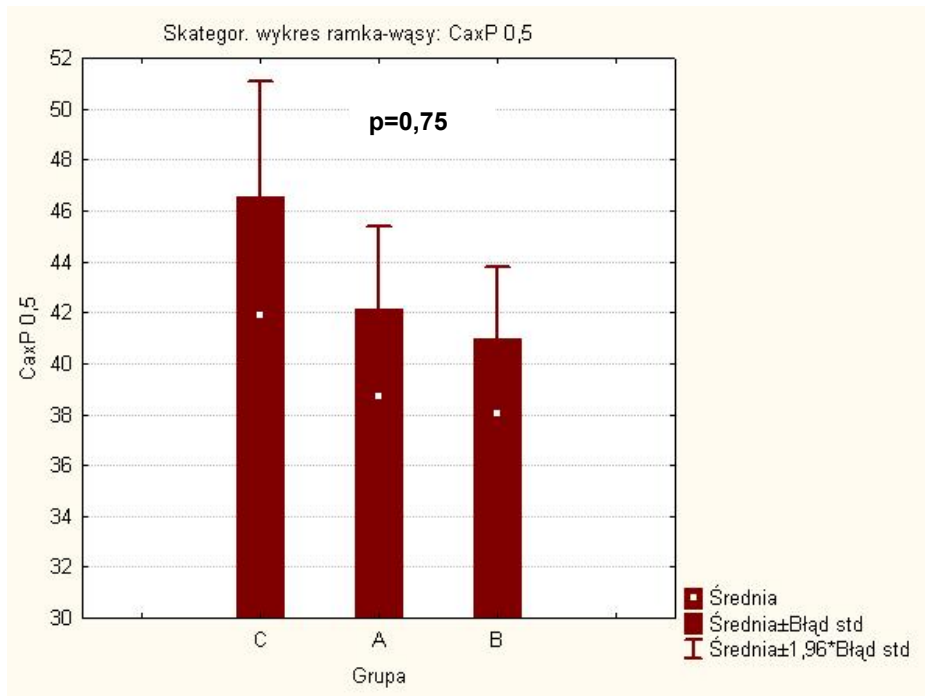
Wartość iloczynu stężenia wapnia i fosforanów CaxP-p w surowicy u chorych przed zabiegiem wycięcia przytarczyc nie różniła się statystycznie znacząco pomiędzy poszczególnymi grupami A, B i C i wyniosła odpowiednio: 68; 67,7 i 65,6 (Ryc.17.). Po wycięciu przytarczyc zaobserwowano we wszystkich grupach znaczący statystycznie spadek wartości współczynnika CaxP, jednakże bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wartości (CaxP 0,5) pół roku po zabiegu, która wyniosła odpowiednio: 38,7; 38,3; 41,9 (Ryc.18-19.).



Ryc.17. Wartość współczynnika CaxP-p przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych



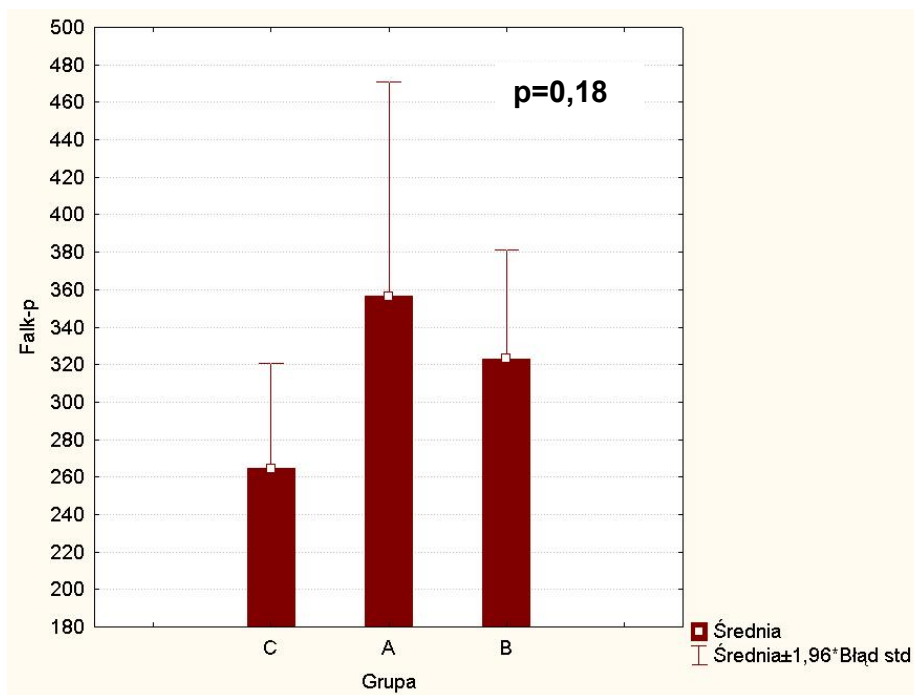
Ryc.18. Zmiana wartości współczynnika CaxP w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu



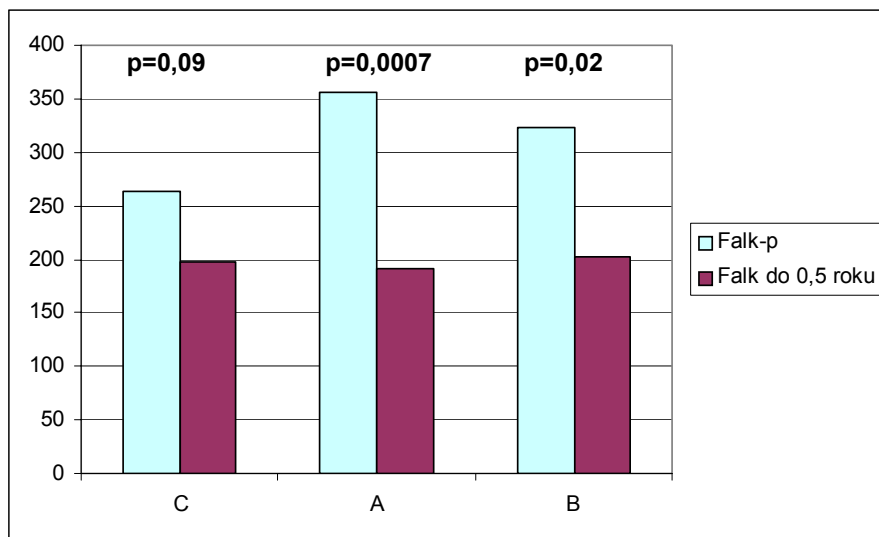
Ryc.19. Wartość współczynnika CaxP-0,5 pół roku po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych

Aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy

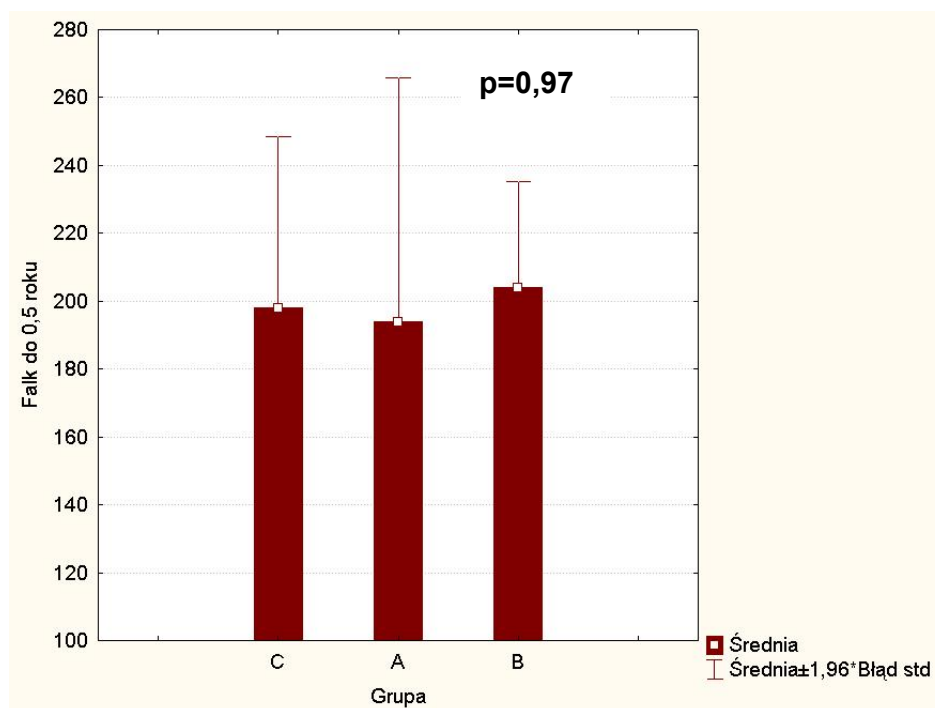
Aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (Falk-p) u chorych przed zabiegiem wycięcia przytarczyc nie różniła się statystycznie znacząco pomiędzy poszczególnymi grupami A, B i C i wyniosła odpowiednio: 356U/l, 323U/l i 264U/l (ryc.20.). Po wycięciu przytarczyc zaobserwowano w grupach A i B znaczący statystycznie spadek aktywności Falk w surowicy. Aktywność Falk 0,5 roku po zabiegu wyniosła w tych grupach odpowiednio: 192U/l; 203U/l. W grupie chorych u których nie udało się zidentyfikować wszystkich 4 przytarczyc nie zaobserwowano znaczącego statystycznie spadku aktywności Falk w surowicy, która osiągnęła po pół roku wartość 197U/l. Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami aktywności fosfatazy alkalicznej po zabiegu (Falk-0,5) (Ryc.21-22.).



Ryc.20. Aktywność Falk-p w surowicy przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych

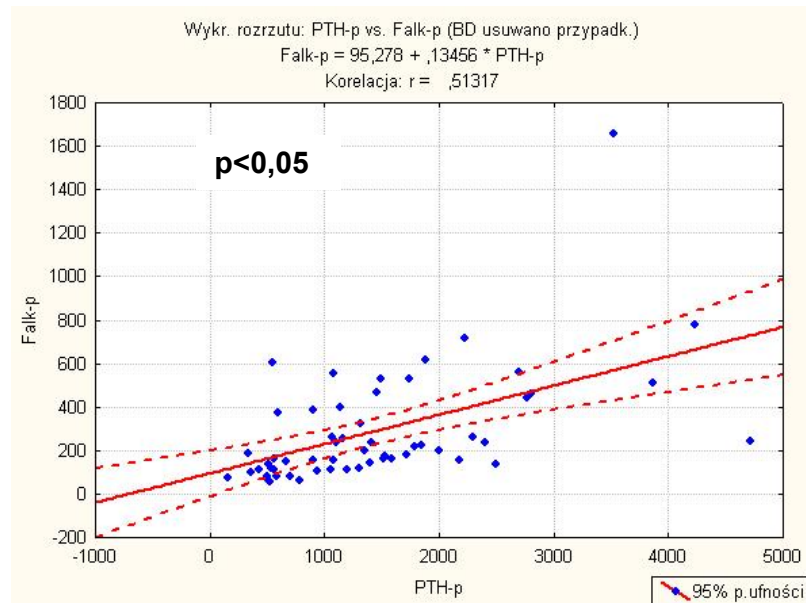


Ryc.21. Zmiana aktywności Falk w surowicy w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu

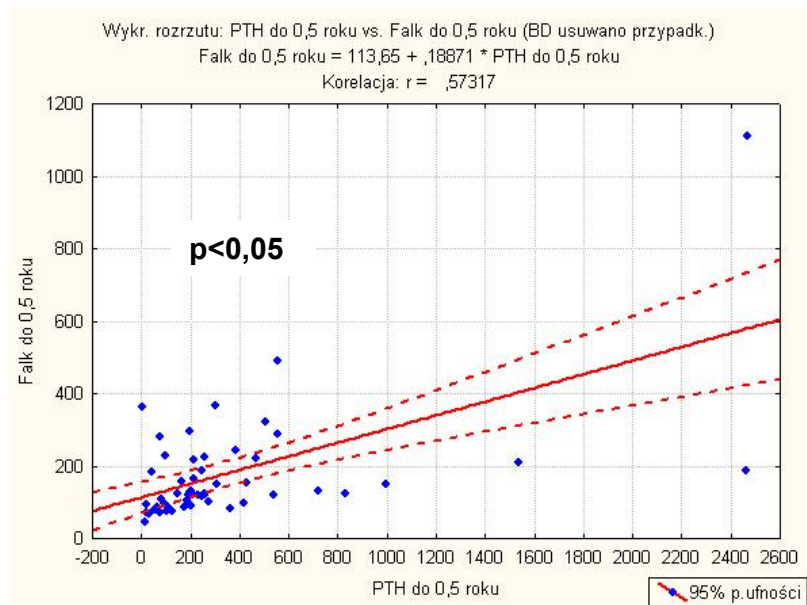


Ryc.22. Aktywność Falk w surowicy po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych

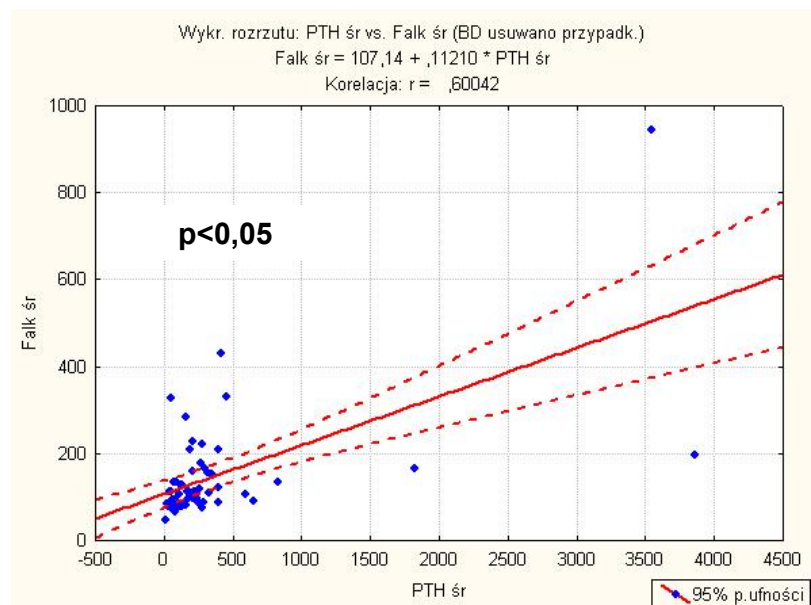
Dodatkowo analizowano zależność aktywności Falk od stężenia PTH zarówno przed jak i po leczeniu operacyjnym wycięcia przytarczyc. Zaobserwowano znamiennej statystycznie silną dodatnią korelację pomiędzy: Falk-p i PTH-p; Falk-0,5 i PTH-0,5 oraz Falkśr i PTHśr. Wartość współczynnika r korelacji wyniosła odpowiednio 0,51; 0,57 oraz 0,60 przy wartości $p < 0,5$ (Ryc.23-25.).



Ryc.23. Korelacja aktywności Falk-p i stężenia PTH-p w surowicy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc

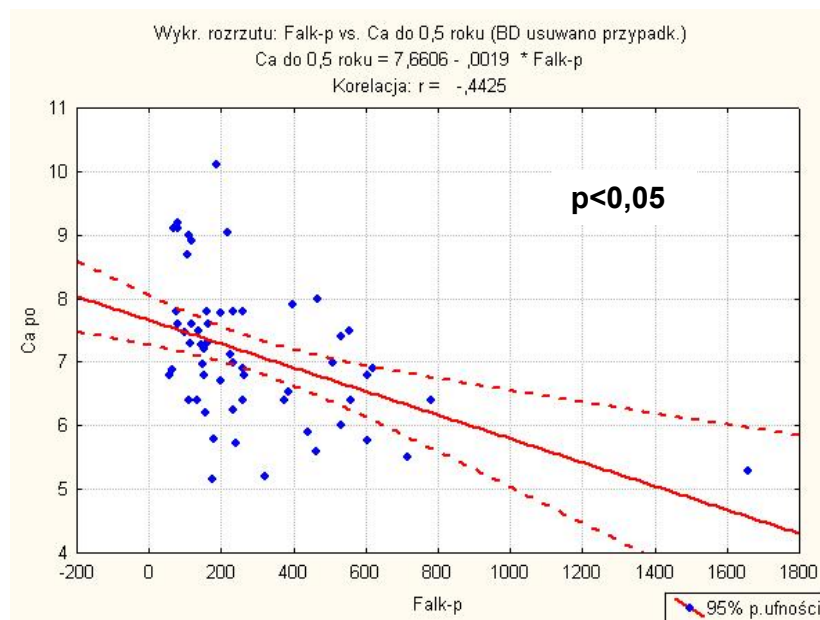


Ryc.24. Korelacja aktywności Falk i stężenia PTH w surowicy 0,5 roku po zabiegu wycięcia przytarczyc



Ryc.25. Korelacja aktywności Falkśr i stężenia PTHśr w surowicy po zabiegu wycięcia przytarczyc

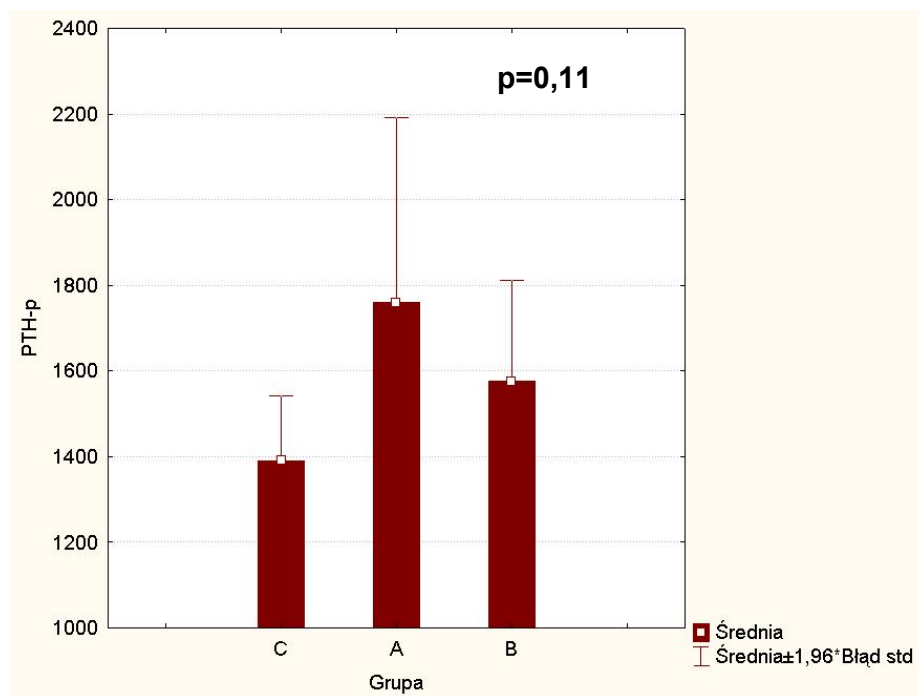
Zaobserwowano również silną ($r = -0,44$) ujemną korelację pomiędzy przedoperacyjną aktywnością Falk-p i pooperacyjnym nasileniem hipokalcemii Ca1 (Ryc.26.)



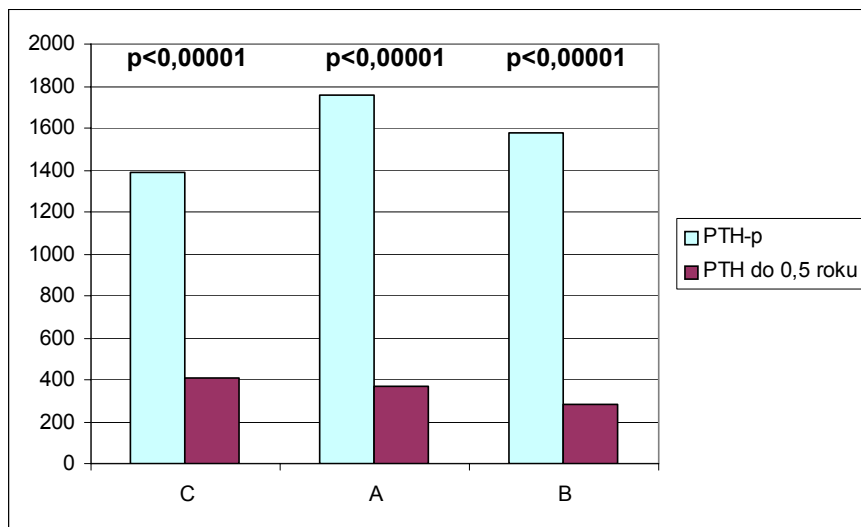
Ryc.26. Korelacja przedoperacyjnej aktywności Falk-p i nasilenia pooperacyjnej hipokalcemii po wycięciu przytarczyc

Stężenie parathormonu w surowicy

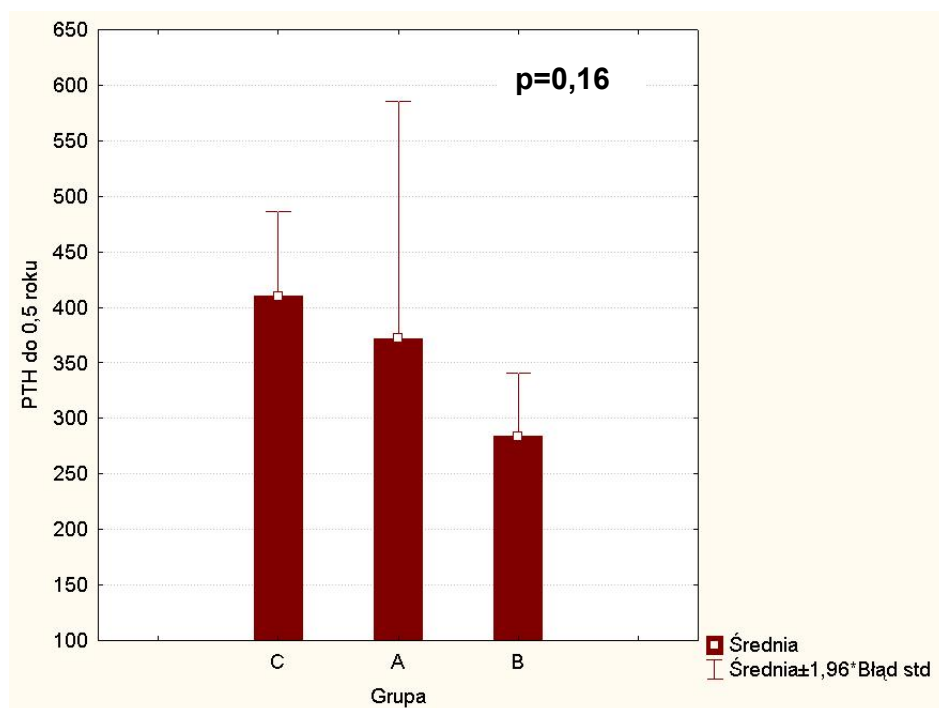
Średnie stężenie 1-84 parathormonu w surowicy (PTH-p) u chorych przed zabiegiem wycięcia przytarczyc nie różniło się statystycznie znacząco pomiędzy poszczególnymi grupami A, B i C i wyniosło odpowiednio: 1759pg/ml, 1575pg/ml i 1390pg/ml (Ryc.27.). Po wycięciu przytarczyc zaobserwowano we wszystkich grupach znaczący statystycznie spadek średniego stężenia PTH, jednakże bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w stężeniu PTH pół roku po zabiegu (PTH-0,5), które wyniosło odpowiednio: 371pg/ml; 283pg/ml; 410pg/ml (Ryc.28-29.)



