

# Primär hyperparatyreoidism

## Endodiabetes

2020-03-10

Mats Palmér

Glad pensionär

# Historia - fråga

Vad hände år 1877 i Uppsala?

# Historia svar

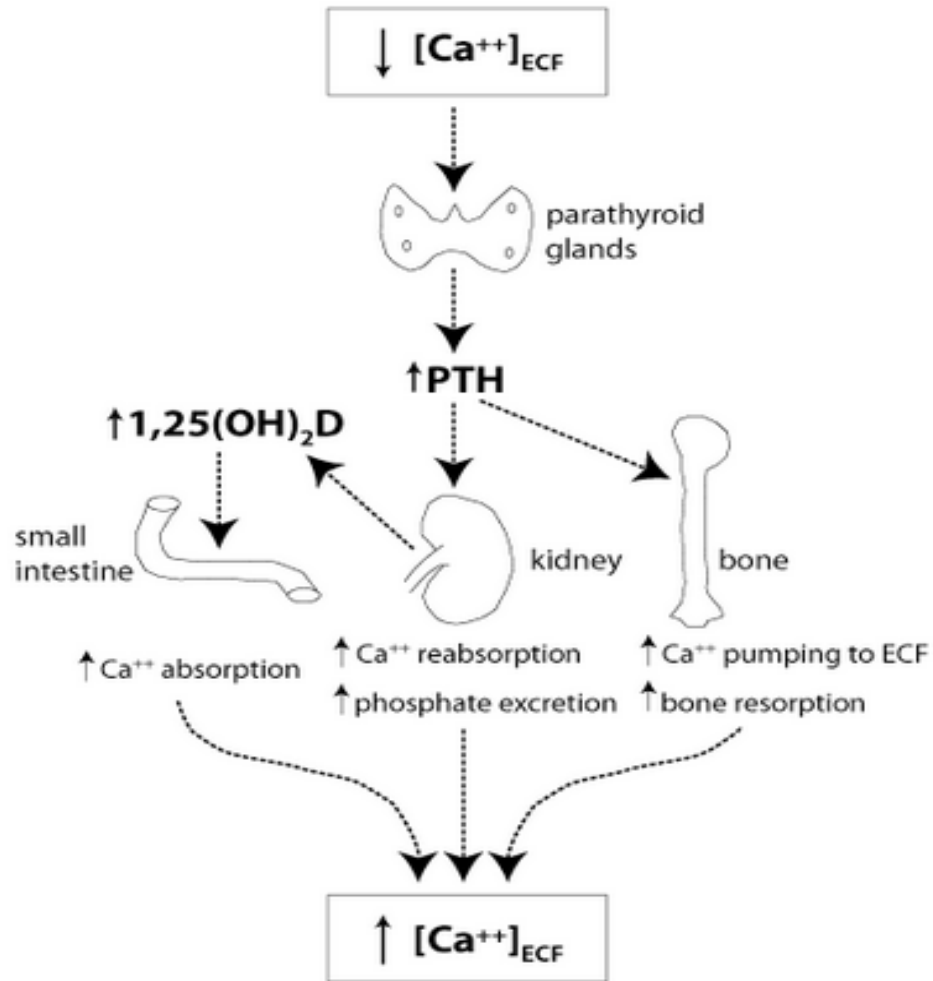
- *Almost three years ago I found on the thyroid gland of a dog a small organ, hardly as big as a hemp seed, which was enclosed in the same connective tissue as the thyroid, but could be distinguished therefrom by the light colour. Microscopically the examination revealed glandular tissue completely different from that of the thyroid*

