

Netypické případy sekundární hyperparatyreózy při onemocnění a selhání ledvin: kazuistiky

Atypical cases of secondary hyperparathyroidism in patients with kidney disease and failure: case reports

Anita Pokorná¹, Jiří Horáček², Jaroslava Vávrová³, Viktor Chrobok⁴, Petr Čelakovský⁴, Roman Šafránek^{1,5}, Miroslav Ryba⁶, Pavla Řehořková⁷, Ladislava Pavlíková³, Vladimír Palička³, Sylvie Dusilová Sulková^{1,5}

¹ Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

² IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Katedra interních oborů LF UK v Hradci Králové

⁶ Oddělení nefrologie a dialýzy, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

⁷ Endokrinologie MUDr. Řehořková s.r.o., Hradecká poliklinika III s.r.o., Hradec Králové

✉ **prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.** | sylvie.dusilova@fnhk.cz | www.fnhk.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 28. 10. 2019

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 9. 12. 2019

Abstrakt

Text je zaměřen zejména na klinickou a laboratorní manifestaci sekundární hyperparatyreózy (SHPT), která provází chronické onemocnění a selhání ledvin. Na čtyřech vybraných kazuistikách dokumentujeme, že obvyklá (byť složitá a komplexní) příčina SHPT nemusí být jedinou patogenetickou podstatou. Upozorňujeme zejména na možnost záměny za hyperparatyreózu primární, na velmi důležitou roli deficitu vitamínu D v rozvoji i perzistenci SHPT a také na poměrně málo předpokládaný, avšak významný vliv samotné dialyzační procedury. Všechny kazuistiky jsou provázeny komentářem, ve kterém se věnujeme vysvětlení příčiny hyperparatyreózy, a dále i návrhu léčebného postupu.

Klíčová slova: adenom příštítných tělísek – hyperplazie – onemocnění ledvin – selhání ledvin – paratyreoidektomie – příštítné tělísko – sekundární hyperparatyreóza – vitamin D

Abstract

The text is focused on clinical and laboratory manifestations of secondary hyperparathyroidism, associated with chronic kidney disease and chronic renal failure. Presenting four our case reports, we demonstrate not only the complex and complicated „traditional“ SHPT pathogenesis associated with kidney disease, but also others involving and contributing factors and problems. First, in some patients, it may be difficult to properly recognize between primary and secondary hyperparathyroidism. Additionally, the role of vitamin D deficiency as the crucial factor in parathyroid gland stimulation is demonstrated. Also, the role of dialysis solution composition on parathyroid gland activity is described. All case reports are presented together with commentaries, which contain the pathophysiological explanation as well as the suggested therapeutic approach.

Key words: hyperparathyreosis – hyperplasia – parathyroidectomy – parathyroid adenoma – parathyroid gland – secondary kidney disease – kidney failure – vitamin D

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD – Chronic Kidney Disease) je spojeno s metabolickými změnami v důsledku snížené až chybějící vylučovací a metabolické funkce ledvin. Tyto změny jsou zprvu upravovány určitými regulačními mechanismy, které jsou zprvu účelné a užitečné (adaptivní). V pokročilých stádiích CKD a zejména při úplné ztrátě funkce ledvin (ESRD – End-Stage Renal Disease, CKD5) se však tyto původně adaptivní děje stávají maladaptivními, kontraproduktivními. Navíc, obvykle jsou již fixovány, tj. jsou ireverzibilní.

Důsledkem takovýchto maladaptivních regulací jsou „non-renální“ sekundární komplikace spojené s pokročilou renální dysfunkcí a se selháním ledvin. Typickým příkladem je sekundární hyperparatyreóza [1], resp. širší komplex kostních a minerálových změn při CKD, označovaný jako CKD-MBD (Mineral and Bone Disorder) [2,3].

Je dobře známo, že samotná hyperparatyreóza, tedy hyperfunkce i hyperplazie příštítných tělísek (PT) může být:

- primární (PHPT), s primární a plně autonomní hyperprodukcí parathormonu (PTH) obvykle na podkladě adenomu (méně často hyperplazie) obvykle jednoho příštítného tělíška [4]
- sekundární (SHPT), u níž je původní příčinou patologické nadprodukce PTH a růstu (hyperplazii) příštítných tělísek (PT) jiná nemoc, resp. jiná primární abnormalita, která sekundárně vede k vysoké koncentraci PTH v krvi při hyperfunkci PT [1,4]. Iničiální stadia SHPT jsou reverzibilní, a tedy léčebně ovlivnitelná. Pozdější fáze SHPT jsou charakterizovány nejen růstem tělísek, ale i receptorovými poruchami, které jsou v pozadí obtížné farmakologické léčby pokročilé SHPT. Původní difúzní hyperplazie se mění na hyperplazii nodulární, a ta bývá již spojena s rezistencí na léčbu. Hyperparatyreóza je pak prakticky autonomní [1,4,5,6]
- terciární (THPT) je hyperparatyreóza zcela autonomní, analogicky jako při PHPT. Této autonomii však předcházela jiná hyperparatyreóza, prakticky vždy SHPT. V nefrologii se s terciární hyperparatyreózou se setkáváme u některých pacientů po úspěšné transplantaci ledviny (TxL), při níž je původní příčina (selhání ledvin) odstraněna, avšak po níž se hyperparatyreóza (podmíněná zřejmě již hyperplazií tělísek) nejen neupraví, ale ještě dále progreduje [1,4,7,8]

Podstatou THPT je již autonomní povaha hyperplastické tkáně při SHPT, která je v histologickém obraze nodulární, ba dokonce se morfológicky blíží k adenomu. Jako terciární se může manifestovat i velmi pokročilá SHPT dialyzovaných, u nichž se tělíška stanou rezistentní na konzervativní léčbu [1,8]

„Typická“ SHPT spojená s CKD/ESRD je výsledkem dvou souběžných patogenetických drah, spojených se ztrátou

vylučovací i endokrinní funkce ledvin. Je důsledkem deficitu aktivního vitamínu D (tvořeného systémově a fyziologicky v ledvinách) a retence fosforu v organizmu při ztrátě eliminační funkce ledvin [1,2,9].

