

**EGYETEMI DOKTORI ( Ph. D. ) ÉRTEKEZÉS**

**PRIMER ÉS SECUNDER HYPERPARATHYREOSIS SEBÉSZI KEZELÉSE**

**DR. BERCZI CSABA**



**TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. LUKÁCS GÉZA**

**DEBRECENI EGYETEM  
ORVOS ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM  
I. sz. SEBÉSZETI KLINIKA - UROLÓGIAI KLINIKA  
DEBRECEN, 2002.**

## BEVEZETÉS

A mellékpajzsmirigyek által termelt parathormon alapvető jelentőségű a calcium- és a csontanyagcsere szabályozásában. A mellékpajzsmirigyek fokozott működése, a primer és a secunder hyperparathyreosis ritkán előforduló megbetegedés. Az utóbbi évtizedben azonban a primer hyperparathyreosis előfordulási gyakorisága nőtt. Ez a növekedés a diagnosztikai módszerek javulásával, elsősorban a ma már sokszor rutinszerűen végzett calcium és parathormon koncentráció vizsgálatával magyarázható.

Mind a hazai, mind a nemzetközi irodalomban viszonylag kevés közlemény jelent meg a kóros működésű mellékpajzsmirigyek vizsgálatával kapcsolatban. A megjelent publikációk nagy része a hyperparathyreosisok diagnosztikájával és az alkalmazott műtéti eljárásokkal foglalkozik. Tanulmányaink során mi nem csak ezekkel a kérdésekkel foglalkoztunk, hanem hosszú távú követéses vizsgálatokat is végeztünk a mellékpajzsmirigy műtéte után. Ezek során elemeztük, hogy hogyan alakultak a betegek panaszai, a laboratóriumi eltérések és a csontelváltozások a műtétet követően. Secunder hyperparathyreosis esetén tanulmányoztuk, hogy a vesetranszplantáció után hogyan változik a PTH koncentráció és a korábban fennálló renalis osteodystrophia. Ilyen nagy létszámú betegcsoporton végzett hosszú távú utánkövetéses vizsgálat még nem történt a vesetranszplantáció után.

A flow-cytometriás DNS meghatározást ritkán alkalmazzák a mellékpajzsmirigyek vizsgálata során. Az eddigi eredmények alapján az aneuploid DNS tartalom gyakori nemcsak a mellékpajzsmirigy karcinómákban, hanem a fokozott működésű, de jóindulatú mellékpajzsmirigy betegségekben is.

Munkánk során törekedtünk a primer és a secunder hyperparathyreosis komplex vizsgálatára. Magyarországon eddig ilyen jellegű felmérés még nem történt a mellékpajzsmirigyek megbetegedéseiről.

## CÉLKITŰZÉSEK

1. Munkám egyik célja, hogy megvizsgáljam primer és secunder hyperparathyreosis fennállása esetén a kétoldali nyaki feltárásból végzett parathyroidectomiák eredményességét.

2. Prospektív vizsgálat során összehasonlítom a különböző preoperatív lokalizációs eljárások eredményeit primer hyperparathyreosisban. Elemzem a Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate subtractios szcintigráfia és az UH szenzitivitását a fokozott működésű mellékpajzsmirigyek lokalizációjára. Megvizsgálom az alkalmazott szcintigráfia és az UH érzékenységét adenomák és hyperpláziás mellékpajzsmirigyek esetén. Összehasonlítom a két vizsgálóeljárás szenzitivitását a típusos helyen, valamint az ektópiásan elhelyezkedő mellékpajzsmirigyek kimutatására.

3. Primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyroidectomiát követően analizálom a hyperfunkciós mellékpajzsmirigy sejtek DNS tartalmát, azt vizsgálva, hogy a DNS ploiditás meghatározásával el lehet-e különíteni az adenomákat a hyperpláziás mirigyektől. Ezen kívül vizsgálom, hogy van-e korreláció a DNS ploiditás valamint a nem, a kor, a tumor nagyság, a preoperatív szérum Ca, alkalikus foszfatáz (AP) és PTH szintek között. A mellékpajzsmirigy karcinómák biológiai viselkedésének és proliferatív potenciáljának a tanulmányozása céljából flow-cytometriás módszerrel megvizsgálom a daganatsejtek DNS tartalmát és a proliferációs indexet.

4. A vesetranszplantációt követően vizsgálom a calcium- és csontanyagcserében kialakult változásokat. A vesetranszplantációt követően összehasonlítom a calcium pótlást, valamint az aktív D-vitamin kezelést kapott csoportban a szérum Ca, P, Mg, AP és PTH koncentrációban bekövetkezett változásokat. Megvizsgálom, hogy a korábban fennálló secunder hyperparathyreosis megszűnik-e a veseátültetés után. A csontdenzitometriás vizsgálatok során tanulmányozom, hogy a transzplantációt követően az esetek jelentős részében meglévő osteopenia megelőzhető-e alfacalcidol kezeléssel.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### 2.1. Primer hyperparathyreosis

1986. január 1. és 2001. január 1. között 92 betegben végeztünk parathyroidectomiát a DEOEC I. sz. Sebészeti Klinikáján. A 92 betegből 74 nő ( 80% ) és 18 férfi (20%) volt. A betegek átlagéletkora 53 év ( 20-77 év ).

A műtét az átlagos szérum Ca szint  $2,90\pm 0,35$  SD mmol/l, az átlagos P szint  $0,85\pm 0,24$  SD mmol/l, az átlagos AP koncentráció  $456\pm 383$  SD U/l volt. 1994. január 1-ig C-PTH meghatározást végeztünk, majd ezt követően az i-PTH szintet határoztunk meg. Az átlagos C-PTH szint: 169 pmol/l, míg az i-PTH szint: 29,1 pmol/l volt.