*Ivar Sandström 1852-1889*

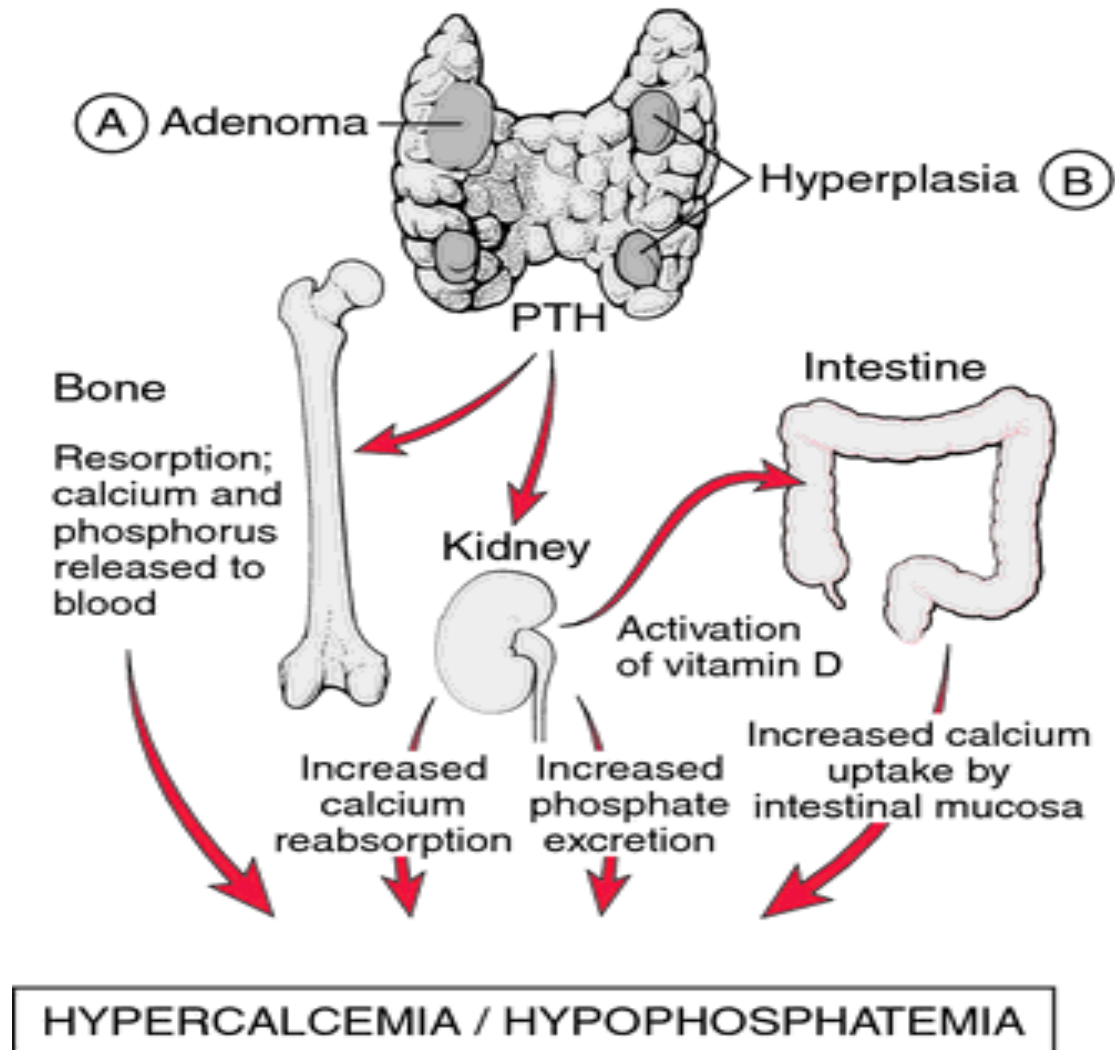
# Förekomst av några endokrina sjukdomar

Diabetes mellitus	5 %
Tyreotoxikos	Cirka 40/100000/år
Hypotyreos	Kvinnor 1,9 % Män <1 %
Subklinisk hypotyreos	Kvinnor 7,5 % Män 2,8 %
	Kvinnor >75 år 17 %
Primär hyperparatyreoidism (pHPT)	1-2 %
Primär binjurebarksinsufficiens	8/miljon/år
Hypofystumörer	>15-20/miljon/år
Akromegali	3/miljon/år
Prolaktinom	?

# Kalcium och PTH



# HPT - Effekter



# Hyperkalcemi - Högt PTH

Hos patient utan känd malignitet eller av annat skäl svårt sjuk, dominerar **primär hyperparatyreoidism (pHPT)** som orsak till hyperkalcemi. Diagnostiseras ofta hos postmenopausala kvinnor. PTH och kalcium inom övre delen av referensområdet eller högre indikerar pHPT

**Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi (FHH)** – familjär form med låg kalciumutsöndring i urinen och bristande inhibering av PTH-sekretionen trots hyperkalcemi