Zatímco pro PHPT nebo THPT je charakteristická hyperkalcemie a hypofosfatemie, při SHPT je typická normokalcemie, případně až hypokalcemie. Avšak i při primární hyperparatyreóze, pokud chybí vitamín D, může být sérová koncentrace kalcia v normě [11].

Pokud je koncentrace kalcia v séru vysoká, jedná se buď o (nerozpoznanou) hyperparatyreózu primární, či o iatrogenní důsledek nevhodné léčby. S nadsázkou – každá normokalcemie u selhání ledvin je suspektní z hyperparatyreózy. Koncentrace PTH je obvykle výrazně vyšší, než vidáme u hyperparatyreózy primární [1,2,4].

Koncentrace fosforu je při SHPT spojené se selháním ledvin zvýšená, přitom hyperfosfatemie je při ESRD považována za vysloveně negativní [10]. Mimo jiné se významně podílí na rozvoji SHPT. Hyperfosfatemie při CKD/ESRD patologicky ovlivňuje funkci příštítných tělísek více mechanismy: (1) zvyšuje tvorbu PTH, neboť prodlužuje životnost transkriptu mRNA; tj. při dané úrovni genetického přepisu vzniká více parathormonu než při normofosfatemii [1,4]; (2) zvyšuje sekreci PTH z buněk: recentní publikace dokumentuje „vymazání“ aktivity CaR (Calcium-sensing Receptor) při hyperfosfatemii [12,13].

Víme, že močové vylučování fosforu zůstává zachováno až do pozdních stádií CKD [14,15]. Je to dáno působením tzv. fosfatoninů (FGF-23 a PTH), jejichž tvorba při klesající funkci ledvin adaptivně stoupá, a to až k velmi vysokým koncentracím. Při terminálním selhání ledvin role fosfatoninů pro eliminaci fosforu ztrácí smysl. Avšak v té době je tvorba obou fosfatoninů fixována a je ireverzibilní. Jak známo, jedním z fosfatoninů je PTH.

Samotná SHPT je maladaptivním výsledkem zprvu adaptivního zvýšení vylučování fosforu ledvinami a souběžné stimulace tvorby kalcitriolu v reziduálním renálním parenchymu. Její důsledky jsou široké – samotný parathormon je prokazatelně uremickým toxinem [16].

Základní léčbou PHPT je chirurgická paratyreoidektomie. Naproti tomu základní léčba SHPT je konzervativní. V případech, že tato terapie není úspěšná, tj. tělíška jsou již částečně autonomní, volíme i u SHPT chirurgickou paratyreoidektomii. Volba operačního postupu (subtotální PTX, či totální PTX, s autotransplantací, či bez autotransplantace) není jednoduchá a vyžaduje klinickou zkušenost a velmi dobrou spolupráci mezi operačním oborem a nefrologií, resp. lékaři, kteří se o pacienty se SHPT starají [17,18,19].

U většiny dialyzovaných pacientů se SHPT rozvíjí ve své „čisté“ podobě (viz výše, postupný zánik vylučovací i endokrinní funkce ledvin). U některých pacientů je však příčina SHPT kombinovaná, modifikovaná. Přinejmenším zčásti,

někdy i zcela dominantně, je způsobena i jinými okolnostmi. Rozlišení této spolupodílející se patogenetické linie je někdy obtížné, přitom je velmi důležité pro nastavení správné léčby.

V praxi jsou tyto situace sice málo častým, ale velkým problémem. Pro přiblížení tématu a problematiky těchto tzv. „netypických“ sekundárních hyperparatyreóz jsme vybrali čtyři ilustrativní případy (první tři byly prezentovány na Osteologickém kongresu, Brno 2019).

Netypická hyperparatyreóza u pacientů s onemocněním a selháním ledvin

Konzervativní léčebná strategie SHPT začíná korekcí hyperfosfatemie („phosphate first“ strategie, viz význam hyperfosfatemie), poté ovlivněním receptoru pro kalcium (preferenčně kalcimimetiky) a ovlivněním/inhibicí jaderného receptoru pro vitamin D (VDRA, resp. aktivátory receptoru pro vitamin D). Dříve byla jako „dřívější“ doporučována inhibice přílišné tvorby kalcitriolu a až poté doplnění léčby kalcimimetiky [3]. Dnes se obě cesty považují z časového uspořádání jako ekvivalentní. Jejich kombinace je nejen možná, ale i výhodná. U nejtěžších a na konzervativní terapii rezistentních případů volíme paratyreoidektomii [3,17,18,19]. V následujících kazuistikách ukazujeme mimo jiné, jak důležité je rozpoznání všech dalších přidružených patogenetických mechanismů.

SHPT spojená s deficitem vitaminu D

Známostou příčinou SHPT je mimo jiné deficit vitaminu D. Je známo, že pokud organizmu chybí vitamin D, není optimálně mineralizován vytvořený osteoid [20]. Korepondujícím biochemickým nálezem je hypokalcemie spolu s vysokou koncentrací alkalické fosfatázy (ALP), resp. jejího kostního izoenzymu (b-ALP). Klinickým korelátem je metabolická osteopatie, označovaná jako osteomalacie, u dětí dokonce rachitis.

Hypokalcemie při osteomalacii (resp. jakákoliv hypokalcemie) stimuluje aktivitu příštítných tělísek, a to přímým mechanismem [21]. Při osteomalacii jsou příštítná tělíška stimulována nejen hypokalcemií, ale i samotným chyběním aktivního vitaminu D, neboť pokud chybí aktivní vitamin D (kalcitriol), vzniká nadprodukce tvorby parathormonu (vitamin D jako negativní transkripční faktor genu pro parathormon) [1,20].