Valamennyi esetben preoperatív lokalizációs vizsgálatot végeztünk. Nyaki UH ( Philips SD800, 7,5 MHz ) 85 betegben, Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate subtractiós szcintigráfia 67 alkalommal, CT 18 és MRI 14 esetben történt.

A műtét során kétoldali nyaki feltárást végeztünk a 4 mellékpajzsmirigy felkeresésével. Adenoma esetén exstirpáció történt. Több mellékpajzsmirigyet érintő megnagyobbodás esetén biopsziát vettünk gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatra, s ha ez hyperplasiát igazolt, szubtotális ( 3,5 ) parathyroidectomiát végeztünk.

#### 2.1.4. Osteoporosisos betegek

A vizsgált időtartam alatt a primer HPT miatt operált betegek közül 34 betegben történt a műtét előtt csontdenzitometria, mely minden esetben osteoporosist mutatott. A betegek átlagéletkora 54 év volt. A 34 betegből 26 nő ( 77% ) és 8 férfi ( 23% ) volt. A nőbetegek közül 17 volt post-menopauzában.

A műtét előtti szérum Ca szint  $2,77 \pm 0,23$  mmol/l, a szérum P szint  $0,83 \pm 0,14$  mmol/l, a szérum AP koncentráció  $317 \pm 179$  U/l volt. Az átlagos szérum PTH szint  $36,2 \pm 23,1$  pmol/l volt.

A csontdenzitometriás vizsgálatok a DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján LUNAR DPX-L típusú ( Lunar Radiation Corp., Madison, Wi, USA ) készülékkel történtek. A csontdenzitométerrel meghatároztuk a L II-IV gerincszakaszon a csont ásványianyag sűrűséget (BMD) és T-score értékeket

A laboratóriumi vizsgálatokat, valamint a csontdenzitometriás vizsgálatokat a műtét előtt, a korai postoperatív szakban, majd azt követően évente végeztük.

Primer HPT fennállása alatt 1 betegben calcitonin, 1 betegben alendronat és 1 esetben hormonpótló kezelést alkalmaztak. A parathyroidectomy után 4 beteg részesült hormonpótló kezelésben, míg 6 beteg calcitonin és 7 beteg alendronát terápiát kapott.

A betegek utánkövetése 1 és 5 év között változott.

### **2.1.5. DNS vizsgálatok**

A paraffinba ágyazott szövetből flow-cytometriás vizsgálattal retrospektíve meghatároztuk a DNS ploiditását, a DNS indexet, valamint a proliferatív indexet (PI). A DNS vizsgálatokat a Rabinovitch-féle Multicycle ( Phoenix Flow System Inc., San Diego, CA) szoftverrel végeztük.

29 primer HPT miatt operált betegben vizsgáltuk flow-cytometriás módszerrel a sejtek DNS tartalmát és a PI-t. Közülük 25 betegben szoliter mellékpajzsmirigy adenomát és 4 betegben diffúz hyperpláziát diagnosztizáltunk.

Két mellékpajzsmirigy karcinómás betegben végeztünk DNS analízist.

## 2.2. Secunder hyperparathyreosis

1987. január 1. és 2000. december 31. között 48 betegben végeztünk műtétet secunder hyperparathyreosis miatt a DEOEC I.sz. Sebészeti Klinikáján. A 48 betegből 21 férfi és 27 nő volt. A betegek átlagos életkora 45 év volt.

A secunder hyperparathyreosis miatt operált betegek nagy részét a DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelték. A parathyroidectomia javallata a konzervatív kezelésre nem reagáló, a normál szint felső határát legalább tízszeresen meghaladó PTH koncentráció, illetve az általa okozott súlyos és konzervatív kezelésre nem rendezhető tünetek voltak.

A műtét előtt az átlagos szérum Ca koncentráció  $2,35 \pm 0,28$  mmol/l, az átlagos szérum P szint  $1,97 \pm 0,63$  mmol/l, az átlagos szérum AP szint  $576 \pm 420$  U/L volt. A preoperatív átlagos C-PTH szint  $1425 \pm 789$  pmol/l, míg az i-PTH koncentráció  $87,5 \pm 37,1$  pmol/l volt.

Primer műtétként a secunder HPT-s betegek többségében szubtotális parathyroidectomiát végeztünk. Az autotranszplantációval együtt végezett totális parathyroidectomia során a mellékpajzsmirigy darabokat a m. sternocleidomastoideusba ültettük. Perzisztens vagy rekurrens hyperparathyreosis jelentkezésekor a reoperáció során totális parathyroidectomia és autotranszplantáció történt, melyre 2 esetben került sor.

### 2.2.3. Vesetranszplantált betegek

Vizsgálatainkat az 1992. 01. 01. és 1998. 01.01. között vesetranszplantációban részesült 220 betegben végeztük.

A betegeket két csoportba osztottuk. Az 1995. november után transzplantált betegek alfalcidol kezelést kaptak, míg a korábban veseátültetettek Ca ( CaCO<sub>3</sub>) pótlásban részesültek. Az 1. csoportba tartoztak azok a recipiensek ( n:139 ), akik a transzplantációt követően Ca szubsztitúcióban részesültek. A napi orális Ca pótlás 1500-3000 mg között változott. A 2.

csoportba soroltuk azokat a betegeket ( n: 81 ), akikben alfacalcidol terápiát alkalmaztunk. Az alfacalcidolt 0,25-2 ug/nap dózisban kapták.

