

# Casus

- 50-jarige patiënte
- 2<sup>e</sup> episode van nierstenen
- Sinds twee jaar ook belangrijke gewrichtsklachten met bewezen botontkalking
- Vermoeidheid, concentratiestoornissen, (depressie)
- Antecedenten: maagzweren, arteriële hypertensie
- TM: Amlor, Pantomed

# Klinisch geval (labo)

- NI hemato

|                         |              |               |
|-------------------------|--------------|---------------|
| • Glucose:              | 98 mg/dl     | (70 – 100)    |
| • Ureum:                | 30 mg/dl     | (15-36)       |
| • Creatinine:           | 1,05 mg/dl   | (0,52 – 1,04) |
| • Na:                   | 142 mmol/dl  | (137 – 145)   |
| • K:                    | 4,1 mmol/dl  | (3,4 – 5)     |
| • Cl:                   | 105 mmol/dl  | (98 – 107)    |
| • F:                    | 0,85 mmol/dl | (0,81 - 1,45) |
| • Ca:                   | 2,9 mmol/dl  | (2,1 – 2,55)  |
| • Normale levertesten`  |              |               |
| • TSH:                  | 1,74 mIU/l   | (0,27 – 4,2)  |
| • Vrij thyroxine:       | 14,4 pmol/l  | (11 – 24)     |
| • 25-Hydroxy vitamin D: | 27,3 ug/l    | (20 – 50)     |

# Oorzaken van hypercalciëmie

- Hyperparathyroïdie
- Maligniteit
- Medicatie (lithium, thiaziden,...)
- Granulomateuze aandoeningen (sarcoïdose, TBC): verhoogd calcitriol
- Endocrinologisch (Addison, hypothyroïdie)
- Familiale hypocalciuric hypercalciëmie

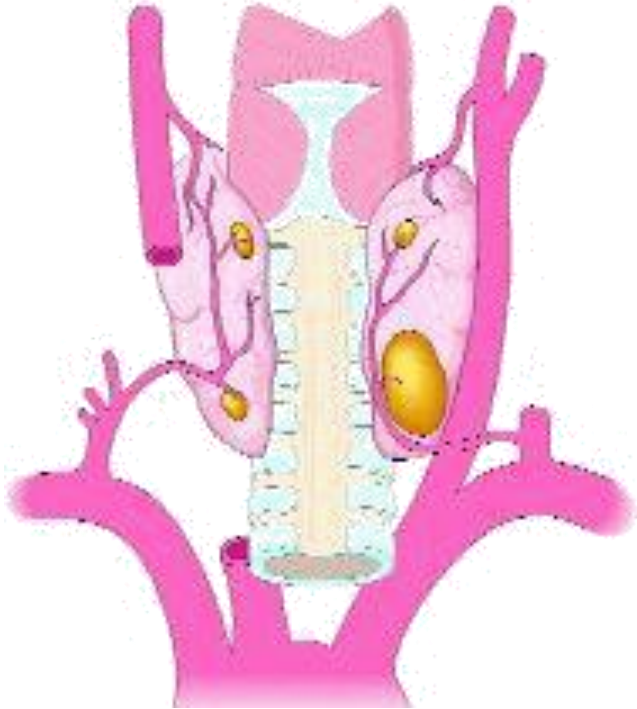
# Casus (beeldvorming)

- **Echo schildklier:** Normale rechterschildklierkwab. Ter hoogte van de linkerkwab aanwezigheid van een iso-echogene nodule van 10 mm, TIRADS 4a. Posterieur van de linker onderpool aanwezigheid van een hypo-echogene solied-cystische nodule van 10 mm.
- **Echo nieren:** Rechter nier meet 9,6 cm, de linker nier 10 cm. Geen tekens van hydronefrose. Aanwezigheid van kleine nefrolithiase ter hoogte van de linker nier.

