



Leszek Niepolski<sup>1</sup>, Alicja E. Grzegorzewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>B/Braun Avitum Poland sp. z o.o., Stacja Dializ w Nowym Tomysłu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Autonomiczny guzek przytarczyc u chorej dializowanej otrzewnowo zdiagnozowany w trakcie leczenia cynakalcetem — opis przypadku

## Autonomous parathyroid nodule in peritoneal dialysis patient treated with cinacalcet — a case report

### ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism is the most common clinical manifestation of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. None of the treatment methods of this disorder is fully effective. One of the new methods of inhibition of parathyroid hormone secretion is the use of cinacalcet. The main problem in the treatment with calcimimetics is correct control of calcium-phosphate balance and serum parathyroid hormone

level. The presence of parathyroid adenoma in secondary hyperparathyroidism makes treatment with cinacalcet ineffective. In this case report we describe the presence of parathyroid adenoma in peritoneal dialysis patient with secondary hyperparathyroidism, which was diagnosed after 3 years of treatment with cinacalcet.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 4, 316–320

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, cinacalcet, peritoneal dialysis

### WSTĘP

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) upośledzenie czynności wydalniczej, metabolicznej i wydzielniczej nerek wywołuje zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc (SH, *secondary hyperparathyroidism*) [1, 2]. Przytarczycy w SH ulegają zmianom morfologicznym w postaci przerostu. Najczęściej jest to przerost wszystkich czterech przytarczyc, jednak zwykle dochodzi do ich asymetrycznego powiększenia, mimo że są ekspozowane na działanie tych samych czynników patogene-

tycznych [3]. W początkowym etapie rozrost ma charakter rozlany i poliklonalny. Ten typ rozrostu przytarczyc jest podatny na leczenie zachowawcze. Jednak niektóre komórki przytarczyc mogą proliferować bardziej dynamicznie, ulegają transformacji, tworząc małe guzki typu monoklonalnego. Mogą one rosnąć i podlegać enkapsulacji — rozwija się tak zwana hiperplazja guzkowa — monoklonalna. Ten typ hiperplazji spotyka się w zaawansowanych stadiach CKD i jest on mało wrażliwy na leczenie zachowawcze [4]. Należy pamiętać, że hiperplazja może współistnieć z gruczolakiem lub bardzo rzadko z rakiem przytarczyc. Stwierdzenie podwyż-

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Leszek Niepolski  
B/Braun Avitum Poland sp. z o.o.  
Stacja Dializ w Nowym Tomysłu  
ul. Sienkiewicza 3, 64–300 Nowy Tomysłu  
e-mail: leszek.niepolski@avitum.com.pl

szzonego stężenia parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*) w surowicy pacjenta z CKD wymaga różnicowania SH z innymi stanami chorobowymi [5].

Wtórna nadczynność przytarczyc stanowi poważny problem w nefrologii — dotyczy on 20–30% chorych przewlekle dializowanych, w tym leczonych dializą otrzewnową. Należy ona do obrazu klinicznego zespołu określonego przez *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) jako zaburzenia mineralno-kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek (CKD-MBD, *chronic kidney disease-mineral bone disorder*). W początkowym okresie objawy choroby są zwykle dyskretne i często kompensowane, ale mogą też być wyraźnie zaznaczone [6]. Osoczowe stężenie PTH nie koreluje ściśle z wynikami badań histopatologicznych kości [6].