Deficit vitaminu D tedy vede k osteomalacii 2 mechanismy: (1) přímo, tj. zvýšením tvorby kalcitriolu; (2) nepřímě, tj. mechanismem hypokalcemie, spojené obligatorně s chyběním vitaminu D.

Těžký deficit vitaminu D patří k možným sekundárním příčinám (spolupříčinám) SHPT, a to bez ohledu na funkční stav ledvin, při selhání ledvin je však klinická i laboratorní manifestace více nápadná.

Kazuistika 1

Muž (ročník 1959) byl v naší nefrologické ambulanci zaregistrován poprvé v dubnu 2014. Již při vstupu do ordinace byl nápadný stereotyp chůze – pomalá, v mírném předklonu a o „široké bázi“. V lékařské dokumentaci pacienta byl údaj o chronickém onemocnění ledvin a mnohačetných vředových lézích žaludku před více lety; v medikaci byl uveden Vigantol a calcium effervescens (s poznámkou „léky užívá sporadicky“). Vlastní vyšetření lékařem při návštěvě neproběhlo, protože je pacient odmítl z časových důvodů.

Laboratorní výsledky ukázaly pokročilé onemocnění ledvin, hypokalcemii, hraniční hodnoty fosfatemie, vysokou koncentraci alkalické fosfatázy; hypovitaminózu D a extrémně vysokou koncentraci PTH: S-urea 21,6 mmol/l, S-krea 418 μmol/l, S-Ca 1,86 mmol/l, S_P 1,64 mmol/l, S-ALP 12,40 μkat/l, S-25D 20,5 nmol/l (50–250); S-PTH 292 pmol/l (0–6 pmol/l, test 3. generace). Koncentrace PTH (1–84) byla jednoznačně mnohem vyšší, než je obvyklé při sekundární hyperparatyreóze při dané funkci ledvin.

Zahájili jsme léčbu Vigantolem a perorálně podávaným kalcielem. Pacient však nebyl k léčbě příliš kompliantní a nálezy se nelepšily. Postupně jsme zvýšili dávky, dokonce jsme vitamin D aplikovali parenterálně, včetně injekčního parikalcitolu. Sice velmi pomalu, ale přece jen se postupně snížila koncentrace ALP i PTH a hodnoty kalcemie se nalézaly v dolním referenčním rozmezí.

Nález jsme **diagnosticky** zhodnotili jako těžkou metabolickou osteopatii kombinované etiologie u pacienta se selháním ledvin, přitom hypokalcemie, hypovitaminóza D a vysoká hodnota ALP svědčí pro podíl osteomalacie, ale současně se na výsledném obraze podílí těžká hyperparatyreóza. Pravděpodobně se obě kostní patologie rozvíjely současně při deficitu vitaminu D. Hyperparatyreóza jako komplikace pokročilého onemocnění ledvin byla akcentována 2 dalšími mechanismy, působícími na tvorbu PTH (chybí aktivní vitamin D, neboť není jeho prekurzor) i na sekreci PTH (těžká sekundární hypokalcemie).

Léčba nebyla jednoduchá, mimo jiné proto, že spolupráce pacienta byla neobvykle špatná. K perorálně podávanému vápníku i suplementační léčbě Vigantolem (až 20 kapek denně) jsme přidali i aplikaci vitaminu D parenterálně (v anamnéze údaj o opakovaných atakách vředové choroby; nejistota, zda pacient užívá léky), dokonce podání vápníku (calcium gluconicum 5 ampulí/500 ml 5%G/3 hod) a parikalcitolu (10 mg/30 min) v infuzích. Po půlroční léčbě nebyly výsledky potěšující: 25D 29,2 nmol/l (referenční rozmezí 75–250 nmol/l), koncentrace PTH(1–84) 191 pmol/l (referenční rozmezí 0,5–6,2 pmol/l). Pacient následně zahájil dialyzační léčbu. Příštítná tělíška nebyla ultrasonograficky (USG) detekována. Bylo zřejmé, že hlavním problémem zůstává těžká hypovitaminóza D.

Po 2 letech byla pacientovi provedena úspěšná transplantace ledviny (TxL). S odstupem 7 měsíců po TxL byly laboratorní nálezy následující: S-25D 51 nmol/l (při trvalém podávání přípravku Vigantol, nyní 20 kapek/týden), 1,25D 152 pmol/l, S-PTH(1–84) 17,5 pmol/l, S-Ca 2,5 mmol/l, S-P 0,49 mmol/l, S-kreatinin 100 μmol/l a S-ALP 3,2 μkat/l. Fyzicky i psychicky se pacient cítil a i nadále cítí výborně. Je patrná úprava deficitu vitamínu D. Naměřenou koncentraci 1,25D hodnotíme jako dobře fungující aktivitu 1-alfa-hydroxylázy při normální renální funkci a zřejmě i při perzistující hyperparatyreóze. Jako problém vnímáme hypofosfatemii, která vypovídá o tom, že je stále přítomna aktivita fosfatoninů. Koncentraci FGF-23 jsme neměřili, koncentrace PTH(1–84) je jednoznačně mnohem nižší, avšak stále v hodnotách, které potvrzují hyperparatyreózu. Sérová koncentrace kalcia 2,5 mmol/l je výslednicí úpravy hladin vitamínu D spolu s efektem příštítých tělísek. Alkalická fosfatáza, byť je s poklesem, stále není v referenčním rozmezí.

Pacienta jsme rok po TxL odeslali na kontrolní USG-vyšetření příštítých tělísek, při němž bylo zjištěno zvětšené pravé dolní a levé dolní PT. Endokrinolog nález uzavřel takto: na hyperparatyreóze se může podílet přece jenom nižší funkce štěpu stejně jako deficit vitamínu D; vero simile půjde o terciární hyperparatyreózu (klonální proliferaci vzniklou chronickou stimulací před TxL). V transplantáční poradně jsme doplnili klinický stav – oproti původnímu obrazu (před 5 lety) je jasné klinické i laboratorní zlepšení. Svalová síla i chůze jsou významně zlepšeny, bolesti kostí vymizely. Denzitometrie ukázala osteoporózu v oblasti kyčle, T-skóre minus 2,5 však je v čase stabilní. Zvolili jsme nadále konzervativní léčbu (pokračuje suplementace Vigantolem), s operačním řešením až dle vývoje v čase. Do terapie jsme doporučili mléčné výrobky pro zlepšení nutrice a dodání fosforu.