Ryc.27. Stężenie PTH-p przed wycięciem przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych

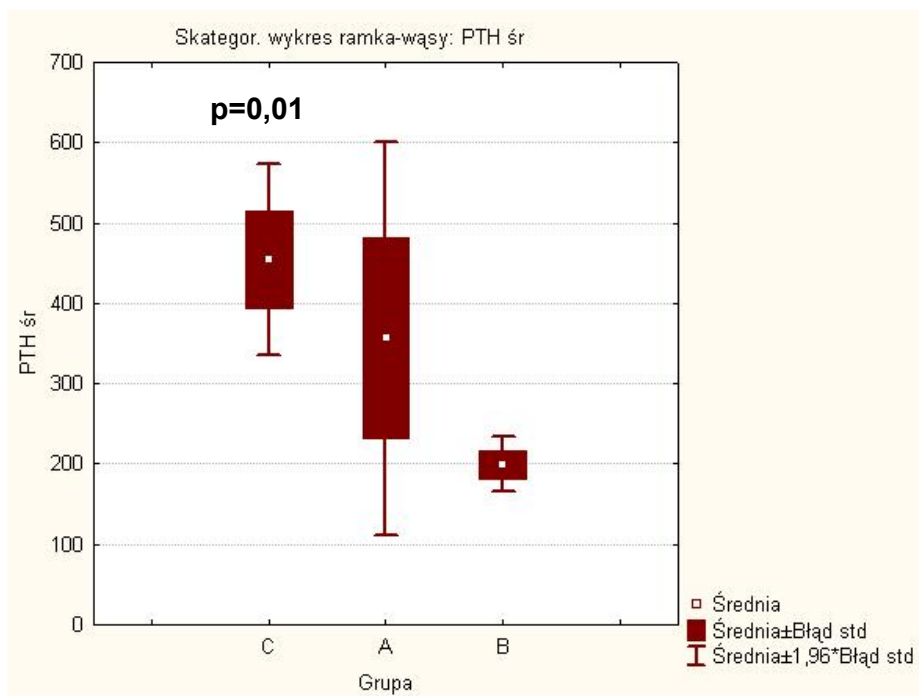


Ryc.28. Zmiana stężenia PTH w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu



Ryc.29. Stężenie PTH pół roku po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych

Zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupą C oraz grupami A i B w wartości PTHśr będącej średnią arytmetyczną wartości stężenia PTH spośród pomiarów wykonanych w okresie 3 lat po leczeniu operacyjnym wnp. Wartości te wyniosły dla poszczególnych grup A, B i C odpowiednio 356pg/ml, 199pg/ml i 488pg/ml (Ryc. 30.).

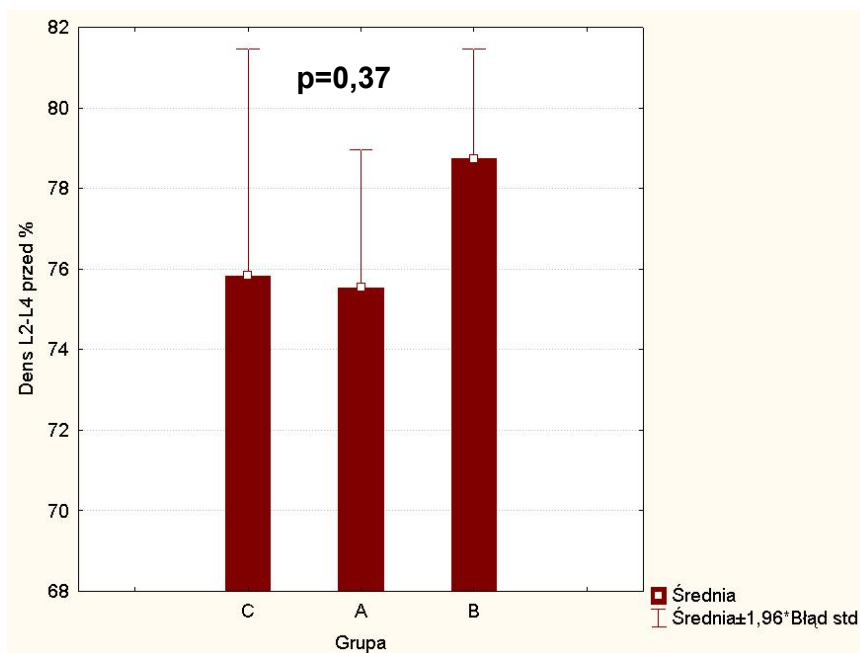


Ryc.30. Średnie stężenie PTH (PTHśr) w okresie 3 lat po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych

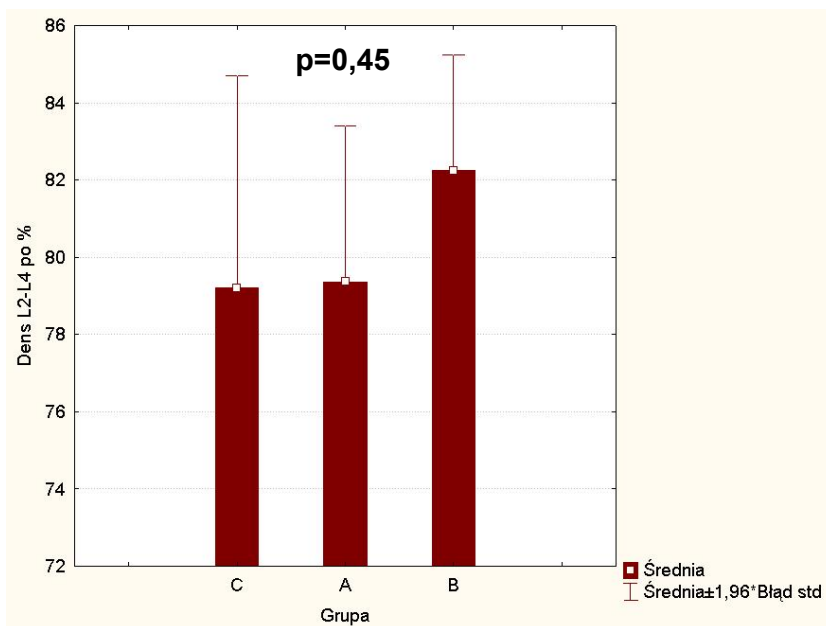
Należy przy tym zauważyć wyraźniej większy rozrzut wartości PTHśr w grupie chorych po PTX+AT w porównaniu do grupy leczonej sPTX.

Gęstość mineralna tkanki kostnej

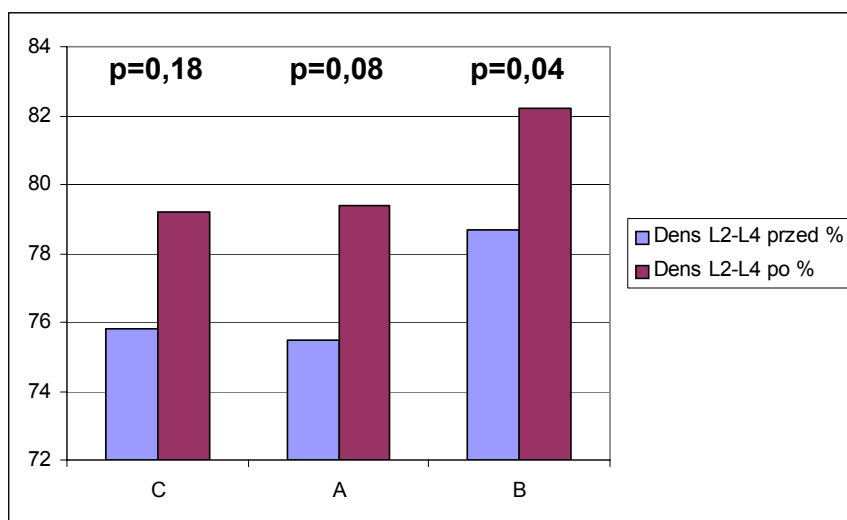
Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupami A, B i C chorych leczonych z powodu wnp w gęstości tkanki kostnej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego (Dens L2-L4 przed) przed leczeniem operacyjnym. Wartość gęstości (Dens L2-L4 przed) wyniosła dla grupy A, B, i C odpowiednio: 75,5%; 78,7%; 75,8%. Nie stwierdzono również statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupami A, B i C w gęstości tkanki kostnej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego 1-2 lata po leczeniu (Dens L2-L4 po), która wyniosła odpowiednio: 79,4%; 82,2%; 79,2 (ryc.31-32.). Jedynie w grupie chorych po sPTX zaobserwowano znamieny statystycznie wzrost gęstości kości pomiędzy wartością zmierzoną przed i poleczeniu operacyjnym (ryc.33.).



Ryc.31. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych

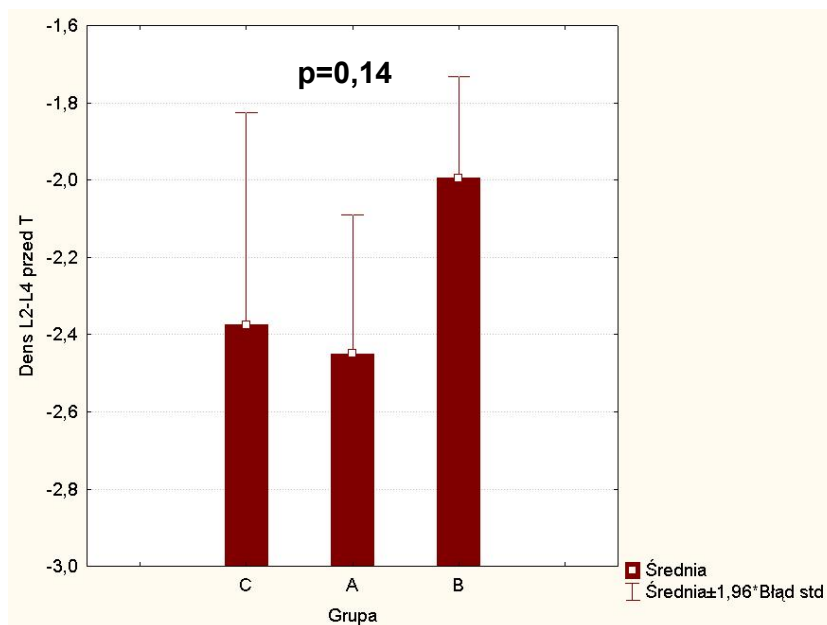


Ryc.32. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych

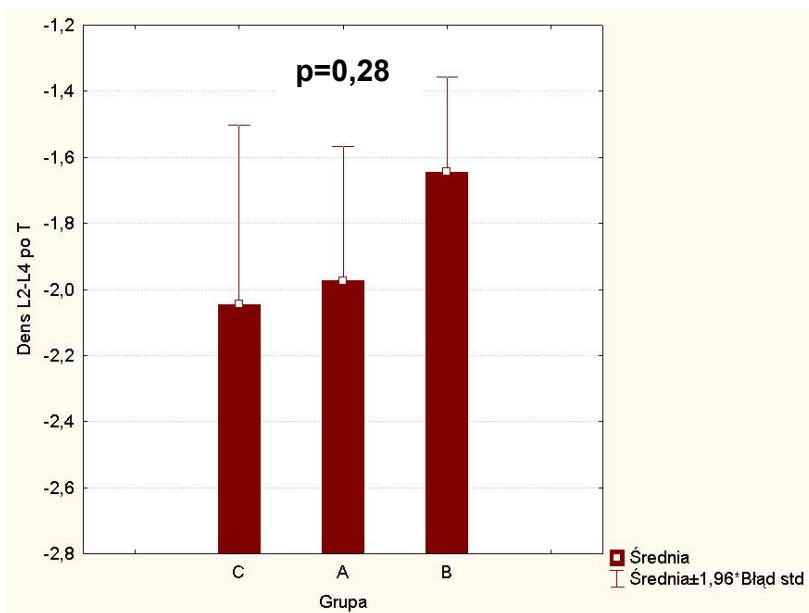


Ryc.33. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 (%)w zależności od rodzaju zabiegu

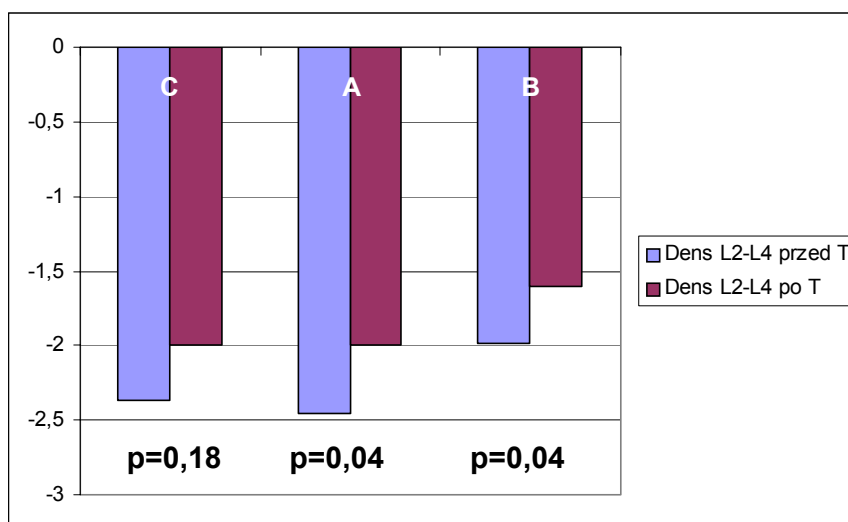
Nie stwierdzono również znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami A, B i C w wartościach współczynnika T (Dens L2-L4 po T) gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego przed i po zabiegu. Wartości współczynnika T w grupach A, B i C wyniosły przed zabiegiem odpowiednio: -2,5; -1,9; -2,4 oraz po zabiegu wycięcia przytarczyc odpowiednio: -2,0; -1,6; -2,0 (Ryc.34-35.). Znamienne statystycznie wzrosły wartości współczynnika T po wycięciu przytarczyc tylko w grupach A i B (Ryc.36.)



Ryc.34. Wartość współczynnika T gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 przed zabiegiem wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych

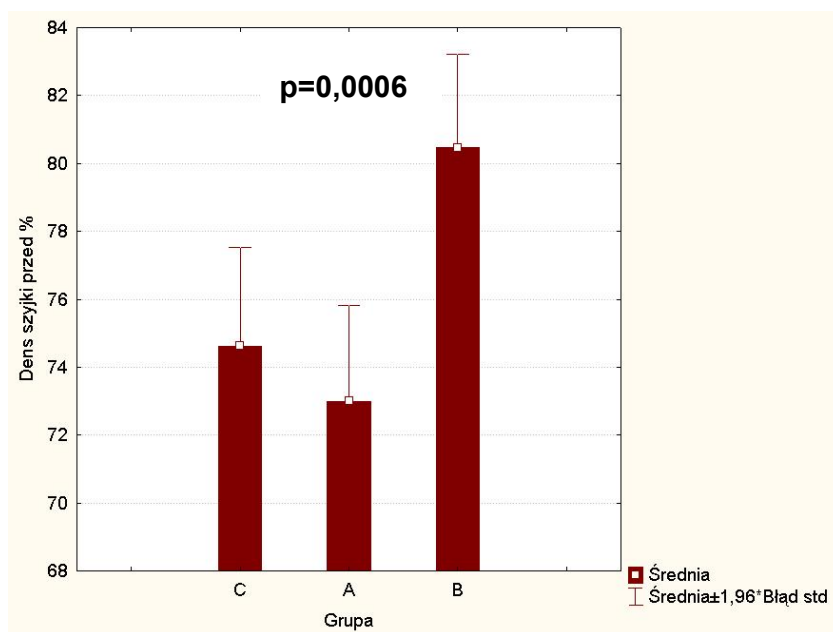


Ryc.35. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych

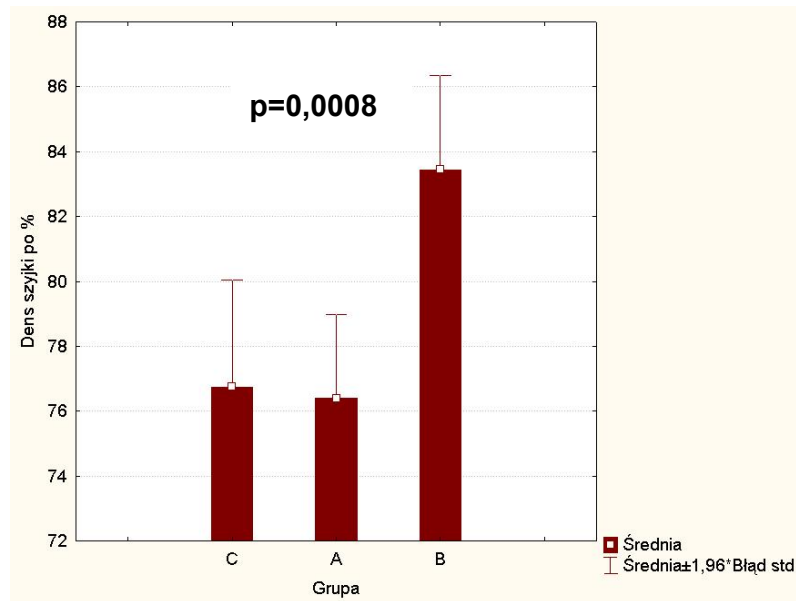


Ryc.36. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 T w zależności od rodzaju zabiegu

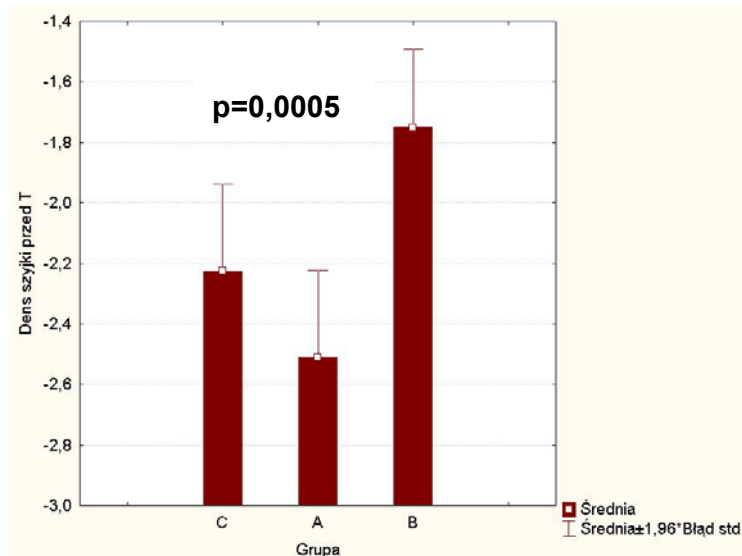
Zaobserwowano znamienne statystycznie różnice w gęstości mineralnej szyjki kości udowej pomiędzy grupą B a grupami A i C. Przy czym zarówno przed jak i po leczeniu operacyjnym gęstość szyjki kości w grupie B była znamienne wyższa i wynosiła odpowiednio 80% i 83% , a wartość współczynnika T przed i po zabiegu odpowiednio: -1,8 i -1,5 przy wartościach w grupie A odpowiednio 73% i 76% oraz -2,5 i -2,2 a w grupie C odpowiednio 75% i 77% oraz -2,2 i -2,0 (Ryc.37-40.). Zaobserwowano jedynie w grupie chorych po PTX+AT znamienne statystycznie wzrost gęstości szyjki kości udowej zarówno procentowy jak i wyrażony wartością współczynnika T (Ryc.41-42.).



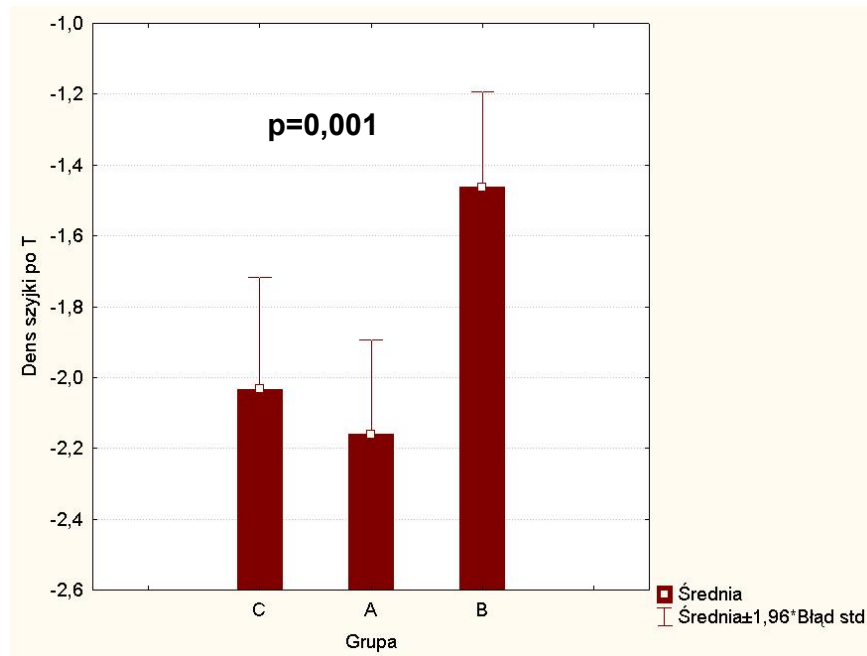
Ryc.37. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (%) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych



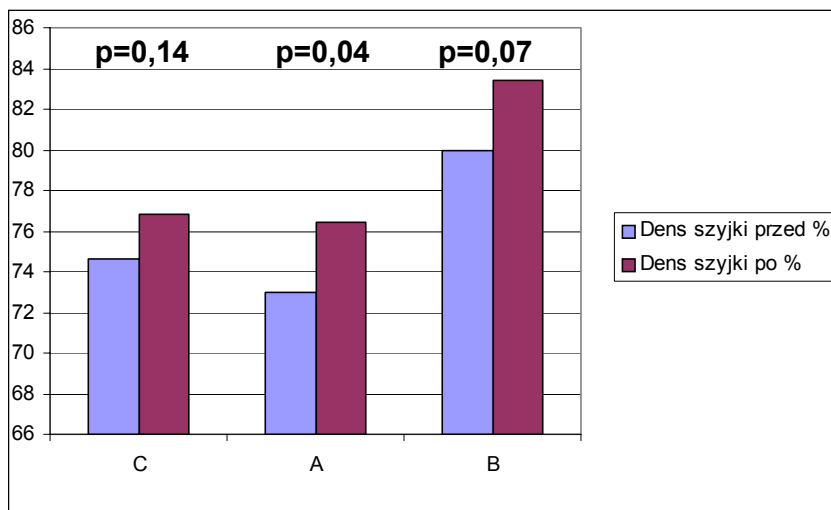
Ryc.38. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (%) po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych



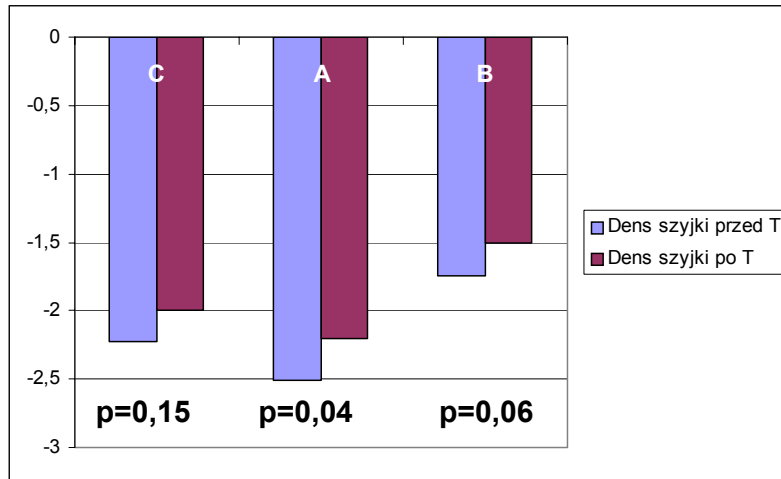
Ryc.39. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (T) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych



Ryc.40. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (T) po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych



Ryc.41. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 (%) w zależności od rodzaju zabiegu



Ryc.42. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 T w zależności od rodzaju zabiegu

Analizując gęstość kości zarówno odcinka lędźwiowego kręgosłupa jak i szyjki kości udowej chorych operowanych z powodu wnp nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w wartościach procentowych oraz wyrażonych współczynnikiem T stopnia mineralizacji kości w zależności od płci chorych. Średnie wartości poszczególnych parametrów gęstości kości mierzonych dla poszczególnej płci wraz z wartością odchylenia standardowego i parametru p zawarto w Tabeli 2.

