



## Hypoparathyroidism after surgery on thyroid cancer: is there a delayed chance for recovery after a prolonged period of substitutive therapy?

Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>1</sup>, Ewa Paliczka<sup>1</sup>, Agnieszka Czarniecka<sup>2</sup>, Michał Jarzab<sup>3</sup>,  
Daria Handkiewicz<sup>1</sup>, Kornelia Hasse-Lazar<sup>1</sup>, Aleksandra Kukulska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology,

<sup>2</sup>Department of Oncologic Surgery,

<sup>3</sup>Department of Tumor Biology,

Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice Branch

### Abstract

**Introduction:** Transient and persistent hypoparathyroidism (HPT) belong to the well known complications of total thyroidectomy performed because of thyroid carcinoma. The true frequency of persistent hypoparathyroidism is often higher than estimated in the reports published by the specialized centers with low rate of complications.

**The aim of the study:** Investigation whether the repeated check-up, performed over 2 years post thyroidectomy, reveals some cases of recovery in patients diagnosed with persistent HPT post thyroid cancer surgery.

**Material and methods:** In total, 115 patients were included into the study, all of them treated with vitamin D derivatives and calcium supplementation. In 17 of them a diagnosis of transient hypoparathyroidism was made on the basis of evaluation performed 6 months after surgery, the remaining 98 were diagnosed with persistent HPT.

Parathyroid (PTH) function was reevaluated after withdrawal of active vitamin D derivatives for 10 days and of calcium carbonate for two days during the hospital stay in patients admitted for radioiodine scan, thus after thyroxine withdrawal. The control group consisted of 123 DTC (differentiated thyroid carcinoma) patients without parathyroid dysfunction.

On the basis of intact PTH serum level and calcium and phosphorus estimations HPT was unequivocally confirmed in 49 patients (50%). The remaining 49 patients exhibited normal PTH level and in 43 (86%) of them Ca<sup>2+</sup> level was also within normal range, thus delayed, recovery from HPT was stated.

**Results:** Our results indicate that reevaluation of hypoparathyroidism post total thyroidectomy is necessary, as delayed recover of parathyroid dysfunction is a frequent phenomenon. We also propose criteria of reevaluation of HPT in patients on chronic substitutive therapy.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 5 (57): 501–508)

**Key words:** thyroid surgery, complications, hypocalcemia, hypoparathyroidism



Beata Jurecka-Lubieniecka, M.D., Ph.D.  
Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology,  
Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center  
and Institute of Oncology, Gliwice Branch  
Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice  
phone: 032 33 10 380  
e-mail: drlub@mp.pl



## Niedoczynność przytarczyc po operacji raka tarczycy: czy istnieje szansa na opóźnione samoistne wyrównanie funkcji gruczołów?

Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>1</sup>, Ewa Paliczka<sup>1</sup>, Agnieszka Czarniecka<sup>2</sup>, Michał Jarząb<sup>3</sup>, Daria Handkiewicz<sup>1</sup>, Kornelia Hasse-Lazar<sup>1</sup>, Aleksandra Kukulska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,

<sup>2</sup>Oddział Chirurgii Onkologicznej,

<sup>3</sup>Zakład Biologii Nowotworów,

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

### Streszczenie

**Wstęp:** Celem pracy była ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, którą rozpoznano po całkowitej tyreoidektomii wykonanej 2–5 lat wcześniej z powodu zróżnicowanego raka tarczycy.

**Materiał i metody:** Badaną grupę stanowiło 115 pacjentów, u których pooperacyjnie rozpoznano hipokalcemię i włączono suplementację wapniem oraz pochodnymi witaminy D<sub>3</sub>. U 17 z nich w ciągu pierwszego roku po operacji stwierdzono wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej i odstąpiono od dalszej farmakoterapii. Grupa kontrolna obejmowała 123 osoby operowane również z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, u których pooperacyjnie nie obserwowano hipokalcemii. Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej funkcję przytarczyc oceniano na podstawie stężenia parathormonu (PTH, parathyroid), stężenia wapnia zjonizowanego i fosforanów w surowicy oraz dobowego wydalania wapnia z moczem. Badania przeprowadzono po 10 dniach od odstawienia pochodnej witaminy D<sub>3</sub> i po 2 dniach przerwy w pobieraniu wapnia w trakcie 4-tygodniowej przerwy w stosowaniu tyroksyny.

**Wyniki:** U 49 chorych z grupy badanej (50%) stwierdzono prawidłowe stężenie PTH, a 43 z nich miało również prawidłowe stężenie wapnia zjonizowanego. Wcześniej rozpoznaną niedoczynność przytarczyc oceniono u nich jako przejściową. U pozostałych 49 badanych (50%) na podstawie oceny parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej potwierdzono trwałą niedoczynność przytarczyc, przy

czym obserwowano znamienne statystycznie różnice w zakresie stężenia PTH, wapnia i fosforanów między grupą kontrolną a pacjentami z trwałą niedoczynnością przytarczyc.