A transzplantált betegek klinikai adatai az 1. táblázaton láthatók.

A transzplantációt követően a betegek immunszuppresszív kezelést kaptak, mely Cyclosporine A, glukokortikoid, azathioprin és mycophenolat mofetil kombinációból állt.

A laborvizsgálatok során összehasonlítottuk az 1. és a 2. csoportban meghatározott szérum Ca, P, Mg, alkalikus foszfatáz koncentrációkat, valamint az i-PTH szintet a transzplantáció előtt, majd az azt követő 1., 3., 6., 12. és 24. hónapban.

Az osteoporosis mértékének meghatározására csontdenzitometriás vizsgálatokat végeztünk a femuron és a lumbális gerincszakaszon a 3., 6., 12. és a 24. hónapban.

A betegek utánkövetési ideje 2 év volt.

### 1. táblázat A vesetranszplantált betegek klinikai adatai

	1. csoport	2. csoport
<b>Nem</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
férfi	88	48
nő	31	33
<b>Életkor</b>	<b>év</b>	<b>év</b>
férfiak	38 ( 13-66 )	40 ( 15-62 )
nők	39 (16-64 )	31 ( 17-64 )

### 2.3. Statisztikai vizsgálatok

A statisztikai vizsgálatokat 2 mintás t próbával és Mann Whitney U teszttel végeztük. A korreláció vizsgálata során a Pearson féle korrelációs koefficiens meghatározott meg. Az eredményeknél az átlag értékeket  $\pm$  SD értékeket tüntettük fel. A statisztikai értékelés során a  $p < 0,05$  értékeket tekintettük szignifikánsnak.

## EREDMÉNYEK

### 3.1. Primer hyperparathyreosis

A 92 betegből 66-nak szoliter adenomája volt, s 3 betegnek kettős adenomája. A mellékpajzsmirigy adenomák 7 esetben mutattak ektópiás elhelyezkedést. 21 betegnek diffúz hyperpláziája volt, mely miatt szubtotális parathyroidectomiát végeztünk. 5 mirigy ektópiás elhelyezkedésű volt. A szövettani vizsgálat 2 esetben karcinómát igazolt.

A 92 betegből 6 betegben más intézetben már korábban parathyroidectomia történt, s ők perzisztens HPT miatt kerültek reoperációra. Mind a hat esetben a szcintigráfia pontosan lokalizálta az elváltozást. Egyikükben az adenoma a mediasztinumban helyezkedett el s ezt az áttekintő mellkasi scan helyesen ábrázolta, míg az UH nem mutatta ki.

Műteteinket követően perzisztens HPT 1 betegben, rekurrens HPT 4 betegben alakult ki.

A preoperatív lokalizációs eljárások eredményeit a 2. és a 3. táblázaton tüntettük fel ( 9. oldal ).

A subtractiós szcintigráfia szenzitivitása szignifikánsabb jobb volt a többi lokalizációs módszeréhez képest (  $p < 0,05$  ). Mellékpajzsmirigy adenomák esetén is a szcintigraphia szenzitivitása szignifikánsan magasabb volt mint az ultrahangé (  $p = 0,0003$  ). A hyperpláziás mirigyek esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a két módszer szenzitivitása között (  $p = 0,054$  ). Mind az izotóp vizsgálat, mind az UH szenzitivitása szignifikánsan jobbnak bizonyult adenomák esetén a hyperpláziás mirigyekhez viszonyítva (  $p = 0,041$  és  $p = 0,01$  ). A szcintigráfia szenzitivitása mind a típusos helyen, mind az ektópiásan elhelyezkedő adenomák esetén 100 % volt. Az UH szenzitivitása 86 % volt a típusos helyen levő adenomák esetén és 43 % ektópiás lokalizáció alkalmával (  $p = 0,043$  ). Az izotóp vizsgálat szenzitivitása a típusos helyen levő hyperpláziás mirigyeknél 73 %, az ektópiásan levőknél 80 % volt. Az UH szenzitivitása a típusos helyen levő hyperpláziás mirigyeknél 50 %, míg ektópiás lokalizációnál 20 %. A különbség



**2. táblázat A preoperatív vizsgálómódszerek eredményei I.**

	esetszám	valódi-pozitív	ál-pozitív	ál-negatív	szenzitivitás
	n	n	n	%	%
Scan	67	61	2	4	94
UH	85	59	5	21	74
CT	18	12	0	6	67
MRI	14	7	0	7	50

**3. táblázat A preoperatív vizsgálómódszerek eredményei II.**

*Technetium-99m-sestamibi/ Technetium-99m-pertechnetate*

	valódi-pozitív	ál-pozitív	ál-negatív	szenzitivitás	PPV
	n	n	n	%	%
adenoma	48	1	0	100	98
hyperplázia	13	1	4	76	93
összes	61	2	4	94	97

*UH*

	valódi-pozitív	ál-pozitív	ál-negatív	szenzitivitás	PPV
	n	n	n	%	%
adenoma	51	3	12	81	94
hyperplázia	8	2	9	47	80
összes	59	5	21	74	92

egyik esetben sem bizonyult szignifikánsnak ( szcintigráfia :  $p=0,77$ , UH  $p=0,27$  ).

### 3.1.3. Változások az osteoporosisos betegekben parathyroidectomiát követően

A műtétet követően néhány napon belül szignifikánsan csökkent az átlagos szérumszám Ca koncentráció. A szérumszám PTH szint a parathyroidectomiát követően valamennyi betegben a normál tartomány szintjére csökkent.