Tělíška byla ultrasonograficky detekována až v posttransplantačním období, a to při významně nižší koncentraci PTH než v předchozích letech nefrologické dispenzarizace a dialyzační léčby. V souladu s endokrinologickým závěrem se domníváme, že jde o morfologický korelát dřívější dlouhodobé chronické stimulace nejen sekrece a tvorby PTH, ale i buněčné proliferace. Dosud však nevíme, zda přetrvávající deficit vitamínu D byl v souvislosti s námi konstatovanou nespouprací pacienta nebo zda nebyl důvod jiný (např. gastrointestinální obtíže).

Sekundární nebo primární hyperparatyreóza?

Pokud je zjištěna hyperparatyreóza u pacientů s mírně či středně sníženou funkcí ledvin, je často považována za sekundární. Laboratorně nebývá jasná hyperkalcemie (avšak aktivita 1-alfa-hydroxylázy bývá již snižena) a není ani přítomna „typická“ hypofosfatemie. Tito paci-

enti pak při progresi CKD až do ESRD obvykle „získají“ i typickou hyperparatyreózu sekundární (SHPT nasedající na PHPT) [1,4,22].

Rozlišení, o jaký typ hyperparatyreózy se vlastně jedná, může být v praxi problematické. Úvaha, že při SHPT mají být zvětšena všechna příštítá tělíška, je sice teoreticky správná, ale ani ty nejtěžší případy SHPT nemusí mít průkazný nález při vyšetření USG nebo jinou zobrazovací metodou. Tímto směrem je zaměřena 2. prezentovaná kazuistika. Ukazuje, že původně primární hyperparatyreóza může imitovat dokonce hyperparatyreózu terciární.

Kazuistika 2

Muž ve věku 27 let bez předchozí dispenzarizace v nefrologické ambulanci („pacient z ulice“), zahájil v červnu 2017 ve spádovém hemodialyzačním středisku pravidelné hemodialyzační léčeni pro terminální selhání ledvin na podkladě Alportova syndromu (genetická verifikace 11/2009 – nález chybění COL4A5 z kožní biopsie).

V listopadu 2017 byl zařazen na čekací listinu (waiting list) pro transplantaci ledviny. Z lékařské zprávy, se kterou přichází k předtransplantačnímu vyšetření, uvádíme: v diagnóze v souhrnu uvedena vero simile terciární hyperparatyreóza se sklonem k hyperkalcemii při léčbě VDRA (aktivátory receptoru pro vitamín D) a dále sekundární hyperfosfatemie. Byl léčen vazači fosfátů v zaživacím traktu (nekovový vazač na bázi pryskyřice – přípravek Renvela) a Vigantolem (suplementační malé dávky vitamínu D). Dříve užíval i parikalciol (tzv. selektivní inhibitor VDR v příštítých tělíškách – přípravek Zemlar).

V lednu 2018, tj. ještě před transplantací ledviny, byla indikována a provedena chirurgická paratyreoidektomie (PTX). Při operaci byla hledána, nalezena a odstraněna všechna 4 příštítá tělíška. Polovina levého dolního tělíška byla implantována do snopců kývače. Operační výkon lze tedy označit jako totální PTX s autotransplantací.

Ostraněná příštítá tělíška v počtu 3 byla malá a měla normální vzhled i normální histologický obraz, 4. tělíško bylo patologicky změněno, histologický nález připouštěl adenom nebo nodulární hyperplazii. Adenom příštítého tělíška je kompatibilní s PHPT, nodulární hyperplazie obvykle s velmi pokročilou SHPT (v méně pokročilých případech je hyperplazie PT difuzní). Analogický nález adenomu může být kompatibilní i u THPT. Pokud by však pacient měl terciární hyperparatyreózu, musel by projít obdobím hyperparatyreózy sekundární. Těžko si představit, že při SHPT by bylo poškozeno pouze 1 tělíško (patogenetické mechanismy jsou zde systémové, tj. působí na všechna tělíška). Vzhledem k tomu, že 3 tělíška byla histologicky normální a že diagnóza THPT byla klinickou úvahou vyloučena, jedná se jednoznačně o PHPT.

V září 2019 byla provedena úspěšná transplantace kadaverózní ledviny, funkce štěpu však nikdy nebyla „excelentní“. **Laboratorní hodnoty** měsíc po transplantaci byly následující: S-krea 235 $\mu\text{mol/l}$, PTH(1–84) 1,7 pmol/l , Ca 2,1 mmol/l , P 0,8 mmol/l , 25D 51,2 nmol/l , 1,25D < 12 pmol/l ; tj. pacient měl laboratorní známky hypoparatyreózy, hypovitaminózy D a (asymptomatická) hypokalcemie. Prakticky „nulová“ hodnota kalcitriolu zřejmě souvisela s chybějící stimulací renální 1-alfa-hydroxylázy parathormonem a jen s omezenou funkcí štěpu. Do terapie byl vřazen Vigantol v dávce 10 000 IU týdně.

Kontrolní laboratorní vyšetření po 9 měsících ukázala stacionární renální funkci (S-kreatinin 226 $\mu\text{mol/l}$), očekávanou perzistující hypoparatyreózu (PTH: 1–84; 2,2 pmol/l), normokalcemii (Ca 2,37 mmol/l) a hyperfosfatemii (P 1,8 mmol/l). Hladina vitamínu D se v odpovědi na suplementaci Vigantolem zvýšila, resp. normalizovala (25D 88,8 mmol/l). Koncentrace kalcitriolu v krvi se překvapivě zvýšila (1,25D 53,2 pmol/l). Toto zvýšení hladiny aktivního metabolitu D i přes přetrvávající hypoparatyreózu i omezenou funkci štěpu jsme si vysvětlili zlepšenou (zvýšenou) dostupností „zásobního“ vitamínu D, tj. již „dostatečnou“ nabídkou pro renální hydroxylaci substrátu pro tvorbu kalcitriolu (1,25D). Tuto naši zkušenost lze zobecnit: úspěšná transplantace vytváří podmínky pro obnovu renální tvorby 1,25D; avšak pouze tehdy, je-li „normální“ stav zásob vitamínu D v organizmu.