**Wnioski:** W przeprowadzonych badaniach wykazano, że około połowa pacjentów poddanych całkowitej tyreoidektomii z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, u których włączono przewlekłą suplementację preparatami wapnia i witaminy D<sub>3</sub> z powodu hipokalcemii, nie wymaga takiego leczenia po upływie 2–5 lat po operacji. Świadczy to o konieczności oznaczania nie tylko stężenia wapnia, ale i PTH po operacji, jak również okresowej kontroli parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w pierwszych latach po tyreoidektomii w celu uniknięcia niepotrzebnego stosowania wapnia i pochodnych witaminy D<sub>3</sub> oraz związanych z tym powikłań. W związku z tym proponuje się kryteria kontroli chorych także pod tym kątem.

(*Endokrynol Pol* 2006; 5 (57): 501–508)

**Słowa kluczowe:** operacja tarczycy, powikłania, hipokalcemia, niedoczynność przytarczyc



Dr med. Beata Jurecka-Lubieniecka  
Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Gliwicach  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice  
tel.: 032 33 10 380  
e-mail: drlub@mp.pl

### Wstęp

Niedoczynność przytarczyc, która pojawia się po operacji tarczycy, może mieć charakter trwały [1] lub przejściowy [2, 3] i jest spowodowana wycięciem lub uszkodzeniem mechanicznym tych bardzo wrażliwych na manipulację gruczołów [4, 5], bądź też ich niedokrwieniem wynikającym z uszkodzenia naczyń tętniczych zaopatrujących je w krew [6].

O wystąpieniu tego powikłania decyduje zakres operacji [7, 8] oraz technika operacyjna i doświadczenie

chirurgów [1, 9]. Według informacji podawanych przez wyspecjalizowane ośrodki chirurgiczne w Europie, częstość występowania trwałej niedoczynności przytarczyc po całkowitym usunięciu tarczycy wynosi od 0,9% [8] do 15,9% [9]. W Polsce u chorych leczonych operacyjnie z powodu raka tarczycy w różnych oddziałach chirurgii na terenie kraju częstość ta wynosi 15% [10].

Leczenie substytucyjne pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc polega na podawaniu aktywnych pochodnych witaminy D<sub>3</sub>, najczęściej 1 $\alpha$ -cholekalcyferolu, oraz węglanu wapnia [11, 12].

W czasie przeprowadzanych przez autorów niniejszej pracy kontroli chorych po operacji raka tarczycy spotkano się z problemem zarówno niewystarczającego, jak i niepotrzebnego stosowania tego leczenia. Skłoniło to do przeprowadzenia oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc rozpoznaną po operacji raka tarczycy.

## Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 115 osób, które 2–5 lat wcześniej przeżyły operację całkowitego wycięcia tarczycy z powodu zróżnicowanego raka, a w okresie pooperacyjnym stwierdzono u nich hipokalcemię i włączono substytucję węglanem wapnia lub innymi związkami wapnia i preparatami witaminy D<sub>3</sub>. Z badania wyłączono chorych z przerzutami odległymi raka.

U 17 pacjentów z tej grupy w ciągu pierwszego roku po operacji stwierdzono wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej i zrezygnowano z dalszej terapii. Wśród pozostałych 98 badanych były 94 kobiety i 4 mężczyźni w wieku 12–72 lat — średnio 50,0 ± 14,4 roku.

Pacjentów operowano w różnych ośrodkach krajowych, zarówno w oddziałach klinicznych, jak i rejonowych. Chorzy przeszli 1–3 zabiegi operacyjne, w tym: jedną operację — 33 chorych, dwie operacje — 55 chorych oraz trzy operacje — 10 chorych. Pooperacyjna jodochwytność nad szyją w grupie badanej wynosiła 0–22%, przy czym u 48 chorych (49%) nie przekroczyła 2%.

W badaniu histopatologicznym u 81 pacjentów (82%) rozpoznano raka brodawkowego, a u 17 (18%) — raka pęcherzykowego. Zaawansowanie choroby pT1 stwierdzono u 17 chorych (18%), natomiast pT4 — u 18 (19%), u pozostałych chorych guz odpowiadał stadium pT2–pT3 lub brak było danych pozwalających na dokładne stopniowanie cechy T. Zajęcie węzłów chłonnych bocznych szyi (N1) rozpoznano u 17 (18%) chorych, w związku z czym wykonano u nich zmodyfikowaną limfadenektomię jednostronną. W materiale histopatologicznym pobranym od 12 pacjentów stwierdzono obecność jednej lub dwóch przytarczyc, jednak pozostałe opisy nie zawierają informacji na temat obecności przytarczyc. Analiza preparatów histopatologicznych nie była bowiem ukierunkowana na ich poszukiwanie.

Chorzy otrzymywali przewlekle węglan wapnia w dawkach 1–3 g dziennie oraz pochodną witaminy D<sub>3</sub>, najczęściej 1 $\alpha$ -cholekalcyferol w dawce 1–2  $\mu$ g dziennie, tylko nieliczni otrzymywali witaminę D<sub>3</sub>, do 1000 jednostek dziennie, lub tylko węglan wapnia.