# De parathyroïden

Dr. G. Verfaillie

# Anatomie



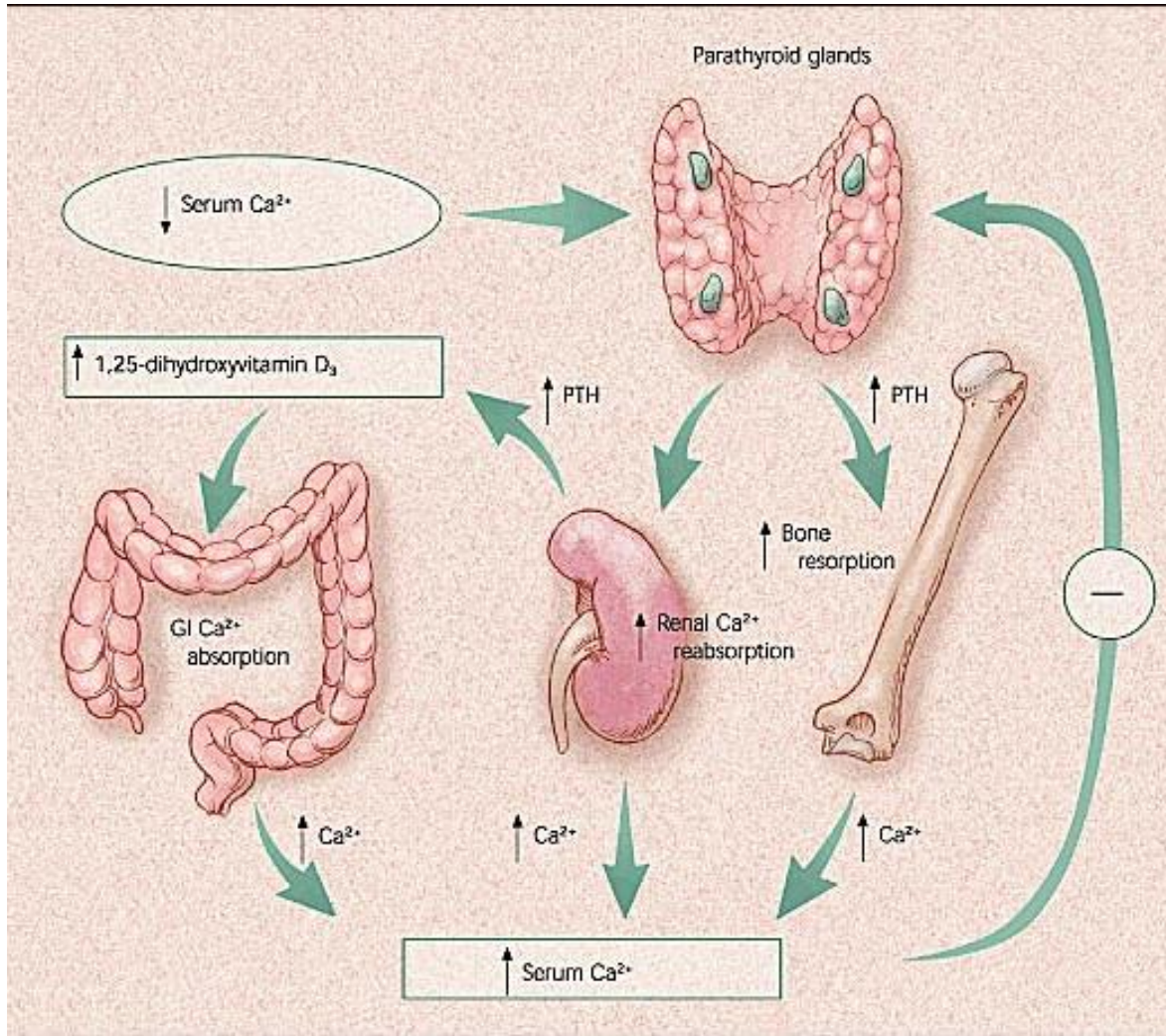
- 4 parathyroïden
- 8 % pt 3 of 5 parathyroïden
- 30 - 60 mg
- 3 – 5 mm groot
- Typisch geelbruine kleur

Elk parathyroïd heeft slechts 1 arterie. Deze ontspringt in 80% uit de a. thyroidea inferior.

Onderste parathyroïden ontstaan uit de 3<sup>de</sup> kieuwboog en zijn gelegen in de regio onder de a. thyroidea inferior.

Bovenste parathyroïden ontstaan uit de 4<sup>de</sup> kieuwboog en zijn gelegen in het posteromediale aspect van de schildklier dicht bij de tracheo-oesofageale groeve.

# Fysiologie

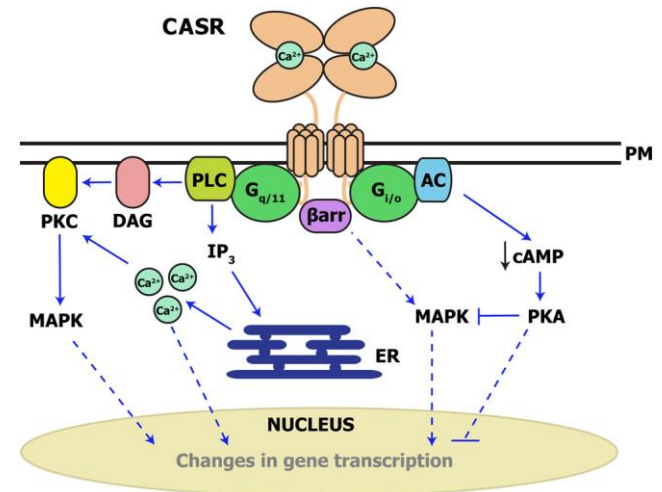


PTH  
1,25-dihydroxy Vit D  
Calcitonine



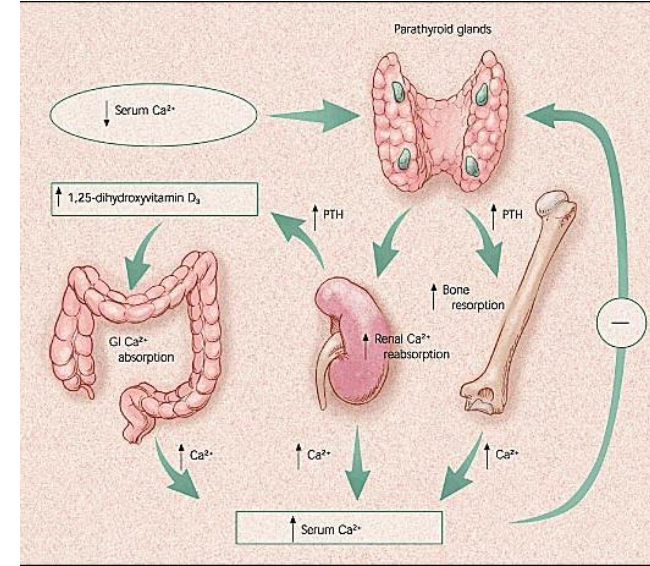
# Calcium

- Calcium werkt in via CaSR receptoren
  - Wanneer calciëmie te hoog: inhibitie van de secretie van PTH thv parathyroiden
  - Als calciëmie te hoog: inhibitie van calciumresorptie thv de nieren