#### 3.1.3.3. Csontdenzitometria

A csontdenzitometriás vizsgálattal az L II-IV gerincszakaszon meghatározott BMD értékek a műtét előttiéhez képest a csontsűrűség növekedését mutatták ( 4. táblázat ). A parathyroidectomia után 1 évvel 8,5 %-al, 2 évvel 12,5 %-al, 3 évvel 14,1 %-al, 4 évvel 13,5 %-al, 5 évvel 11,3 %-al nőtt a BMD az L II-IV gerincszakaszon.

#### 4. táblázat Primer hyperparathyreosisos betegek lumbalis gerincen mért BMD és T-score értékei

	BMD ( g/cm <sup>2</sup> )	BMD ( % )	T-score
Műtét előtt	0,787±0,020	69,0	-2,97±1,06
1. év ( n:34 )	0,808±0,082	70,2	-2,75±1,04
2. év ( n:32 )	0,901±0,091*	74,4	-2,63±0,77
3. év ( n:26 )	0,908±0,119*	75,5	-2,45±1,02
4. év ( n:11 )	0,906±0,052*	74,4	-2,49±0,34
5. év ( n: 6 )	0,882±0,058*	73,5	-2,74±0,50

\* Az eltérés szignifikáns a parathyroidectomia előtti értékhez viszonyítva (  $p < 0,05$  )

A BMD a műtétet követő 1.,2.,3.,4., és 5. évben a korábbi értékekhez képest 0,012, 0,100, 0,228, 0,155 és 0,133 g/cm<sup>2</sup>-el növekedett azokban a betegekben, akik antireszorptív kezelést kaptak. Azokban a betegekben, akik ilyen kezelésben nem részesültek, a BMD növekedése 0,021, 0,114, 0,203, 0,119 és 0,112 g/cm<sup>2</sup> volt ugyanazon időpontokban. A két csoport BMD változása közötti eltérés nem volt szignifikáns.

### **3.1.4. DNS vizsgálatok eredményei**

#### **3.1.4.1. Benignus elváltozások esetén**

A szövettani vizsgálat 25 esetben mellékpajzsmirigy adenomát, 14 alkalommal hyperpláziát és 10 esetben normál mellékpajzsmirigyét mutatott.

A flow-cytometriával végzett DNS analízis valamennyi normál mellékpajzsmirigy esetén diploid DNS tartalmat észlelt. A primer HPT miatt operált betegekben a DNS meghatározás során a esetek 39 %-ban észleltünk DNS aneuploiditást. Az aneuploid DNS tartalom szignifikánsan gyakrabban fordult elő a fokozott működésű mirigyekben, mint a normál működésűekben (adenoma vs. normál p=0,0002, hyperplázia vs. normál p=0,040 ). A DNS aneuploiditás előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség az adenomákban a hyperpláziás mirigyekhez viszonyítva (p=0,216).

Az aneuploid esetekben a DNS index 1,2 és 4,0 között változott. Két aneuploid adenomának közel-diploid DNS tartalma volt ( DNS index: 1-1,2 ). A DNS tartalom csaknem kettőzött volt 8 esetben ( DNS index:1,8-2,0 ). A DNS index magasabb volt az adenomáknál mint a hyperpláziás mirigyeknél (1,86 vs 1,45).

Az átlagos S fázis frakció 3,45 % (SD: 1.31) volt az adenomákban és 1,53 % (SD:1.07) a hyperpláziás mellékpajzsmirigyekben ( p=0,015 ). Az átlag PI 6,48 % (SD:2.26) volt adenomák esetén és 2,78 % (SD:0.98) a hyperpláziás migyekben. A PI szignifikánsan magasabb volt az adenomákban mint a hyperpláziás mirigyekben ( p=0,006 ).

Az S fázis frakció 2,25 % ( SD:1,74 ) volt a DNS diploid esetekben, és 4,5 % ( SD: 2,2 ) a DNS aneuploid esetekben (  $p=0,09$  ). A DNS diploid minták átlag PI-e 4,78 % ( SD:2,9 ), míg a DNS aneuploid minták átlag PI-e 7,7 % ( SD:5,1 ) (  $p=0,08$  ).

Az aneuploid DNS tartalom nem mutatott statisztikailag szignifikáns korrelációt a következő klinikai paraméterekkel: kor (  $r=0,34$ ,  $p=0,05$  ), nem (  $r=0,18$ ,  $p=0,32$  ), preoperatív Ca (  $r=-0,07$ ,  $p=0,73$  ), alkalikus foszfatáz (  $r=0,65$ ,  $p=0,06$  ), i-PTH (  $r=-0,17$ ,  $p=0,54$  ) koncentráció és tumor nagyság (  $r=0,10$ ,  $p=0,58$  ).

A PI és a DNS ploiditás között a korreláció  $r=0,20$  volt. Negatív korrelációt figyeltünk meg a PI és a kor (  $r=-0,19$  ), preoperatív Ca (  $r=-0,25$  ), i-PTH (  $r=-0,26$  ) valamint a tumor nagyság (  $r=-0,003$  ) között. Ez utóbbi a mellékpajzsmirigy adenomák biológiailag malignus potenciáljára utalhat.

### 3.1.4.2. Malignus elváltozások esetén

Az egyik primer HPT miatt operált betegben a szövettani vizsgálat mellékpajzsmirigy karcinómát mutatott. A flow-cytometriás DNS analízis aneuploid tumorsejteket mutatott. A DNS index 1,7. Az S fázisban frakció 1,2 %, és a PI 1,7 % volt..