Hipersekrecja PTH jest jedną z przyczyn powikłań sercowo-naczyniowych i osłabienia siły kości, co prowadzi do zachorowalności i umieralności pacjentów z CKD [2]. Tradycyjne leczenie SH, polegające na ograniczeniu podaży fosforanów w diecie, stosowaniu środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym oraz podawaniu aktywnych metabolitów witaminy D, jest stosunkowo mało skuteczne, a przy tym obciążone licznymi działaniami niepożądanymi [7, 8]. Obecnie w leczeniu SH stosowany jest także kalcymimetyk — cynakalcet. Związek ten wiąże się z receptorem wapniowym (CaR), zlokalizowanym między innymi w obrębie przytarczyc, skutecznie zmniejszając tempo syntezy i uwalniania PTH [9]. Leczenie SH cynakalcetem ułatwia osiągnięcie u chorych dializowanych prawidłowych wartości wszystkich czterech parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, których oznaczanie jest zalecane przez ekspertów KDIGO (PTH, wapń całkowity, fosforany nieorganiczne, fosfataza zasadowa) [9]. Rozpoczęcie leczenia w przypadku autonomizacji guzków przytarczyc wiąże się jednak z dużo mniejszą skutecznością leku.

W prezentowanym opracowaniu przedstawiono przypadek dializowanej otrzewnowo chorej z SH, leczonej cynakalcetem, u której pomimo leczenia doszło do rozwoju autonomicznego guzka przytarczyc.

## OPIS PRZYPADKU

Kobieta, obecnie 63-letnia, od 1997 roku pozostawała pod opieką poradni nefrologicznej z powodu wysokich wartości ciśnienia

tętniczego (maks. 190/110 mm Hg), nykturii, białkomoczu (2,3 g/d.) oraz podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy ( $P_{cr}$  2,1 mg/dl). Stężenie białka całkowitego w osoczu wynosiło 8,0 g/dl, albumin 4,3 g/dl, cholesterolu całkowitego 198 mg/dl, triglicerydów 180 mg/dl, wapnia całkowitego 9,4 mg/dl, fosforanów nieorganicznych (P) 3,5 mg/dl, PTH 1–84 (iPTH, *intact parathyroid hormone*) 56 pg/ml (zakres wartości referencyjnych 15–65 pg/ml). Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych i przeciw cytoplazmie neutrofilów. W badaniu USG opisano nerki o długości 80–87 mm z obustronnie wzmożoną echogenicznością mięszu, częściowo zatartą granicą korowo-rdzeniową i nierównych zarysach. W pierwszych latach leczenia w poradni nefrologicznej pacjentka otrzymywała węglan wapnia w dawce raz 1,0 g oraz alfacalcydol 0,25  $\mu$ g co drugi dzień. W czasie pierwszej hospitalizacji w klinice nefrologii (2002 r.) przeprowadzono diagnostykę w kierunku nefropatii wtórnych. Wykluczono ogniska zakażenia, procesy rozrostowe oraz infekcje wirusami zapalenia wątroby typu B i C. Przyczyna CKD nie została jednoznacznie ustalona. Zmodyfikowano leczenie hipotensyjne, uzyskując stabilizację wartości ciśnienia tętniczego i stopniowe zmniejszenie białkomoczu do mniej niż 1,5 g na dobę. Istotniejsze wyniki badań laboratoryjnych, obserwowane w kolejnych latach leczenia w poradni nefrologicznej, przedstawiono w tabeli 1.

Po 9 latach leczenia w poradni stwierdzono znaczny wzrost stężenia  $P_{cr}$  w surowicy (4,6 mg/dl). Rozpoczęto szkolenie w zakresie dostępnych metod leczenia nerkozastępczego i w 2007 roku rozpoczęto przygotowywanie do leczenia dializą otrzewnową. W listopadzie 2007 roku implantowano cewnik Tenckhoffa, a następnie rozpoczęto leczenie metodą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO), system *Baxter*, stężenie glukozy 1,36%, stężenie wapnia 1,25 mmol/l, 4 wymiany płynu o objętości 2,0 l na wymianę. Adekwatność dializy, mierzona tygodniowym Kt/V mocznika, wynosiła 3,2. Na początku leczenia nerkozastępczego oznaczono stężenie iPTH, uzyskując wartość 204 pg/ml, stężenia wapnia całkowitego 10,1 mg/dl i P 4,1 mg/dl. W kolejnych miesiącach dializoterapii obserwowano dalszy wzrost osoczowego stężenia iPTH. Po około 15 miesiącach dializoterapii stężenie iPTH osiągnęło wartość 1346 pg/ml. Na otrzymywane wówczas leczenie farmakologiczne składały się: furosemid 80 mg na