	Średnia (K)	Średnia (M)	Odch.Stand.(K)	Odch.Stand.(M)	Wartość p
DensL2-L4 przed (%)	76,88679	77,26087	11,17631	10,26414	0,863420
DensL2-L4 przed (T)	-2,22830	-2,22174	1,11137	1,03686	0,975948
DensL2-L4 po (%)	80,92453	80,30435	12,09394	10,80714	0,789825
DensL2-L4 po (T)	-1,78679	-1,90435	1,19904	1,06728	0,609948
Dens szyjki przed (%)	75,98113	77,71739	8,36773	9,82890	0,344751
Dens szyjki przed (T)	-2,15472	-2,02826	0,85722	0,90742	0,477921
Dens szyjki po (%)	79,16981	80,28261	8,92433	9,87401	0,557283
Dens szyjki po (T)	-1,83208	-1,78913	0,87129	0,92837	0,812954

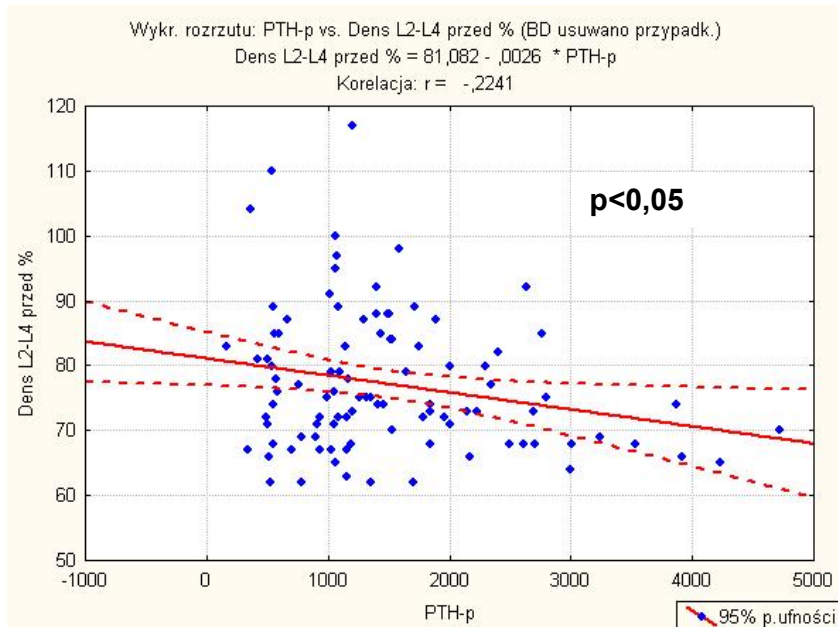
Tab. 2. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 i szyjki kości udowej w zależności od płci

Zależność gęstości kości od aktywności fosfatazy alkalicznej

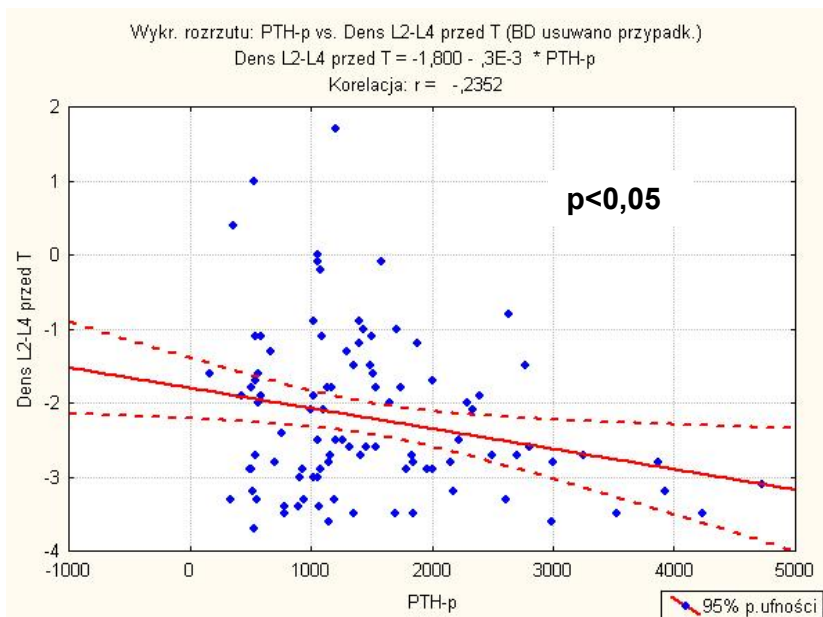
Analizując zależność gęstości szyjki kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa od aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi zarówno przed leczeniem operacyjnym wycięcia przytarczyc jak i w okresie po zabiegu nie stwierdzono znamienych statystycznie korelacji pomiędzy tymi zmiennymi.

Zależność gęstości kości od stężenia parathormonu

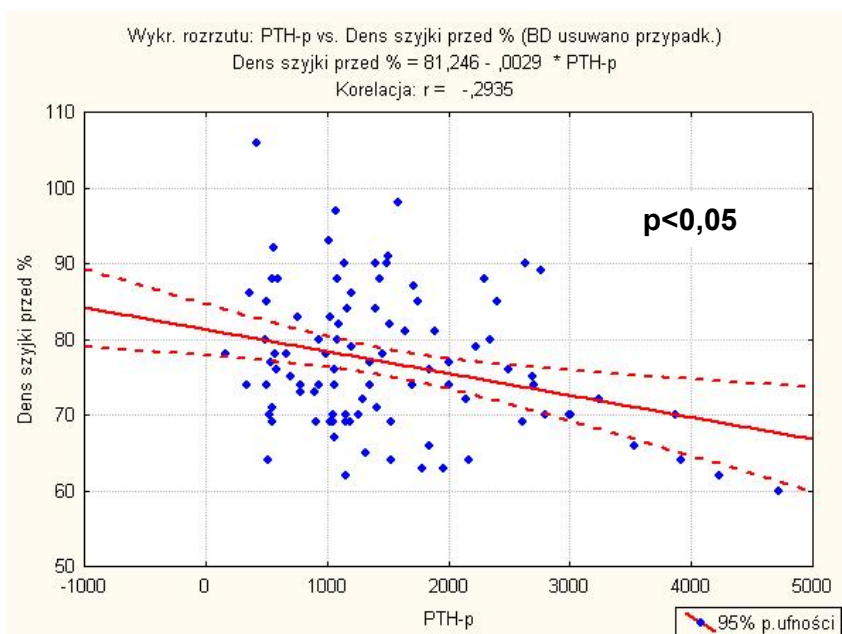
Zaobserwowano znamienne statystycznie słabą ujemną korelację pomiędzy gęstością kości zarówno odcinka lędźwiowego kręgosłupa (Dens L2-L4 przed % i Dens L2-L4 przed T) jak i szyjki kości udowej (Dens szyjki przed % i Dens szyjki przed T) a stężeniem PTH-p u chorych przed operacyjnym leczeniem wnp (Ryc. 43-46).



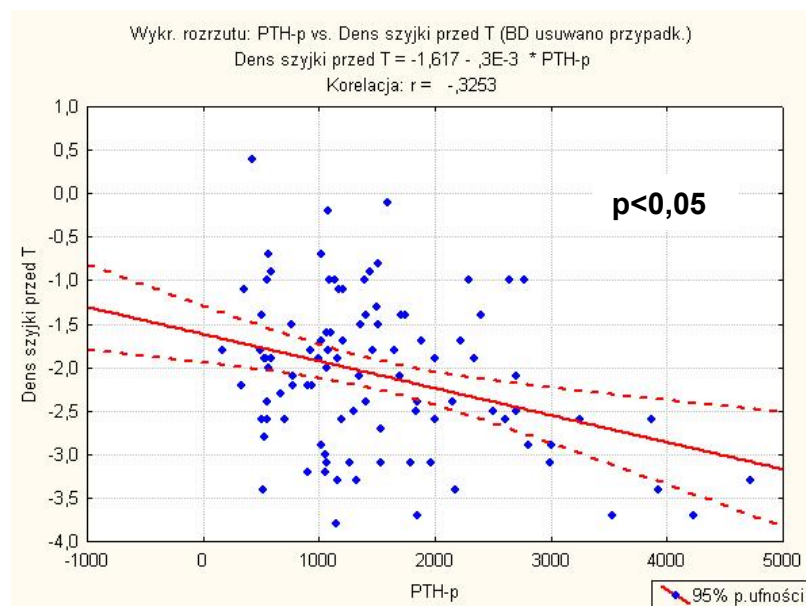
Ryc.43. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc



Ryc.44. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc

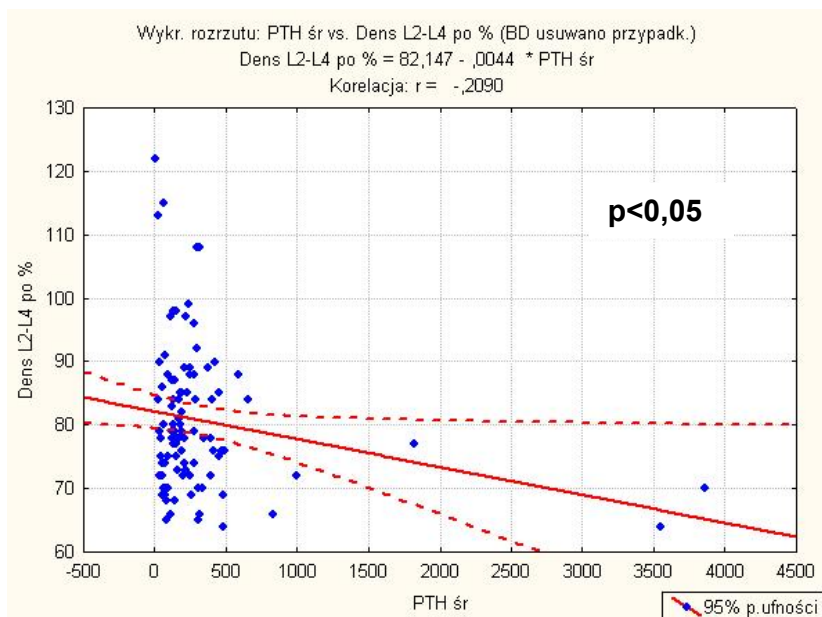


Ryc.45. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (%) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc

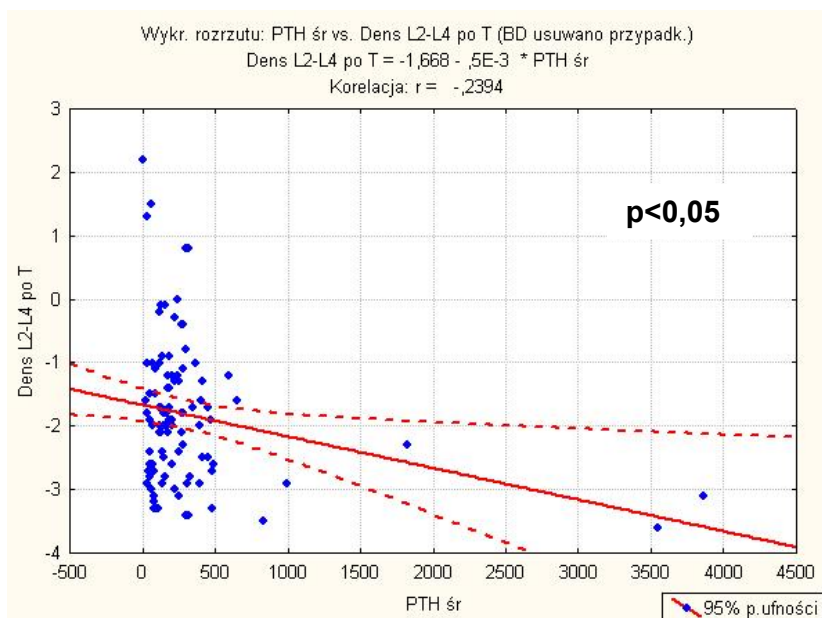


Ryc.46. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (T) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc

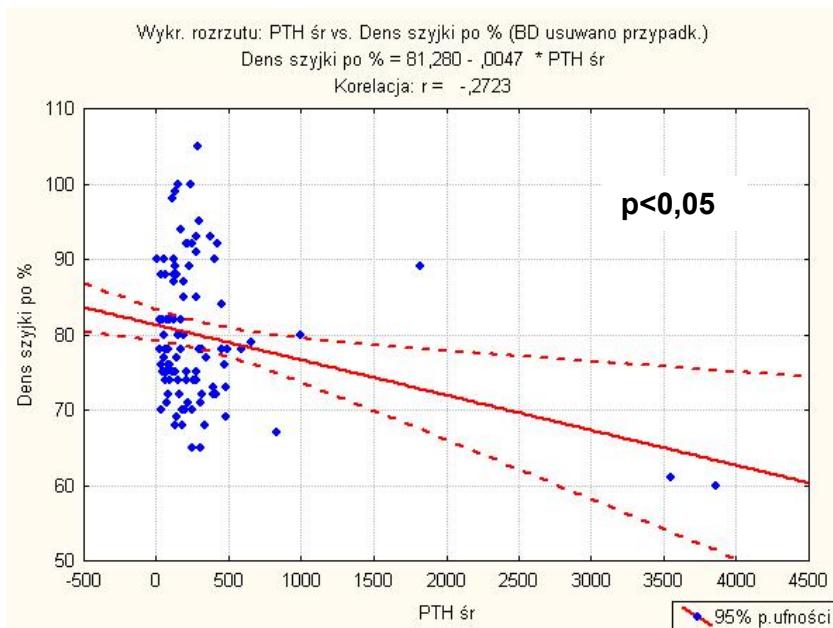
Analizowano również zależność gęstości kości 1-2 lata po zabiegu wycięcia przytarczyc od średniej wartości PTHśr w tym samym okresie pooperacyjnym stwierdzając znamiennej statystycznie słabą ujemną korelację pomiędzy badanymi zmiennymi (Ryc.47-50.).



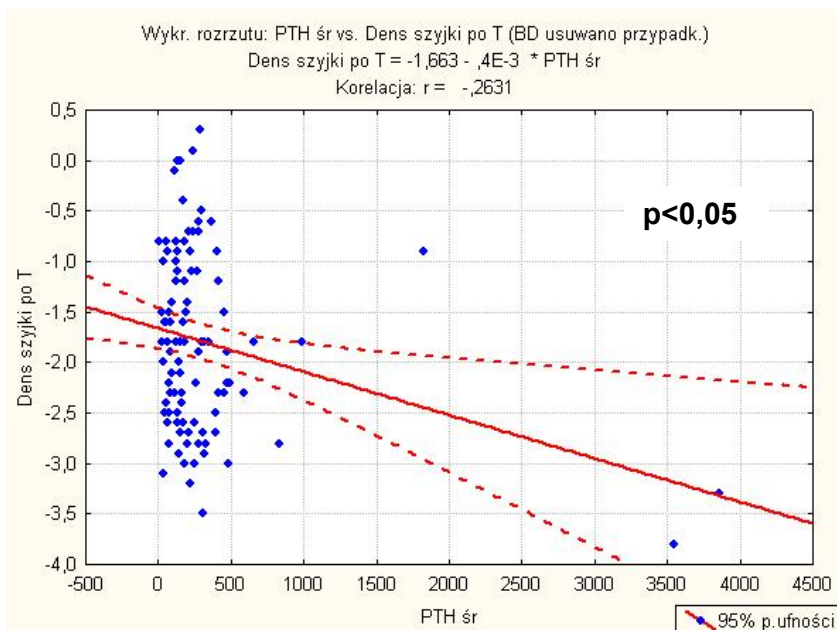
Ryc.47. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc



Ryc.48. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc



Ryc.49. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (%) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc



Ryc.50. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (T) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc

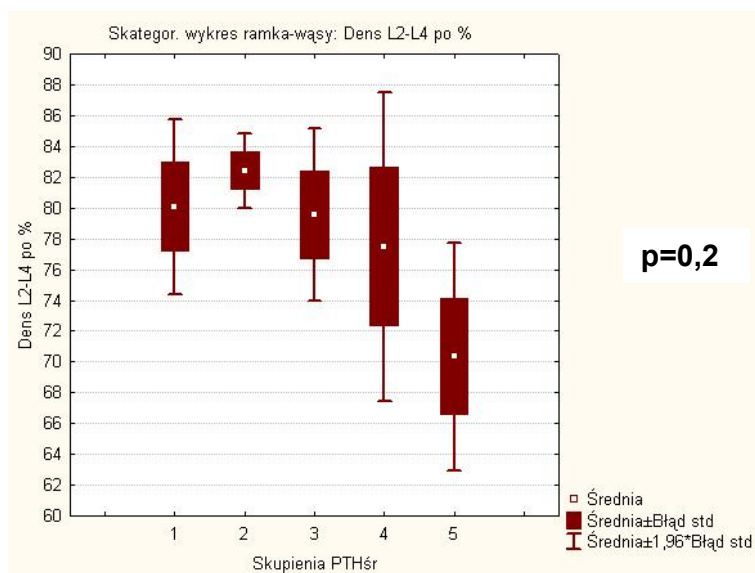
Ze względu na słabą korelację gęstości kości ze stężeniem PTH w okresie po wycięciu przytarczyc dokonano analizy skupień PTHśr dzięki czemu 154 chorych podzielono na 5 grup w zależności od średniego stężenia PTH obserwowanego po zabiegu (Tab.3.).

Grupy skupień	1	2	3	4	5
PTH-śr (pg/ml)	<111	111-285	285-568	568-1300	>1300
Liczba chorych	27	71	35	15	6

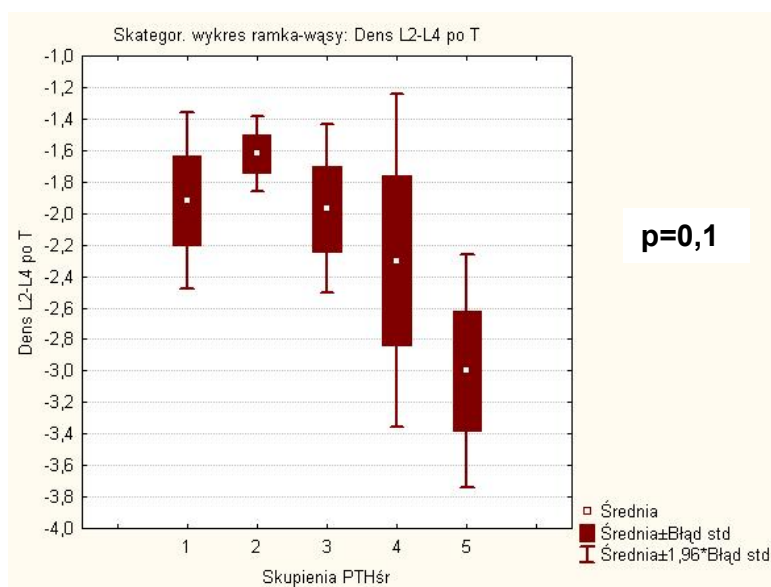
Tab. 3. Analiza skupień PTH-śr u chorych operowanych z powodu wnp

Analiza gęstości kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego 1-2 lata po leczeniu (Dens L2-L4 po) oraz (Dens L2-L4 po T) nie wykazała statystycznie znamienych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami skupień. Wartości gęstości kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego po zabiegu przedstawiono na wykresach (Ryc.51-52.)

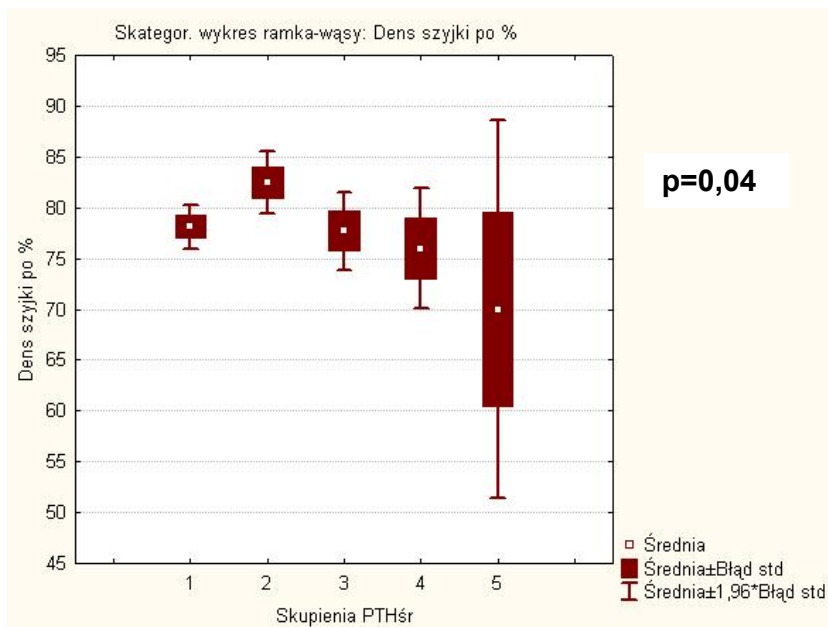
Analiza gęstości kości w obrębie szyjki kości udowej 1-2 lata po leczeniu (Dens szyjka po) oraz (Dens szyjka po T) wykazała statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy poszczególnymi grupami skupień. Wartości gęstości kości w obrębie szyjki kości udowej po zabiegu przedstawiono na wykresach (Ryc.53-54.)



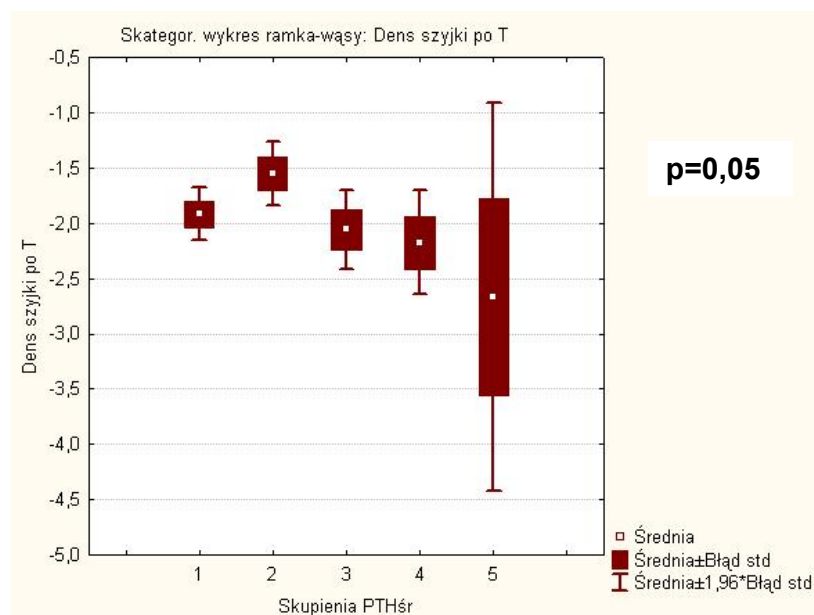
Ryc.51. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr



Ryc.52. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr



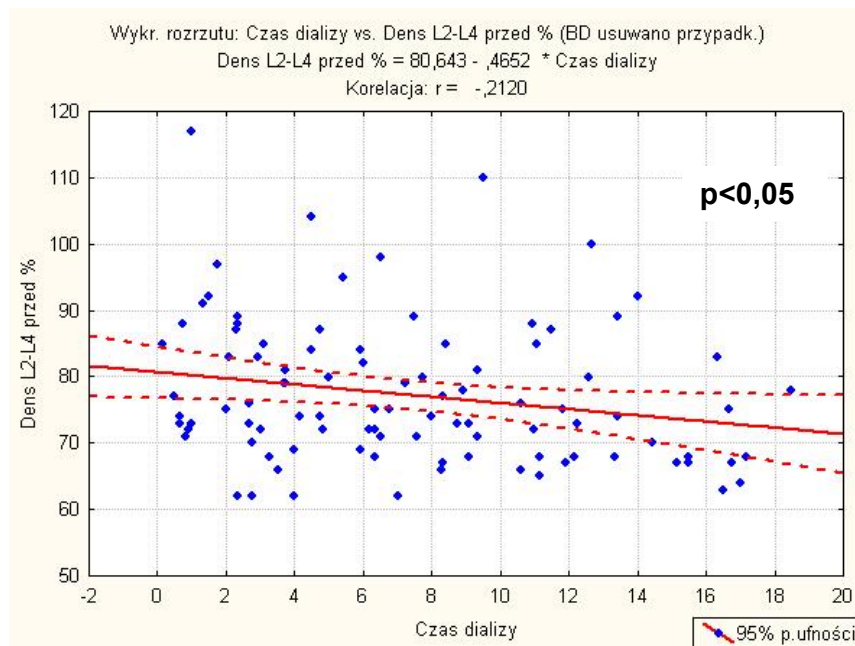
Ryc.53. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (%) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr



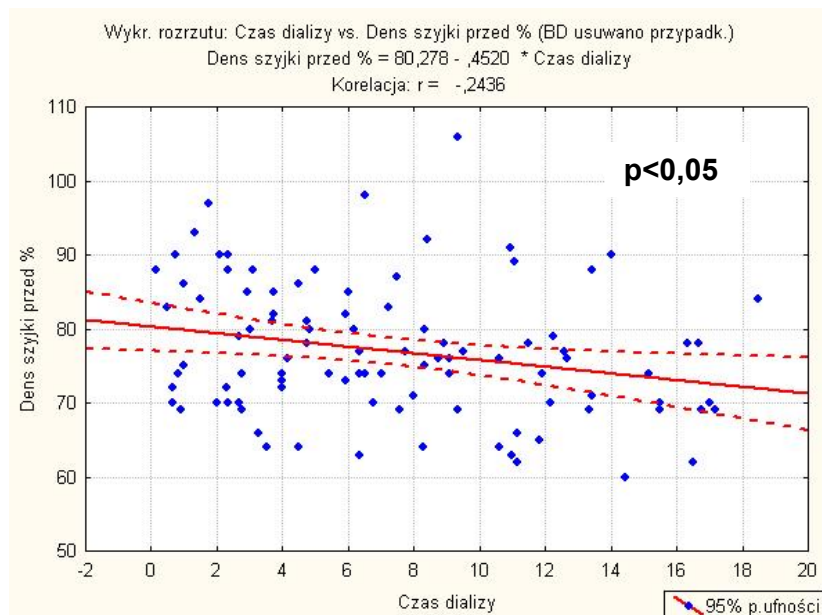
Ryc.54. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (T) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr

Zależność gęstości kości od długości okresu dializy

Zaobserwowano znamiennej statystycznie słabą dodatnią korelację pomiędzy gęstością kości zarówno odcinka lędźwiowego kręgosłupa (Dens L2-L4 przed %) jak i szyjki kości udowej (Dens szyjki przed %) a długością okresu dializoterapii (Czas dializy) u chorych przed operacyjnym leczeniem wnp (Ryc. 55-56.).