Nyaki nyirokcsomó áttétek miatt 2 alkalommal végeztünk műtétet. Mindkét esetben a DNS analízis aneuploid tumorsejteket mutatott. Az első esetben a DNS index 1,2, az S fázis frakció 0 %, és a PI 0,3 % volt. A második alkalommal a DNS index 1,8 volt Az S fázis frakció 2,4 %, a PI 2,4 % volt. A beteg 6 hónappal a harmadik műtétet követően elhunyt. A beteg túlélése az első műtéttől számítva 39 hónap, míg tumormentes túlélése 24 hónap volt.

A másik betegben csak a végleges szövettani vizsgálat mutatta ki a mellékpajzsmirigy karcinómát. A DNS vizsgálat diploid tumorsejteket írt le. Az S fázis frakció 1,3 %, a PI 1,8 % volt. A beteg jelenleg is él, s nincsenek kimutatható nyirokcsomó vagy távoli áttétei. A beteg tumormentes túlélése 5 év.

### **3.2. Secunder hyperparathyreosis**

Az átlagos szérum AP szint a műtét után  $388 \pm 184$  U/l-ra, a C-PTH koncentráció  $388 \pm 148$  pmol/l-re, az i-PTH koncentráció  $18,7 \pm 7,2$  pmol/l-re csökkent.

Perzisztens hyperparathyreosist 5 betegben észleltünk. Mind az öt betegben csak 2 mellékpajzsmirigyet sikerült eltávolítani. Perzisztens hyperparathyreosis miatt 2 betegben végeztünk reoperációt. Az ismételt parathyroidectomy során eltávolítottuk a bennhagyott 2 mellékpajzsmirigyet és autotranszplantációt végeztünk. Két esetben a betegek nem egyeztek bele újabb műtétbe. Egy esetben pedig a perzisztens hyperparathyreosist abban a betegben diagnosztizáltuk, aki 1 hónappal a műtétet követően hunyt el.

Rekurrens hyperparathyreosis 2 esetben alakult ki. Mindkét betegben 3,5 mellékpajzsmirigy került eltávolításra. Az egyik esetben újabb műtét során a megmaradt mellékpajzsmirigyszövet eltávolítását és az eltávolított szövet egy részének autotranszplantációját végeztük. A másik beteg nem egyezett bele az újabb műtét elvégzésébe.

Az operációt követően a klinikai tünetek javulását figyelhettük meg a betegek többségében. A csontfájdalom az esetek 95 %-ában a műtét utáni néhány héten belül jelentősen csökkent. A bőrviszketéses panaszok a betegek 90 %-ában javultak. A parathyroidectomiát követően 6 hónappal elvégzett vizsgálatok az esetek 45 %-ában a lágyszöveti meszesedések csökkenését mutatták.

#### **3.2.5. Vesetranszplantáció után**

##### **3.2.5.1. Laboratóriumi változások**

A veseátültetést követően a szérum Ca koncentrációk növekedését és a P koncentráció csökkenését észleltük mindkét csoportban ( 5. táblázat, 14. oldal ).

Az 1. csoportban az i-PTH koncentráció csökkenése a 12. hónapban nem volt szignifikáns, míg a 24. hónapban ez szignifikáns volt. Az alfacalcidollal kezelt betegekben az átlagos i-PTH szint a transzplantációt követően mindvégig szignifikáns csökkenést mutatott (  $p < 0,05$  ) és a normál tartományon belül maradt.

### 5. táblázat Vesetranszplantáció utáni átlag szérumszintek Ca, P, AP és PTH koncentráció

	Ca (mmol/l)	P (mmol/l)	AP (U/l)	PTH(pmol/l)
<b>1. csoport</b>				
Tx előtt	2,12 ± 0,31	1,67 ± 0,27	243 ± 136	17,1 ± 9,1
1. hónap	2,41 ± 0,29*	1,02 ± 0,31*	234 ± 123	
3. hónap	2,31 ± 0,26*	1,30 ± 0,33*	241 ± 111	
6. hónap	2,34 ± 0,22*	1,20 ± 0,33*	252 ± 185	9,8 ± 7,4
12. hónap	2,28 ± 0,21*	1,17 ± 0,34*	260 ± 138	10,4 ± 9,1*
24.hónap	2,36 ± 0,26*	1,19 ± 0,31*	222 ± 116	9,3 ± 7,8*
<b>2. csoport</b>				
Tx előtt	2,18 ± 0,25	1,82 ± 0,67	136 ± 66*	17,7 ± 9,4
1. hónap	2,36 ± 0,26*	1,02 ± 0,40*	155 ± 54	
3. hónap	2,39 ± 0,22*	1,03 ± 0,34*, <sup>0</sup>	165 ± 71* <sup>0</sup>	
6. hónap	2,43 ± 0,18*	1,03 ± 0,26*, <sup>0</sup>	191 ± 104* <sup>0</sup>	5,7 ± 3,3* <sup>0</sup>
12. hónap	2,37 ± 0,19*	0,99 ± 0,23*, <sup>0</sup>	242 ± 146*	6,3 ± 3,8* <sup>0</sup>
24. hónap	2,43 ± 0,17*	1,10 ± 0,27*	270 ± 127*	7,9 ± 4,8*

Tx: vesetranszplantáció, A megadott értékek átlagértékek, ± SD értékek

\* szignifikáns eltérés a transzplantáció előtti értékhez képest (  $p < 0,05$  )

<sup>0</sup> szignifikáns eltérés a Ca kezelt csoport értékéhez képest (  $p < 0,05$  )

### 3.2.5.2. Csontdenzitometria

Csontdenzitometriás vizsgálatok a veseátültetést megelőzően nem történtek.