►►Należy pamiętać, że hiperplazja może współistnieć z gruczolakiem lub bardzo rzadko z rakiem przytarczyc◄◄

**Tabela 1.** Wybrane wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w czasie leczenia w poradni nefrologicznej

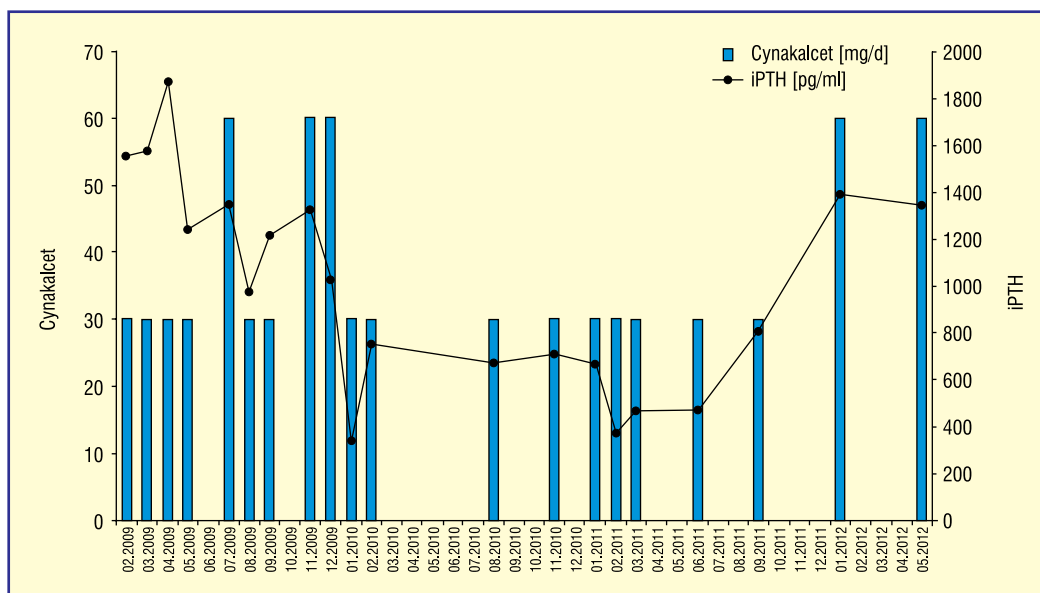
| Data badania | Kreatynina [mg/dl] | Mocznik [mg/dl] | iPTH [pg/ml]        | Wapń całkowity [mg/dl] | Fosforany [mg/dl] | Węglan wapnia [g/d.] | Alfakalcydol [µg/d.] |
|--------------|--------------------|-----------------|---------------------|------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| 1997         | 1,8                | 69              | nb                  | 8,2                    | 3,7               | 0,5                  | bz                   |
| 2002         | 2,3                | 72              | nb                  | 9,8                    | 3,3               | 0,5                  | bz                   |
| 2004         | 2,4                | 86              | 62                  | 8,7                    | 3,8               | 1                    | bz                   |
| 2005         | 4,2                | 80              | 56                  | 9,1                    | 3,4               | 1                    | bz                   |
| 2006         | 4,6                | 110             | 185,<br>189,<br>258 | 9,4                    | 3,5               | 1                    | 0,125                |
| 2007         | 7,1                | 158             | 204                 | 10,1                   | 4,1               | 2                    | 0,125                |

iPTH (*intact parathyroid hormone*) — natywny parathormon; bz — bez leku; nb — nie badano