**Litiumbehandling**

**Njursvikt**

# Hyperkalcemi - Lågt PTH

- **Malignitet** - vid malignitet förekommer hyperkalcemi men maligniteten är oftast känd innan hyperkalcemin upptäcks. Kan dock förekomma utan kända skelettmetastaser. Exempel på tumörer som ofta ger hyperkalcemi är bröstcancer, myelom, skivepitelcancer
- **Sarkoidos och andra granulomatösa sjukdomar** – beror på bildning av aktivt D-vitamin i granulomen
- **Mjölkalkalisyndrom** (massivt intag av kalcium och absorberbart alkali – antacida typ Rennie)
- **Immobilisering**
- **D-vitaminintoxikation**
- **Läkemedel** såsom tiazider ger sällan hyperkalcemi utan andra predisponerande faktorer men kan demaskera en pHPT
- **Tyreotoxikos** – ofta måttlig kalciumstegring



# Orsaker till hyperkalcemi

- Primär hyperparatyreoidism
- Malignitetsorsakad hyperkalcemi
  - Lytiska metastaser
  - PTHrP-produktion
  - Ektopisk aktiv D-vitaminproduktion
- Granulomatösa sjukdomar (sarkoidos mfl)
- Mjölkkalkalisyndrom
- Läkemedel (Tiazider, Litium, D-vitamin)
- Immobilisering
- Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi (FHH)

# Symtom på hyperkalcemi

- Ofta asymtomatiska eller diffusa
- Njursten
- Psykiska symtom
- Skelettsjukdom
- Förvirring (demens)
- Anorexi, illamående, kräkningar
- Dehydrering
- Muskelsvaghet

# Vid hyperkalcemi pga pHPT ser man även

- Osteoporos
- Hypertoni
- Ökad risk för hjärt-kärlsjukdom
  
- Ofta är patienter med hyperkalcemi asymtomatiska under lång tid, särskilt vid måttlig hyperkalcemi. Symtomatologin är ofta ospecifik och är ej direkt korrelerad till P-kalciumnivån.

# pHPT - skelettpåverkan

- (Osteitis fibrosa)
- Ökad risk för osteoporos.
- Baserat på stora kohortstudier förefaller frakturprevalensen minska efter operation av pHPT jämfört med innan operation men risken var fortfarande förhöjd. Detta gäller i första hand perifera frakturer. Data är osäkra avseende kotfrakturer.

# **pHPT och hypertoni**

Genomsnittligt högre blodtryck

Tveksam effekt av kirurgi

# HPT och mortalitet

172 persons with mild to moderate hypercalcaemia were followed up for 14 years. Life-table analyses showed that, among persons aged 70 years or less at the time of detection of the hypercalcaemia, survival was lower in the hypercalcaemic group than in a normocalcaemic age and sex matched control group. No such difference was found among older persons. The lower survival was related to degree of hypercalcaemia, and this held true when systolic and diastolic blood pressure, serum glucose, serum uric acid, and serum cholesterol were taken into account in a multivariate analysis. The lower survival seemed to be due mainly to deaths from diseases of the circulatory organs. No person with normal renal function at the beginning of the study period had a more than marginally raised serum creatinine at follow-up.

Palmér M, Adami HO, Bergström R, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet*. 1987 Jan 10;1(8524):59-62.

# Anamnes och status

- **Anamnes**
- Symtom på hyperkalcemi
- Läkemedel
- Symtom talande för annan orsak än pHPT såsom malignitet och sarkoidos
- Hereditet
- **Status**
- Tecken till malignitet
- Psykiskt status – tecken till depression

# Lab och andra undersökningar

- Ca, Alb, (alternativt kalciumjon) provtas 2-3 gånger
- SR, Hb, Fosfat, Krea, ALP, ALAT, PTH, TSH, fritt T4, 25-OH-D-vitamin och U-Ca i dygnsmängd urin.  
Albuminkorrigerat calcium:  $S\text{-Calcium} = (42 - S\text{-Albumin}) \times 0,02 + S\text{-Calcium}$ .
- Eventuell bentäthetsmätning (DXA) vid pHPT.  
Osteoporos stärker operationsindikationen
- Vid kvarstående oklar diagnos utvidgad utredning.



# Totalkalций eller fritt kalcium?

- Knappt hälften av kalcium i plasma finns i den biologiskt aktiva fria formen. Huvuddelen av övrigt kalcium är bundet till albumin. Det totala kalciumvärdet (Ca) ska därför relateras till albuminnivån. Om albuminnivån är låg kommer fritt S-Ca annars att underskattas vid mätning av totalt P-kalcium. Lämpligt är därför att samtidigt mäta totalkalций och albumin, alternativt mäta kalciumjon (fritt Ca).
- Albuminkorrigerat kalcium beräknas olika beroende på laboratorium:
- Unilabs: S-kalcium (korr) = P-kalcium + (42 - P-albumin) x 0,02.
- Karolinska Universitetssjukhuset: P-kalcium (korr) = P-kalcium + 0,01 x (39 - P-albumin).
- Aleris Medilab: S-kalcium (korr) = S-kalcium + 0,011 x (41,3 - S-albumin).