Az eredményeket tekintve azt tapasztaltuk, hogy a transzplantációt követően a betegek jelentős részében enyhe fokú osteopenia van. Két évvel a transzplantációt követően a lumbális gerincszakaszon mért BMD értékek enyhén emelkedtek a calciummal kezelt csoportban, míg az

alfacalcidolt kapott betegekben csökkentek a 3 hónapos értékekhez viszonyítva. A femurnyak régióban meghatározott BMD értékek a calcium pótlást kapott csoportban csökkentek, míg az alfacalcidollal kezelt betegcsoportban enyhén növekedtek. A 2 éves és a 3 hónapos periódusban mért BMD szintek között nem volt szignifikáns különbség ( 6. táblázat ).

Csontnekrózist a transzplantáció után az 1. csoportban 6 ( 1 nő, 5 férfi ), a 2. csoportban 9 (5 nő, 3 férfi ) betegben észleltünk. A csontnekrózis az 1. csoportban 5, a 2. csoportban 7 esetben az átültetést követő 1 éven belül alakult ki. Közülük korábban csak két recipiens kapott steroid lökéskezelést akut rejekció miatt. Csonttörés 2 alkalommal fordult elő. Mindkét beteg az alfacalcidollal kezelt csoportba tartozott, s mindkettőjükön a lumbális gerincen alakult ki a csonttörés.

#### **6. táblázat Transzplantációt követően mért BMD és Z-score értékek**

##### **BMD ( g/cm<sup>2</sup> ) értékek**

	<b>Lumbális gerincen</b>		<b>Femurnyak régióban</b>	
	<b>1. csoport</b>	<b>2. csoport</b>	<b>1. csoport</b>	<b>2. csoport</b>
3. hónap	0,963 ± 0,242	1,048 ± 0,170	0,932 ± 0,186	0,850 ± 0,154
6. hónap	0,999 ± 0,146	1,061 ± 0,052	0,860 ± 0,112	0,915 ± 0,071
12 hónap	1,085 ± 0,210	1,019 ± 0,162	0,856 ± 0,236	0,803 ± 0,132
24 hónap	1,056 ± 0,182	0,984 ± 0,163	0,910 ± 0,061	0,895 ± 0,112

## MEGBESZÉLÉS

### 4.1. Primer hyperparathyreosis

#### 4.1.1. Preoperatív lokalizáció

A parathyroidectomy során nagy segítséget jelent a fokozott működésű mellékpajzsmirigy elhelyezkedésének tisztázása még a műtét előtt. Ez ugyanis nem csak a kóros működésű mellékpajzsmirigy elhelyezkedését adja meg, hanem azt is megmutatja, hogy adenomáról vagy hyperpláziáról van-e szó.

Vizsgálatunk során összehasonlítottuk a szcintigráfia és az UH vizsgálat hatékonyságát a mellékpajzsmirigyek kimutatására. Azt tapasztaltuk, hogy az alkalmazott scan szenzitívebb mint az UH vizsgálat a mellékpajzsmirigyek lokalizációjára. Adenomáknál mind az UH, mind a szcintigráfia érzékenysége nagyobb volt mint hyperplázia esetén.

Az izotóp vizsgálat során nem tapasztaltunk lényeges különbséget a típusos helyen valamint az ektópiásan levő mirigyek ábrázolása alkalmával. A szcintigráfia az ektópiásan elhelyezkedő mirigyeket magas szenzitivitással mutatta ki. Az UH vizsgálat szenzitivitása magasabb volt a típusos helyen levő adenomáknál, mint az ektópiás adenomáknál. Az ektópiás hyperpláziás mellékpajzsmirigyek vizsgálatakor nem volt szignifikáns különbség az UH és a szcintigráfia szenzitivitásában ( $p=0,066$ ).

Primer HPT esetén mi minden esetben alkalmaztunk preoperatív lokalizációs eljárást annak ellenére, hogy a műtétek során kétoldali nyaki feltárást végeztünk a négy mellékpajzsmirigy felkeresésével. Tapasztalataink szerint a kóros működésű mirigyek elhelyezkedésének műtét előtti meghatározásának a következő előnyei vannak: a műtét ideje rövidebb, a parathyroidectomy könnyebben elvégezhető nyaki elhelyezkedés illetve ektópiás (pl. mediasztinális) előfordulás esetén, csökken a perzisztens és rekurrens HPT gyakorisága.



Fontos, hogy az alkalmazott lokalizációs módszer jó érzékenységgű legyen. A scan magas szenzitivitása elősegíti a hatékonyabb műtéti beavatkozást és lehetővé teszi az egyoldali nyaki feltárással vagy a minimálisan invazív beavatkozással végzett parathyroidectomiát.

#### **4.1.2. Osteoporosisos betegek**

Betegeinkben a műtétet követően a szérum Ca és PTH szint gyors csökkenését figyeltük meg, s ezek a későbbiek folyamán is a normális tartományban voltak majdnem minden esetben. Az operáció után az AP koncentráció csökkenése lassabban következett be. Az általunk vizsgált L II-IV gerincszakaszon a BMD jelentős növekedést mutatott, s ez az emelkedés a 2. évtől volt szignifikáns a műtét előtti állapothoz képest. A parathyroidectomia után antireszorptív kezelésben részesült betegcsoportban a BMD átlagos növekedése nem tért el szignifikánsan a gyógyszeres kezelésben nem részesült betegekéhez képest. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a primer hyperparathyreosis okozta csontritkulás sebészileg sikeresen kezelhető, s a parathyroidectomia után nem szükséges antireszorptív kezelést alkalmazni.