Grupę kontrolną stanowiły 123 osoby — 102 kobiety i 21 mężczyźni, u których w okresie pooperacyjnym nie wystąpiły zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Grupa ta była losowo wybrana spośród całej

populacji chorych leczonych przez autorów tej pracy. Wiek chorych w grupie kontrolnej wahał się od 18 do 80 lat, średnio 51,4 ± 12,7 roku a zaawansowanie choroby i zastosowane leczenie nie różniło się znamienne od grupy badanej. Wśród chorych z grupy kontrolnej 3 operacje wykonano u 10 pacjentów, dwie operacje u 66 chorych, a jedną u 55 chorych. Zaawansowanie choroby pT1 stwierdzono u 23 (18,7%), pT4 — u 11 chorych (8,9%), u pozostałych pacjentów, podobnie jak w grupie badanej, guz odpowiadał stadium pT2–pT3 lub brakowało danych.

Wszyscy badani po operacji w sposób ciągły otrzymywali supresyjne dawki L-tyroksyny. Czynność przytarczyc oceniano w trakcie hospitalizacji, którą rozpoczynano po 10-dniowej przerwie w stosowaniu preparatów witaminy D<sub>3</sub> i 2-dniowym odstawieniu preparatów wapnia. Ponieważ jednak w czasie tej samej hospitalizacji wykonywano u nich scyntyografię <sup>131</sup>I całego ciała, do której potrzebna jest miesięczna przerwa w stosowaniu tyroksyny, chorzy znajdowali się w czasie oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej w hipotyreozie.

Z każdym chorym przeprowadzono szczegółowy wywiad w celu stwierdzenia występowania nadpobudliwości nerwowo-mięśniowej charakterystycznej dla hipokalcemii lub objawów hiperkalcemii, jak kamica moczowa lub poliuria z polidypsją. W badaniu przedmiotowym sprawdzano objaw Trousseau. Ponadto w badaniu laryngologicznym oceniano powikłania wynikające z operacyjnego uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego.

W surowicy oznaczano stężenie parathormonu, wapnia zjonizowanego i fosforanów, natomiast w moczu — dobowe wydalanie wapnia.

Stężenie całej cząsteczki parathormonu (PTH-intact) w surowicy oznaczano metodą chemiluminescencji zestawami firmy DPC. Zakres referencyjny dla stężenia PTH wynosił 16–65 pg/ml. Stężenie fosforanów w surowicy oraz wapnia w moczu oceniano metodą kolorymetryczną odczynnikami firmy *Beckman Coulter* (zakresy referencyjne: dla fosforanów — 0,74–1,52 mmol/l dla wapnia — 2,7–7,5 mmol/24 h), natomiast stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy — wykorzystując metodę jonoselektywną — odczynnikami firmy *Bay-er* (zakres referencyjny 1,05–1,35 mmol/l).

W statystycznym opracowaniu wyników używano analizy wariancji lub testu *t*, jeśli dana cecha miała rozkład normalny, w pozostałych przypadkach wykorzystywano test Kruskala-Wallisa.

## Wyniki

Stężenie PTH w całej grupie badanej wyniosło 21,23 ± 19 pg/ml i różniło się znamienne od stężenia w grupie kontrolnej (tab. I). Duże różnice w stężeniach PTH

Tabela I

Wyniki badań gospodarki wapniowo-fosforanowej i stężenia PTH w grupie badanej i kontrolnej

Table I

Results of calcium-phosphate balance and serum PTH concentration on the study and control groups

	Grupa badana	Grupa kontrolna	Porównanie statystyczne (test t)
PTH [pg/ml]	21,23 ± 19	58,92 ± 26,2	p = 0,000
Ca <sup>2+</sup> [mmol/l]	1,07 ± 0,14	1,20 ± 0,07	p = 0,007
P [mmol/l]	1,26 ± 0,25	1,07 ± 0,16	p = 0,07
Ca w DZM [mmol/l]	3,6 ± 2,1	3,59 ± 2,8	p = 0,81

PTH (*parathyroid*) — parathormon

w grupie badanej wynikają z faktu, iż obejmowała ona zarówno chorych z wyrównaną gospodarką wapniowo-fosforanową, jak i z trwałą niedoczynnością przytarczyc. Istotne różnice między grupą kontrolną i badaną dotyczyły też stężenia wapnia i fosforanów, natomiast wydalanie wapnia w dobowej zbiorce moczu było zbliżone w obu grupach.

Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej w grupie badanej pozwoliła na wyodrębnienie 49 chorych (tab. II), u których po odstawieniu leczenia substytucyjnego stwierdzono prawidłowe stężenie parathormonu. Wśród nich 43 miało również prawidłowe stężenie wapnia zjonizowanego. Ponieważ 6 pacjentów miało prawidłowe stężenie PTH przy nieco obniżonej kalcemii, trzeba było wybrać, jakie kryteria będą najlepiej charakteryzowały czynność przytarczyc. Za kryterium decydujące uznano stężenie PTH i w ten sposób u 49 chorych zdecydowano, że należy wycofać się z rozpoznania trwałej niedoczynności przytarczyc. Podgrupę tę wyodrębniono jako podgrupę z przejściową niedoczynnością przytarczyc. U pozostałych 49 chorych z grupy badanej stwierdzono utrzymujące się obniżone stężenie parathormonu, co pozwoliło na potwierdzenie u nich trwałej niedoczynności przytarczyc.