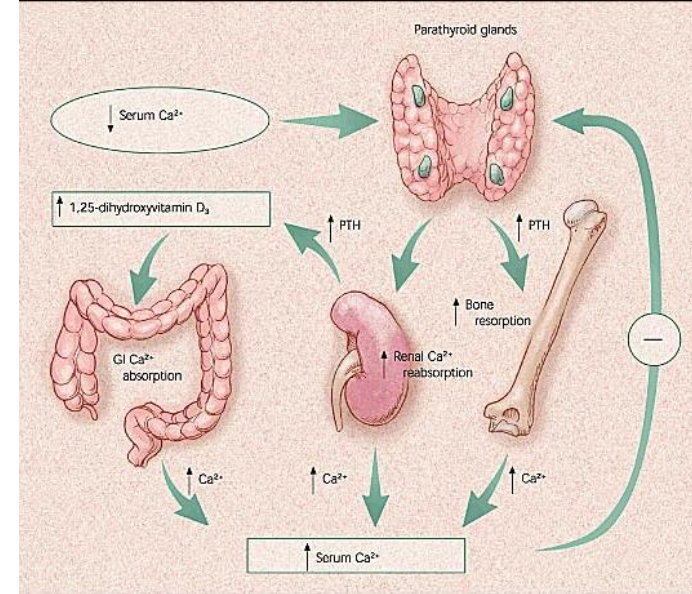
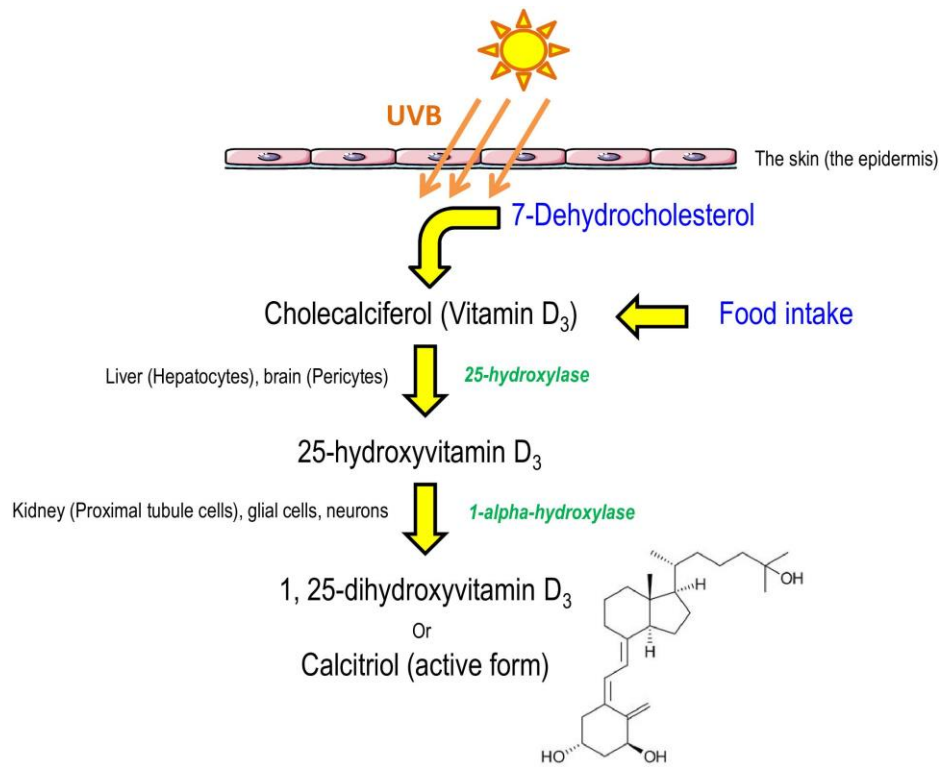


# PTH

- Polypeptide (84 az) gevormd thv parathyroïd
- Afbraak thv lever
- Werkt in op de PTHR1-receptoren op nieren en voornamelijk corticaal bot
- Daling van de calciëmie brengt een inactivatie mee thv CaSR receptoren thv van de parathyroiden, met als resultaat een verhoogde PTH productie met normalisatie van de calciëmie tot gevolg:
  - Vrijmaken van calcium uit het bot
  - Reabsorptie van calcium thv de nier
  - Activeren van Vit D thv de nier



# 1,25 dihydroxy vitamine D



# Calcitonine

- Secretie thv parfolliculaire C-cellen schildklier
- Belangrijke merker bij medullair schildkliercarcinoom
- Polypeptide (32az)
- Werking:
  - Inhibeert de reabsorptie van Ca uit het bot en stimuleert de botvorming
  - Stimuleert de excretie van Ca thv nieren
- Tekort aan calcitonine vb na thyroïdectomie geeft zelden symptomen

Casus Bijkomende handelingen?

# Casus (aanvullend labo)

- Ca: 3,0 mmol/dl
- PTH: 150 ng/l (15-65)

# Hyperparathyroïdie

- Primaire hyperparathyroïdie
- Secondaire hyperparathyroïdie
- Tertiaire hyperparathyroïdie

# Primaire hyperparathyroïdie

- Frequentste oorzaak van hypercalciëmie
- Eerste beschrijving 1925
- 0,1 - 0,3 % van de bevolking
- Piek tussen derde en vijfde decade
- Man/vrouw: 1/3 (1/500 vrouwen)
- Zelden bij kinderen



# Primaire hyperparathyroïdie

- Verhoogde secretie van PTH:
  - Solitair parathyroïd adenoom (87 %)
  - Multipele adenomen (3 %)
  - Hyperplasie (9 %)
  - Carcinoom (1%): invasie van bloedvaten, schildklier, weke delen... nodig om diagnose te stellen. PTH Meestal heel hoog.