Pacient má nadále (iatrogenní) hypoparatyreózu. Kalcemii korigujeme spolu s fosfatemí, kombinovaným přípravkem s obsahem kalcia i magnezia, určeným původně k vyvážení fosfátů v zažívacím traktu (přípravek Osvaren).

Popsaná iatrogenní hypotyreóza jistě nebyla cílem chirurgického řešení, naopak. Při PTX byla cíleně implantována tkáň příštítného tělíska zpět, a to do snopců kývače (autotransplantace). Tato tkáň však ztratila viabilitu, proto nastala hypoparatyreóza. Je otázkou, jaký by byl další vývoj, pokud by si tkáň tělíska vitalitu zachovala.

Diagnostický souhrn jsme následně aktualizovali takto: (1) primární hyperparatyreóza; (2) totální PTX s autotransplantací do snopců kývače vlevo 2018, implantovaná tkáň nefunkční; (3) hypoparatyreóza 2019.

Stav považujeme za trvalou kontraindikaci bisfosfonátů i podávání aktivního (!) vitamínu D. Do dlouhodobé terapie jsme doporučili Vigantol. V úpravě hypokalcemie i hyperfosfatemie se osvědčil Osvaren. Pacient je na této terapii ve velmi dobrém klinickém stavu, volně pohyblivý, bolesti skeletu neudává, nedošlo k žádné fraktuře, funkce štěpu je stacionární, koncentrace kalcia a fosforu v séru jsou v referenčním rozmezí.

Proč tak vysoká koncentrace PTH? – Vliv dialyzačního roztoku

Při SHPT jsou sérové koncentrace PTH velmi dynamické. Aktuální koncentrace je vždy podmíněna výsledkem 3 mechanismů: (1) právě probíhající sekrecí (okamžitá odpověď na aktuální změnu koncentrace ionizovaného kalcia v krvi; tj. akutními změnami aktivace CaR; trvá sekundy až minuty); (2) probíhající tvorbou PTH. Tu determinuje rychlost přepisu genové informace (v závislosti na aktivaci VDR) a také „životnost“ genového transkriptu (prodlužuje ji hypokalcemie a zejména hyperfosfatemie). Vlastní molekula PTH je vytvořena nejdříve za několik hodin; (3) samotnou velikostí tělíska (hyperplazii). Odpověď na podnět o určité intenzitě je totiž tím větší, čím větší masa tkáně je stimulována. Terapeutické zásahy jsou cíleny do všech 3 výše uvedených úrovní.

Při selhání ledvin je zachován známý inverzní „sigmoidální“ fyziologický vztah mezi koncentrací ionizovaného kalcia (osa x) a koncentrací PTH (osa y); jedinou změnou, avšak velmi důležitou, je „posun křivky doprava“. Proto při selhání ledvin vidíme často souběžně normokalcemii a vysoké koncentrace PTH: pro akutní snížení koncentrace PTH při selhání ledvin musí být koncentrace ionizovaného kalcia (významně) vyšší, než u non-CKD osob. Toto pravidlo stojí v pozadí vývoje kalcimimetik; zatímco vývoj aktivních metabolitů vitamínu D je odpovědí na poznatek, že tvorba PTH je závislá na aktivaci VDR.

Koncentrace (difuzibilního) kalcia v roztoku rozhoduje, zda kalciová bilance během hemodialýzy/hemodiafiltrace bude pozitivní, neutrální nebo negativní. Tato skutečnost je v nefrologii dobře známa a respektována. Neutrální z hlediska kalciové bilance jsou roztoky s koncentrací kalcia v rozmezí mezi 1,25 až 1,50 mmol/l (roztoky s koncentrací 1,37 mmol/l nejsou u nás k dispozici) [23].

Charakteristiku transferu kalcia přes membránu ovlivňují i jiné komponenty dialyzačního roztoku. Ukážeme situaci, při níž složení dialyzačního roztoku významně ovlivnilo nejen hodnotu PTH, ale i vývoj hyperfunkce příštítných tělísk.

Současné dialyzační roztoky jsou výhradně „bikarbonátové“. Pro stabilizaci volných iontů je přidávána ve velmi malé koncentraci buď kyselina octová (roztoky označujeme jako BIK, obsahují „acetát“), nebo nově kyselina citronová (roztoky BIC, obsahují „citrát“). Účelem BIC-roztoků je vyvážáním kalcia omezit koagulaci v mimotělním okruhu [24,25].

Při BIK-roztocích nenastává žádná vazba vápníku na jinou komponentu roztoku. Avšak, při BIC-roztocích vzniká přestupem acetátu do krve kalcium-citrátový komplex. Současně se logicky mírně sníží koncentrace volné kalciové frakce v krvi. Komplexy kalcium-citrátu jsou dialyzabilní. Jejich formace je však přechodná, citrát se dobře meta-

bolizuje v játrech a kalcium z původního komplexu je opět v krvi ve volné formě.

I kdyby byla vznikem kalcium-citrátu koncentrace ionizovaného vápníku snížena v krvi jen o 1 %, již to stačí k aktuálnímu a rychlému vzestupu sérové koncentrace PTH! Vzestup PTH je podmíněn sekrecí z buněk stimulací CaR [1,21]. Protože kalcium-citrátové komplexy vznikají v průběhu celé dialyzační procedury, je i na konci dialýzy (postdialyzačně) zvýšena koncentrace PTH. Míra tohoto zvýšení se u různých pacientů liší [25]. Pokud je cestou CaR sekrece PTH stimulována opakovaně, je intracelulárními signálními mechanismy stimulována proliferace příštítných tělísek, rozvíjí se hyperplazie [21]. Zkusenosti s ovlivněním PTH při BIC roztocích jsou však dosud malé, dokumentuje je následující zvolená kazuistika.