dobę, peryndopryl 4 mg na dobę, atorwastatyna 20 mg na dobę, allopurynol 100 mg na dobę. Dotychczasowe leczenie preparatami wapnia i alfakalcydolem było kontynuowane i modyfikowane w trakcie leczenia, tak aby realizować zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, dotyczące zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej [1]. W lutym 2009 roku rozpoczęto leczenie chlorowodorkiem cynakalcetu (Mimpara, Amgen, Thousand Oaks, California, Stany Zjednoczone). Preparat cynakalcetu podawany był doustnie podczas wieczornego posiłku w początkowej dawce 30 mg na dobę. Dawka była modyfikowana co 4 tygodnie w zależności od wyniku kontrolnego stężenia iPTH. Po 44 tygodniach leczenia cynakalcetem udało się obniżyć osoczowe stężenie iPTH do 334 pg/ml (średnia miesięczna dawka dobową cynakalcetu wynosiła 33 mg). Od lutego 2011 roku do lipca 2011 roku uzyskiwano osoczowe stężenia iPTH poniżej 600 pg/ml. Przez cały dotychczasowy okres leczenia cynakalcetem osoczowe stężenie P wynosiło 3,43–5,31 mg/dl, a stężenie wapnia całkowitego 8,48–9,97 mg/dl. We wrześniu 2011 roku nastąpił jednak ponowny wzrost iPTH do 808 pg/ml (ryc. 1). Stężenie wapnia całkowitego wynosiło 12 mg/dl (mimo zmniejszenia doustnych dawek węglanu wapnia do 1 g/d), a P 4,2 mg/dl. Wykonano badanie scyntygraficzne przytarczyc z użyciem <sup>99m</sup>Tc-MIBI, nie stwierdzając cech ogniskowego gromadzenia znacznika. Dawkę cynakalcetu zwiększono do 60 mg na dobę, ale nie uzyskano obniżenia stężenia iPTH. W maju 2012 roku osoczowe stężenie iPTH wzrosło do 1226 pg/ml.

Przez cały okres dializoterapii nie obserwowano problemów z uzyskaniem adekwatności dializy (Kt/V) oraz nigdy nie obserwowano klinicznych cech przewodnienia. W marcu 2012 roku na życzenie pacjentki zmodyfikowano leczenie nerkozastępcze, zmieniając CADO na ciągłą cykliczną dializę otrzewnową. Stosowano na noc 5 cykli o objętości po 2000 ml płynu o stężeniu glukozy 1,36%, a na dzień podawano 2000 ml płynu z użyciem polimerów glukozy (Extraneal, Baxter).

We wrześniu 2012 roku pacjentkę skierowano do kliniki nefrologii w celu diagnostyki oporności na leczenie SH. W badaniu scyntygraficznym przytarczyc z użyciem <sup>99m</sup>Tc-MIBI wykazano obecność autonomicznego guzka przytarczyc. Scyntygrafia kości z użyciem <sup>99m</sup>Tc-MDP wykazała wzmożone gromadzenie znacznika w kościach sklepienia czaszki i kościach długich, mogące odpowiadać uogólnionemu pobudzeniu metabolizmu kostnego w przebiegu nadczynności przytarczyc. Densytometria wykonana metodą absorpcyjometrii podwójnej dawki promieniowania rentgenowskiego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej i 1/3 dystalnej części kości promieniowej, ujawniła wartości wskaźnika T, odpowiadające osteopenii w ogólnej populacji. W badaniu USG dopplerowskim wykazano przyściennie blaszki miażdżycowe w tętnicach udowych, podkolanowych i piszczelowych, nie powodujące istotnych hemodynamicznych zmian (maks. 20–30%). Stężenie iPTH wynosiło 1042 pg/ml, fosfatazy zasadowej 191 IU/l, 25(OH)D 17 ng/ml, co odpowiada niedoborowi witaminy D. Obecnie chora oczekuje na termin wykonania zabiegu operacyjnego, mającego na celu usunięcie guzka przytarczyc.