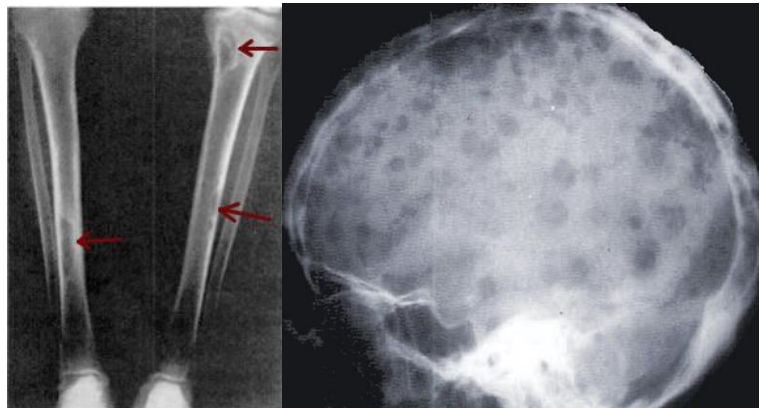
# Symptomen

## *Moans, stones, groans and bones*

- Het zijn de klassieke symptomen van primaire hyperparathyreoïdie (HPT): depressieve klachten, nierstenen, buikpijn en osteoporose

# Primaire hyperparathyroïdie: symptomen

- 2/3 asymptomatisch, ontdekt bij routine bloedafname
- Nausea, braken, constipatie, ↓ eetlust
- Polydipsie, polyurie
- Nierstenen (20%), nefrocalcinose, pancreatitis, maagulcera, chondrocalcinose
- Spiervermoeidheid, bot- en gewrichtspijnen, osteoporose, osteïtis fibrosa cystica
- Psychische stoornissen (vermoeidheid, zwakte, depressie, concentratiestoornissen)
- Jicht en pseudojicht
- AHT



# Pathofysiologie

- **Polyurie:**

- Hypercalciëmie heeft degeneratieve invloed op de tubuli met microscopische calcificatie en nadien macroverkalkingen

- **Maagzweren:**

- Meestal duodenaal en recidiverend
- Hypercalciëmie stimuleert gastrineproductie en zo de zuurproductie

# Mechanisme psychische stoornissen

- Parathormoon zorgt voor een neurotoxisch effect via stijging van calcium in het cytosol van hersencellen. Calcium heeft een inhiberende invloed op dopaminesynthese, -degradatie en -afgifte.
- Verhoogde cytokineconcentratie in het brein aanwezig. Verschillende pro-inflammatoire cytokinen, zoals interleukine-1 (il-1), tumornecrosisfactor-alfa (tnf- $\alpha$ ) en interferon-gamma (ifn- $\gamma$ ) zijn verhoogd bij ernstige depressies. il-1 neemt significant toe als phpt onbehandeld blijft.

# Labo hyperparathyroïdie

- *Hypercalcemie*
- *Verhoogd PTH*
- Hypofosfatemie
- Hypercalciurie (> 300mg/24u in 40% van de gevallen)

# Asymptomatische hyperparathyroïdie

- Calcemiebepaling, PTH 2/jaar
- Jaarlijkse bepaling urinair calciumexcretie en botdensitometrie
- Wanneer parathyroïdrectie:
  - Calcemie > 12 mg/dl
  - Creatinineclearance gedaald met 30 %
  - 24u urinair calcium > 400 mg/dl
  - Leeftijd < 50 jaar
  - Pt niet therapietrouw
  - Botdensiteit vermindert met meer dan 2 SD in vergelijking met de leeftijdsreferentiewaarden

Outcome Study of Psychological Distress and nonspecific Symptoms in Patients with Mild Primary Hyperparathyroidism. Okamoto et al. Arch Surg 137, 2002

# Cave extreme hypercalciëmie

- Ca > 3,5mmol/l welke slecht wordt verdragen
- Kan gepaard gaan met ANI, verwardheid, coma, EKG-afwijkingen
- Opname met monitoring:
  - Rehydratatie
  - Geforceerde diurese (furosemide)
  - Bifosfonaten IV en calcitonine SC (4-8UI/kg/dag) om de botresoptie te inhiberen
  - Dialyse igv ernstige ANI



# Secundaire hyperparathyroïdie

- PTH-productie als antwoord op een lage plasmaconcentratie geïoniseerd calcium tgv. malabsorptie, malnutritie of renale aandoening
- Frequent probleem na hemodialyse
- Resulteert in een hyperplasie
- Behandeling medisch:
  - Vitamine D
  - Behoud van calcium en fosforconcentraties tijdens dialyse
- Indien hyperplastische parathyroïden autonoom worden, spreekt men van tertiaire hyperparathyroïdie

# Medische behandeling secundaire hyperpara

- Cinacalcet: dit is een medicijn dat de afgifte van het parathyroïdhormoon door de bij schildklieren vermindert (belemmeren). Het wordt soms toegediend aan mensen met secundaire hyperparathyroïdie die:
  - een zeer hoog parathyroïdhormoon niveau in hun bloed hebben, dat niet met andere behandelingen verlaagd kan worden, EN
  - geen operatie kunnen ondergaan om de bij schildklieren te verwijderen (parathyroïdectomie), vanwege het operatierisico.

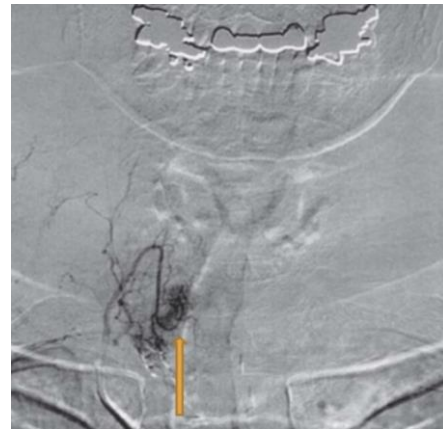
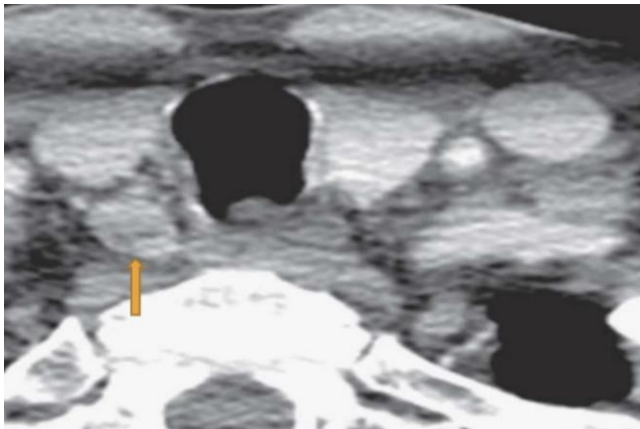
# Beeldvorming