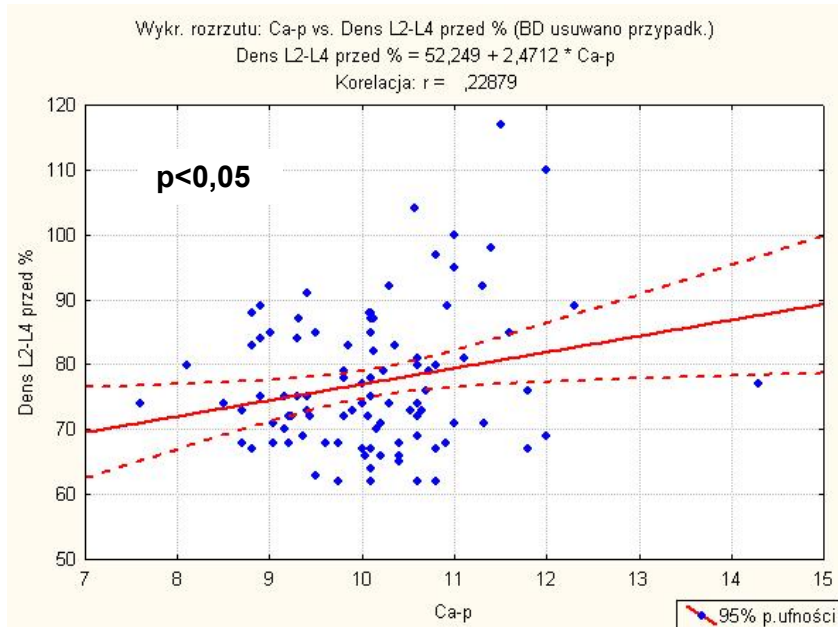
Ryc.55. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i okresu dializoterapii przed zabiegiem wycięcia przytarczyc



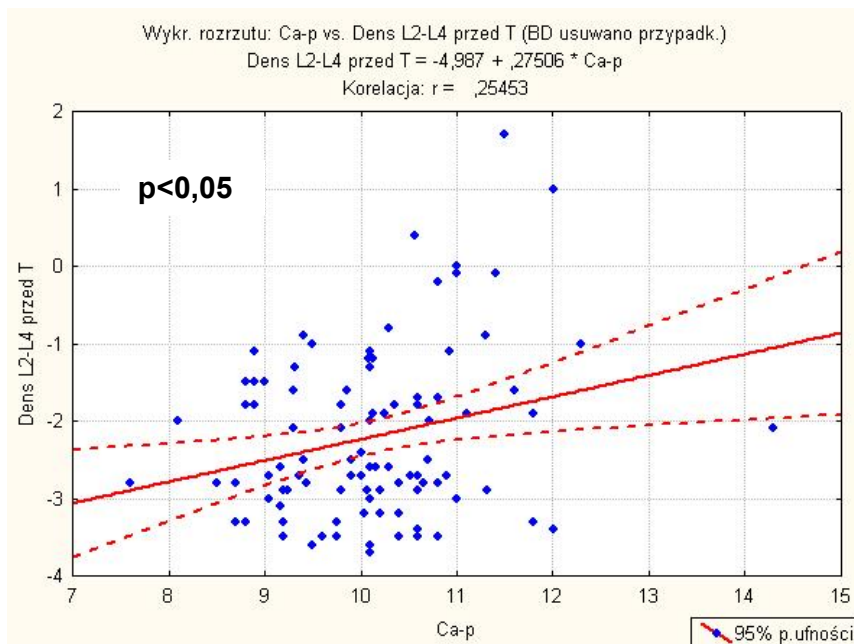
Ryc.56. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) i okresu dializoterapii przed zabiegiem wycięcia przytarczyc

Zależność gęstości kości od stężenia wapnia

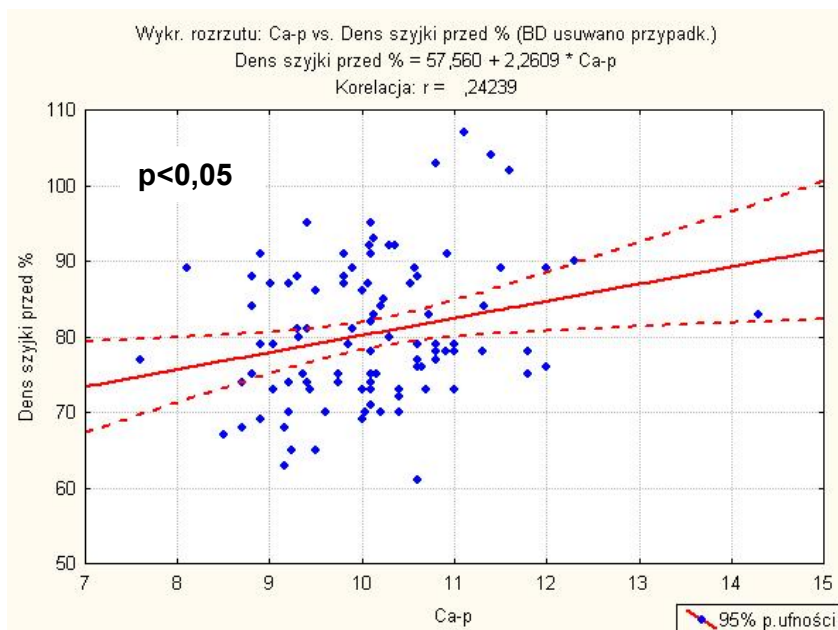
Zaobserwowano znamiennej statystycznie słabą dodatnią korelację pomiędzy gęstością kości zarówno odcinka lędźwiowego kręgosłupa (Dens L2-L4 przed % i Dens L2-L4 przed T) jak i szyjki kości udowej (Dens szyjki przed % i Dens szyjki przed T) a stężeniem wapnia w surowicy (Ca-p) u chorych przed operacyjnym leczeniem wnp (Ryc. 57-60.).



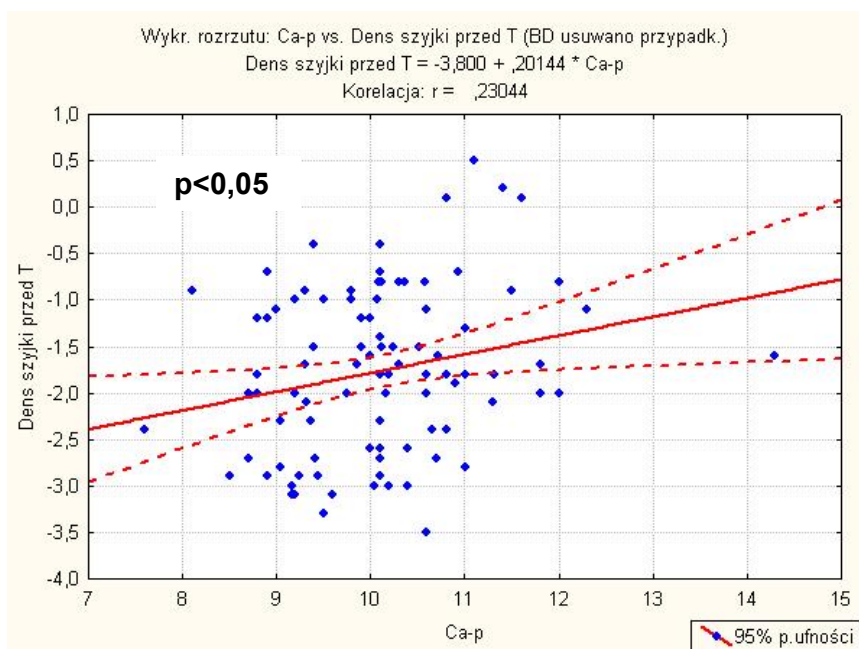
Ryc.57. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc



Ryc.58. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc



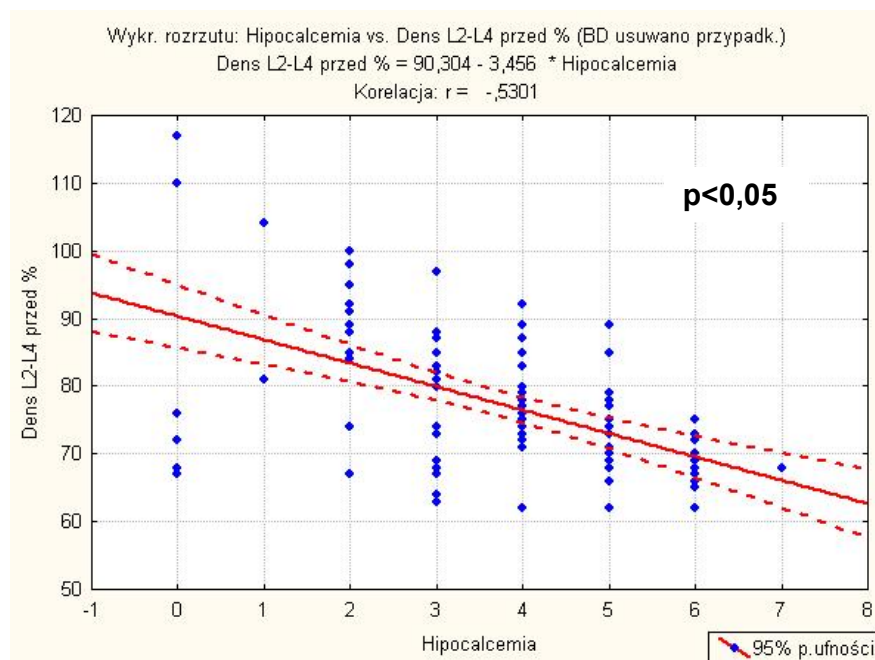
Ryc.59. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc



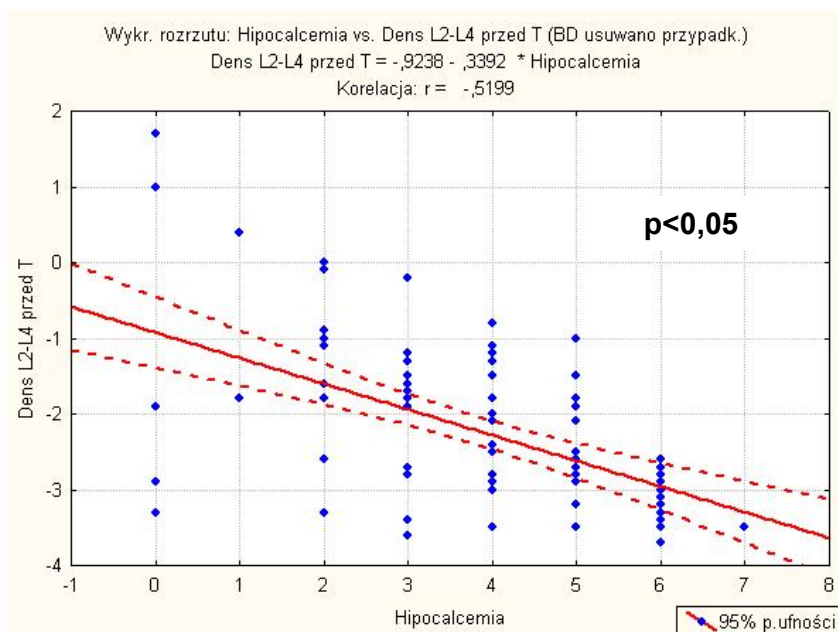
Ryc.60. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (T) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc

Zależność okresu pooperacyjnej hipokalcemii od gęstości kości

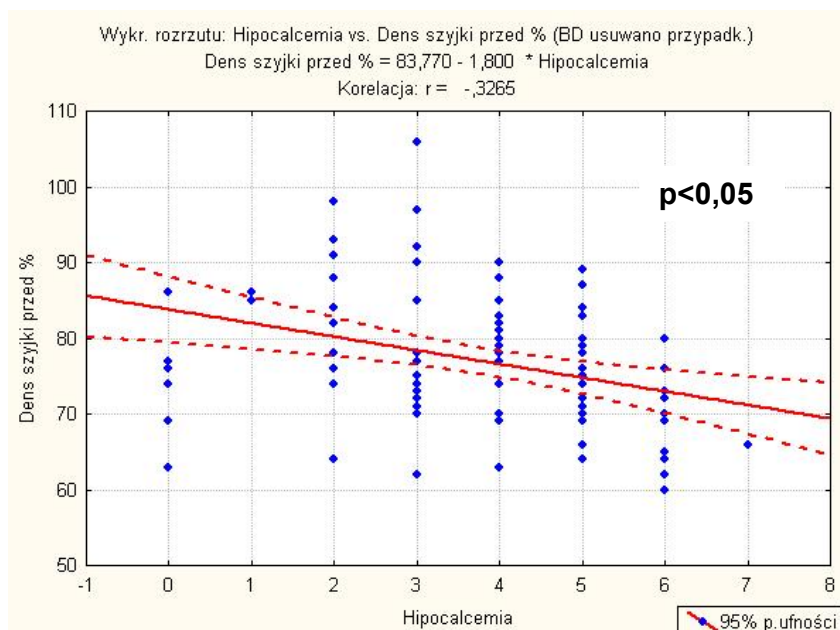
Analizując zależność pomiędzy długością okresu pooperacyjnej hipokalcemii a gęstością szyjki kości udowej (Dens L2-L4 przed % i Dens L2-L4 przed T) i odcinka lędźwiowego kręgosłupa (Dens L2-L4 przed % i Dens L2-L4 przed T) u chorych przed zabiegiem wycięcia przytarczyc zaobserwowano znamiennej statystycznie silną ujemną korelację pomiędzy tymi zmiennymi (Ryc. 61-64.).



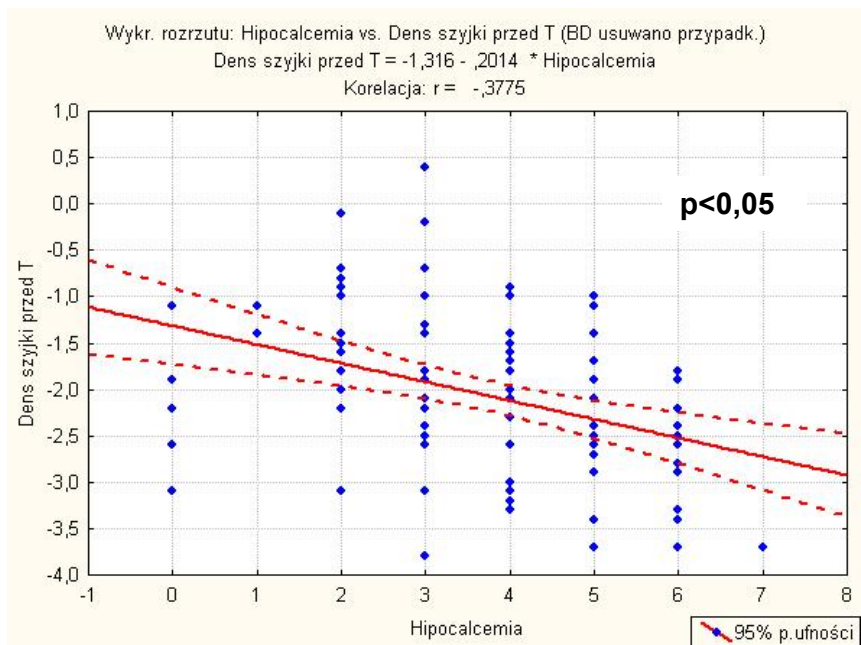
Ryc.61. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości hipokalcemii pooperacyjnej



Ryc.62. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości pooperacyjnej hipokalcemii



Ryc.63. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości pooperacyjnej hipokalcemii



Ryc.64. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości pooperacyjnej hipokalcemii

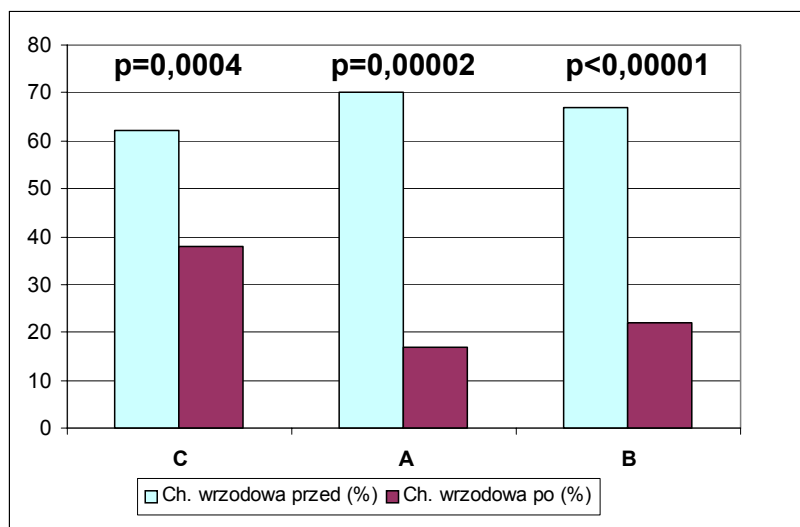
Gastrobulsoskopia

Analizując wyniki badań endoskopowych górnego odcinka przewodu pokarmowego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w liczbie chorych z potwierdzoną chorobą wrzodową lub zapaleniem błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy w poszczególnych grupach A, B i C przed leczenie operacyjnym (Tab. 4.).

Grupa(Liczebność)	Wynik badania endoskopowego (p=0,71)	
	Dodatnie	Bez zmian
Grupa A(30)	21 (70%)	9 (30%)
Grupa B(45)	30 (67%)	15 (33%)
Grupa C(79)	49 (62%)	30 (38%)

Tab. 4. Liczba chorych z rozpoznanymi endoskopowo zmianami w badaniu górnego odcinka przewodu pokarmowego przed leczeniem operacyjnym w grupach A, B i C

Po operacji wycięcia przytarczyc zaobserwowano znamieny statystycznie spadek liczby chorych z widocznymi endoskopowo zmianami błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego (Ryc. 65.). Analizując 1 rok po zabiegu liczbę chorych z dodatnim wynikiem gastrobulsoskopii w poszczególnych grupach zaobserwowano znamieną statystycznie różnicę pomiędzy grupami A i C oraz B i C, przy braku znamiennej statystycznie różnicy między grupą A i B (Tab. 5.).



Ryc.65. Odsetek (%) chorych z rozpoznanymi endoskopowo zmianami w badaniu górnego odcinka przewodu pokarmowego przed i 1 rok po leczeniu operacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu

Grupa(Liczebność)	Wynik badania endoskopowego	
	Dodatnie	Bez zmian
Grupa A(30)	5 (17%)	25 (83%)
Grupa B(45)	10 (22%)	35 (77%)
Grupa C(79)	30 (38%) (p=0,04)	49 (62%)

Tab. 5. Liczba chorych z rozpoznanymi endoskopowo zmianami w badaniu górnego odcinka przewodu pokarmowego 1 rok po leczeniu operacyjnym w grupach A, B i C

Struny głosowe

U każdego chorego po operacji wycięcia przytarczyc oceniano barwę głosu. W przypadku zmiany chorego konsultowano laryngologicznie w celu oceny ruchomości fałdów głosowych. Zaobserwowano ogółem 4(2,6%) przypadki jednostronnego czasowego niedowładu nerwów krtaniowych dolnych po pierwotnej operacji 154 chorych leczonych z powodu wnp włączonych do badania. W trzech przypadkach zabiegi przeprowadzono w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia stosowania operacji przytarczyc w Klinice. W jednym przypadku operatorem był chirurg w trakcie szkolenia operacyjnego leczenia chorób tarczycy i przytarczyc. W dokumentacji protokołów operacyjnych jedynie w 75 przypadkach zanotowano informację o uwidocznieniu w trakcie zabiegu nerwu krtaniowego wstecznego. Analizując częstość występowania niedowładu nerwu krtaniowego dolnego w poszczególnych grupach A, B i C nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic (Tab. 6.).

Grupa(Liczebność)	Niedowład nerwu krtaniowego dolnego	
	Liczba przypadków	%
Grupa A(30)	1	3,33
Grupa B(45)	2	4,44
Grupa C(79)	1	1,27

Tab. 6. Liczba chorych z rozpoznaniem laryngologicznie niedowładem nerwu krtaniowego dolnego po operacji wycięcia przytarczyc ($p=0,54$) w grupach A, B i C

Przetrwała i nawrotowa nadczynność przytarczyc

Zaobserwowano łącznie 33(21,4%) przypadków przetrwałej (PNP) lub nawrotowej (NNP) wymagający reoperacji i ponownego wycięcia tkanki przytarczyc po pierwotnej operacji 154 chorych włączonych do badania. Wśród nich stwierdzono 26 przypadków PNP oraz 7 przypadków NPN. Częstość PNP i NNP w grupach A, B i C różniła się statystycznie znamienne i wynosiła odpowiednio 17%, 4% i 33% (Tab. 7.).

Analizując wyniki 33 reoperacji stwierdzono następujące zmiany odpowiedzialne za nawrotową lub przetrwałą nadczynność przytarczyc:

- Rozrost tkanki po autotransplantacji do przedramienia (Aut) w 3(9%) przypadkach;
- Przerost pozostawionego fragmentu przytarczycy w trakcie sPTX (Fr) w 1(3%) przypadkach;
- Dodatkową przytarczycę nieodnaniezoną w trakcie zabiegu (Dod) w 2(6%) przypadkach;
- Nieodnaniezoną przytarczycę w trakcie operacji PTX<4 (Poz) w 22(67%) przypadkach;
- Wszczepiony przypadkowo fragment uszkodzonej przytarczycy po pierwotnej operacji (Impl) w 2(6%) przypadkach;
- W 3(9%) przypadkach w trakcie reoperacji nie odnanieziono tkanki przytarczyc (Nix)

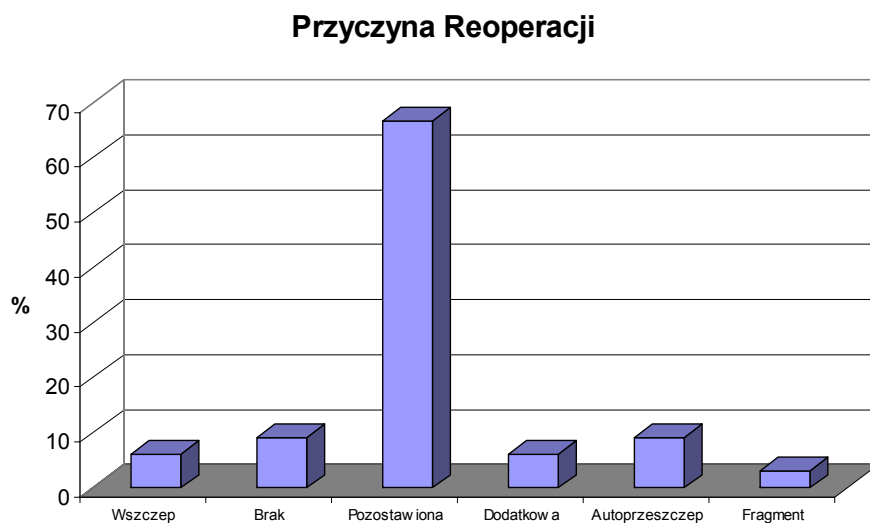
Opisane wyniki przedstawiono w formie wykresu (Ryc.66.)