Kazuistika 3

Dialyzační roztok a funkce příštítných tělísek

Muž ve věku 43 let v pravidelném hemodialyzačním programu, je vyšetřován pro hyperparatyreózu (iPTH opakovaně až 100 pmol/l). Koncentrace celkového Ca v séru je 1,8 mmol/l, P 2,68 mmol/l. On-line hemodiafiltrace probíhají 3krát týdně dialyzačním a substitučním roztokem BIC s koncentrací difuzibilního Ca 1,25 mmol/l. V chronické medikaci je zaveden nekalciový vazač fosforu v zaživacím traktu plus parikalciol plus etelkalcetid (parenterální kalcimimetikum). Pacient je vyšetřován pro hyperparatyreózu.

Laboratorní hodnoty jsou PTH (1–84) 71,1–90 pmol/l, S-Ca 2,45 mmol/l, S-P 2,37 mmol/l, kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bALP) 36,3 (zvýšená hodnota), 25D 17,1 nmol/l, 1,25D < 12 pmol/l. Sérové koncentrace P1NP i CRLB byly extrémní (P1NP > 2 400, CRLB > 6 000) – obojí je kompatibilní s diagnózou těžké hyperparatyreózy.

Nález jsme vyhodnotili jako těžkou zřejmě sekundární hyperparatyreózu, která by mohla být dále zhoršována hypokalcemií a hyperfosfatemii, ale i deficitem vitamínu D. Hypokalcemie je kompatibilní se zjištěným těžkým deficitem vitamínu D a spolu se zvýšenou kostní alkalickou fosfatázou opět ukazuje i na podíl pravděpodobné osteomalacie. Role deficitu vitamínu D při rozvoji hyperparatyreózy, včetně SHPT, byla opakovaně popsána [5,20,26,27].

Extrémně vysoká koncentrace PTH ukazuje extrémní sekreci, danou stimulací CaR při hypokalcemii. Příčina hypokalcemie je v tomto případě kombinovaná. Způsobuje ji (1) přípravek etelkalcetid (intravenózní kalcimimetikum, etelcalcetide) [28] aplikovaný pro snížení PTH (tuto terapii jsme ukončili, resp. přerušili); (2) zvolený dialyzační roztok (BIC, s koncentrací difuzibilního kalcia 1,25 mmol/l) [23,25].

Při **USG**-vyšetření se zobrazila všechna 4 příštítná tělíška; jejich kalkulovaný objem byl 1,3 ml; 1 ml; 0,3 ml a 0,2 ml, což ukazuje, že stimulace příštítných tělísek byla dlouhodobá. Doplnující **scintigrafické** vyšetření zaměřené na příštítná tělíška ukázalo: (1) 2 zřejmá ložiska zvýšené akumulace a zpomaleného vyplavování ^{99m}Tc-MIBI při dolním pólu obou laloků štítnice – obraz hyperplastických příštítných tělísek nebo adenomů; (2) pouze na SPECT patrné ložisko mírné akumulace MIBI za dorzálním okrajem pravého laloku štítné žlázy odpovídající měkkotkáňovému ložisku pravděpodobně drobnější PT; (3) ložisko akumulace MIBI v oblasti horního pólu levého laloku štítné žlázy, v diferenciální diagnóze příštítné tělísko nebo studený uzel štítné žlázy.

Jak jsme **léčebně** postupovali? Vzhledem k iniciální hypokalcemii jsme ihned přerušili (nikoliv ukončili) léčbu parenterálním kalcimimetikem; do terapie jsme doplnili Vigantol; změnili jsme dialyzační roztok BIC s Ca 1,25 mmol/l na roztok BIK s Ca 1,50 mmol/l [25]. Též jsme zvažovali indikaci k PTX a nakonec jsme ji doporučili, neboť nejméně 2 tělíška (obě dolní, pravé i levé) mají v USG-nálezu již takový objem, který nedává jistotu úspěchu konzervativní terapie. Pacienta jsme podrobně informovali, avšak nesouhlasil.

Kazuistika 4

Primární nebo sekundární hyperparatyreóza? Obě!

Doplňujeme ještě kazuistiku primární hyperparatyreózy původně s hyperkalcemií, která se v čase „upravila“ do normokalcemie, avšak v dalším průběhu byla překvapivě spojena s hypokalcemií, při které se objevila nasedající hyperparatyreóza sekundární. Případ jsme sice před lety již publikovali [29], nyní ale doplňujeme další podrobnosti a navazující vývoj onemocnění v čase.

Do nefrologické ambulance se na začátku roku 2009 dostavila žena ve věku 84 let. Byla sem odeslána pro sníženou funkci ledvin (S-kreatinin kolem 250 μmol/l). Pacientka se dostavila v doprovodu dcery, která ji přivezla na invalidním křesle. Stěžovala si na dlouhodobé bolesti nohou, bolesti zad, ramen, páteře a kyčlí. Dlouhodobě užívala analgetika včetně přípravků ze skupiny NSAID. Ještě před několika týdny byla samostatně pohyblivá o jedné francouzské holi, v době návštěvy není schopna sama vstát ze židle. Pacientka nemá známky uroinfektu, neprodělala nikdy ledvinovou koliku, neměla nikdy viditelně červenou moč. Nefrologická rodinná i osobní anamnéza byla němá.