W podgrupie chorych z trwałą niedoczynnością przytarczyc obserwowano znamienne różnice w stężeniu PTH, Ca<sup>2+</sup> i PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> w stosunku do grupy kontrolnej (ryc. 1A–C), podczas gdy podgrupa chorych z przejściową niedoczynnością przytarczyc wykazywała wartości zbliżone do grupy kontrolnej w zakresie stężenia Ca<sup>2+</sup> i PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>. Nie obserwowano znamienych różnic w dobowym wydalaniu wapnia (ryc. 1D). Niemniej, stężenie PTH w grupie osób, u których wycofano się z rozpoznania trwałej niedoczynności przytarczyc, było znamienne niższe niż w grupie kontrolnej (ryc. 1A, p < 0,001).

Chorzy z trwałą niedoczynnością przytarczyc nie stanowili grupy jednorodnej biochemicznie, to znaczy

Tabela II

Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy w zależności od aktualnego stężenia PTH

Table II

Subdivision of the study group according to the current PTH serum level

	Liczba chorych	Ca <sup>2+</sup> < 1,05 mmol/l	Ca <sup>2+</sup> ≥ 1,05 mmol/l
Przejściowa niedoczynność przytarczyc (PTH ≥ 16 pg/ml)	49	6 (12%)	43 (88%)
Trwała niedoczynność przytarczyc (PTH ≤ 16 pg/ml)	49	31 (63%)	18 (37%)
Razem	98	37 (38%)	61 (62%)

PTH (*parathyroid*) — parathormon

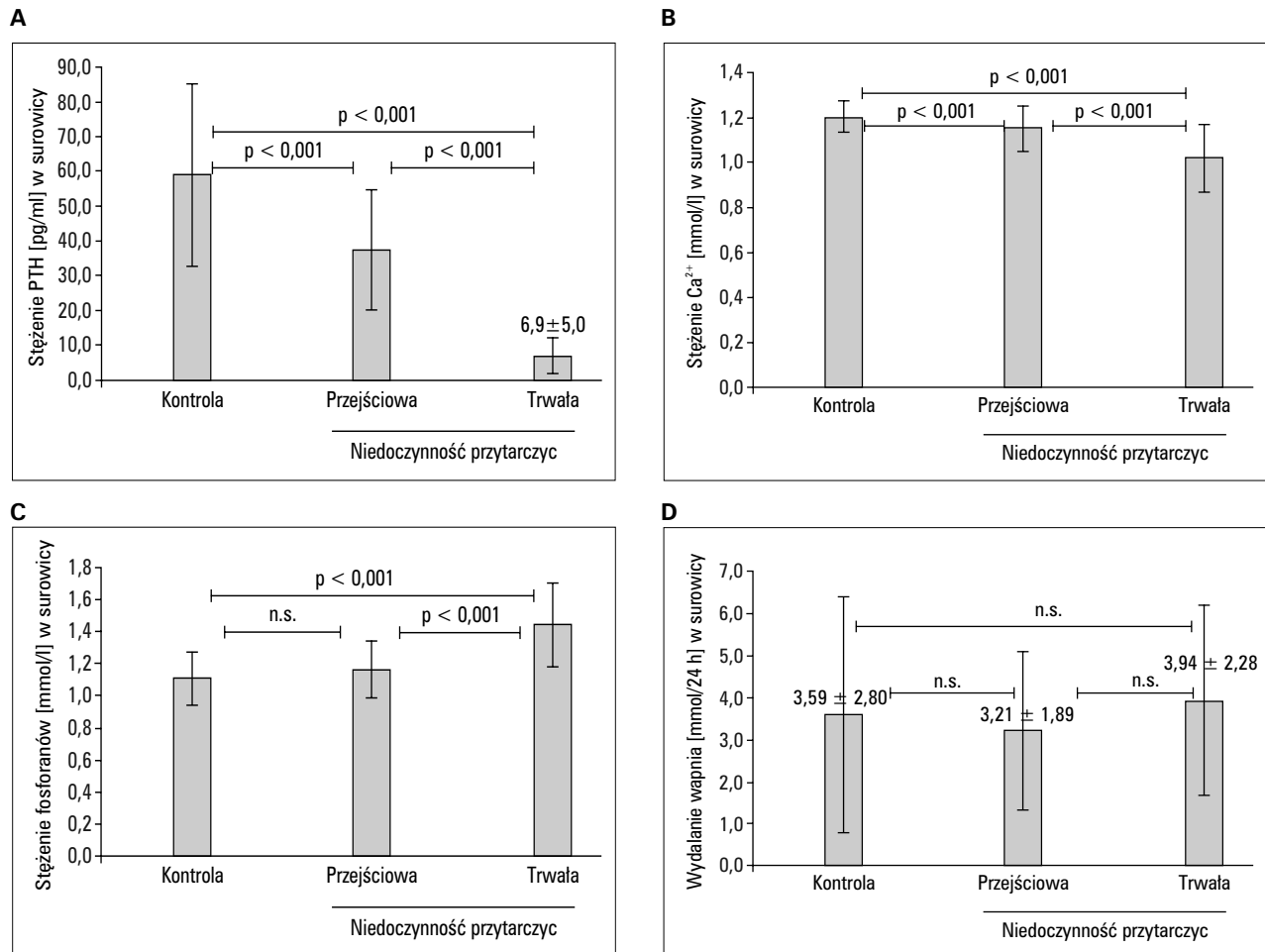
nie u wszystkich z nich stężenie wapnia było obniżone (tab. II). Stężenie wapnia zjonizowanego poniżej 1,05 mmol/l obserwowano u 63% tej podgrupy, u pozostałych stwierdzono prawidłowe stężenie wapnia przy niskim stężeniu PTH.