Analizując częstość występowania poszczególnych przyczyn nawrotowej lub przetrwałej nadczynności przytarczyc w grupach A, B i C stwierdzono w grupie C znamienne statystycznie większą liczbę przypadków przytarczyc nieodnaniezionych w trakcie pierwszej operacji w porównaniu do grupy A i B. Grupy A i B różniły się statystycznie

znamiennie liczbą przypadków odpowiednio: rozrostu tkanki wszczepionej do przedramienia po PTX+AT i przerostu pozostawionego fragmentu przytarczycy po sPTX. Obserwowane różnice wynikały z różnic w zastosowanej technice operacyjnej (Tab. 8.).

Naczynność	Grupa A(%) N=30	Grupa B(%) N=45	Grupa C(%) N=79	Współczynnik p
PNP	2	1	23	
NNP	3	1	3	
Razem	5(17%)	2(4%)	26(33%)	p=0,0008

Tab. 7. Liczba chorych reoperowanych z powodu przetrwałej lub nawrotowej naczynności przytarczyc w grupach A, B i C



Ryc.66. Wyniki reoperacji z powodu przetrwałej lub nawrotowej naczynności przytarczyc

Reoperacja N=33	Grupa A(%)	Grupa B(%)	Grupa C(%)	Współczynnik p
Aut	3(9%)	0	0	p=0,02
Fr	0	1(3%)	0	p=0,05
Dod	1(3%)	1(3%)	0	p=0,32
Poz	0	0	22(67%)	p=0,000005
Impl	0	0	2(6%)	p=0,38
Nix	1(3%)	0	2(6%)	p=0,51

Tab. 8. Wyniki reoperacji z powodu przetrwałej lub nawrotowej nadczynności przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych

Niedoczynność przytarczyc

Zaobserwowano 4(2,6%) przypadki chorych w okresie pooperacyjnym, u których stwierdzono w okresie powyżej 6 miesięcy po zabiegu wycięcia przytarczyc średni poziom PTH poniżej 50pg/ml. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami A, B i C w częstości występowania trwale niedoczynności przytarczyc, które wyniosły odpowiednio 2(6,7%), 1(2,2%) i 1(1,3%).

DYSKUSJA

Na początku XXI wieku mimo ponad studwudziestoletniej historii chirurgii przytarczyc, dysponując nowoczesnymi środkami diagnostycznymi i terapeutycznymi leczenie nadczynności przytarczyc może nadal przysporzyć pewne problemy (99).

Jak donosi wielu autorów pierwotna nadczynność przytarczyc w niemałym odsetku przypadków przebiega z rozrostem wszystkich gruczołów. Najczęściej z tą postacią choroby mamy do czynienia w genetycznie uwarunkowanych zespołach gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN I i MEN IIA). Czasem (8-15%) choroba wywołana jest rozrostem poliklonalnym wszystkich przytarczyc bez charakterystycznych zmian genetycznych. Zwykle jednak postać ta ma charakter rodzinny (9,30,99,100,115).

Tołłoczko zwraca uwagę na fakt, że pierwotna nadczynność przytarczyc dotycząca wszystkich chorobowo zmienionych gruczołów wymaga właściwej taktyki leczenia operacyjnego. Nie wystarczające jest, bowiem w takich przypadkach wycięcie jednej czy dwóch największych przytarczyc, żeby uzyskać długotrwały efekt terapeutyczny (99).

Nerkopochodna wtórna nadczynność przytarczyc w pierwszym okresie tworzenia stacji dializ, dotykała dużego odsetka chorych w schyłkowej niewydolności nerek. Jak podają Slatopolski i wsp. oraz Szolkiwicz i wsp. w miarę coraz szerszego stosowania witaminy D3 i jej analogów w znacznym stopniu udało się zredukować liczbę chorych wymagających leczenia operacyjnego (91,95). U około 50% chorych z **wnp** leczonych analogami witaminy D3 obserwuje się jednak brak odpowiedzi na leczenie zachowawcze. Dotyczy to przede wszystkim zaawansowanych postaci **wnp** przebiegających z wysokimi poziomami PTH (>1000pg/ml) i znacznie powiększonymi przytarczycami (>1cm). Wtórna nadczynność przytarczyc u dializowanych chorych w dużym stopniu została opanowana dzięki coraz nowszym generacjom bardzo selektywnie działających kalcimimetyków.

Preparaty te stosowane profilaktycznie w znacznym stopniu hamują rozrost przytarczyc i ich aktywność hormonalną wstrzymując rozwój **wnp** (22,31,37,38,44,91,95).

Należy pamiętać, że leczeniem przyczynowym **wnp** jest wyłącznie przeszczep nerki. Prawidłowa funkcja przeszczepu przywraca równowagę przede wszystkim regulując gospodarkę wapniowo-fosforanową. Każda inna forma leczenia jest tylko leczeniem objawowym. Tempo wzrostu transplantacji nerek w Europie nie dorównuje jednak rosnącej liczbie chorych, którzy z powodu schyłkowej niewydolności nerek wymagają ciągłej dializoterapii. Cunningham, Elder oraz Goodman uważają, że z tego powodu nadal duży odsetek chorych wymaga interwencji chirurgicznej, której celem jest zredukowanie nadczynności przytarczyc w takim stopniu by niwelować objawy kliniczne choroby (22,31,37,38)

Dobrze zorganizowana opieka nad chorymi dializowanymi wydłuża okres przeżycia, co zwiększa okres dializoterapii i sprzyja nawrotom **wnp**.

Jak wspomniano jedynym skutecznym sposobem leczenia **wnp** jest przeszczep nerki. Klempa oraz Nichol i wsp. obserwują jednak nawet w populacji chorych po przeszczepie zaburzenia wynikające z przerostu przytarczyc tym silniej im dłużej trwał okres dializ. Drugą przyczyną nadczynności przytarczyc u chorych po przeszczepie nerki, na którą zwracają autorzy uwagę, jest monoklonalny rozrost komórek jednej z przytarczyc, co w efekcie może prowadzić do powstania gruczolaka. Taki stan nazywamy trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc (53,71).

We wszystkich typach nadczynności przytarczyc istnieją wskazania do leczenia operacyjnego pomimo coraz skuteczniejszych metod leczenia zachowawczego. W pewnych przypadkach chirurgia pozostaje nadal niezastąpiona pomimo trudności w ustaleniu powszechnie akceptowanej taktyki leczenia chirurgicznego.

Cytując polskiego nestora w leczeniu operacyjnym nadczynności przytarczyc profesora Tadeusza Tołłoczkę, najważniejsze jest *„nie tylko uzyskanie dobrego, zgodnego z*

oczekiwaniami wyniku, ale wynik ten nie może być (...) tylko przypadkowo dobry. Musi on być bowiem następstwem prawidłowych założeń taktyki leczenia operacyjnego i prawidłowych rozwiązań technicznych, opartych na wiedzy i doświadczeniu operatora.”

Istnieją zwolennicy zarówno radykalnej resekcji przytarczyc (PTX+AT) (17,18,32,42,51,70) jak i subtotalnego wycinania przytarczyc (sPTX) (24,25,26,68).

Można znaleźć szereg prac porównujących obie metody leczenia. Najczęściej autorzy analizują jedynie częstość występowania pooperacyjnej przetrwałej i nawrotowej nadczynności przytarczyc oraz rodzaj i częstość powikłań pooperacyjnych (26,31,79,82).

W wielu pracach ocenia się parametry biochemiczne oraz subiektywne objawy w odniesieniu do stosowanej metody operacyjnej (25,35,108). Rzadziej omawiane są zmiany kostne, jakie zachodzą u chorych po wycięciu przytarczyc (6,84). W przypadku pnp nie jest to istotny problem, gdyż u znakomitej większości chorych po skutecznym leczeniu operacyjnym wzrasta gęstość kości i ustępują objawy osteoporozy. U chorych z nerkopochodną **wnp** w niektórych przypadkach ze względu na złożony patomechanizm choroby można mieć do czynienia z osteodystrofią kości przebiegającą z niskim obrotem kostnym i wyraźną redukcją liczby komórek kostnych, czyli tzw. adynamiczną chorobą kości. Charakteryzuje się ona zmniejszoną zdolnością zarówno do tworzenia jak i mineralizacji tkanki kostnej. Wg Zieglera u tych chorych zbyt radykalne wycięcie przytarczyc nie tylko nie poprawi gęstości kości, ale może także wywołać lub nasilić zmiany pod postacią adynamicznej choroby kości (115). W badaniach najczęściej ocenia się korelacje między aktywnością w surowicy Falk, stężeniem PTH, Ca i P a gęstością kości u chorych dializowanych (57,75,107,113). Bardzo rzadko uwzględnia się zmiany zachodzące w kościach w zależności od przebytego leczenia operacyjnego.

Tylko sporadycznie ukazują się publikacje poruszające temat zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego u chorych z nadczynnością przytarczyc i zależności nasilenia tych

zmian od zaawansowania choroby przytarczyc oraz ich cofania po leczeniu operacyjnym (7,8).

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny skutków operacyjnego leczenia nadczynności przytarczyc analizując obiektywne wyznaczniki choroby, zmiany biochemiczne w surowicy krwi, gęstość mineralną kości, zmiany w przewodzie pokarmowym.

W zależności od zastosowanej metody leczenia operacyjnego dokonano analizy częstości występowania nawrotowej i przetrwałej nadczynności przytarczyc oraz powikłań pooperacyjnych.

W badanym materiale Kliniki operowano łącznie ponad 250 chorych, do analizy włączono jednak tylko chorych leczonych chirurgicznie z przerostem przytarczyc w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc. Kwalifikując do leczenia kierowano się objawami klinicznymi biochemicznymi oraz zmianami kostnymi.

Większość autorów za główne kryterium przyjmuje stężenie PTH w surowicy powyżej 500pg/ml (17,18,35,67). Dotzenrath i wsp. wskazaniem do leczenia operacyjnego uważają stężenie już powyżej 300pg/ml (26).

Wśród 154 chorych włączonych do badania u 149 stężenie PTH w surowicy przed zabiegiem operacyjnym wynosiło powyżej 500pg/ml. U 5 pozostałych chorych stężenie to mieściło się w granicach 340-460pg/ml, a głównym wskazaniem do leczenia operacyjnego **wnp** były w tych przypadkach utrzymujące się pomimo leczenia zachowawczego objawy kliniczne.

Chou i wsp. oraz Gaspari i wsp. obserwują w swoim materiale świąd skóry jako jeden z częstych (60-80%) objawów **wnp** (17,35). W grupie badanej objaw ten zaobserwowano jedynie u 31(20%) chorych, co wynika prawdopodobnie z coraz skuteczniejszego leczenia zachowawczego zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. W pierwszych trzech latach badania częstość występowania świądu skóry wśród chorych operowanych z powodu **wnp** sięgała 76%, ale obecnie objaw ten obserwowany jest rzadziej. Zjawisko to

należy tłumaczyć z jednej strony coraz skuteczniejszym leczeniem zachowawczym, z drugiej ściślejszym przestrzeganiem przez chorych zaleceń dietetycznych.

Zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego chorzy z rozpoznaną **wnp** operowani byli w następnej dobie po hemodializie, a w przypadku ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej odbywała się ona w nocy bezpośrednio poprzedzającej dzień zabiegu.

Wszystkie zabiegi przeprowadzono wg obowiązującego powszechnie schematu obustronnej eksploracji szyi z cięcia kołnierowego Kochera w celu identyfikacji co najmniej 4 przytarczyc (25,30,35,101).

Trudność w chirurgii przytarczyc nie polega na wycięciu uwidoczniionych gruczołów, ale na odnalezieniu wszystkich przytarczyc w trakcie pierwszej operacji. Mimo postępu technik obrazowania tkanek i narządów nie udało się dotychczas opracować metody na tyle swoistej i czulej, aby można przed operacją zidentyfikować położenie wszystkich gruczołów. Ponieważ liczba przytarczyc może się wahać od 3-12(1) Tołłoczko zwraca uwagę, że gwarancję skutecznego leczenia daje jedynie odnalezienie wszystkich gruczołów, a dopiero wtedy ustalenie zakresu wycięcia przytarczyc, w celu uzyskania uzyskać zamierzony efekt terapeutyczny. Problem w odnalezieniu wszystkich gruczołów wynika z ich zmienności anatomicznej i dlatego tylko dzięki zdobytemu doświadczeniu, oraz właściwej technice operacyjnej można przeprowadzić powtarzalnie skuteczne zabiegi (97,98,101).

Jak podkreśla zdecydowana większość chirurgów leczenie operacyjne przytarczyc wymaga od operatora nie tylko sprawności manualnej, ale przede wszystkim systematyczności, cierpliwości i wytrwałości w poszukiwaniu gruczołów (30,39,97,98,101). Tołłoczko podkreśla, że równie istotnym elementem jest technika operacyjna, która powinna zapewnić przeprowadzenie zabiegu w bezkrwawym polu. Tylko w takiej sytuacji mamy szansę dobrze zidentyfikować poszczególne struktury anatomiczne i odróżnić przytarczycę od tkanki tłuszczowej czy węzłów chłonnych.

Trzecim warunkiem skutecznego leczenia chirurgicznego nadczynności przytarczyc jest doświadczenie operatora nie tylko na umiejętności makroskopowego odróżnienia tkanki gruczołowej, ale przede wszystkim znajomość embriologii oraz kierunku „wędrówki” przytarczyc na szyi od okolicy krtani aż do śródpiersia (97,98,101).

Chirurg, jak się uważa, jest istotnym czynnikiem mającym wpływ na wynik przeprowadzonego leczenia operacyjnego. W analizowanym materiale zabieg wykonywał jeden zespół chirurgów z doświadczeniem co najmniej 50 samodzielnie wykonanych operacji przytarczyc.

W celu uzyskania zadowalającego wyniku leczenia po odnalezieniu co najmniej czterech przytarczyc należy ustalić odpowiedni zakres wycięcia tkanki gruczołowej. Powinien on być na tyle szeroki, aby nie doszło do przetrwałej bądź nawrotowej nadczynności przytarczyc, a z drugiej strony na tyle ograniczony by zapobiec trwałej hipokalcemii z powodu niedoczynności przytarczyc.

U wszystkich chorych, ze względu na znaczne prawdopodobieństwo występowania dodatkowych przytarczyc, rutynowo usuwano dostępną z cięcia Kochera część grasicy. Postępowanie takie jest zgodne z opinią większości autorów również rutynowo stosujących taką procedurę bez względu na preferencje całkowitego lub prawie całkowitego wycięcia przytarczyc (18,25,26,30,32,42,68). Z drugiej strony, aby uniknąć trwałej hipokalcemii w każdym przypadku pozostawiono fragment gruczołu wielkości 50-60mg (o wymiarach ok. 4x4x4mm) wszczepiony na przedramieniu lub na własnej szypule naczyniowej w okolicy szyi. Jest to zgodne z procedurami opisanymi w piśmiennictwie, w których zakres pozostawionej tkanki przytarczycy mieści się w granicach 40-100mg (17,18,25,101).

Pomimo stosowania bardzo zbliżonych i ściśle sprecyzowanych procedur usuwania przytarczyc w przypadku przerostu wszystkich gruczołów wybór najwłaściwszej metody pozostaje dyskusyjny. Zarówno PTX+AT jak sPTX posiada podobną liczbę zwolenników, ponieważ w większości prac porównawczych obie metody mają zbliżoną skuteczność.

Oceniając skuteczność leczenia nadczynności przytarczyc kierujemy się spadkiem stężenia PTH w surowicy w okresie pooperacyjnym. Szybkim i wyraźnym efektem spadku stężenia PTH w surowicy jest spadek stężenia wapnia poprzez odkładanie związków Ca i P w kościach, które przez długi czas choroby narażone były na demineralizację (tzw. „zespół głodnych kości”). Drugim narządem efektorowym są nerki, w których obniżony poziom PTH hamuje wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach dalszych oraz nasila reabsorpcję fosforanów w cewkach bliższych (43,55,59,63). Większość autorów potwierdza, że w następstwie tych zjawisk dochodzi do spadku w surowicy stężenia Ca i wzrostu stężenia P. W przypadku pnp są to zjawiska jak najbardziej pożądane i prowadzą do szybkiej remineralizacji układu kostnego oraz normalizacji stężenia Ca i P. Hipokalcemia jest w tym przypadku ważnym czynnikiem stymulującym wzrost aktywności pozostawionej tkanki gruczołowej „wyhamowanej” długotrwałą hiperkalcemią (6,55,100).

U chorych z nerkopochodną **wnp** mamy do czynienia z głębokimi zaburzeniami spowodowanymi uszkodzeniem mięszu nerek. Prowadzą one w przebiegu choroby zasadniczej do wzrostu stężenia P w surowicy oraz niskich wartości Ca wymagających stałej podaży tych jonów zarówno per os jak i niekiedy podczas dializ. Jak donoszą w swojej pracy Silver i wsp. a potwierdzają Slatopolsky i wsp. u tych chorych pooperacyjny spadek stężenia Ca będący głównie rezultatem demineralizacji kości jest zjawiskiem niekorzystnym nasilającym istniejącą już hipokalcemię i wymagającym intensywnej parenteralnej podaży jonów wapnia. Dzięki wyrównywaniu niskiego stężenia wapnia hamowana jest dalsza stymulacja pozostawionej tkanki gruczołowej i w efekcie opóźniany jest nawrót choroby (89,90).

Analiza wyników wskazuje, że znamienne statystycznie dłuższy okres objawowej hipokalcemii wystąpił u chorych po PTX+AT i wyniósł średnio ponad cztery doby. U czterech chorych okres ten trwał blisko trzy tygodnie, a u jednego chorego mimo uzupełniania wapnia per os (6g/dobę) oraz stosowania wysokowapniowego płynu

dializacyjnego dopiero po 23 dniach po zabiegu wycięcia przytarczyc ustąpiły objawy tężyczki, a stężenie wapnia utrzymywało się powyżej 7,7 mg/dl. Gasparri i wsp. uzyskali podobne wyniki wskazujące na częstsze występowanie hipokalcemii u chorych po PTX+AT (35). Niestety niewielu autorów analizując skuteczność leczenia nadczynności przytarczyc ocenia hipokalcemię pooperacyjną (6,18,25,35,84).

Analizując zależność pomiędzy długością okresu pooperacyjnej hipokalcemii a gęstością kości przed zabiegiem wycięcia przytarczyc zaobserwowano znamiennej statystycznie silną ujemną korelację (-0,53) pomiędzy tymi zmiennymi (Ryc. 61-64.). Nie stwierdzono zaś korelacji pomiędzy hipokalcemią a długością okresu dializoterapii przed zabiegiem wycięcia przytarczyc. Barczyński i wsp. obserwowali silniejszą korelację ($p > 0,76$) czasu trwania i nasilenia hipokalcemii ze stopniem obniżenia gęstości mineralnej kości. Dodatkowo autorzy ci zwrócili uwagę na korelację pomiędzy hipokalcemią a okresem trwania **wnp** (6).

Analizując korelację okresu hipokalcemii ze stopniem przedoperacyjnej gęstości odcinka lędźwiowego kręgosłupa można przewidzieć z dużym prawdopodobieństwem u jakiej grupy chorych wystąpi dłuższy czas objawowej tężyczki po zabiegu. Dłuższy niż 6 dni okres pooperacyjnej hipokalcemii wystąpi u chorych o wartościach przedoperacyjnej gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego DensL2-L4przed% poniżej 70% oraz DensL2-L4przedT poniżej -3 (Ryc.61-62.). Informacje te mogą okazać się bardzo przydatne w prowadzeniu chorych dializowanych po zabiegu.

Jak donoszą Silver i wsp. a potwierdzają Kokot i wsp. oraz Drücke drugim ważnym elementem gospodarki wapniowo-fosforanowej kontrolowanym przez PTH jest stężenie fosforanów w surowicy krwi. W przypadku chorych z **wnp** jony te osiągają duże stężenie już w trakcie rozwoju niewydolności nerek, co związane jest z nieprawidłowym wydalaniem z moczem nawet przy ograniczanej diecie i lekami podaży fosforanów (27,28,55,56,89). Rozwój **wnp** nie tylko nie obniża, ale nasila hiperfosfatemie w związku z

demineralizacją kości przy bardzo niskim lub braku wydalania P. Locatelli i wsp uważają, że ważnym parametrem stanu gospodarki wapniowo-fosforanowej jest iloczyn stężeń tych jonów w surowicy. Jak obserwują autorzy u chorych z **wnp** wzrost tego parametru powyżej 55 grozi wytrącaniem fosforanów wapnia w naczyniach krwionośnych oraz tkankach miękkich i mięśniach powodując kalcyfilaksje, które stwierdzono również w analizowanej grupie chorych (Ryc. 3.) (27,55,56,62,89). Stąd obniżenie stężenia P w surowicy i co za tym idzie współczynnika CaxP jest pożądanym efektem leczenia operacyjnego **wnp**. Matsuoka i wsp. obserwuje mniejsze ryzyko powikłań: począwszy od zakażonych owrzodzeń skóry i tkanki podskórnej, poprzez niedokrwienie i martwicę dystalnych części kończyn, aż do nagłej śmierci wieńcowej w przebiegu kalcyfilaksji (67). Analizując stężenie P w surowicy badanych chorych przed i po wycięciu przytarczyc zaobserwowano znamienne statystycznie obniżenie stężenia P oraz współczynnika CaxP we wszystkich grupach chorych. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic wynikających z zastosowanej metody operacyjnej (ryc. 14-19.). Podobne wyniki obserwowali Chou i wsp., Milas i wsp. oraz Neyer i wsp. (17,68,70). Odmienne niż powyżsi autorzy Clark i wsp. nie stwierdzili znamienych statystycznie różnic stężenia P w surowicy przed i po leczeniu operacyjnym (25). Rozbieżność ta wynika chyba z niskiej przedoperacyjnej hiperfosfatemii – 3,6mg/dl. Autor jednak nie analizował w dyskusji ewentualnych przyczyn. W grupach A, B, i C badanych chorych stężenie P-p wyniosło odpowiednio: 6,8mg/dl; 6,6mg/dl i 6,5 mg/dl (Ryc.14.). Podobne wartości >5,0mg/dl stężenia P w surowicy przed zabiegiem obserwowali Chou, Decker, Milas oraz Neyer (17,24,68,70). Różnice pomiędzy danymi w pracy Clarka i pozostałymi pracami mogą wynikać z pomiaru stężenia P bezpośrednio po dializie, kiedy może ono osiągać niskie wartości. Wszyscy chorzy operowani byli w następnej dobie po dializie. Stężenie P i Ca badano w surowicy z krwi pobranej tuż przed zabiegiem. Clark w metodyce swoich badań

nie podaje, w jakim czasie oznaczano przed zabiegiem stężenie P, trudno zatem wyjaśnić jednoznacznie podłoże rozbieżności.