# Preoperatieve lokalisatie

Tot 75 % succes in preoperatieve lokalisatie:

- Echografie
- Parathyroïdscan
- 4D CT-scan
- Selectieve angiografie met PTH bepaling



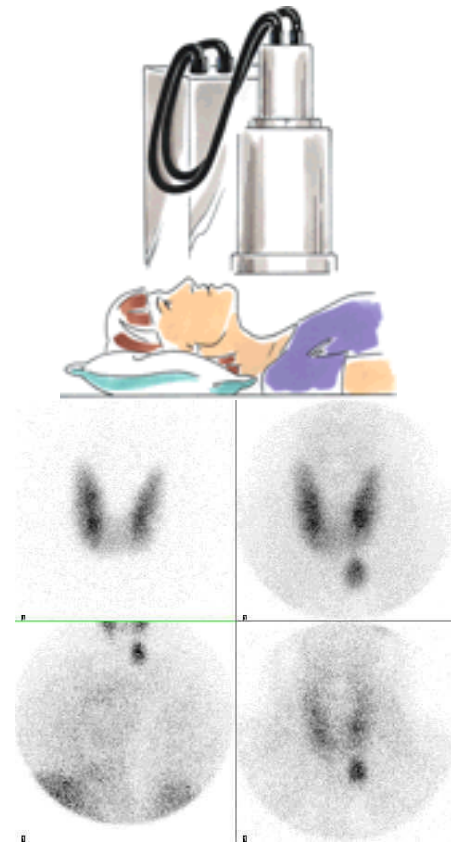
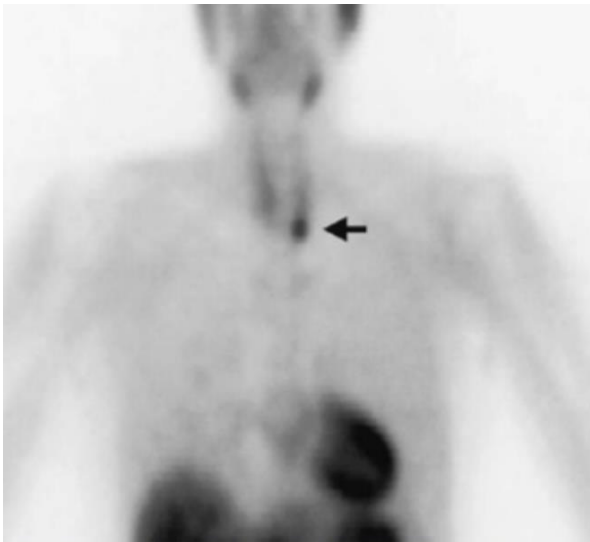
# Preoperatieve lokalisatie: echografie