**Rycina 1.** Osoczowe stężenia natywnego parathormonu (iPTH, *intact parathyroid hormone*) oraz dobowe dawki cynakalcetu w okresie od lutego 2009 roku do maja 2012 roku

## DYSKUSJA

U chorych z SH leczonych nerkozastępczo kalcymimetyki stworzyły nowe możliwości leczenia nieinwazyjnego. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na dobrą skuteczność tej grupy leków [10]. Moe i wsp. [6] wykazali, że średnie stężenie PTH obniżyło się do zalecanych przez standardy KDOQI wartości 150–300 pg/ml u około 56% leczonych (w tym po 52 tygodniach leczenia u 52% leczonych, a po 100 tygodniach leczenia u 59% leczonych). Dodatkowo korzystną cechą leczenia cynakalcetem jest fakt, że lek ten w odróżnieniu od tradycyjnych metod leczenia SH nie wywołuje hiperfosfatemii i hiperkalcemii. W większości przeprowadzonych badań wykazywano istotne obniżenie stężenia P (o 8–10%) [10]. Analizując średnie osoczowe stężenia P w kolejnych miesiącach leczenia opisywanej pacjentki, można również stwierdzić, że wykazywały one tendencję spadkową. Leczenie SH cynakalcetem może wiązać się z obniżeniem osoczowego stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego oraz zwiększonego zapotrzebowania na suplementację preparatami wapnia [10]. U omawianej pacjentki nigdy nie obserwowano hipokalcemii pomimo niewielkich doustnych dawek węgla wapnia (2 g/d.), niskiego stężenia wapnia w płynie dializacyjnym (1,25 mmol/l) oraz niedoboru witaminy D. W okresie pierwszego wyraźnego wzrostu osoczowego stężenia iPTH (808 pg/ml) oraz wapnia całkowitego (12 mg/dl), przy stałych dawkach cynakalcetu (30 mg/d.), wykonano badanie scyntygraficzne przytarczyc, nie stwierdzając cech ogniskowego gromadzenia znacznika. Kolejne

miesiące leczenia przyniosły dalszy wzrost osoczowego stężenia iPTH. Kolejna scyntygrafia przytarczyc wykazała obecność guzka przytarczyc.

Zastanawia fakt, dlaczego w SH, mimo leczenia kalcymimetykiem, dochodzi do rozwoju gruczolaka. Istnieje wiele hipotez próbujących wyjaśnić patomechanizm tego zjawiska. Hipotezę, że przewlekła stymulacja przytarczyc do hiperplazji może odgrywać istotną rolę w procesie nowotworzenia (w tym łagodnych gruczolaków), wysunęli już w 1965 roku Golden i wsp. [11]. Współistnienie gruczolaków w hiperplastycznych przytarczycach w SH zaobserwował też Kramer [12]. Potwierdzają to również prace Tominagi i wsp. [13], Kujiego [14] oraz Fukagawy [15]. Karwacki i wsp. [4] podają, że u wszystkich chorych, u których hiperplazji towarzyszyły gruczolaki, występowała *hiperplasia nodularis*, a więc postać bardziej zaawansowana. Autorzy wnioskują, że może to świadczyć o słuszności teorii, że w SH z silnie rozrośniętych monoklonalnych guzków mogą się rozwijać gruczolaki [15, 16]. Wydaje się, że hiperkalcemia i wzrost iPTH w trakcie leczenia cynakalcetem powinny sugerować możliwość rozwijania się gruczolaka przytarczyc.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy podkreślić, że pojawienie się hiperkalcemii i wzrostu iPTH w trakcie leczenia cynakalcetem, których przyczyna jest niejasna, powinno skłaniać do poszukiwania autonomicznego guzka przytarczyc. Leczenie operacyjne z następowym badaniem histopatologicznym może potwierdzić podejrzenie rozpoznania gruczolaka przytarczyc.