Wśród chorych z trwałą niedoczynnością przytarczyc 6 (12%) było operowanych 3-krotnie, 31 (64%) 2-krotnie i 12 (24%) jednokrotnie (tab. III), natomiast limfadenektomię boczną wykonano u 9 chorych.

Jako uzupełnienie wykonanych badań oceniono możliwy wpływ różnych czynników na wystąpienie przejściowej lub trwałej niedoczynności przytarczyc u pacjentów badanych przez autorów niniejszej pracy. Zastosowano jednoczynnikową analizę regresji logistycznej, uwzględniając wiek pacjenta w czasie operacji, stopień zaawansowania guza wg TNM oraz liczbę przeprowadzonych operacji i ich zakres (limfadenektomia) (tab. IV). Wykazano znamienny związek trwałej niedoczynności przytarczyc z liczbą operacji tarczycy, do powikłania tego predysponował również młodszy wiek chorego.

## Dyskusja

W pracy wykazano, że znaczna część chorych na raka tarczycy, u których ze względu na pooperacyjne obniżenie stężenia wapnia w surowicy i/lub objawy tężyczki wdrożono leczenie aktywnymi metabolitami witaminy D<sub>3</sub> i węglanem wapnia, nie wymaga takiego leczenia po upływie 2–5 lat. W grupie badanej prawidłowe stężenie PTH, pozwalające na wykluczenie trwałej niedoczynności przytarczyc, stwierdzono u połowy chorych. Tak wysoki odsetek wynika z kilku przyczyn — po pierwsze nie każda pooperacyjna hipokalcemia wynikała z niedoczynności przytarczyc [2, 5, 13], należałoby ją oprzeć o oznaczenie stężenia PTH, co nie było u tych



**Rycina 1A.** Stężenie parathormonu (PTH, parathyroid) [pg/ml] w surowicy; **B.** Stężenie wapnia zjonizowanego Ca<sup>2+</sup> [mmol/l] w surowicy; **C.** Stężenie fosforanów [mmol/l] w surowicy; **D.** Stężenie wapnia [mmol/24 h] w dobowej zbiorce moczu

**Figure 1A.** PTH serum concentration [pg/ml]; **B.** Ca<sup>2+</sup> serum concentration [mmol/l]; **C.** Phosphate serum concentration [mmol/l]; **D.** Twenty-four hours calciuria [mmol/24 h]

**Tabela III**

*Liczba operacji tarczycy w grupie badanej i jej związek z pooperacyjnym stężeniem PTH*

**Table III**

*The number of thyroid operations in the study group in relation to the serum PTH level*

		Liczba operacji		
		1	2	3
Przejściowa niedoczynność przytarczyc (PTH ≥ 16 pg/ml)	Liczba chorych (%)	21 (43%)	24 (49%)	4 (8%)
Trwała niedoczynność przytarczyc (PTH < 16 pg/ml)	Liczba chorych (%)	12 (24%)	31 (64%)	6 (12%)

PTH (parathyroid) — parathormon

chorych regułą. Po drugie, u znaczącej części chorych nie przeprowadzono badań po upływie pierwszych 6 miesięcy po operacji, które już wtedy pozwoliłyby zapewne wykluczyć trwałą niedoczynność przytarczyc u niektórych z nich — tylko u 17 chorych (14,8%) rozpoznano przejściową niedoczynność przytarczyc. Po trzecie, u części chorych powrót prawidłowej czynności przytarczyc bywa opóźniony [14]. Na ten aspekt autorzy chcieliby zwrócić szczególną uwagę w niniejszej pracy.

Częstość uszkodzenia przytarczyc w czasie całkowitego wycięcia tarczycy z powodu raka uległa istotnemu zmniejszeniu na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat. O ile w latach 80. przejściową hipokalcemię pooperacyjną obserwowano nawet w 83% [15], a trwała niedoczynność dochodziła do 51% operowanych chorych [16], to w ostatnich latach, według danych publikowanych przez wiodące ośrodki europejskie, ryzyko to zmniejszyło się odpowiednio do 10% i 0,5% [6, 9], czyli tylko u co dwusetnego

Tabela IV

Ocena czynników ryzyka wystąpienia HPT w jednoczynnikowej regresji logistycznej

Table IV

Evaluation of risk factors for HPT induction by one-way logistic regression

Czynnik	Jednoczynnikowa regresja logistyczna
Wiek	p < 0,05
Liczba operacji	p < 0,05
Limfadenektomia	n.s.
T	n.s.
N	n.s.
M	n.s.

n.s. — brak istotności statystycznej

chorego z przejściową pooperacyjną hipokalcemią wykazano trwale uszkodzenie przytarczyc.