#### **4.1.3. DNS vizsgálatok**

##### **4.1.3.1. Benignus elváltozások esetén**

Más szerzők eredményeihez hasonlóan mi is úgy tapasztaltuk, hogy a DNS aneuploiditás gyakran fordul elő a mellékpajzsmirigyekben primer HPT esetén. Irodalmi adatok szerint az aneuploid DNS tartalom előfordulási gyakorisága 5 és 45 % között változik a mellékpajzsmirigy adenomáknál. Saját betegeinkben a 25 adenomából 12 (48 %) adenomának volt aneuploid DNS tartalma. Az összes normál mellékpajzsmirigy diploid DNS tartalommal rendelkezett.

Vizsgálataink szerint a DNS aneuploiditás nem mutatott szignifikáns korrelációt a betegek életkorával, a nemmel, a műtét előtti szérum calcium, alkalikus foszfatáz, i-PTH szinttel valamint a mirigy nagyságával.

A normális mellékpajzsmirigyekben az S fázisban levő sejtek aránya és a PI alacsony volt. Ez azt mutatja, hogy a normális működésű mellékpajzsmirigyek mitotikus aktivitása alacsony. Az adenomákban az S fázisban levő sejtek aránya és a PI szignifikánsan magasabb volt, mint a normális vagy a hyperpláziás mirigyekben. Ezek szerint az adenomák proliferatív aktivitása jelentősen nagyobb mint a a hyperpláziás mirigyeké.

#### **4.1.3.2. Malignus elváltozás esetén**

Több szerző úgy találta, hogy a mellékpajzsmirigy karcinómák DNS tartalma gyakran aneuploid és viszonylag magas a proliferatív indexük. Az egyik betegünk mellékpajzsmirigy karcinómájában diploid, míg a másikéban aneuploid DNS tartalom volt. Az S fázis frakció és a PI mindkét esetben alacsony volt.

Aneuploid DNS tartalom azonban gyakran megfigyelhető benignus mellékpajzsmirigy betegségekben is. A DNS aneuploiditás ugyan gyakoribb a mellékpajzsmirigy karcinómákban, de ez alapján nem lehet egyértelműen elkülöníteni a karcinómákat az adenomáktól.

Anyagunkban a diploid DNS tartalommal rendelkező mellékpajzsmirigy karcinómás beteg esetén 5 éves tumormentes túlélést figyeltünk meg. Az aneuploid DNS tartalmú betegen gyakoriak voltak a nyirokcsomó áttétek. Ez a megfigyelés összhangban van más szerzők eredményeivel, amely szerint aneuploid DNS tartalom esetén rosszabb a prognózis.

## **4.2. Secunder hyperparathyreosis**

Saját tapasztalataink alapján secunder HPT esetén mi szubtotális parathyroidectomia elvégzését ajánljuk első műtétként, mert ez ugyanolyan jó eredményeket ad, mint az autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomia, de egyszerűbb, kevésbé időigényes eljárás. Eseteinkben a szubtotális parathyroidectomiát követően ritkább a hypoparathyreosis kialakulása.

Műteteinket követően perzisztens hyperparathyreosis ( n:5 ) elégtelen számú mellékpajzsmirigy eltávolítása után alakult ki. A szubtotális parathyroidectomiák után 2 esetben diagnosztizáltunk rekurrens hyperparathyreosist. Autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomia után sem perzisztens sem rekurrens hyperparathyreosis nem alakult ki.

Több szerző arról számolt be, hogy a bőrviszketés a parathyroidectomiák után néhány nappal, míg a csontfájdalom a műtétet követően néhány héttel rohamosan csökken vagy megszűnik. Eredményeik szerint a lágyszövetes meszesedések az előzőeknél kisebb mértékben javulnak, s az ereket érintő meszesedések nem mutattak változást. Secunder hyperparathyreosis miatt operált betegeinkben a csontfájdalom a betegek 96 %-ában, a bőrviszketés 92 %-ában megszűnt vagy javult. A neuropátia az esetek 75 %-ában javult. A metasztatikus kalcifikáció azonban csak 45 %-ban csökkent.

#### **4.2.5. Vesetranszplantáció után**

A sikeres vesetranszplantáció után a jól működő graft hatására a P kiválasztás nő, és az 1,25 ( OH ) D 3 vitamin újonnan szintetizálódik. Betegeinkben a szérumban a Ca szint emelkedése és a szérumban a P koncentráció gyors csökkenése volt tapasztalható, mely a későbbiekben is normál tartományban maradt.

Az átültetést követően a PTH szint jelentős csökkenést mutatott mindkét csoportban. A transzplantációt követően az alfacalcidollal kezelt betegek PTH szintjében bekövetkezett csökkenés nagyobb mértékű volt mint az 1. csoportban s ebben a koncentráció csökkenésben az alfacalcidolnak a mellékpajzsmirigyekre gyakorolt hatása is szerepet játszik.

A transzplantációt követően végzett csontdenzitometriás vizsgálatok az esetek többségében gyors és jelentős csontvesztést mutattak ki. Az osteopenia illetve a csontnekrózis kialakulása és mértéke irodalmi adatok szerint összefüggésbe hozható a korábbi uraemiás osteodystrofia mértékével és az alkalmazott steroid kezelés dóziséval és idejével. Egyes

vizsgálatok a vesetranszplantált betegekben 6-10 %-os regionális csontvesztést mutattak ki a műtét utáni első 6 hónap alatt.