Podstawowym parametrem w ocenie skuteczności operacyjnego leczenia nadczynności przytarczyc poza ustąpieniem objawów klinicznych jest spadek stężenia PTH. Jak wspomniano wcześniej jest to również jeden z głównych parametrów branych pod uwagę przy kwalifikacji chorych do zabiegu. U wszystkich chorych operowanych z powodu **wnp** zaobserwowano statystycznie znamienne spadek stężenia PTH po zabiegu w stosunku do wartości przedoperacyjnych. Analiza stężenia PTH-0,5 mierzonego pół roku po zabiegu nie wykazała statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami A, B i C badanych chorych (Ryc.28-29.). Obserwując chorych przez 3 lata badano również średnie stężenia PTH-śr w poszczególnych grupach i wykazano statystycznie znamienne różnicę pomiędzy grupą C, a grupami A i B. Pomiedzy grupami chorych, u których wykonano sPTX lub PTX+AT nie zaobserwowano takiej różnicy w średnim stężeniu parathormonu 3 lata po zabiegu i w grupie A zawarte było w przedziale od 8-3544pg/ml, a w grupie B 25-479pg/ml (Ryc.30.). U chorych po subtotalnym wycięciu przytarczyc obserwowano zatem bardziej zawężony zakres pooperacyjnego poziomu PTH w porównaniu do chorych po autotransplantacji. W piśmiennictwie większość autorów podaje stężenie PTH w okresie od 1 tygodnia do 0,5 roku po zabiegu (6,17,18,25,42,68,70). We wszystkich badaniach obserwowano statystycznie znamienne spadek stężenia PTH, a część z autorów obserwowala pooperacyjne wartości poniżej 200pg/ml (6,17,18,68,70). Clark i wsp. ogółem u chorych po wycięciu przytarczyc obserwowali średnie stężenie PTH 980pg/ml (25). Yatsuka i wsp. podają wartości PTH minimalne i aktualne zebrane w okresie obserwacji 1-5 lat po PTX+AT i dzieli chorych na dwie grupy w zależności czy minimalna wartość stężenia PTH jest większa lub mniejsza od 60pg/ml (42). Rothmund i wsp. w randomizowanej pracy porównując sPTX i PTX+AT w ogóle nie analizują stężenia PTH przed i po leczeniu opierając się jedynie na porównaniu objawów choroby oraz

stężenia Ca i Falk (84). Liczba chorych w poszczególnych pracach waha się od 40 do ponad 800. Ze względu na bardzo różną liczbę chorych oraz niejednorodną analizę parametrów nadczynności przytarczyc trudno jest odnosić i porównywać uzyskane wyniki. Ważnym parametrem skuteczności leczenia operacyjnego nadczynności przytarczyc jest występowanie objawów choroby. O ile w pnp ze względu na wczesną wykrywalność coraz mniej objawowych postaci poddawanych jest leczeniu, to we **wnp** objawy wielokrotnie, obok stężenia PTH, decydują o podjęciu leczenia operacyjnego. Głównie subiektywna ocena objawów ze strony układu kostnego może dawać zafałszowane wyniki. Dlatego każda forma obiektywizacji zmian kostnych, poprzez badanie radiologiczne, a najlepiej densytometryczne, zbliża nas do bardziej wiarygodnej oceny wyników leczenia operacyjnego. Zmiany w układzie kostnym zachodzą bardziej lub mniej dynamicznie, co ma szczególne znaczenie u chorych z **wnp**, gdyż rozwój adynamicznej choroby kości może niekorzystnie wpływać na ostateczny wynik leczenia. Dlatego Yajima i wsp. uważają, że obok gęstości kości lub obrazu rtg ważnym parametrem oceny zaburzeń układu kostnego jest aktywność Falk w surowicy szczególnie frakcji kostnej oraz stężenie osteokalcyny i hydroksyproliny w surowicy (113).

W pracy analizowano aktywność niefrakcjonowanej fosfatazy alkalicznej w surowicy przed i po operacji. Zaobserwowano znamiennej statystycznie spadek aktywności tego enzymu w grupie A i B badanych chorych pół roku po zabiegu. W grupie chorych, u których nie udało się odnaleźć wszystkich przytarczyc nie stwierdzono statystycznie znamienego spadku aktywności Falk. Jest to związane z utrzymującym się nadal wysokim obrotem kostnym w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc po niedostatecznej resekcji tkanki gruczołowej przytarczyc w grupie C (Ryc.21.). W piśmiennictwie tylko część autorów monitoruje aktywność Falk a większość bada całkowitą aktywność enzymu nie wyróżniając frakcji kostnej (17,18,25,68,70,84). Część analizuje wartości mierzone 1 tydzień oraz 3 miesiące po zabiegu (17,18). Chou i wsp.

obserwowali w pierwszym tygodniu po zabiegu wzrost aktywności Falk i dopiero po 3 miesiącach nastąpił statystycznie znamienne spadek aktywności tego enzymu. Związane jest to ze znacznie zwiększonym obrotem kostnym w przebiegu procesu remineralizacji tkanki kostnej. Jak podają Hoppe i wsp. głównym źródłem zwiększonej aktywności Falk są osteoklasty odpowiedzialne za niszczenie tkanki kostnej, ale także w pewnym stopniu osteoblasty odpowiedzialne za mineralizację i odbudowę macierzy tkanki kostnej (43). Stąd w nadczynności przytarczyc znacznie rośnie aktywność Falk w surowicy adekwatnie do aktywności osteoklastów odpowiedzialnych za niszczenie macierzy kostnej i osteoporozę. W pierwszych miesiącach po zabiegu po spadku stężenia PTH zwiększa się aktywność osteoblastów, czego efektem przy opóźnionej reakcji hamowania osteoklastów jest początkowy wzrost aktywności Falk tym większy im bardziej nasiloną była przedoperacyjna osteoporoza. Zjawisko to pośrednio obserwowane jest w postaci omawianej wcześniej hipokalcemii u chorych po wycięciu przytarczyc. Przemawia za tym również silna ($r = -0,44$; $p < 0,05$) korelacja przedoperacyjnej aktywności Falk-p oraz stężenia Ca po leczeniu chirurgicznym (Ryc.26.). Clark i wsp. zaobserwowali podobną ujemną korelację przy wartości $r^2 = -0,247$ i $p = 0,005$ (25). Dopiero po okresie 3-6 miesięcy przy odpowiednio niskim stężeniu PTH ustala się pewna równowaga pomiędzy osteoklastami i osteoblastami, a w efekcie znacząco spada aktywność Falk. Potwierdzeniem tego jest obserwowana silna ($r > 0,50$; $p < 0,05$) dodatnia korelacja aktywności Falk i PTH zarówno przed jak i po wycięciu przytarczyc (Ryc.23-25.). Chou i wsp obserwowali podobne zależności pomiędzy aktywnością Falk i stężeniem PTH przy wartościach $r = 0,445$ i $p = 0,005$ (18).

Neyer i wsp. jak również Rothmund i wsp. w celu oceny aktywności tkanki kostnej badali aktywność Falk nawet półtora roku po zabiegu i uzyskali po tym czasie statystycznie znamienne spadek aktywności tego enzymu, co jest miarą skuteczności leczenia operacyjnego (70,84).

W okresie roku aktywność ta powinna być odpowiednio niższa ze względu na zakończenie procesu niszczenia jak i intensywnej odbudowy tkanki kostnej. Mamy wtedy do czynienia z równowagą pomiędzy procesem destrukcji i odbudowy kośćca, jak u osób zdrowych. Jeżeli aktywność Falk utrzymuje się na wysokim poziomie najprawdopodobniej nadal wysoki obrót kostny może świadczyć o przetrwałej nadczynności przytarczyc. W przypadku niskiej aktywności tego enzymu możemy nawet podejrzewać adynamiczną chorobę kości, w której obrót kostny jest obniżony. Kokot i wsp. oraz Yajima i wsp. uważają w tym przypadku, że najlepszym badaniem jest biopsja kości. Jednak ze względu na ogniskowy charakter adynamicznej choroby kości negatywny wynik biopsji wcale nie wyklucza jej istnienia i w związku z tym powszechnie wykonuje się pomiar gęstości kości przy pomocy densytometrii (55,113).

Jest to badanie o niskiej szkodliwości, w którym wykorzystuje się pochłanianie dawki promieniowania X przez tkankę kostną. Większość autorów uważa densytometrię za najbardziej użyteczną w ocenie zmian kostnych u chorych z nadczynnością przytarczyc (57,75,107,113). Badanie to należy do bardzo czułych metod wykrywania dyskretnych zaburzeń struktury układu kostnego, które mogą u chorych z pnn prowadzić do takich powikłań jak nasilenie miażdżycy naczyń krwionośnych. Z drugiej strony badanie gęstości kości posiada istotną wartość rokowniczą w przewidywaniu złamań. Uważa się, że zmniejszenie gęstości mineralnej kości o jedno odchylenie standardowe powoduje 2-3-krotny wzrost ryzyka złamań kości (75).

Drugim badaniem często stosowanym w monitorowaniu stanu układu kostnego jest scyntygrafia. Kosowicz i wsp. podkreślają, że badanie to znalazło szczególne zastosowanie u chorych z **wnp** w poszukiwaniu ognisk o wzmożonym oraz znacznie obniżonym obrocie kostnym jak w przypadku adynamicznej choroby kości lub zatrucia glinem (57).

Z drugiej strony autorzy stwierdzają, że najmniej przydatne w ocenie zmian kostnych u chorych z nadczynnością przytarczyc jest klasyczne badanie radiologiczne rąk i

przedramienia. Wymaga ono bowiem do prawidłowej interpretacji bardzo wysokiej rozdzielczości, a zmiany chorobowe możliwe do uchwycenia tą metodą pojawiają się w późnym okresie nadczynności przytarczyc. Z tego względu nie jest to metoda najbardziej przydatna w monitorowaniu zmian kostnych u chorych leczonych z powodu choroby przytarczyc (57).

W piśmiennictwie trudno jest znaleźć prace, które oceniałyby skuteczność operacyjnego leczenia nadczynności przytarczyc monitorując zmiany zachodzące w układzie kostnym. Rothmund i wsp. w randomizowanej pracy porównującej sPTX i PTX+AT oceniają obok subiektywnych dolegliwości ze strony układu kostnego, zmianę obrazu radiologicznego kości przed i po leczeniu operacyjnym. W okresie ponad 3 lat po zabiegu stwierdził statystycznie znamienne częstsze cofanie się objawów radiologicznych osteopatii nerkowej w grupie chorych leczonych sPTX (84). Milas i wsp. podają wprawdzie gęstość kości przed i po wycięciu przytarczyc, ale tylko w grupie chorych z trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc. U chorych z **wnp** autorzy badają densytometrię kości przed leczeniem operacyjnym, ale w pracy podają tylko liczbę chorych, u których wystąpiły wartości poniżej normy (68). Kosowicz i wsp. badają przydatność różnych metod obrazowych układu kostnego do monitorowania zmian zachodzących u chorych z pnn. Wyniki tych autorów wskazują, że densytometria może być przydatną metodą badawczą do oceny wczesnych zmian gęstości kości. Szczególnie wartościowy okazał się pomiar dystalnej części kości przedramienia, gdzie dużo wcześniej dochodziło do zmniejszenia mineralizacji tkanki kostnej w przebiegu pnn. U chorych z zaawansowaną **wnp** gęstość trzonów kręgów L1-L4 wyniosła 85,6%, a wartość współczynnika $Z = -1,07$. Wyniki te wskazywały na niewielki ubytek mineralizacji tkanki kości kręgosłupa w porównaniu do wartości gęstości dystalnej części kości przedramienia, które wyniosły 73,8% i $Z = -2,57$ (57).

W przedstawionej pracy gęstość mineralna kości kręgosłupa L2-L4 oraz szyjki kości udowej przed zabiegiem wycięcia przytarczyc wynosiła w grupach A, B i C badanych chorych odpowiednio 75,5%; 78,7%; 75,8% (Ryc.31.) a wartości współczynnika T odpowiednio -2,5; -1,9; -2,4 (Ryc.34.) i były zbliżone do wartości gęstości dystalnej części przedramienia w przytoczonej powyżej pracy. Podobne wartości osiągnęła gęstość szyjki kości udowej przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i wyniosły one w grupach A, B i C analizowanych chorych odpowiednio 73%, 80%, 75% oraz -2,5; -1,8; -2,2 (Ryc.37. i 39.).

Analizując w materiale własnym zmianę w mineralizacji kości 1-2 lata po zastosowanym leczeniu operacyjnym **wnp** stwierdzono statystycznie znamiennej wzrost gęstości kości jedynie w grupie chorych po sPTX w przypadku pomiarów dotyczących kręgosłupa L2-L4 (Ryc.33.) oraz jedynie w grupie chorych po PTX+AT w przypadku pomiarów dotyczących szyjki kości udowej (Ryc.41.). Należy przy tym zwrócić uwagę na statystycznie znamiennej różnicę w gęstości szyjki kości udowej w grupie B zarówno przed jak i po zabiegu.

Interpretacja tych wyników jest trudna i nie można jednoznacznie wykazać wyższości jednej z metod operacyjnych, która skuteczniej poprawiałaby stopień mineralizacji układu kostnego. Nowak i wsp. również zwracają uwagę na fakt, że wartość densytometrii w monitorowaniu i porównywaniu skuteczności leczenia nadczynności przytarczyc zależy w istotnym stopniu nie tylko od metody pomiaru gęstości kości, ale także od miejsca pomiaru i płci chorego. Autorzy zaobserwowali różnice w stopniu mineralizacji tkanki kostnej zależnie od stężenia PTH, jednak dla każdej z płci zależności te układały się odmiennie. U kobiet istotna statystycznie korelacja pomiędzy gęstością kości a stężeniem PTH wystąpiła jedynie przy pomiarze dystalnej części przedramienia. Z kolei u mężczyzn takim miejscem była tylko szyjka kości udowej (75).

W analizowanej grupie 154 chorych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w gęstości kości w zależności od płci chorego zarówno przed jak i po leczeniu operacyjnym (tab.2.). Zaobserwowano słabą (wartość r w przedziale od $-0,32$ do $-0,22$; $p < 0,05$) ujemną

korelację pomiędzy stężeniem PTH-p a gęstością zarówno kości kręgosłupa jak i szyjki kości udowej mierzonych przed leczeniem operacyjnym (Ryc.43-46.). Podobnie słabą (wartość r w przedziale od $-0,27$ do $-0,21$; $p < 0,05$) ujemną korelację obserwowano pomiędzy stężeniem PTH- sr a gęstością zarówno kości kręgosłupa jak i szyjki kości udowej mierzonych 1-2 lata po leczeniu operacyjnym (Ryc. 47-50.). Wyniki te potwierdzają, że zwiększone stężenie PTH decyduje o nasileniu obrotu kostnego i demineralizacji tkanki kostnej. U chorych z **wnp** słaba korelacja pomiędzy tymi parametrami może jednak wskazywać na nieliniowy charakter zależności. W tym celu przeprowadzono analizę skupień PTH- sr mierzonego u wszystkich chorych w trzy lata po leczeniu operacyjnym. Sprawdzono gęstość mineralną kręgosłupa i szyjki kości udowej 1-2 lata po leczeniu operacyjnym. W poszczególnych przedziałach wyznaczonych przez tą analizę skupień (Tab.3.) stwierdzono istotną statystycznie różnicę w wartości pooperacyjnej gęstości szyjki kości udowej (Ryc.53-54.). Przedziały te częściowo pokrywały się z wyznaczonymi przez Nowaka i wsp (75). Najwyższą wartość w densytometrii szyjki kości udowej obserwowano w grupie chorych z wartością średniego stężenia PTH zawartego w przedziale 111-285pg/ml. Podobny rozkład gęstości kości obserwowano w przypadku pomiaru densytometrii kręgosłupa L2-L4. Różnice między poszczególnymi grupami nie były jednak istotne statystycznie (Ryc.51-52.).

Wyniki te wskazują, iż u chorych z **wnp** redukcja PTH do wartości prawidłowych może być przyczyną znacznego zwolnienia obrotu kostnego. W efekcie stan ten uniemożliwia prawidłowy przebieg procesu remineralizacji układu kostnego podobnie jak w adynamicznej chorobie kości. Yajima i wsp. oraz Ubara i wsp. przedstawili zbliżone spostrzeżenia odnośnie chorych z nerkopochodną **wnp**. Po zabiegu PTX+AT w przypadku redukcji stężenia PTH w surowicy do wartości prawidłowych autorzy obserwowali szybkie ustąpienie dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego, ale jednocześnie znacznie wolniejszy i mniej nasilony przebieg procesu remineralizacji tkanki kostnej (107,113).

Dlatego też Yijama i wsp. w celu uniknięcia adynamicznej choroby kości u chorych z pnn sugerują utrzymanie stężenia PTH w przedziale 120-200pg/ml, a bezwzględnie powyżej 70pg/ml (113). Podobnie Barczyński i wsp. uważają za najkorzystniejsze z punktu widzenia metabolizmu tkanki kostnej utrzymanie stężenia PTH 2-3 razy powyżej górnej granicy normy. Podsumowując przydatność densytometrii do oceny układu kostnego u chorych z **wnp** należy uznać metodę za zależną od szeregu czynników, a co za tym idzie trudną do interpretacji. Obserwujemy jednak coraz większe zainteresowanie wpływem leczenia **wnp** na dynamicznie zmieniający się stan układu kostnego. Pozwalałoby to na ustalenia jednolitego sposobu postępowania w przypadku **wnp**, zmierzającego z jednej strony do przywrócenia równowagi w gospodarce wapniowo-fosforanowej, a z drugiej do zmniejszenia dolegliwości bólowych u chorych, którzy oczekują na leczenie przyczynowe w postaci przeszczepu nerki.

Dolegliwości u chorych z nadczynnością przytarczyc dotyczą nie tylko układu kostnego. Większość autorów omawiając objawy towarzyszące nadczynności przytarczyc wymienia również zmiany w przewodzie pokarmowym w postaci zapalenia śluzówki lub choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy. Objawiają się one dolegliwościami bólowymi a nawet krwawieniami (23,30,59,97,115). Niewiele jest jednak prac analizujących patogenezę zmian w przewodzie pokarmowym (7,8,115). W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień na temat wpływu leczenia nadczynności przytarczyc na cofanie się zmian w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Zasadniczą rolę w etiologii chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego odgrywa *Helicobacter pylori*, a obserwowana przez Bednarek-Skublewską i wsp. częstość zakażeń tą bakterią sięga 50% populacji (7,8). Drugim czynnikiem sprzyjającym rozwojowi zmian zapalnych i owrzodzeń błony śluzowej żołądka jest gastryna, której wydzielanie podlega wielokierunkowej regulacji (7,8). Wśród czynników regulacyjnych należy wymienić hamujące działanie somatostatyny i kwasu solnego oraz pobudzające działanie jonów Ca i cytokin zapalnych.

U chorych dializowanych Bednarek-Skublewska i wsp stwierdzili statystycznie znamienne wyższe stężenie gastryny, ale nie obserwowano znamiennych różnic w częstości zakażenia *Helicobacter pylori* ani w stężeniu przeciwciał przeciw antygenom tej bakterii pomiędzy grupą badaną i kontrolną (7). U chorych z nerkopochodną **wnp** podwyższony poziom gastryny może wynikać ze znacznie obniżonego klirensu nerkowego tego hormonu oraz wysokiego pH z powodu stosowanych związków glinu wiążących P w przewodzie pokarmowym a dodatkowo zobojętniających treść w żołądku. W innych badaniach autorzy ci wykazali, że im dłuższy był okres dializoterapii, tym bardziej stężenie przeciwciał IgG w surowicy ulegało obniżeniu. Podobne wyniki spadku odporności humoralnej i komórkowej u chorych przewlekle dializowanych z **wnp** uzyskali Massry i Smogorzewski (66,92). Stan taki sprzyja różnym infekcjom bakteryjnym, zatem również *Helicobacter pylori*.

Oceniając skuteczność operacyjnego leczenia **wnp** w grupach analizowanych chorych A, B i C badano endoskopowo górny odcinek przewodu pokarmowego w poszukiwaniu zmian w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Badanie wykonywano przed zabiegiem wycięcia przytarczyc oraz w okresie 0,5-1 roku po zabiegu. Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania zmian endoskopowych w poszczególnych grupach, która wyniosła od 62-70% (tab. 4.).

Badając chorych w okresie 0,5-1 rok po leczeniu operacyjnym nadczynności przytarczyc zaobserwowano znamienne statystycznie spadek liczby chorych, u których stwierdzono zmiany patologiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego. Częstość występowania zmian zapalnych lub owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupie A, B i C badanych chorych wyniosła odpowiednio 17%, 22% i 38% i różniła się znamienne statystycznie pomiędzy grupą C i pozostałymi grupami. Nie stwierdzono takiej różnicy pomiędzy grupą A i B analizowanych chorych (Tab. 5.). Obserwowane wyniki potwierdzają, iż zaawansowana **wnp** może być przyczyną zwiększonego ryzyka choroby

wrzodowej żołądka i dwunastnicy, a skuteczne leczenie operacyjne metodą sPTX jak i PTX+AT w porównywalnym stopniu zmniejsza częstość występowania dolegliwości górnego odcinka przewodu pokarmowego. Patomechanizm tego zjawiska nie został dotychczas wyjaśniony, a w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac analizujących zmiany zachodzące w przewodzie pokarmowym po chirurgicznym leczeniu **wnp**.

Ocena skuteczności leczenia operacyjnego obejmuje z jednej strony korzyści polegające na poprawie parametrów biochemicznych nadczynności przytarczyc, cofaniu się zmian w układzie kostnym oraz pokarmowym, co wynika z przywrócenia równowagi gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z drugiej strony rozstrzygnięcie, która ze stosowanych metod operacyjnego leczenia jest korzystniejsza opiera się również na analizie powikłań związanych z zastosowaną metodą.

Jak podają Eigelberger i Clark w przypadkach operacji w okolicy szyi najczęściej (1-2%) wymienia się powikłania w postaci czasowego niedowładu lub trwałego porażenia nerwu krtaniowego wstecznego oraz z częstością poniżej 1% krwawienia (30). W analizowanym materiale 154 chorych zaobserwowano ogółem 4(2,6%) przypadki jednostronnego czasowego niedowładu nerwów krtaniowych wstecznych. Częstość powikłania w poszczególnych grupach nie różniła się statystycznie (Tab. 6.). Należy zaznaczyć, że trzy z tych przypadków operowano w pierwszych 3 latach badania w trakcie zdobywania doświadczenia w operacjach przytarczyc, kiedy mozolne poszukiwania gruczołów w okolicy przebiegu nerwów krtaniowych wstecznych prowadziło do czasowych zaburzeń ich funkcji. Od 3 lat ujednolicono procedurę chirurgiczną i podczas sPTX lub PTX+AT rutynowo odsłania się oba wspomniane nerwy. Ponieważ wprowadzona procedura obowiązywała w tym samym okresie przy wszystkich obustronnych eksploracjach szyi z powodu nadczynności przytarczyc uzyskane wyniki można uznać za wiarygodne. W żadnym ze 154 przypadków nie stwierdzono krwawienia pooperacyjnego wymagającego

ponownej rewizji, a rutynowo stosowany drenaż zamknięty okolicy operowanej zapewniał bezpieczne monitorowanie pod tym względem chorego w okresie pooperacyjnym.

Od kiedy w 1960 r. Stanbury zaproponował subtotalną paratyroidectomię (sPTX) dla powstrzymania zmian kostnych u chorych dializowanych z powodu pnn, a w 1968 roku Alveryd dokonał całkowitej paratyroidectomii z autotransplantacją (PTX+A) upłynęło ponad 30 lat. Zwolennicy każdej z metod za najważniejszy argument w ocenie skuteczności leczenia wymieniają z jednej strony przetrwałą i nawrotową nadczynność, a drugiej pooperacyjną niedoczynność przytarczyc.

Wśród 154 chorych zaobserwowano łącznie 33(21,4%) przypadki przetrwałej lub nawrotowej nadczynności wymagających reoperacji i ponownego wycięcia tkanki przytarczyc po pierwotnym zabiegu. Podobne wyniki zaobserwowali Richards i wsp. w metaanalizie wyników przedstawionych w piśmiennictwie (Medline i Ovid) w latach 1983-2004, gdzie PNP i NNP występowała z częstością 25-30% pierwotnych operacji z powodu **wnp** (82). Najczęściej utrzymywanie się objawów lub nawrót choroby obserwowano u 26(33%) chorych w grupie C po niecałkowitej resekcji przytarczyc (tab. 7.). Wynika to z pozostawienia co najmniej jednej przytarczycy w trakcie pierwszej operacji. Należy jednak zauważyć, że ponad ¾ chorych, u których nie udało się odnaleźć 4 przytarczyc w okresie ponad 5 lat po zabiegu nie prezentowało objawów **wnp**.

W przypadku analizowanych chorych w grupach A i B częstość PNP i NNP osiągnęła o wiele niższe wartości i wyniosła odpowiednio 17% i 4 %. Zaobserwowano znamienne statystycznie większą częstość nawrotu jak i przetrwałej nadczynności przytarczyc w grupie chorych po PTX+AT. Dotzenrath i wsp. obserwowali w grupie 99 chorych po TPX+AT 6% a w grupie 190 chorych po sPTX 10% nawrotowej lub przetrwałej nadczynności. Wymienieni autorzy nie obserwowali znamienych różnic pomiędzy obiema metodami operacyjnymi (26). Analizowane grupy A i B są znacznie mniej liczne i stąd wyniki mogą odbiegać od wyników innych prac badawczych na większych grupach.