Zmniejszenie częstości powikłań jest wynikiem postępu w technice operacyjnej. Ochrona przytarczyc polega na ich śródoperacyjnej identyfikacji i podwiązaniu tętnic tarczowych dolnych w sposób umożliwiający zaopatrzenie w krew przytarczyc górnych i dolnych [6]. Dopiero zniszczenie trzech lub więcej przytarczyc prowadzi do trwałej hipokalcemii [8], przy czym obniżenie stężenia wapnia koreluje z masą pozostawionej tkanki gruczołowej [1]. W niektórych ośrodkach stosowana jest też technika autotransplantacji przytarczyc usuniętych w trakcie operacji do mięśnia mostkowo-sutkowo-obończykowego [5, 13].

W opisanym materiale zaobserwowano zależność częstości trwałej niedoczynności przytarczyc od liczby operacji. W grupie pacjentów z trwałą niedoczynnością przytarczyc 3/4 chorych przeszło wcześniej 2 lub 3 operacje. Należy tu jednak przypomnieć, że dane te dotyczą pacjentów z niedoczynnością przytarczyc po operacji całkowitego wycięcia tarczycy z powodu zróżnicowanego raka. Przeciwstawiono im losowo dobraną grupę chorych bez tego powikłania. Nie można więc na podstawie przedstawionych badań oceniać częstości tego powikłania w populacji polskiej.

Szerszego omówienia wymagają chorzy, u których w czasie badania nie potwierdzono niedoczynności przytarczyc, gdyż stężenie PTH mieściło się w zakresie referencyjnym. Wcześniejsza decyzja o włączeniu substytucji była na ogół podejmowana na podstawie obniżonego stężenia wapnia całkowitego w drugiej dobie po operacji. Parametr ten nie odzwierciedla jednak zmian w stężeniu czynnego fizjologicznie wapnia zjonizowanego, ponieważ pooperacyjnie ulega obniżeniu w mechanizmie hemodilucji [1] — na skutek wzrostu wydzielania ADH, jak również wskutek obniżenia stężenia albumin [17]. Korzystniej jest więc oceniać stężenie wapnia zjonizowanego, trzeba jednak pamiętać, że

na jego obniżenie wpływa zmiana pH krwi. We wczesnym okresie pooperacyjnym mniejsze znaczenie może mieć wzrost stężenia kalcytoniny pochodzącej z usuwanej tarczycy [6, 18, 19]. W tych dwóch ostatnich sytuacjach stężenie wapnia samoistnie powraca do normy.

Wśród 49 chorych, u których stężenie PTH okazało się prawidłowe w odległej kontroli, u 43 obserwowano również prawidłowe stężenie wapnia zjonizowanego. U 6 badanych stwierdzono obniżone stężenie wapnia zjonizowanego przy prawidłowym stężeniu PTH, co mogło być spowodowane niedoczynnością tarczycy bądź też niedoborem witaminy D<sub>3</sub> [5] i/lub magnezu [20].

Biorąc pod uwagę, że wszyscy chorzy wykazywali w czasie badań niedoczynność tarczycy spowodowaną odstawieniem tyroksyny na miesiąc przed diagnostyką izotopową, a tylko u 6 wystąpiły takie zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, można wnioskować, że przy krótkotrwałej niedoczynności tarczycy niedobór tyroksyny nie wpływa w decydujący sposób na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Niedobór aktywnych metabolitów witaminy D<sub>3</sub> prowadzi do hipokalcemii, która wywołuje wzrost stężenia PTH. Trudno ocenić, jak często taki mechanizm zachodził u opisanych chorych, gdyż stężenie 25-OH D<sub>3</sub> nie było oceniane. Można jedynie przypuszczać, iż dawki substytucyjne witaminy D<sub>3</sub> nie były u części pacjentów odpowiednio wysokie. Hipokalcemię może również powodować niedobór magnezu [20], jednak parametr ten także nie był oceniany u badanych pacjentów.