Figyelembe véve, hogy a veseátültetést követően észlelt osteopenia kialakulásában a glukokortikoidoknak is jelentős szerepük van, hatásuk ellensúlyozására az alfacalcidollal történő kezelés lehetőségét vizsgáltuk meg.

Az 1. csoportban a 2 éves BMD érték növekedést mutatott a 3 hónapban meghatározott szinthez képest a lumbális gerincszakaszon, s csökkent a femurnyak régióban. A 2. csoportban ugyekkor a BMD a femurnyak régióban növekedett, míg a lumbális gerincen csökkent, annak ellenére, hogy ebben a csoportban a PTH koncentráció nagyobb mértékben csökkent a vizsgálat időtartama alatt az 1. csoport értékeihez viszonyítva. A két csoport megfelelő BMD értékei között nem volt szignifikáns különbség.

Bár az osteoporosis kezelésében több tanulmány igazolta az aktív D vitamin származékok pozitív hatását, ezek szerepe nem teljesen egyértelmű az osteoporosis kezelésében

A csontdenzitometriás eredmények értékelése során azt tapasztaltuk, hogy mindkét csoportban hasonló, mérsékelt osteopenia van jelen s az alfacalcidol kezelés sem tudta megelőzni a posttranszplantációs osteopenia kialakulását.

## ÖSSZEFOGLALÁS

### ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A primer hyperparathyreosisos betegekben végzett parathyroidectomia az esetek 99 %-ában eredményes volt. A műtétet követően a szérum calcium és parathormon szint csökkent.

2. Összegzésül megállapítjuk, hogy primer HPT esetén az alkalmazott preoperatív lokalizációs eljárások közül a Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetát izotóp szcintigráfia szenzitivitása bizonyult a legmagasabbnak. Azt tapasztaltuk, hogy a Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate radioizotóp vizsgálat szenzitivitása szignifikánsan magasabb volt a mellékpajzsmirigy adenomák, mint a hyperpláziás mirigyek ábrázolására. Vizsgálataink során a subtractiós izotóp vizsgálat magas szenzitivitással ábrázolta mind a típusos helyen, mind az ektópiásan elhelyezkedő mirigyeket.

3. Megállapíthatjuk, hogy Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate scan preoperatív alkalmazása kétoldali nyaki feltárással kombinálása segítséget nyújt a perzisztens és rekurrens HPT előfordulási gyakoriságának csökkentéséhez.

4. Tapasztalataink alapján a vizsgált szcintigráfiának magas a szenzitivitása, mely alkalmassá teszi arra, hogy adenoma esetén a parathyroidectomia egyoldali nyaki feltárásból vagy minimál invazív beavatkozással történjen.

5. A primer HPT következtében kialakult osteoporosisos esetekben megfigyeltük, hogy a műtétet követően a calcium, AP és PTH szint csökkenése, normalizálódása következik be. A parathyroidectomiák után rövid időn belül az L II-IV gerincszakaszon a BMD szignifikánsan fokozódik. Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a sikeres parathyroidectomiát követően az esetek jelentős részében nincs szükség antireszorptív terápiára.

6. A DNS vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a normális működésű mellékpajzsmirigyek diploid DNS tartalommal rendelkeznek, míg az aneuploid DNS tartalom

előfordulása gyakori a fokozott működésű mellékpajzsmirigyekben. Az a véleményünk, hogy a flow-cytometriás DNS analízis nem alkalmas módszer az adenomák és a hyperpláziás mirigyek elkülönítésére, mert mindkét esetben gyakori a DNS aneuploiditás. Aneuploid DNS tartalom és magas PI esetén a mellékpajzsmirigy adenoma és hyperplázia miatt operált betegek szoros követése javasolt a lehetséges malignus potenciál miatt.

7. A mellékpajzsmirigy karcinómákban mind diploid DNS, mind aneuploid DNS tartalom előfordulhat. DNS aneuploid karcinóma esetén gyakran fordult elő nyirkcsomó metasztázis. Más eredményekhez hasonlóan, a mi eredményeink is azt vetik fel, hogy a DNS aneuploiditás esetén csökken a betegek túlélése.

8. Secunder hyperparathyreosisban szubtotális parathyroidectomiát vagy autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomiát követően a klinikai tünetek jelentős részének javulása és a PTH koncentráció csökkenése figyelhető meg. A perzisztens HPT kialakulását az elégtelen számú mellékpajzsmirigy eltávolítás okozza. Véleményünk szerint a megfelelően végzett parathyroidectomia után az esetek csekély részében alakul ki perzisztens vagy rekurrens HPT.

9. A veseátültetés javulást eredményez a calcium- és csontanyagcsere-zavarban, de az immunosuppresszív terápia erre a folyamatra kedvezőtlenül hat. Betegeink kórtörténeke áttekintése során megfigyeltük, hogy a calcium- és csontanyagcserére jellemző szérumszintek a betegek nagyrésztében normalizálódnak a transzplantációt követően. Mind a calciummal, mind az alfacalcidollal kezelt csoportban csökkent a PTH koncentráció. Azt tapasztaltuk, hogy a PTH koncentráció csökkenése az alfacalcidol terápiát kapott csoportban kifejezettebb volt. Az észlelt kedvező változások ellenére az még az alfacalcidol terápia alkalmazása mellett is a recipiensek jelentős része osteopeniás.