V anamnéze je fraktura dolní končetiny v roce 1943 a fraktura humeru v roce 2003. V letech 1979, 1980 a 1983 byla konzervativně léčena pro recidivující duodenální vřed. V roce 1998 podstoupila totální endoprotézu levého kyčelního kloubu pro koxartrózu, v roce 2000 pak kloubu

pravého. Rentgenologicky byly zjištěny degenerativní změny páteře a kompresivní fraktury některých Th a L obratlů. Od roku 2002 je dispenzarizována pro osteoporózu a léčena bisfosfonáty (Fosamax 70 mg per os 1krát týdně, od konce roku 1krát za 14 dní). DXA nálezy hodnoceny „jen“ pro oblast páteře (v roce 2002 T-skóre -2,5; v čase se stabilizací, resp. „zlepšením“).

Souběžně je řadu let dispenzarizována pro primární hyperparatyreózu s hyperkalcemií (S-Ca 2,8 mmol/l). Důsledků primární hyperparatyreózy na skelet jsou očekávatelné [32]. V roce 2006 bylo ultrasonograficky detekováno suspektní příštítné tělísko, ale PTX nebyla indikována. DXA vyšetření pro oblast předloktí ukázalo již v roce 2002 T-skóre -5,4; v čase bez zlepšení). Při terapii bisfosfonáty se postupně kalcemie normalizovala. Pro obavu z opětné hyperkalcemie nikdy nebyl do terapie vřazen vitamin D.

V dodané dokumentaci byly uvedeny tyto **laboratorní hodnoty**: S-Ca 2,04 mmol/l, S-P 1,42 mmol/l, S-krea 240 μmol/l, S-ALP 9,08 μkat/l, kostní ALP 4,85 μkat/l a koncentrace iPTH 236 pmol/l. Vyšetření v nefrologické ambulanci ukázalo prakticky tytéž výsledky: S-Ca 2,18 mmol/l, S-P 1,61 mmol/l, urea 23,5 mmol/l, S-kreatinin 287 μmol/l, S-ALP 9,20 μkat/l. Původní primární hyperparatyreóza byla provázena hypokalcemií a pravděpodobně i osteomalácií z (předpokládaného) nedostatku vitaminu D. Podávání přípravku Bonviva bylo přerušeno. Byl ordinován Vigantol a kalcium per os. Pacientka byla přijata k hospitalizaci s cílem upravit metabolismus vápníku a vitaminu D, obnovit hybnost a vyřešit osteoporózu, a samozřejmě i vyšetřit příčinu poškození funkce ledvin.

Poměrně složitě jsme diskutovali povahu dosavadní hyperparatyreózy. Primární hyperparatyreóza byla sice známa v předchorobí, avšak aktuální hypokalcemie diagnózu PHPT těm, kteří neznali podrobně anamnézu, zpochybňovala. Zejména ve vztahu k poruše funkce ledvin byla spíše zvažována hyperparatyreóza sekundární.

Ani extrémní koncentrace PTH v séru, ani ultrasonografický nálezy potvrzující přítomnost 1 příštítného tělíška nebyly postačující pro indikaci PTX. Důvodem byla právě ona těžká hypokalcemie. Ta by se po PTX jistě dále prohloubila a mohla by být až život ohrožující. Dalším důvodem byla těžká hypovitaminóza D, která by riziko symptomatické hypokalcemie po případné PTX ještě prohloubila. A konečně jsme chtěli předejít i tzv. syndromu hladové kosti [30].

Pacientka byla hydratována a živena. Kalcium bylo hrzeno v infuzích i perorálně. Do terapie byl vřazen nativní vitamin D (pro úpravu deficitu, 25D v krvi 25 nmol/l) spolu s kalcitriolem (přímá suprese VDR), tj. byla zavedena „duální“ terapie vitaminem D. Zkušenosti s touto terapií jsme později publikovali [30].

Zobrazovacími metodami byl prokázán tumor ledviny. Operační řešení do budoucna pacientka odmítla. Jako primární renální diagnózu jsme stanovili chronickou tubulointersticiální nefritidu. Nebyla zjištěna žádná nefrolitiáza ani nefrokalcinóza.

Po 2 týdnech hospitalizace byla pacientka samostatně mobilní, normokalcemická, s poklesem koncentrace ALP o polovinu, s koncentrací iPTH sniženou na 160 pmol/l. Měsíc po přijetí proběhla nekomplikovaná chirurgická PTX s odstraněním tělíška o velikosti 18 mm, histologicky se jednalo o adenom. Koncentrace iPTH časně po operaci byla 2 pmol/l, i když ostatní příštítná tělíška byla ponechána in situ. Pooperační hypokalcemie dlouhodobě přetrvávala i přes ordinovanou suplementaci Ca (2 gramy prvkového kalcia denně) a vitaminu D. Při kontrole po 2 měsících od operace vzrostla koncentrace iPTH na hodnotu 16 pmol/l, renální funkce byla nadále snižená, avšak stacionární. V tomto okamžiku se již jednalo jednoznačně o SHPT, při níž tělíška byla stimulována setrvale hraničně nižší kalcemií a hlavně deficitem vitaminu D.

K dalším kontrolám do nefrologické ambulance se dostavila až po 5 letech. Koncentrace kreatininu v séru byly v predialyzačních hodnotách, hypokalcemie a s hyperparatyreózou (hodnota PTH, stanovena již metodou 3 generace, byla 35 mmol/l). Analogické koncentrace kalcia i PTH v krvi byly opakovaně zaznamenány v dokumentaci již od operace. Pacientka zemřela po 5 letech od PTX v 89 letech na infekční komplikace.

V literatuře jsme dosud nenašli žádnou informaci o souběhu hypokalcemie a primární hyperparatyreózy (která pak pochopitelně vedla k nasedající hyperparatyreóze sekundární). Příčinou trvajících hypokalcemie i při extrémních hodnotách iPTH (jistě > 250 pmol/l) byla zřejmě kombinace těžkého deficitu vitaminu D (viz vysoká alkalická fosfatáza a viz zejména laboratorně doložená nízká hodnota 25D) a dlouhodobá léčba bisfosfonátem, která mohla zablokovat osteoresorpci, resp. kostní obrat. Vzhledem k doložené novotvorbě kosti (vysoká alkalická fosfatáza) s trvajících hypokalcemií je třeba zvažovat i již dříve diagnostikovanou těžkou osteoporózu, při níž kost již zřejmě nebyla schopna „vydat“ kalcium do cirkulace. Nasedající (sekundární) hyperparatyreóza po odstranění adenomu příštítného tělíška jako příčiny PHPT byla v tomto případě jistě též kombinací více faktorů – trvajících „hladová kost“ (pro trvalý nedostatek vápníku a vitaminu D) a také zřejmě snížené funkce ledvin [4,5,22,26,27].