Analiza dokonana przez autorów wymagała wyboru między dwoma kryteriami rozpoznania niedoczynności przytarczyc: na podstawie stężenia PTH lub na podstawie oceny stężeń wapnia i fosforu w surowicy. W badaniach Warrena [22] stwierdzono, że wszyscy pacjenci, którzy mieli obniżone śródoperacyjne stężenie PTH, wymagali pooperacyjnej suplementacji wapnia i witaminy D<sub>3</sub>, podczas gdy tylko część pacjentów z obniżonym pooperacyjnym stężeniem wapnia wymagała suplementacji. Lam [4] wykazał 100-procentową swoistość i czułość oznaczania stężeń PTH-intact jako wskaźnika pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. W badaniach Lindbloma [23] czułość tej metody wynosiła 71%, a specyficzność 81%, przewyższając jednak wyniki uzyskane na podstawie pomiarów stężeń wapnia. Jakkolwiek badania te odnosiły się do wczesnego okresu pooperacyjnego, także autorzy niniejszej pracy w swojej ocenie postanowili kierować się przede wszystkim stężeniem PTH. Wynikało to również z faktu stosunkowo krótkiego odstawienia leczenia pochodnymi witaminy D<sub>3</sub> i węglanem wapnia (konieczny był kompromis w celu ochrony chorych przed jawną hipokalcemią, której ryzyko u chorych z utrwaloną niedoczynnością przytarczyc było znaczące). Dlatego u części z nich zaobserwowano jeszcze prawidłowe

stężenie wapnia, gdyż okres przerwy w leczeniu substytucyjnym był stosunkowo krótki.

W niniejszej pracy zastosowano ocenę wapnia zjonizowanego, chociaż zdawano sobie sprawę, że ze względów praktycznych często stosuje się oznaczanie wapnia całkowitego.

Leczenie pochodnymi witaminy D<sub>3</sub> i węglanem wapnia nie ma natomiast wpływu na podwyższone stężenie fosforanów, które jest skutkiem ich zmniejszonego wydalania przez nerki przy niedoborze PTH. Właściwym postępowaniem w takich wypadkach jest ograniczenie dowozu fosforanów poprzez zastosowanie diety ubogofosforanowej. Stąd też, w grupie pacjentów z trwałą niedoczynnością przytarczyc stężenie fosforanów w surowicy było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej i w grupie chorych z przejściową hipokalcemią. Utrzymywanie się podwyższonego stężenia fosforanów pozwala na wyciągnięcie wniosku, iż pacjenci ci albo nie otrzymali wskazań lekarskich odnośnie odpowiedniej diety, albo też nie stosowali się do tych zaleceń w praktyce.

Analiza wyników otrzymanych w tej pracy skłania do wniosku, że optymalny algorytm rozpoznawania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc powinien obejmować nie tylko oznaczanie wapnia i fosforanów [21], ale także oznaczenie PTH [4, 13, 22, 23]. Jeżeli nie wykonano badania PTH w okresie pooperacyjnym, w dalszym przebiegu trzeba uważniej kontrolować, czy rzeczywiście ma się do czynienia z trwałą niedoczynnością przytarczyc i uzupełniać badania o stężenie PTH, w tym również badania wykonane w czasie przerwy w leczeniu substytucyjnym.

Wyniki autorów prezentowanej pracy wskazują, że w codziennej praktyce terapeutycznej u chorych z rozpoznaniem pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, w obawie przed wystąpieniem tężyczki, jak również pod presją pacjentów zgłaszających parestezje i kurcze mięśniowe o nieustalonej etiologii, kontynuuje się niejednokrotnie podawanie wapnia i preparatów witaminy D<sub>3</sub> za długo i w zbyt wysokich dawkach. Zapomina się przy tym, iż zarówno zbyt mała [24–26], jak i zbyt duża podaż wapnia jest szkodliwa. Przekroczenie optymalnych dawek nie tylko nie daje dodatkowych korzyści zdrowotnych, lecz spowodować może hiperkalcemię z jej różnorodnymi objawami klinicznymi, a w skrajnych przypadkach grozi uszkodzeniem funkcji nerek [27]. Trzeba jednak podkreślić, że w opisywanej grupie chorych nie obserwowano wyraźnych klinicznie powikłań tego typu, niemniej badano pacjentów w czasie przerwy w leczeniu substytucyjnym. Doświadczenie autorów wskazuje jednak, że jawna hiperkalcemia nie jest częstym powikłaniem leczenia niedoczynności przytarczyc, często dochodzi natomiast do hiperkalciurii.

Z drugiej strony, grupa pacjentów z przejściowymi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej wymaga wnikliwej oceny pod kątem zmniejszonej rezerwy przytarczyc [12]. Wniosek taki nasuwa się na podstawie oceny średniego stężenia PTH w tej grupie chorych, znamienne niższego niż w grupie kontrolnej. Można przyjąć, iż stężenie PTH w dolnych granicach normy wystarcza dla utrzymania prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej w warunkach fizjologii, o czym świadczą prawidłowe stężenia wapnia u większości chorych (88%). Pozostaje pytanie, czy w okresie wzmożonego zapotrzebowania choroby ci nie potrzebują substytucji. W piśmiennictwie nie ma jednoznacznych danych na temat potrzeby stosowania aktywnej witaminy D<sub>3</sub> czy węglanu wapnia u tych pacjentów w warunkach wzmożonego zapotrzebowania na wapń, np. w okresie ciąży, przy stanach zapalnych lub w stresie.