▶▶Autorzy wnioskują, że może to świadczyć o słuszności teorii, że w SH z silnie rozrośniętych monoklonalnych guzków mogą się rozwijać gruczolaki◀◀

▶▶Wydaje się, że hiperkalcemia i wzrost iPTH w trakcie leczenia cynakalcetem powinny sugerować możliwość rozwijania się gruczolaka przytarczyc◀◀

## STRESZCZENIE

Wtórna nadczynność przytarczyc jest najczęstszą postacią kliniczną zaburzeń mineralno-kostnych towarzyszących przewlekłej chorobie nerek. Żadna ze stosowanych metod leczenia tego zaburzenia nie jest w pełni skuteczna. Jednym z nowszych sposobów hamowania nadmiernego wydzielania parathormonu jest stosowanie cynakalcetu. Ważnym problemem w leczeniu tym kalcymimetykiem jest prawidłowa kontrola gospodarki wapniowo-fosforanowej i osoczowego stężenia parathormonu.

Pojawienie się gruczolaka przytarczyc w okresie ich wtórnej nadczynności sprawia, że leczenie cynakalcetem jest nieskuteczne. Poniżej opisano przypadek pojawienia się autonomicznego guzka przytarczyc u chorej dializowanej otrzewnowo z wtórną nadczynnością przytarczyc, u której po 3 latach leczenia cynakalcetem wystąpiła hiperkalcemia i wzrost stężenia parathormonu.

**Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 4, 316–320**

**Słowa kluczowe: wtórna nadczynność przytarczyc, gruczolak przytarczyc, cynakalcet, dializa otrzewnowa**

## Piśmiennictwo

1. Pietkiewicz M., Nienartowicz E., Sokółowska-Dąbek D. i wsp. Nadczynność przytarczyc: podstawy molekularne zaburzeń, diagnostyka i możliwości terapeutyczne. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2010; 64: 555–567.
2. Dusso A.S., Sato T., Arcidiacono M.V. i wsp. Pathogenic mechanism for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int.* 2006; 102 (supl.): S8–S11.
3. Osamura R.Y., Hunt J. L. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows. Arch.* 2008; 453: 303–306.
4. Karwacki J.H., Skalska A., Nawrot I. i wsp. Analiza wyników badań histopatologicznych usuniętych gruczolów przytarczyc u pacjentów operowanych z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2005; 14: 217–223.
5. Dusilova-Sulkova S., Horacek J., Zivny P. i wsp. Primary hyperparathyroidism associated with hypocalcemia in a patient presenting with kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2010; 42: 835–839.
6. Moe S., Drüeke T., Cunningham J. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006; 69: 1945–1953.
7. Nowicki M., Czekalski S., Rutkowski B. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczącego rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych z przewlekłą chorobą nerek — uaktualnienia. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 1–5.
8. Steddon S., Fan S., Cunningham J. New prospects for the management of renal bone disease. *Nephron. Clin. Pract.* 2005; 99: 1–7.
9. Messa P., Macario F., Yaqoob M. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (sensipar/mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 36–45.
10. Block G., Martin K., de Francisco A. i wsp. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1516–1525.
11. Golden A., Canary J.J., Kerwin D.M. Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid glands. *Am. J. Med.* 1965; 38: 562–578.
12. Kramer W.M. Association of parathyroid hyperplasia with neoplasia. *Amer. J. Clin. Pathol.* 1970; 53: 275–283.
13. Tominaga Y., Takagi H., Suzuki H. i wsp. Histopathological study of the parathyroid gland in renal hyperparathyroidism. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1985; 86: 630–639.
14. Kuji T., Kitamura H., Yasuda G. i wsp. Different pathological findings in each of four parathyroid glands in a long-standing hemodialysis patient. *Clin. Nephrol.* 200; 54: 413–417.
15. Fukugawa M. Cell biology of parathyroid hyperplasia in uremia. *Am. J. Med. Sci.* 1999; 317: 377–382.
16. Tominaga Y., Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1996; 5: 336–341.