Závěr

Popsané kazuistiky přesvědčivě dokumentují závažnost a různorodost patologie, patofyziologie a patobiologie příštítných tělísek. Rovněž dokumentují nezbytnost a nutnost vzájemné mezioborové spolupráce v této tak různorodé a komplikované problematice. Hyperpa-

ratyreóza při onemocnění ledvin je častá, a jak ukazují naše kazuistiky, nemusí být spojena výhradně s poruchou renální funkce. Naopak je jednoznačně spojena s dalšími orgánovými a metabolickými komplikacemi, včetně osteoporózy [3,4]. I z tohoto důvodu je téma „renální“ sekundární hyperparatyreózy nejen nefrologické. Zejména ve složitých případech je multioborová spolupráce velmi důležitá [35].

Podpořeno programy MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a PROGRES Q40/14.

Literatura

- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 913–921. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06040710>>.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. CKD-MBD: Definition, Evaluation, and Classification of Renal Osteodystrophy: A Position Statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945–1953. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>>.
- KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011); 7(1): 1–59. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>>.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374(9684): 145–168. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)>.
- R Nuti, Merlotti D, Gennari L et al. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2001; 34(7 Suppl): 45–49.
- Messa P, Alfieri CM. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Horm Res* 2019; 51: 91–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/000491041>>.
- Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16(1): 64–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012>>.
- Duan K, Gomez-Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol* 2015; 68(10): 771–787. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>>.
- Goviale MC, Bellavia M, Damiano G et al. Post-transplantation tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant* 2012; 17(3): 111–119.
- Phelps KR. Trade-off-the Nephron: A theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nutrients* 2017; 9(5): 427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu9050427>>.
- Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92(8): 3001–3005. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2802>>.
- Centeno PP, Hergerger A, Mun HC et al. Phosphate Acts Directly on the Calcium-Sensing Receptor to Stimulate Parathyroid Hormone Secretion. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>>.
- Phelps KR. Trade-off-the Nephron: A theory to explain the primacy of phosphate in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nutrients* 2017; 9(5): 427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/nu9050427>>.
- Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R et al. The Regulation of Renal Phosphate Transport. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(2): 77–84. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2011.01.005>>.
- Levi M, Gratten E, Forster IC et al. Mechanisms of Phosphate Transport. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(8): 482–500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0159-y>>.
- Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid Hormone, a Uremic Toxin. *Semin Dial* 2009; 22(4): 363–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00581.x>>.
- Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(6): 952–961. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10390917>>.
- Li C, Liang LV, Wang H et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2017; 39(1): 678–687. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2017.1363779>>.
- Wetmore JB. Parathyroidectomy: complex decisions about a complex procedure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(7): 1133–1135. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04950516>>.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr070553>>.
- Rodriguez M. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(2): F253–F264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00302.2004>>.
- Martinez Cordellat I. Hyperparathyroidism: Primary or Secondary Disease? *Rheumatol Clin* 2012; 8(5): 287–291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.06.001>>.
- van der Sande FM, Ter Meulen JAK, Kotanko P et al. Dialysate Calcium Levels: Do They Matter? *Hemodialysis Int* 2019; 47(1–3):230–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000494584>>.
- Kuragano T, Furuta M, Yahiro M et al. Acetate free citrate-containing dialysate increase intact-PTH and BAP levels in the patients with low intact-PTH. *BMC Nephrology* 2013; 14:18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-18>>.
- Šafránek R, Moučka P, Vávrová J et al. Changes of Serum Calcium, Magnesium and Parathyroid Hormone Induced by Hemodialysis With Citrate-Enriched Dialysis Solution. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40(1): 13–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000368478>>.
- Carsote M, Paduraru DN, Nica AE et al. Parathyroidectomy: is vitamin D a player for a good outcome? *J Med Life* 2016; 9(4): 348–352.
- Redman C, Bodenner D, Brendan N et al. Role of Vitamin D Deficiency in Continued Hyperparathyroidism Following Parathyroidectomy. *Head Neck* 2009; 31(9): 1164–1167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hed.21082>>.
- Russo D, Tripepi R, Fabio Malberti F et al. Etelcalcetide in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism. Multicenter Study in “Real Life”. *J Clin Med* 2019; 8(7): 1066. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm8071066>>.
- Dusilova Sulkova S, Horacek J, Zivny P et al. Primary hyperparathyroidism associated with hypocalcemia in a patient presenting with kidney disease. *Int Nephrol Urol* 2010; 42(3): 835–839. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-010-9743-6>>.
- Jain N, Reilly RF. Hungry Bone Syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(4): 250–255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000327>>.
- Dusilová Sulková S, Šafránek R, Vávrová J et al. Low-dose Cholecalciferol Supplementation and Dual Vitamin D Therapy in Haemodialysis Patients. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(1): 169–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-014-0842-7>>.
- Khan A, Bilezikian J. Primary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Impact on Bone. *CMAJ* 2000; 163(2): 184–187.
- Treiber G, Marchal F, Nobecourt E. After Parathyroidectomy: Difficult Short-Term Medical Management in Patients With End-Stage Renal Disease? *Hemodial Int* 2018; 22(3): 419–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12670>>.
- Yalla N, Bobba G, Guo G et al. Parathyroid hormone reference ranges in healthy individuals classified by vitamin D status. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(11): 1353–1360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40618-019-01075-w>>.
- Bellorin-Font E, Vasquez-Rios G, Martin KJ. Controversies in the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporosis Int* 2019; 17(5): 333–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-019-00533-x>>.