Niektórzy polecają u chorych po operacji tarczycy utrzymywanie stężenia wapnia blisko dolnej granicy normy, co ma sprzyjać regeneracji przytarczyc w mechanizmie stymulacji proliferacji komórek gruczołu przez hipokalcemię [1]. Wielu autorów podkreśla jednak, iż taką stymulację obserwuje się tylko przy braku witaminy D<sub>3</sub>, np. przy niewydolności nerek [28]. Fizjologiczne lub wręcz wysokie stężenie witaminy D<sub>3</sub>, jakie utrzymywane jest w pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, hamuje ich proliferację [29, 30].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że pooperacyjna niedoczynność przytarczyc u chorych na raka tarczycy, częściej niż się wydaje, nie jest trwałym uszkodzeniem funkcji gruczołu i dlatego wymaga okresowej korekty dawkowania leków i sprawdzania potrzeby ich stosowania, szczególnie w pierwszych latach po operacji. Wyniki niniejszej pracy wskazują, że w losowo dobranej grupie chorych na niedoczynność przytarczyc zdiagnozowaną jako powikłanie operacji raka tarczycy, badanych w 2–5 lat po operacji, stosowanie leczenia substytucyjnego okazało się niepotrzebne u połowy chorych wobec powrotu prawidłowego wydzielania PTH. Dlatego wskazane są kontrolne badania oceniające zasadność kontynuacji leczenia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc nie tylko po upływie 6 miesięcy, jak to przyjęto w wielu algorytmach, ale także po upływie roku i 2 lat od operacji.

### Piśmiennictwo

1. Glinier D, Andry G, Chantrain G i wsp. Clinical aspects of early and late hypocalcemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 571–577.
2. Sortino N, Puccini M, Iacconi P i wsp. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Minerva Chir* 1994; 49: 303–307.
3. Bourrel C, Uzzan B, Tison P i wsp. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 496–501.

4. Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2003; 113: 2196–2200.
5. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M i wsp. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol* 2003; 32: 362–367.
6. Falk SA, Birken EA, Baran DT. Temporary postthyroidectomy hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 168–174.
7. Abboud B, Sargi Z, Akkam M i wsp. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 497–498.
8. Keat Cheah W, Arici C, Ituarte PHG i wsp. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26: 1013–1016.
9. Reeve TS, Curtin A, Fingleton L i wsp. Can total thyroidectomy be performed as safely by general surgeons in provincial centers as by surgeons in specialized endocrine surgical units? *Arch Surg* 1994; 129: 834–836.
10. Włoch J, Czarniecka A. Wczesna ocena wyników pierwotnego całkowitego wycięcia gruczolu tarczowego u chorych na raka tarczycy. *Wiad Lek* 2001; 54 (supl. 1): 210–217.
11. Bellantone R, Pio Lombardi C, Raffaelli M i wsp. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery* 2002; 132: 1109–1113.
12. Godlewska P, Kaniewski M, Stachlewska-Nasfeter E i wsp. Niedoczynność przytarczyc po tyreoidektomii całkowitej z powodu zróżnicowanego raka tarczycy — perspektywa wieloletniej obserwacji i leczenia. *Wiad Lek* 2001; 54, supl. 1: 4–6.
13. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S i wsp. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 63–67.
14. Potesta P, Murolo R, Costantini S i wsp. Does it exist also a „late” post-surgical hypoparathyroidism? *Eur Sci Med Pharmacol* 1994; 16: 99–101.
15. Ley PB, Roberts JW, Symmonds RE i wsp. Safety and efficacy of total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Am Surgeon* 1993; 59: 110–S.
16. Clark OH, Ituarte P. Ambulatory thyroid surgery — unnecessary and dangerous. *JCEM* 1998; 83: 1100–1105.
17. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D i wsp. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 1994; 116: 641–648.
18. Cakmakli S, Cavusoglu T, Bumin C i wsp. Post-thyroidectomy hypocalcemia: the role of calcitonin, parathormone and serum albumin. *Tokai J Exp Clin Med* 1996; 21: 97–101.
19. Wang W, Lewin E, Olgaard K. Role of calcitonin in the rapid minute-to-minute regulation of plasma Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the rat. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 674–681.
20. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000; 24: 722–726.
21. Luu Q, Anderson PE, Adams J i wsp. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck* 2000; 24: 63–67.
22. Warren FM, Andersen PE, Wax MK i wsp. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope* 2002; 112: 1866–1870.
23. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A i wsp. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: A feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 2002; 131: 515–520.
24. Altunbas B, Balci MK, Yazicioglu G i wsp. Hypocalcemic cardiomyopathy due to untreated hypoparathyroidism. *Horm Res* 2003; 59: 201–204.
25. Lawlor BA. Hypocalcemia, hypoparathyroidism, and organic anxiety syndrome. *J Clin Psychiatry* 1998; 49: 317–318.
26. Mineoi K, Matsuoka H, Sumimoto T i wsp. Torsade de pointes induced by hypocalcemia in a postoperative patient with thyrotoxicosis. *Jpn Heart J* 1992; 33: 735–738.
27. The role of calcium in peri- and postmenopausal women; consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2001; 2: 84–95.
28. Rudnicki M. Residual parathyroid function in chronic surgical hypoparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17: 331–334.
29. Silver J, Sela SB, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 321–326.
30. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A i wsp. Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S2–S7.