Dokładne zbadanie różnic pomiędzy grupami A i B wymaga analizy poszczególnych przypadków chorych, a właściwie analizy wyników reoperacji. Spośród 33 chorych reoperowanych z powodu PNP lub NNP aż u 22(67%) chorych przyczyną przetrwałej nadczynności była pozostawiona czwarta przytarczyca. Wszyscy ci chorzy należeli do grupy C. Na drugim miejscu przyczyną PNP lub NNP w 3(9%) przypadkach w grupie A chorych po PTX+AT był przerost przeszczepionej tkanki przytarczyc (Tab. 8.). Być może w tym upatrywać należy przyczyny różnic w częstości występowania NNP pomiędzy grupami A i B. Pozostałe przyczyny reoperacji przedstawiono na wykresie (Ryc.66.). Dotzenrath i wsp. obserwowali przerost autoprzeszczepu w 5(20%) przypadków wśród 26 chorych z PNP lub NNP (26). Richards i wsp analizując ponad 500 przypadków chorych z PNP lub NNP obserwowali ponad 60% reoperacji z powodu nadczynności autoprzeszczepu (82). Przyczyną częstszych nawrotów nadczynności z powodu nadmiernej aktywności autoprzeszczepu może być nieodpowiedni dobór tkanki przeznaczonej do wszczepienia. Na ten problem zwrócili uwagę Neyer i wsp, którzy przedstawili pracę analizując 37 chorych operowanych z powodu **wnp**. Śródoperacyjnie patolog analizował wycięte przytarczycy i do autoprzeszczepu selekcyjnie tylko tkankę z cechami jednorodnego rozrostu poliklonalnego. W żadnym przypadku autorzy nie zaobserwowali rozrostu autoprzeszczepu w okresie 3 lat obserwacji (70). Wynik ten na pewno zasługuje na niezwykle uznanie, jednakże w dostępnym piśmiennictwie nie spotkano przykładu podobnej selekcji tkanki przytarczyc do wszczepienia w trakcie PTX+AT. Jednym z problemów jest znalezienie odpowiedniego histopatologa, który w krótkim czasie w trakcie trwania zabiegu jest w stanie wyselekcjonować odpowiednią tkankę przytarczyc. Wiadomo powszechnie, że rozpoznanie charakteru zmian w przytarczycach przysparza wielu trudności z punktu widzenia histopatologii. Z drugiej strony wszczepianie przytarczyc bez mikroskopowej selekcji wiąże się z ryzykiem rozrostu komórek w sposób niekontrolowany wymagający kolejnych reoperacji w celu wycięcia części

autoprzyszczepu. Podkreślaną przez zwolenników autotransplantacji zaletą przeszczepu do przedramienia jest łatwość usuwania naczynnej tkanki w znieczuleniu miejscowym. Jak donosi Drücke pojawiają się opinie jakoby przeszczepiona tkanka przytarczyc posiadała zdolność przemiany złośliwej, jednak badania genetyczne rozrostu komórek przytarczyc nie znajdują żadnego potwierdzenia tej hipotezy (27). Z drugiej strony najnowsze opinie m.in. Grzeli i wsp. zajmujących się alloprzeszczepami komórek przytarczyc uzyskanych z hodowli *in vitro* wskazują na możliwość rozrostu wszczepionych komórek na podobieństwo guza łagodnego, który może rosnąć wielogniskowo, rozwijać mechanizmy lekooporności podobnie jak w komórkach raka dając pełnoobjawową nawrotową naczynność przytarczyc (40).

W analizowanym materiale obserwowano dwóch chorych, u których po pierwotnej operacji PTX+AT stwierdzono objawy kliniczne NNP podobne do przedstawianych w hipotezie wyżej cytowanych autorów dotyczącej niekontrolowanego rozrostu wszczepionych komórek przytarczyc. Z uwagi na brak jednoznacznych doniesień potwierdzonych badaniami klinicznymi chorzy ci wymagają dalszej analizy i obserwacji. Być może te dwa przypadki będące najprawdopodobniej przykładem wielogniskowego rozrostu komórek przytarczyc wszczepionych podczas pierwotnej operacji, z niewyjaśnionych dotychczas powodów wpływają na występowanie nawrotowej naczynności przytarczyc i mogą tłumaczyć niekorzystne odległe wyniki leczenia operacyjnego.

Podsumowując problematykę PNP i NNP należy stwierdzić, że w badaniu statystycznie częściej stwierdzono nawrót **wnp** po PTX+AT w porównaniu do metody sPTX. W grupie A najczęstszą przyczyną nawrotu choroby był przerost autoprzyszczepu a w grupie B zaobserwowano po jednym przypadku: nawrotu **wnp** z powodu przerostu pozostawionego fragmentu przytarczycy oraz przetrwałej **wnp** wywołanej przez nieodnaleziony dodatkowy gruczoł.

Należy również zwrócić uwagę na wcześniej anonsowane zmiany stężenia PTH po zabiegu wycięcia przytarczyc. W grupie A badanych chorych zaobserwowano duże wahania stężenia PTH-śr w porównaniu do grupy B, gdzie wartość stężenia tego hormonu była bardzo wyrównana (Ryc.30.). W kontekście przedstawionej powyżej analizy PNP i NNP należy szukać przyczyny takiego zjawiska w trudnej do przewidzenia czynności przeszczepionych komórek przytarczyc. W niektórych przypadkach rozrastają się nie kontrolowanie wywołując kolejne nawroty **wnp**, z drugiej strony obserwowane są przypadki chorych, u których przeszczepione komórki nie podejmują funkcji wydzielniczej co prowadzi do rozwoju niedoczynności przytarczyc. Można również znaleźć publikacje krytykujące zabieg sPTX, które wymieniają na pierwszym miejscu wysoką częstość nawrotów choroby sięgającą w tej metodzie nawet 20% (106) w przeciwieństwie do niskiego odsetka, nieprzekraczającego 10% w przypadku PTX+AT (17,53,83). Dodatkową niedogodnością w trakcie powtórnej operacji jest ryzyko wystąpienia powikłań w postaci uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego. W przypadku PTX+AT w razie nawrotu po pierwszym zabiegu nadczynności, o wiele łatwiejsze i bezpieczniejsze jest usunięcie fragmentu implantowanej tkanki z przedramienia.

Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami A, B i C analizowanych chorych pod względem częstości występowania przewlekłej niedoczynności przytarczyc, która wyniosła odpowiednio 2(6,7%), 1(2,2%) i 1(1,3%). W grupie A badanych chorych przyczyną niedoczynności było obumarcie wszystkich przeszczepionych komórek przytarczyc i brak tkanki przytarczyc produkującej PTH, którego stężenie spadło poniżej stężenia ograniczonego czułością zastosowanej metody.

W grupie B przyczyną niedoczynności było obumarcie pozostawionego fragmentu przytarczycy na szyi najczęściej w wyniku niedokrwienia przy zbyt słabej szypule naczyniowej. W tych przypadkach spadek stężenia PTH w surowicy może być rozłożony w czasie w porównaniu do grupy A.

W grupie C, w której wydawałoby się niemożliwe wystąpienie niedoczynności przytarczyc, może ona pojawić się w przypadku wycięcia 3 przytarczyc. Częstość występowania tylko trzech przytarczyc wynosi 2-3% (12,42).

W grupie B w jednym przypadku stężenie PTH w surowicy 3 miesiące po zabiegu było nieoznaczalne. Chory otrzymuje nadal substytucję wapnia per os i w płynie dializacyjnym.

W grupie C u chorego w okresie 6 miesięcy po zabiegu konieczne było podawanie wysokich dawek Ca i VitD, stężenie PTH w surowicy nieoznaczalne. Ze względu na dobrą tolerancję terapii substytucyjnej, stężenie Ca w surowicy między 7-8mg/dl, brak objawów tężyczki i wiek powyżej 60 lat chory nadal leczony jest zachowawczo przyjmując 6g Ca per os na dobę i dializowany płynem wysokowapniowym.

W Grupie A w przypadku jednego chorego doszło do omyłkowego rozmrożenia przechowywanych fragmentów przytarczycy i z powodu braku możliwości reimplantacji własnych komórek chory zakwalifikowany jest do alloprzeszczepu w Warszawie. Drugi chory z niedoczynnością zmarł 8 miesięcy po pierwotnym zabiegu. Przyczyną zgonu, który miał miejsce, najprawdopodobniej było nagłe zatrzymanie krążenia z powodu zaburzeń elektrolitowych nałożone na zmiany w naczyniach wieńcowych związane z odkładaniem się złogów soli wapnia i fosforanów. Podobny nagły zgon 6 miesięcy po sPTX zaobserwowano w grupie B. Uważa się, iż część wczesnych zgonów może mieć związek z pooperacyjnymi wahaniami stężenia jonów Ca i K po wycięciu przytarczyc, które nałożyły się na istniejące wcześniej zmiany niedokrwienne w przebiegu **wnp**.

Łącznie stwierdzono w różnym okresie po zabiegu 10 zgonów. Podobnie jak w przytoczonych danych z piśmiennictwa nie zaobserwowano w naszym materiale żadnego przypadku zgonu okołoperacyjnego.

Podsumowując należy spojrzeć na pewne aspekty związane z leczeniem nerkopochodnej **wnp**. Ważnym problemem tej grupy chorych są zmiany kostne, które nadal nie zostały należycie zbadane. W omówionej pracy zwrócono uwagę na zmiany w gospodarce

wapniowo-fosforanowej po zabiegu wycięcia przytarczyc, które nie zawsze korelują z korzystnym efektem leczenia w postaci spadku biochemicznych wyznaczników **wnp**. Problem wymaga dalszego zbadania szczególnie w kontekście możliwej nowoczesnej terapii zachowawczej nadczynności przytarczyc, aby sprawdzić rzeczywiste korzyści leczenia operacyjnego. Duże znaczenie wydaje się mieć przedoperacyjna analiza stanu tkanki kostnej w celu odpowiedniego planowania ewentualnego leczenia chirurgicznego. Wydaje się, iż u części chorych z niskim obrotem kostnym korzystniejszy jest bardziej ograniczony zakres resekcji tkanki gruczołowej przytarczyc, a dokładne monitorowanie zmian w układzie kostnym okazuje się być istotnym elementem taktyki leczenia **wnp**.

Niejasny pozostaje patomechanizm zmian w przewodzie pokarmowym w poszczególnych typach nadczynności przytarczyc. Problem ten w tych schorzeniach poza infekcją *Helicobacter pylori* wydaje się mieć wieloczynnikowy charakter i wymaga dalszych szczegółowych badań w celu ustalenia najlepszej metody leczenia chorych dializowanych.

Spór, która z metod operacyjnych sPTX czy PTX+AT jest lepsza, pozostaje nadal nie rozstrzygnięty. W powyższej pracy nieznacznie więcej korzyści zaobserwowano przy zastosowaniu sPTX. Niepokojąca jest potencjalna możliwość niekontrolowanego rozrostu przeszczepionych komórek przytarczyc. Problem ten dotyczy leczenia wszystkich typów nadczynności przytarczyc, kiedy dochodzi do przerostu wszystkich gruczołów i dlatego wymaga szczegółowego zbadania najlepiej w ośrodkach zajmujących się hodowlą komórek przytarczyc *in vitro*. Ważnym jest również dalszy rozwój metod śródoperacyjnego monitorowania skuteczności operacyjnego leczenia nadczynności przytarczyc. Jak wykazano nieodnalezione przytarczycy najczęściej odpowiedzialne są za przetrwałą lub nawrotową nadczynność przytarczyc.

Wiele z wymienionych problemów wymaga kosztownych badań, część jednak można wyjaśnić dokładnie planując prospektywne randomizowane prace z odpowiednio dobraną grupą kontrolną.

WNIOSKI

1. Zastosowanie metody subtotalnego wycięcia przytarczyc lub całkowitej paratyroidektomii z autotransplantacją w porównywalnym stopniu normalizuje parametry biochemiczne i kliniczne nadczynności przytarczyc przy jednakowym stopniu występowania ryzyka pooperacyjnych powikłań.
2. Zastosowanie subtotalnego wycięcia przytarczyc w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc rzadziej prowadzi do nawrotowej nadczynności przytarczyc i pozwala uzyskać bardziej przewidywalny efekt normalizacji stężenia parathormonu w porównaniu do całkowitej paratyroidektomii z autotransplantacją.
3. We wtórnej nerkopochodnej nadczynności przytarczyc po subtotalnym wycięciu przytarczyc obserwuje się znamienne krótszą i mniej nasiloną hipokalcemię w porównaniu do całkowitej paratyroidektomii z autotransplantacją, co można wiązać ze stałym wydzielaniem parathormonu przez pozostawioną uszypułowaną tkankę gruczołową.
4. U chorych z wtórną nerkopochodną nadczynnością przytarczyc najkorzystniejszy wpływ na odbudowę tkanki kostnej ma stężenie parathormonu w przedziale 100-300pg/ml co wskazywałoby na konieczność rozważnej decyzji o mniejszym zakresie wycięcia tkanki przytarczyc.

STRESZCZENIE

Pomimo znacznego postępu w leczeniu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek część z nich rozwija pełnoobjawową wtórną nadczynnością przytarczyc, oporną na leczenie zachowawcze. Chorzy ci wymagają usunięcia znacznej części rozrośniętej w nadmiarze tkanki przytarczyc, a obecnie powszechnie przyjętą metodą leczenia jest operacyjne wycięcie gruczołów. Uznanie zdobyły dwie metody operacyjne:

- subtotalne wycięcie przytarczyc, w którym po identyfikacji czterech przytarczyc usuwano trzy gruczoły w całości z pozostawieniem 2-3mm fragmentu czwartego gruczołu na szypule naczyniowej lub
- całkowite wycięcie wszystkich znalezionych przytarczyc, które usuwano w całości, a następnie jednocześnie wszczepiano 20 fragmentów średnicy 1mm do przedramienia.

Material i metoda

Spośród 262 chorych operowanych w latach 1998 – 2003 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej oraz w latach 2003 – 2005 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Gdańsku z powodu nadczynności przytarczyc do badania włączono 154 leczonych z powodu **wnp** dializowanych przewlekle na terenie województwa pomorskiego. Chorzy zakwalifikowani zostali do leczenia chirurgicznego usunięcia przytarczyc z powodu klinicznych, biochemicznych lub radiologicznych objawów **wnp**. Zakres leczenia operacyjnego uzależniono od kwalifikacji chorych do przeszczepu nerki. W zależności od zakresu wycięcia tkanki gruczołowej chorych podzielono na trzy grupy:

Grupę A stanowiło 30 chorych (16 kobiet i 14 mężczyzn) w wieku od 15-75 lat, którzy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc z powodu **wnp** nie zostali zakwalifikowani do przeszczepu nerki. Średnia wieku chorych wyniosła 45,2 lat, a średni okres dializ do dnia operacji 7,1 lat (3 dializowanych otrzewnowo). W tej grupie chorych zastosowano

całkowite wycięcie czterech przytarczyc z autotransplantacją fragmentów gruczołu do mięśni przedramienia (PTX+AT).

Grupę B stanowiło 45 chorych (26 kobiet i 19 mężczyzn) w wieku od 20-73 lat, którzy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc z powodu **wnp** byli wpisani na listę oczekujących na przeszczep nerki. Średnia wieku chorych wyniosła 44,8 lat, a średni okres dializ do dnia operacji 7,0 lat (6 dializowanych otrzewnowo). W tej grupie chorych **zastosowano subtotalne wycięcie przytarczyc (sPTX).**

Grupę C stanowiło 79 chorych (43 kobiety i 36 mężczyzn) w wieku od 23-77 lat, u których w trakcie zabiegu chirurgicznego **nie udało się odnaleźć 4 przytarczyc potwierdzonych w badaniu hist-pat (PTX<4).** Średnia wieku chorych wynosiła 45,1 lat, a średni okres dializ do dnia operacji 6,5 roku (14 dializowanych otrzewnowo).

We wszystkich grupach chorych analizowano stężenie PTH, wapnia całkowitego, fosforanów i aktywność Falk w surowicy, jak również gęstość tkanki kostnej, zmiany endoskopowe w górnym odcinku przewodu pokarmowego przed i w różnym okresie po leczeniu operacyjnym. Analizie poddano też częstość przetrwałej i nawrotowej nadczynności oraz uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego po leczeniu operacyjnym, a hipotezę zerową o braku różnic w wartościach średnich badanych parametrów między grupami chorych weryfikowano przy pomocy analizy wariancji jednoczynnikowej (ANOVA) z zastosowaniem badania POST HOCK dla nierównych prób. Różnice między parametrami w poszczególnych grupach uznawano za statystycznie istotne przy wartości współczynnika p poniżej 0,05.

Omówienie wyników

Uzyskane wyniki wskazują, iż obie metody operacyjne mają podobną skuteczność terapeutyczną w porównywalnym stopniu normalizując stężenie parathormonu, prowadząc do remineralizacji tkanki kostnej, zmniejszając częstość choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy przy podobnej częstości powikłań pooperacyjnych. Obserwuje się w obu

metodach podobne nasilenie i czas trwania pooperacyjnej hipokalcemii, co można wiązać ze stałym wydzielaniem parathormonu przez pozostawioną uszypułowaną tkankę gruczołową. Stwierdzono także trudną do przewidzenia aktywność przeszczepionej tkanki przytarczyc w porównaniu do czynności pozostawionego uszypułowanego fragmentu tkanki przytarczycy po sPTX. W związku z powyższym zasadnym wydaje się uznać subtotalne wycięcie przytarczyc za skuteczniejszą metodę leczenia operacyjnego chorych z nerkopochodną wtórną nadczynnością przytarczyc, ponieważ przy porównywalnych korzyściach uzyskuje się bardziej przewidywalny efekt normalizacji stężenia PTH.

Wnioski

1. Zastosowanie metody subtotalnego wycięcia przytarczyc lub całkowitej paratyroidektomii z autotransplantacją w porównywalnym stopniu normalizuje parametry biochemiczne i kliniczne nadczynności przytarczyc przy jednakowym stopniu występowania ryzyka pooperacyjnych powikłań.
2. Zastosowanie subtotalnego wycięcia przytarczyc w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc rzadziej prowadzi do nawrotowej nadczynności przytarczyc i pozwala uzyskać bardziej przewidywalny efekt normalizacji stężenia parathormonu w porównaniu do całkowitej paratyroidektomii z autotransplantacją.
3. We wtórnej nerkopochodnej nadczynności przytarczyc po subtotalnym wycięciu przytarczyc obserwuje się znamienne krótszą i mniej nasiloną hipokalcemię w porównaniu do całkowitej paratyroidektomii z autotransplantacją, co można wiązać ze stałym wydzielaniem parathormonu przez pozostawioną uszypułowaną tkankę gruczołową.
4. U chorych z wtórną nerkopochodną nadczynnością przytarczyc najkorzystniejszy wpływ na odbudowę tkanki kostnej ma stężenie parathormonu w przedziale 100-300pg/ml co wskazywałoby na konieczność rozważnej decyzji o mniejszym zakresie wycięcia tkanki przytarczyc.

ZASTOSOWANE SKRÓTY I SYMBOLE

1,25(OH)₂D	– aktywna forma witaminy D
22-OCT	– 22-oxa-dihydrovitaminum D3
Ca	– wapń
CAP (cyclase activating PTH)	– parathormon aktywujący cyklazę adenylanową
CaR	– receptor wapnia
CIP (cyclase inactive PTH)	– parathormon nie aktywujący cyklazy adenylanowej
dens L2-L4	– densytometria kręgosłupa lędźwiowego
dens szyjki	– densytometria szyjki kości udowej
Falk	– aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi
HD	– hemodializa
MEN	– zespół wielogruczolakowości wewnątrzwydzielniczej
MIBI-Tc99m	– metoksyisobutyloizonitryl technetu
MRI	– rezonans magnetyczny
NNP	– nawrotowa nadczynność przytarczyc
P	– fosforany
pnn	– przewlekła niewydolność nerek
pnp	– pierwotna nadczynność przytarczyc
PNP	– przetrwała nadczynność przytarczyc
PTH	– parathormon
PTX	– wycięcie przytarczyc (paratyroidektomia)
PTX+AT	– całkowita paratyroidektomia z jednoczasową autotransplantacją
Rtg	– badanie radiologiczne
SPECT	– komputerowa tomografia emisyjna pojedynczych fotonów
sPTX	– subtotalna paratyroidektomia
TK	– tomografia komputerowa
tnp	– trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc
VDR	– receptor witaminy D
wnp	– wtórna nadczynność przytarczyc

SPIS RYCIN I TABEL

Ryc. 1. Nietypowa lokalizacja przytarczyc w materiale Kliniki Chirurgii Ogólnej AM w Gdańsku	10
Tab. 1. Wskazania National Institute of Health do leczenia chirurgicznego pnp.....	22
Ryc. 2. Schemat patogenezы wtórnej nerkopochodnej nadczynności przytarczyc	27
Ryc. 3. Owrzodzenie w przebiegu kalcylakcji u chorego z nerkopochodną wnp	27
Ryc. 4. Densytometria szyjki kości udowej.....	42
Ryc. 5. Densytometria kości kręgosłupa lędźwiowego	42
Ryc. 6. Przerośnięta tkanka przytarczycy po PTX+AT	50
Ryc. 7. Średnia wieku chorych w grupach A, B i C.....	68
Ryc. 8. Średni okres dializy w grupach A, B i C badanych chorych	69
Ryc. 9. Struktura płci w grupach A, B i C badanych chorych.....	69
Ryc.10. Stężenie wapnia całkowitego w surowicy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych.....	70
Ryc.11. Okres hipokalcemii pooperacyjnej w zależności od rodzaju zabiegu.....	71
Ryc.12. Zmiana stężenia wapnia całkowitego w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu.....	71
Ryc.13. Minimalne stężenie wapnia całkowitego w surowicy w okresie 48 godz. po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych	72
Ryc.14. Stężenie fosforanów w surowicy (P-p) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych.....	73
Ryc.15. Zmiana stężenia fosforanów w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu	74
Ryc.16. Stężenie fosforanów po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych	74
Ryc.17. Wartość współczynnika CaxP-p przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych ..	75
Ryc.18. Zmiana wartości współczynnika CaxP w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu	76
Ryc.19. Wartość współczynnika CaxP-0,5 pół roku po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych.....	76
Ryc.20. Aktywność Falk-p w surowicy przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych.....	77
Ryc.21. Zmiana aktywności Falk w surowicy w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu.....	78
Ryc.22. Aktywność Falk w surowicy po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych.....	78
Ryc.23. Korelacja aktywności Falk-p i stężenia PTH-p w surowicy przed zabiegiem wycięcia przytarczyc	79
Ryc.24. Korelacja aktywności Falk i stężenia PTH w surowicy 0,5 roku po zabiegu wycięcia przytarczyc	80
Ryc.25. Korelacja aktywności Falkśr i stężenia PTHśr w surowicy po zabiegu wycięcia przytarczyc	80
Ryc.26. Korelacja przedoperacyjnej aktywności Falk-p i nasilenia pooperacyjnej hipokalcemii po wycięciu przytarczyc.....	81
Ryc.27. Stężenie PTH-p przed wycięciem przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych.....	82
Ryc.28. Zmiana stężenia PTH w okresie okołoperacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu	83
Ryc.29. Stężenie PTH pół roku po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych.....	83
Ryc.30. Średnie stężenie PTH (PTHśr) w okresie 3 lat po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych.....	84
Ryc.31. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych.....	85
Ryc.32. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych	86
Ryc.33. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 (%)w zależności od rodzaju zabiegu.....	86
Ryc.34. Wartość współczynnika T gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 przed zabiegiem wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych	87
Ryc.35. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych	88
Ryc.36. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 T w zależności od rodzaju zabiegu.....	88