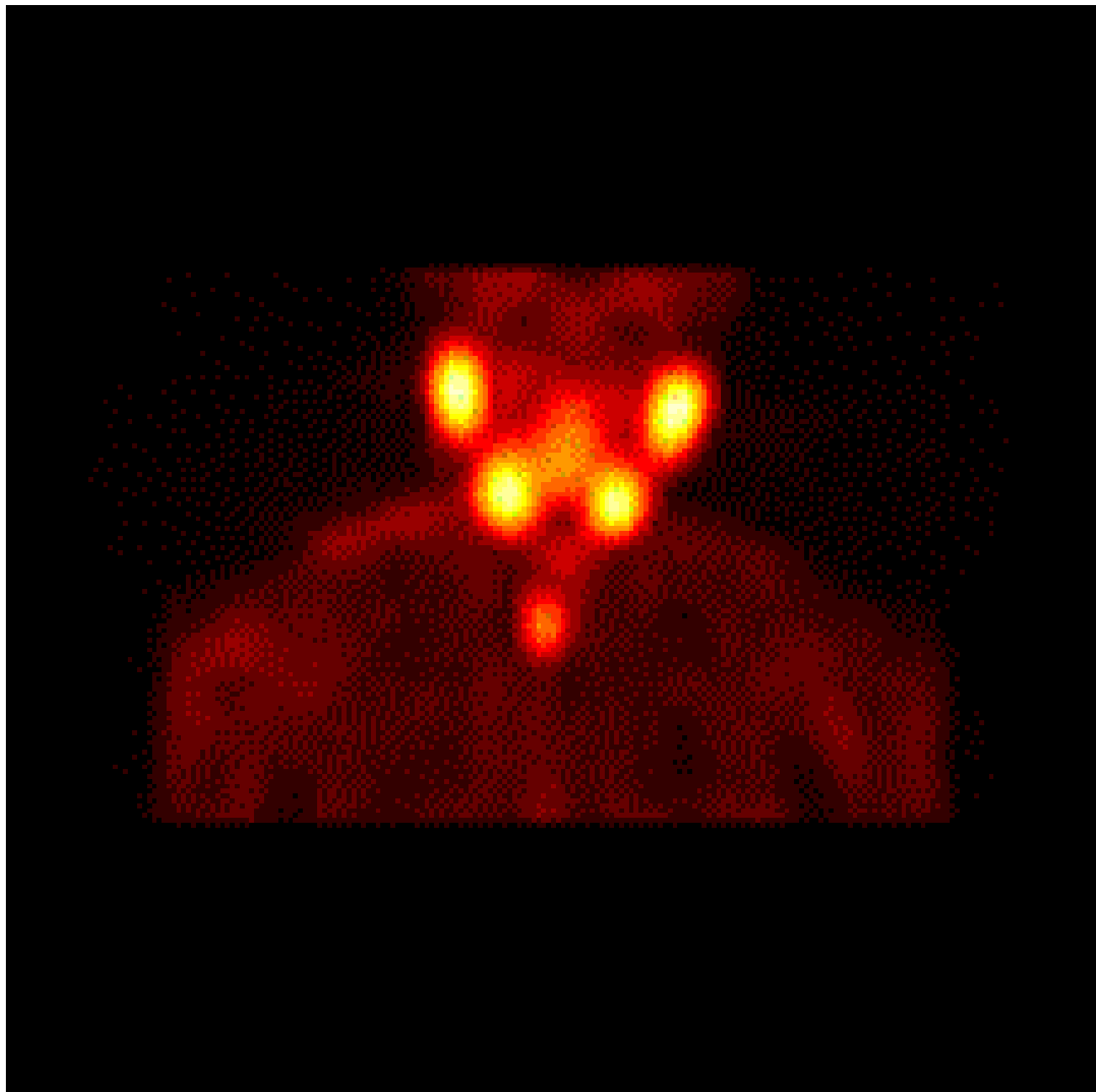


- Goedkoop en veilig
- Niet-invasief
- Maar mist adenoom in > 50 %
- Geschikt voor thyroïd

# Preoperatieve lokalisatie: parathyroïdscan

- Sestamibi proteïne of methionine
- Gamma-camera (2u)
- Sensitiviteit van 90 %
- Specificiteit van 98 %





# Preoperatieve lokalisatie: beperkingen

- Preoperatieve lokalisatie correct in:
  - 71 % van de solitaire adenomen
  - 44 % igv multipele adenomen
  - 0 % igv hyperplasie



# Primaire hyperparathyroidie: behandeling

- 1925: Parathyroïdectomie (bilaterale exploratie met visualisatie van de 4 parathyroïden)
- 1990: National Institute of Health Sciences Statement - golden standard
- Ervaren chirurg kan in 95 - 98 % van de gevallen adenoom terugvinden (zonder preop lokalisatie)
- Peroperatieve vriescoupe
- Evolutie sinds 1990:
  - Evolutie in preoperatieve lokalisatie
  - Meer chirurgisch behandelde asymptomatische of weinig symptomatische hyperparathyroidie.

# Minimaal invasieve parathyroïdectomie

Unilaterale exploratie gezien 80 - 90 % solitaire adenomen

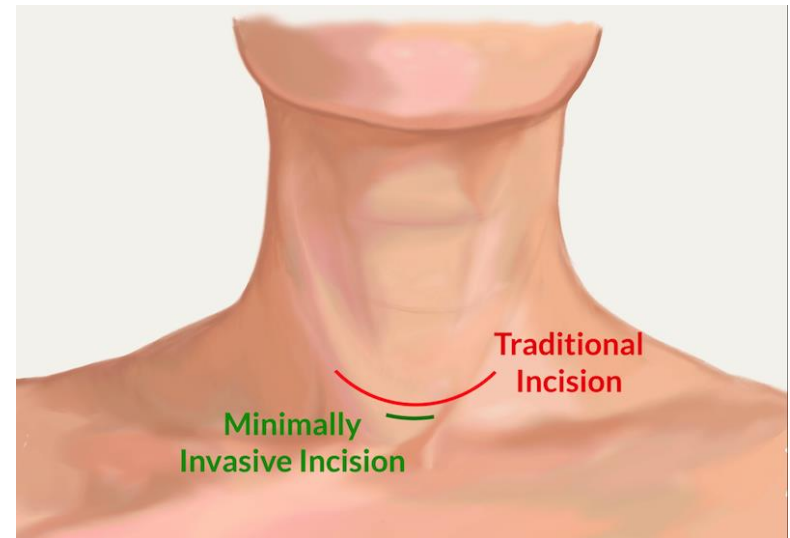
- Beperkte incisie onder lokale/regionale anesthesie
- Video-assisted via beperkte incisie
- iPTH peroperatief
- Radioguided

# Parathyroïdectomie

- Stembandonderzoek
- Methyleenblauw 5mg/kg
- 80 - 85 % adenoom teruggevonden tegen posterieure kapsel van schildklier
- Meestal symmetrische ligging:
  - Onderste parathyroïden liggen anterior van n. laryngeus recurrens
  - Bovenste meestal posterieur van de zenuw ter hoogte van penetratie cricothyroïdspier
- Visualisatie van de n. laryngeus recurrens is essentieel

# Parathyroïdectomie

- Cervicale incisie
- Doornemen platysma
- Bewaren van de anterieure jugulairen
- Korte halsspieren in het midden ecarteren
- Schildklier mobiliseren
- Opsporen van het parathyroïdadenoom en de nervus laryngeus recurrens
- Voorzichtige stompe dissectie rondom adenoom en afbinden van de voedende arterie.