Totalkalций eller fritt kalcium. Vad är bäst?

**Vad är bäst?**

**?**

# Fortsatt utredning

- Ultraljud
- Scintigrafi

# Recommended thresholds for consideration of parathyroidectomy in management of asymptomatic PHPT

<u>Parameter</u>	<u>Threshold for recommending surgery</u>
Serum adjusted calcium range	0.25 mmol/L > upper limit of reference range
Bone mineral density femoral neck or distal 1/3 radius	T score < -2.5 at lumbar spine, total hip,
Vertebral morphometry	Presence of vertebral fracture detected by X-ray, CT, MRI or VFA
Creatinine clearance	eGFR <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
24-hour urine calcium excretion	>10 mmol/day by 24 hour urine analysis and increased stone risk by biochemical stone risk analysis
Renal imaging	Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis on X-ray, USS or CT
Age	<50 years

# Operationsindikation vid pHPT

- Högre serumkalcium eller tydliga symtom krävs för att motivera operation hos åldrade patienter eller patienter med annan svår sjukdom innebärande ökad risk vid kirurgi
- Hyperkalcemisk kris utgör en absolut operationsindikation. Vid övriga indikationer är det en avvägningsfråga där patientens egna preferenser förstås måste väga tungt. Någon alternativ behandling till operation föreligger dock inte utom i undantagsfall då behandling med cinacalcet kan övervägas (specialistbedömning)
- Om operation inte är aktuell kan behandling med bisfosfonater eller denosumab övervägas för skelettskydd
- Hos yngre patienter (<50 år) bör operation övervägas hos alla patienter med misstänkt pHPT på grund av risk för framtida morbiditet inklusive trolig ökad kardiovaskulär sjukdomsrisk

# HPT - operera eller inte operera – det är frågan

För operation	Mot operation
Symtom på hyperkalcemi	Tidigare halsexloration
Grav hyperkalcemi (>2,75)	Asymtomatisk (?)
Låg ålder	Hög ålder
Låg operationsrisk	Lindrig hyperkalcemi
Osteoporos	Hög operationsrisk
Risk för kardiovaskulär sjukdom	
Njurfunktionsnedsättning	
Malignitetsrisk	
Patientönskan	Patientönskan

# Farmakologisk behandling av pHPT

- Antiresorptiv behandling (bisfosfonat, denosumab)
- Cinacalcet (Mimpara)???

# Uppföljning icke opererad pHPT

## Parameter

P-kalcium

(Skelett

Ryggröntgen

P-kreatinin och eGFR

Misstänkt njursten

## Frekvens

Årligen

DXA varje till vartannat år?????)

Vid klinisk misstanke på kotfraktur

Årligen

Vid klinisk misstanke



# Paratyreoideacancer

- <1 % av patienter med pHPT. Ökar?
- Inga specifika tumörmarkörer
- <50 % 5-årsöverlevnad
- Kirurgi enda botemedlet
- Misstänk hos patienter med palpabel tumör, p-kalcium >3,5 mmol/L och kraftigt förhöjda PTH-nivåer, njur- eller skelettpåverkan eller stämbandspares
- Ingen specifik radiologisk bild

# Paratyreoideacancer

- Radikal kirurgi
- Natriumkloridlösning
- Loopdiuretika
- Kalcimimetika
- Bisfosfonater eller denosumab

# Remiss till endokrinkirurg - innehåll

- Anamnes och status. Aktuella symtom. Tidigare sjukdomar .
- Utredningsresultat inklusive svar på blodprover inklusive S-Ca, S-alb (alt s-kalciumjon), PTH, SR, S-P, S-ALP, TSH och fritt T4
- Eventuell DXA-mätning
- Samtliga mediciner inkl D-vitaminpreparat
- Familjär förekomst av hyperkalcemi

Klara fall behöver ej bedömas av endokrinolog!

# Akut remiss till sjukhus

- Svår hyperkalcemi ( $>3,4$  mmol/L). Remittera även vid lägre nivåer om patienten samtidigt är dehydrerad eller förvirrad
- Hyperkalcemi och samtidig nytillkommen kreatininstegring
- Misstanke om D-vitamin-intoxikation
- Maligna sjukdomar med hyperkalcemi

Tack