Ryc.37. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (%) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych.....	89
Ryc.38. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (%) po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych.....	90
Ryc.39. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (T) przed zabiegiem w grupach A, B i C badanych chorych.....	90
Ryc.40. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (T) po zabiegu w grupach A, B i C badanych chorych.....	91
Ryc.41. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 (%)w zależności od rodzaju zabiegu.....	91
Ryc.42. Zmiana gęstości kości kręgosłupa lędźwiowego Dens L2-L4 T w zależności od rodzaju zabiegu.....	92
Tab. 2. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 i szyjki kości udowej w zależności od płci.....	93
Ryc.43. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	94
Ryc.44. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	95
Ryc.45. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (%) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	95
Ryc.46. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (T) i PTH-p przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	96
Ryc.47. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc.....	97
Ryc.48. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc.....	97
Ryc.49. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (%) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc.....	98
Ryc.50. Korelacja gęstości szyjki kości udowej (T) i PTHśr po zabiegu wycięcia przytarczyc.....	98
Tab. 3. Analiza skupień PTH-śr u chorych operowanych z powodu wnp.....	99
Ryc.51. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr.....	100
Ryc.52. Gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr.....	100
Ryc.53. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (%) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr.....	101
Ryc.54. Gęstość mineralna szyjki kości udowej (T) po zabiegu wycięcia przytarczyc w grupach skupień PTHśr.....	101
Ryc.55. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i okresu dializoterapii przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	102
Ryc.56. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) i okresu dializoterapii przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	103
Ryc.57. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	104
Ryc.58. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	104
Ryc.59. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	105
Ryc.60. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (T) i stężenia wapnia w surowicy (Ca-p) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc.....	105
Ryc.61. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (%) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości hipokalcemii pooperacyjnej.....	106
Ryc.62. Korelacja gęstości mineralnej kręgosłupa lędźwiowego L2-L4 (T) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości pooperacyjnej hipokalcemii.....	107
Ryc.63. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości pooperacyjnej hipokalcemii.....	107
Ryc.64. Korelacja gęstości mineralnej szyjki kości udowej (%) przed zabiegiem wycięcia przytarczyc i długości pooperacyjnej hipokalcemii.....	108
Tab. 4. Liczba chorych z rozpoznanymi endoskopowo zmianami w badaniu górnego odcinka przewodu pokarmowego przed leczeniem operacyjnym w grupach A, B i C.....	109
Ryc.65. Odsetek (%) chorych z rozpoznanymi endoskopowo zmianami w badaniu górnego odcinka przewodu pokarmowego przed i 1 rok po leczeniu operacyjnym w zależności od rodzaju zabiegu.....	110

Tab. 5. Liczba chorych z rozpoznanymi endoskopowo zmianami w badaniu górnego odcinka przewodu pokarmowego 1 rok po leczeniu operacyjnym w grupach A, B i C	110
Tab. 6. Liczba chorych z rozpoznanym laryngologicznie niedowładem nerwu krtaniowego dolnego po operacji wycięcia przytarczyc ($p=0,54$) w grupach A, B i C.....	111
Tab. 7. Liczba chorych reoperowanych z powodu przetrwałej lub nawrotowej nadczynności przytarczyc w grupach A, B i C.....	113
Ryc.66. Wyniki reoperacji z powodu przetrwałej lub nawrotowej nadczynności przytarczyc	113
Tab. 8. Wyniki reoperacji z powodu przetrwałej lub nawrotowej nadczynności przytarczyc w grupach A, B i C badanych chorych	114

PIŚMIENNICTWO:

1. Akerström, G., Malmaeus, J., Bergstroem, R. (1984) Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*, 95: 14-21
2. Akerström, G., Lundgren, E. (2001) Primary hyperparathyroidism. W: Holzheimer, R.G., Mannick, J.A. (red.) *Surgical treatment – evidence-based and problem-oriented*. Zuckschwerdt Verlag Munchen-Bern-Wien-New York: s.471-476
3. Almqvist, E.G., Becker, C., Bondeson, A-G., Bondeson, L., Svenson, J. (2004) Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: A prospective and randomized study. *Surgery*, 136: 1281-8
4. Baliski, C.R., Stewart, J.K., Anderson, D.W., Wiseman, S.M., Bugis, S.P. (2005) Selective unilateral parathyroid exploration: an effective treatment for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 189: 596-600
5. Barczyński, M. (2000) Rak przytarczyc – wyzwanie diagnostyczne i problem terapeutyczny. *Przegl Lek*, 57: 165-167
6. Barczyński, M., Konturek, A., Cichoń, S. (2002) Wczesne wyniki leczenia operacyjnego nadczynności przytarczyc. *Pol. Przegl Chir*, 73: 1104-1118
7. Bednarek-Skublewska, A., Książek, A., Majdan, M., Baranowicz-Gąszczyk, I., Mierzicki, P. (2002) Czy infekcja *Helicobacter pylori* u chorych przewlekle dializowanych ma związek ze stężeniem gastryny w surowicy krwi? *Przegl Lek*, 59: 977-9
8. Bednarek-Skublewska, A., Schabowski, J., Majdan, M., Baranowicz-Gąszczyk, I., Książek, A. (2001) Zależność między wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych hemodializowanych a zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Pol Arch Med. Wew*, 105: 191-6

9. Bednarek-Tupikowska, G., Dunajska, K., Milewicz, A. (2000) Cechy charakterystyczne pierwotnej nadczynności przytarczyc spowodowanej rakiem przytarczyc – na podstawie dwóch przypadków. *Przeł Lek*, 57: 356-357
10. Bednarek-Tupikowska, G., Dunajska, K., Milewicz, A. (2000) Rak przytarczyc. *Pol Merk Lek*, 45: 121-3
11. Bilezikian, J.P., Brandi, M.L., Rubin, M., Silverberg, S.J. (2005) Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*, 257: 6-17
12. Bochenek, A., Reicher, M., Łasiński, W. (1992) *Anatomia człowieka. T. II (Trzewa)*, PZWL Warszawa: s.748-755
13. Brown, E.M., Wilkson, R.E., Eastman, R.C., i wsp. (1982) Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocr Metab*, 54: 172-179
14. Carling, T., Udelsman, R. (2003) Advancements in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Probl Gen Surg*, 20: 31-7
15. Carling, T., Udelsman, R. (2005) Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med*, 257: 27-37
16. Carneiro, D.M., Irvin, G.L. (2000) Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery*, 128: 925-9
17. Chou, F.F., Lee, C.H., Chen, H.Y., i wsp. (2002) Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Ann Surg*, 235: 99-104
18. Chou, F.F., Lee, C.H., Lee, C.T. (1999) Muscle force and bone mineral density after parathyroidectomy and subcutaneous autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 23: 452-7

19. Chudek, J. (1999) Aspekty genetyczne pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Przegl Lek*, 56: 676-678
20. Clark, O. (1985) *Endocrine Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. The C.V. Mosby Company St, Louis: 172-255
21. Crisafulli, A., Romeo, A., Floccari, F., Aloisi, E., Atteritano, M., Cincotta, M., Aloisi, C., Pizzoleo, M.A., Ruello, A., Artemisia, A., Valenti, A., Frisina, N., Teti, D., Buemi, M. (2005) Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodiafiltration patients. *Ren Fail*, 27: 531-9
22. Cunningham, J. (2000) Are parathyroidectomies still appropriate in chronic dialysis patients? *Semin Dial*, 13: 275-8
23. Czekalski, S., Oko, A. (2001) *Choroby przytarczyc*. W: Januszewicz, W., Kokot, F. (red.) *Interna*. PZWL Warszawa; s.1042-1048
24. Decker, P.A., Cohen, E.P., Doffek, K.M., i wsp. (2001) Subtotal parathyroidectomy in renal failure: still needed after all these years. *World J Surg*, 25: 708-712
25. Demeure, M.J., McGee, D.C., Wilkes, W., i wsp. (1990) Results of surgical treatment for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Am J Surg*, 160: 337-340
26. Dotzenrath, C., Cupisti, K., Goretzki, P.E., Mondry, A., Vossough, A., Grabensee, B., Röher, H.D. (2003) Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch Surg*, 387: 348-354
27. Drüeke, T.B. (1995) The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kid Int*, 48: 259-272
28. Drüeke, T.B. (2001) Parathyroid gland hyperplasia in uremia. *Kid Int*, 59: 1182-1183
29. Duffy, A., Schurr, M., Warner, T., Chen, H. (2006) Long-term outcomes in patients with calciphylaxis from hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*, 13: 96-102

30. Eigelberger, M., Clark, O. (2000) Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 29: 479-502
31. Elder, G.J. (2005) Parathyroidectomy in the calcimimetic era. *Nephrology*, 10:511-5
32. Feldman, A.L., Sharaf, R.N., Skarlis, M.C., i wsp. (1999) Results of heterotopic parathyroid autotransplantation: a 13-years experience. *Surg*, 126: 1042-1048
33. Fuster, D., Ybarra, J., Ortin, J., Torregrosa, J.V., Gilabert, R., Setoain, X., Peredes, P., Duch, J., Pons, F. (2006) Role of pre-operative imaging using (99m)Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 11:1-7
34. Gal-Moscovici, A., Popovtzer, M.M. (2002) Parathyroid hormone-independent osteoclastic resorptive bone disease: a new variant of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 17: 620-4
35. Gasparri, G., Camandona, M., Abbona, G.C., i wsp. (2001) Secondary and tertiary Hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg*, 233: 65-69
36. Goodman, W.G. (2000) Renal osteodystrophy: present and future. *Clin Exp Nephrol*, 4: 182-6
37. Goodman, W.G. (2001) Recent developments in the management of secondary parathyroidism. *Kidney Int*, 59 1187-1201
38. Goodman, W.G. (2002) Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant* 17: 204-7
39. Gruca, Z., Wajda, Z., Łachiński, A., Sworzak, K., Kaska, Ł., Oseka T., Rutkowski, B., Bryłowska, A. (1999) Leczenie operacyjne pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc. W: Mackiewicz, Z. (red.) Wybrane zagadnienia z chirurgii. Wyd I FPPCH Warszawa; tom III, s. 383-389

40. Grzela, T., Chudziński, W., Łazarczyk, M., Niderla, J., Dziunycz, P., Milewski, L., Samaha, R., Kobylecka, M., Miśkiewicz, J., Bogacka-Zatorska, E., Górnicka B., Świercz, P., Jeleńska, M., Królicki, L. (2004) Persisted/recurrent hyperparathyroidism associated with development of multi-drug resistance phenotype and proliferation of parathyroid transplants. *Int J Mol Med.*, 14: 595-9
41. Hibi, Y., Tominaga, Y., Sato, T., Katayama, A., Haba, T., Uchida K., Ichimori, T. (2002) Reoperation for renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 26: 1301-7
42. Hibi, Y., Tominaga, Y., Uchida, K., i wsp. (2002) Cases with fewer than four parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism at initial parathyroidectomy. *World J Surg*, 26: 314-317
43. Hoppe, A., Szczepańska-Konkel, M. (1997) Gospodarka wapniem, fosforem i magnezem. W: Angielski, S., Jakubowski, Z., Dominiczak, M.H. (red.) *Biochemia kliniczna*. Perseusz Sopot; s.79-92
44. Hörl, W.H. (2002) Secondary hyperparathyroidism: present and future therapeutic implications. *Nephrol Dial Transpl*, 17: 732-733
45. Hsu, C.Y., Cummings, S.R., McCulloch, C.E., Chertow, G.M. Bone mineral density is not diminished by mild and moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*, 61: 1814-20
46. Jarrell, B.E., Carabasi, R.A. (1997) *Chirurgia*. Urban&Partner Wrocław; s391-393
47. Jobs, K., Grenda, R., Materna, B. (2000) Wtórna nadczynność przytarczyc jako przyczyna opóźnionego podjęcia czynności przez przeszczepioną nerkę. *Pol Merk Lek*, 46: 299-300
48. Kaida, H., Ishibashi, M., Nishida, H., Baba, K., Hiromatsu, Y., Okuda, S., Hayabuchi, N. (2005) Assessment of therapeutic effect in patients with secondary hyperparathyroidism using bone scintigraphy. *Ann Nucl Med.*, 19: 367-72

49. Karakas, E., Zielke, A., Dietz, C., Rothmund, M. (2005) Reoperation for primary hyperparathyroidism. Experience gathered from the literature and 106 of our own reoperations. *Chirurg*, 76: 207-16
50. Karari, E.M., Lule, G.N., McLigeyo, S.O., Amayo E.O. (2000) Endoscopic findings and the prevalence of *Helicobacter Pylori* in chronic renal failure patients with dyspepsia. *East Afr Med. J*, 77: 406-9
51. Kinnaert, P., Nagy, N., Decoster-Gervy, C., De Pauw, L., Salmon, I., Vereerstraeten, P. (2000) Persistent hyperparathyroidism requiring surgical treatment after kidney transplantation. *World J Surg*, 24: 1391-5
52. Kinnaert, P., Salmon, I., Decoster-Gervy, C., Vienne, A., De Pauw, L., Hooghe, L. (2000) Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. *Arch Surg*, 135: 186-190
53. Klempa I: Treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism – surgical viewpoints. *Chirurg* 1999; 70: 1089-1101
54. Koch-Nogueira, P.C., David, L., Cochat, P. (2000) Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediat Nephrol*, 14: 342-346
55. Kokot, F., Ficek, R. (2000) Regulacja gospodarki wapniowej. Nowe aspekty patofizjologiczne. *Pol Arch Med. Wew*; 103: 621-30
56. Kokot, F., Książek, A., Ficek, R. (2001) Rozpoznanie i leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo fosforanowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W: Rutkowski, B., Czekalski, S. (red.) Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek. MAKmed Gdańsk, s. 220-225
57. Kosowicz, J., Bolko, P., Świdorski, A. (2003) Wyniki scyntygrafii, densytometrii i radiografii kości we wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych na przewlekłą niewydolność nerek. *Pol Arch Med. Wewn*, 109: 125-35

58. Leowska, E., Chudziński, W., Tołoczko, T., Graban, W. (1995) Usefulness of scintigraphy using ^{99m}Tc-MIBI for localization of parathyroid adenoma. *Pol Tyg Lek*, 50:23-5
59. Lewiński, A., Klencki, M., Pronicka, A. (1998) Choroby przytarczyc i inne zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej. W: Romer, T.E. (red.) *Endokrynologia kliniczna*. Springer PWN Warszawa: s.289-311
60. Liu, R.C., Hill, M.E., Ryan, J.A. (2005) One-gland exploration for mediastinal parathyroid adenomas: cervical and thoracoscopic approaches. *Am J Surg*, 189: 601-5
61. Liu, W., Akerström, G., Hellman, P. (2001) Differentiation of human parathyroid cells in culture. *J Endocrinol*, 168: 417-425
62. Locatelli, F., Cannata-Andia, J.B., Drüeke, T.B., i wsp. (2002) Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transpl*, 17: 723-731
63. Luciak, M. (2002) *Przewlekła niewydolność nerek*. Wyd 1 PZWL; s. 45-55
64. Management of the renal patient: (2000) Experts' recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant*, suppl 15: 40-117.
65. Marx, S.J., Stratakis, C.A. (2005) Multiple Endocrine Neoplasia – Introduction. *J Intern Med*, 257: 2-5
66. Massry, S.G., Smogorzewski, M. (2001) Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney Int Suppl*, 78: 195-6
67. Matsuoka, S., Tominaga, Y., Uno, N., Goto, N., Sato, T., Katayama, A., Haba, T., Uchida K., Kobayashi, K., Nakao, A. (2005) Calciphylaxis: a rare complication of patients who required parathyroidectomy for advanced renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 29: 632-5

68. Milas, M., Weber, C.J. (2004) Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery*, 136: 1252-60
69. Mourad, M., Ngongang, C., Saab, N., i wsp. (2001) Video-assisted neck exploration for primary and secondary hyperparathyroidism. *Surg Endosc*, 15: 1112-1115
70. Neyer, U., Hoerander, H., Haid, A., i wsp. (2002) Total parathyroidectomy with autotransplantation in renal hyperparathyroidism: low recurrence after intra-operative tissue selection. *Nephrol Dial Transpl*, 17: 625-629
71. Nichol, P.F., Starling, J.R., Mack, E., Klovning, J.J., Becker, B.N., Chen, H. (2002) Long-term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surg*, 235: 673-680
72. Niemczyk, S., Elwerowski, M., Matuszkiewicz-Rowińska, J., Sitkowska-Kurzec, Z., Sokalski, A., Dziecioł-Jastrzębska, M., Gomółka M., Kulicki, P., Karolak, B., Przedlacki, J. (1999) Leczenie ciężkiej mocznicowej nadczynności przytarczyc metodą przezskórnego ostrzykiwania gruczolaków alkoholem etylowym. *Pol Arch Med. Wewn*, 101: 139-43
73. Nishida, H., Ishibashi, M., Hiromatsu, Y., Kaida, H., Baba, K. (2005) Comparison of histological findings and parathyroid scintigraphy in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroid glands. *Endocr J*, 52: 223-8
74. Norton, J.A., Cornelius, M.J., Doppman, J.L., Maton, P.N., Gardner, J.D., Jensen, R.T. (1987) Effect of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism, Zollinger-Ellison syndrome, and multiple endocrine neoplasia type I: a prospective study. *Surgery*, 102: 958-66
75. Nowak, Z., Tlustochowicz, W., Wańkowicz, Z. (2000) Gęstość mineralna kości u chorych dializowanych: wybór optymalnego miejsca pomiaru w zależności od poziomu parathormonu. *Pol Merkuriusz Lek*, 54: 822-5

76. Ockert, S., Willeke, F., Richter, A., Jonescheit, J., Schnulle, P., Van der Woude, F. (2002) Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*, 387: 204-9
77. Oseka, T., Makarewicz, W., Kaska, Ł., Stefaniak, T., Kobiela, J., Lass, P., Łachiński, A., Gruca, Z. (2004) Imaging in parathyroid gland diseases with relation to surgery. *Zentralbl Chir*, 129: 87-91
78. Pasieka, J.L., Parsons, L.L. (2000) A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery*, 128: 531-9
79. Pattou, F.N., Pellissier, L.C., Noel, C., i wsp. (2000) Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg*, 24: 1330-1334
80. Peters, B.S., Jorgetti, V., Martini, L.A. (2006) Body composition changes in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy measured by conventional and vector bioimpedance analysis. *Br J Nutr*, 95: 353-7
81. Puka, J., Rutkowski, B., Lichodziejewska-Niemierko, M., i wsp. (2002) Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2001. Akademia Medyczna w Gdańsku
82. Richards, M.L., Wormuth, J., Bingerer, J., Sirinek, K. (2006) Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery*, 139:174-80
83. Rothmund, M., Wagner, P.K. (1984) Assessment of parathyroid graft function after autotransplantation of fresh and cryopreserved tissue. *World J Surg*, 8: 527-533
84. Rothmund, M., Wagner, P.K., Scharck, C. (1991) Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg*, 15: 745-750

85. Rutkowski, B., Wielgosz, A, Porzezinska, B., Cichocki, A., Tołłoczko, T., Manitus, A. (1980) Wtórna nadczynność przytarczyc we własnym materiale chorych leczonych przewlekłą hamodializą powtarzaną. *Pol Arch Med. Wew*, 63: 259-66
86. Sandelin, K. (2001) Parathyroid carcinoma. W: Holzheimer, R.G., Mannick, J.A. (red.) *Surgical treatment – evidence-based and problem-oriented*. W.Zuckschwerdt Verlag Munchen-Bern-Wien-New York: s. 477-479
87. Sato, H., Abe, K., Oshima, N., Kawashima, K., Hamamoto, K., Moritani, M., Mak, R., Ishihara, S., Adachi, K., Kawauchi, H., Kinoshita, Y. (2002) Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H. pylori infection. *Intern Med*, 41: 377-80
88. Sawicki, A., Rakoczy, A., Zgliczyński, S., Tołłoczko, T., Mokrzanowski, A. (1986) Location of parathyroid adenomas by ultrasonography. *Endokrynol Pol*, 37:273-8
89. Silver, J., Kilav, R., Seva-Brown, A., i wsp. (2000) Molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Neph*, 14: 626-628
90. Slatopolsky, E., Brown, A., Dusso, A. (1999) Pathogenesis of hyperparathyroidism. *Kid Int*, 56 Suppl. 73: S14-S19
91. Slatopolsky, E., Dusso, A., Brown, A. (2002) Control of uremic disease: Role of vitamin D analogs. *Kidney Int Suppl*, 80: 143-8
92. Smogorzewski, M., Massry, S.G. (2001) Defects in B-cell function and metabolism in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney Int Suppl*, 78: 186-9
93. Szabo, A., Merke, J., Beier, E., i wsp. (1989) 1,25(OH)₂D inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kid Int*, 35: 1045-1056
94. Szólkiewicz, M., Zdrojewski, Z., Sulima-Gillow, A., Rutkowski, B. (1995) Can hypercalcaemia be avoided during oral calcitriol pulse therapy of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*, 10:1781-2

95. Szólkiewicz, M., Zdrojewski, Z., Sulima-Gillow, A., Rutkowski, B. (1996) Dawki uderzeniowe calcitriolu stosowane doustnie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów przewlekle dializowanych. *Przegl Lek*, 53: 427-30
96. Tołłoczko, T. (1973) Chirurgiczne leczenie nadczynności przytarczyc. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna w Warszawie.
97. Tołłoczko, T. (1969) Pierwotna nadczynność przytarczyc. *Pol Arch Med Wew*, 42: 597-603
98. Tołłoczko, T. (1989) Chirurgiczne leczenie nadczynności przytarczyc. *Pol Przegl Chir*, 61: 739-743
99. Tołłoczko, T. (2003) Chirurgiczne leczenie nadczynności przytarczyc u chorych z gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą typu I (MEN-1). *Endokrynol Pol*, 54: 73-83
100. Tołłoczko, T., Chudziński, W., Nawrot, I. (2000) Chirurgia pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Przegl Lek*, 57: Suppl 5: 101-3
101. Tołłoczko, T., Cichocki, A., Dmitrewski, J. (1987) Problemy chirurgicznego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. *Pol Tyg Lek*, 42: 1331-3
102. Tołłoczko, T., Nielubowicz, J. (1970) Operacyjne leczenie pierwotnej nadczynności przytarczyc. I. Poszukiwanie przytarczyc. *Pol Przegl Chir*, 42: 735-41
103. Tołłoczko, T., Woźniewicz, B., Górski, A., Sawicki, A., Nawrot, I., Migaj, M., Zawitkowska, T. (1996) Cultured parathyroid cells allotransplantation without immunosuppression for treatment of intractable hypoparathyroidism. *Ann Transplant*, 1: 51-3
104. Tołłoczko, T., Woźniewicz, B., Sawicki, A., Górski, A. (1997) Allotransplantation of cultured human parathyroid cells: present status and perspectives. *Feb-Mar Transplant Proc*, 29: 998-1000
105. Tominaga, Y., Matsuoka, S., Sato, T. (2005) Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*, 9: 44-7

106. Torregrosa, J.V., Fernandez-Cruz, L., Canalejo, A., i wsp. (2000) ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 24: 1386-1390
107. Ubara, Y., Tagami, T., Nakanishi, S., Sawa, N., Hoshino, J., Suwabe, T., Katori, H., Takemoto, F., Hara, S., Takaichi, K. (2005) Significance of minimodeling in dialysis patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*, 68: 833-9
108. Undelsman, R. (2002) Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*, 235: 665-672
109. Wagner, P.K., Seesko, H.G., Rothmund, M. (1991) Replantation of cryopreserved human parathyroid tissue. *World J Surg*, 15: 751-755
110. Welbourn, R.B. (1994) Historia chirurgii endokrynologicznej. Tłum. Wajda Z, Akademia Medyczna w Gdańsku: s.235-254
111. Wells, S.A., Gunnels, J.C., Gutman, R. i wsp. (1975) The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man. *Surgery*, 81: 86-88
112. Wise, S.R., Quigley, M., Saxe, A.W., Zdon, M.J. (1990) Hyperparathyroidism and cellular mechanisms of gastric acid secretion. *Surgery*, 108: 1058-64
113. Yajima, A., Ogawa, Y., Ikehara, A., i wsp. (2001) Development of low-turnover bone diseases after parathyroidectomy and autotransplantation. *Int J Urol*, 8: 76-79
114. Yamashita, H., Gao, P., Nogushi, S., Cantor, T., Uchino, S. (2002) Role of cyclase activating parathyroid hormone (1-84PTH) measurements during parathyroid surgery. *Ann Surg*, 236: 105-111
115. Ziegler, R. (1999) Definition of hiperparathyroidismus and indication for surgical therapy. *Chirurg*, 70: 1077-81