# Parathyroïdectomie

- Minder frequente lokalisaties (15 %):
  - Boven schildklierbovenpool
  - Langs verloop grote bloedvaten hals
  - Tracheo-oesofagale groeve
  - Thymus
  - Schildklier
  - Mediastinum (Exploratie via sternotomie of thoracoscopisch in 1 - 2 % van de gevallen en slechts aangeraden bij  $\text{Ca} > 13,5 \text{ mg/dl}$ . Liefst 6-tal weken na cervicale exploratie)

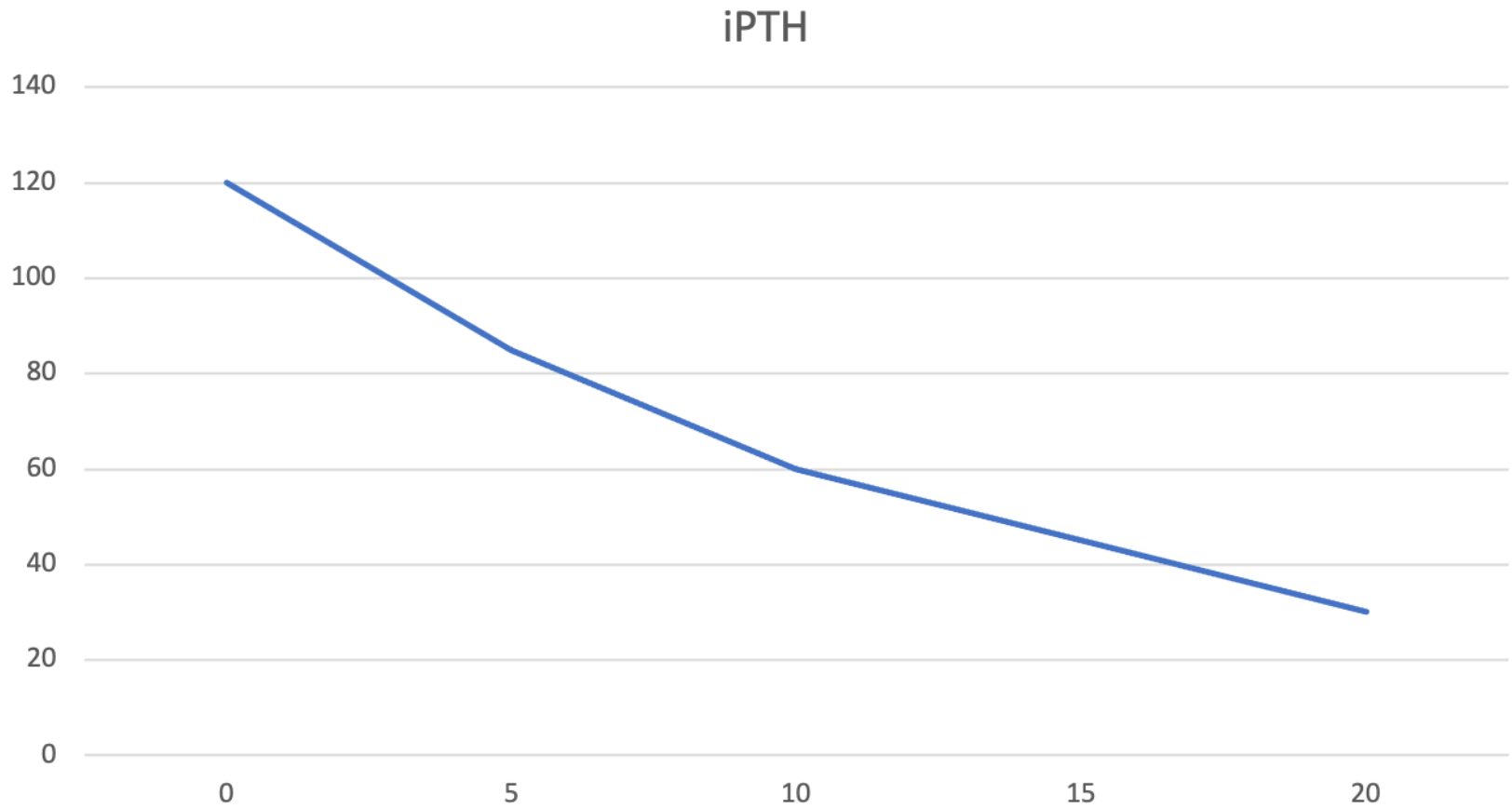
# Peroperatieve iPTH

- 1988 Nussbaum
- 1994 Irvin et al
- Veneus/arterieel bloedafnames (EDTA):
  - $T_0, T_M, T_5, T_{10}, ..$
- Radioimmuno assay techniek
- Daling > 50 % na 10 min bij primaire hyperpara
- Sec. hyperpara : > 60 % na 10 min, > 85 % na 30 min
- Leidt tot curatieve resectie van 95 - 97 %, ook bij minimale heelkundige exploratie

# iPTH

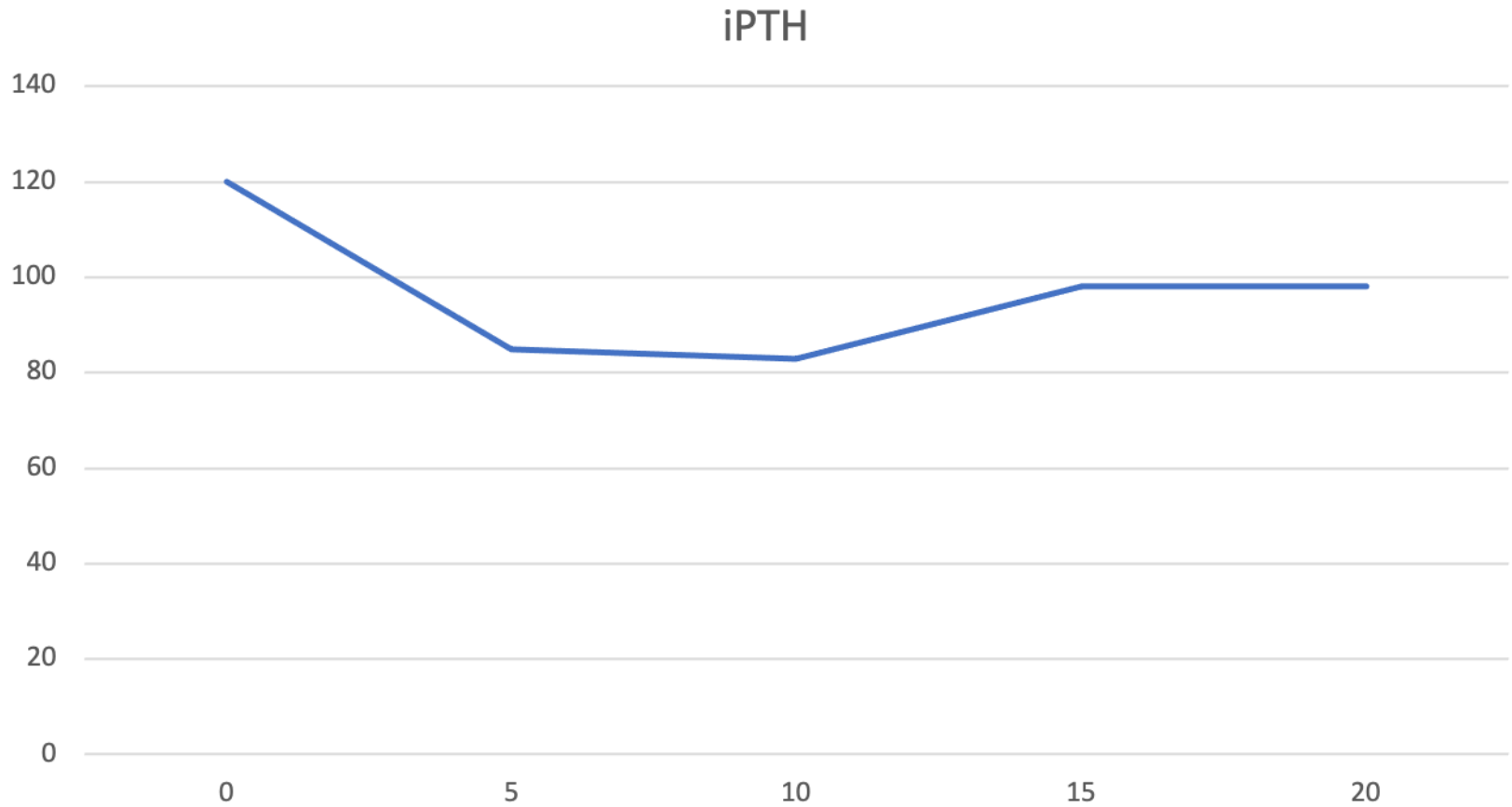
- Nuttig in zowel primaire als secundaire hyperparathyroïdie
- Goede predictor voor bepalen operatief succes en te doen besluiten dat alle hyperactieve weefsel is verwijderd
- (Geen significante verlenging van de duur van de ingreep)
- Verminderd aantal vriescoupes en zo kortere operatieduur en daling van de kost

# Peroperatieve iPTH-daling





# Peroperatieve iPTH-daling



# iPTH

- Wat als onvoldoende daling ?
  - 5 minuten later nieuwe iPTH bepaling
  - Verdere exploratie noodzakelijk met eventueel biopt van een ander parathyroïd ter uitsluiten van hyperplasie
  - Indien verdere exploratie niet leidt tot ↓ iPTH, ingreep stoppen. Ectopische tumor proberen te documenteren en eventueel herinterventie 6-tal weken later

# Pitfalls

- Vals negatieve resultaten (< 7%):
  - Gevallen waar tragere daling van het iPTH dan normaal (langer dan 10 minuten meten)
- Vals positieve resultaten (< 3%) :
  - Igv van miskende gevallen met 2 adenomen is de waarde op 10 minuten soms niet betrouwbaar

Pitfalls of Intraoperative Quick PTH Monitoring in and Gamma Probe Localization in Surgery for Primary Hyperparathyroidism. Joskowiak et al. Arch Surgery 137, 2002.

# Radioguided technique

Am Coll Surg 2000 Jul;191(1):24-31.

## **Minimally invasive radioguided parathyroidectomy**

[M B Flynn<sup>1</sup>](#), [J M Bumpous](#), [K Schill](#), [K M McMasters](#)

2-4u Preoperatief Technetium Sestamibi (10 – 20 mCi) IV

Gammaprobe

Methyleenblauw

Combinatie met iPTH bepaling

4 kwadranten activiteit meten

Adenoom straalt 20 – 50 % meer activiteit uit dan omliggende weefsel na de resectie en de post-resectie activiteit moet in 4 kwadranten gelijk zijn.

Ectopisch parathyroidweefsel



# Secundaire hyperpara: HK behandeling

- Totale parathyroïdectomie
- Reïmplantatie parathyroïdweefsel presternaal

# Parathyroïdectomie: complicaties

- Complicatieratio:
  - Omgekeerd evenredig met ervaring chirurg
  - < 1 % beschadiging van de nervus laryngeus recurrens (0,39%)
    - Postoperatief KNO-stembandonderzoek
  - Bloeding (5 - 8 %)
  - Transiënte hypoparathyroïdie (5 - 30 %)
  - 1 à 2 % permanente hypocalciëmie

# Postoperatieve hypocalciëmie

- ↓ calciëmie binnen de 24-48 uur
- Oorzaken:
  - Hypoparathyroidie door totale parathyroïdectomie
  - Transiente verstoring doorbloeding overblijvend parathyroïdweefsel
  - Langdurige suppressie van het normale parathyroïdweefsel door het adenoom
  - Extensieve botremineralisatie
- Symptomen:
  - paresthesiën
  - spierkrampen
  - E-crisis

# Hungry Bone Syndroom

- Hyperpara:
  - Zowel botvorming (in mindere mate) als resorptie verhoogd, met netto resultaat een verlies aan botmassa
  - Na heilkunde overwicht naar herstel van de botmassa, waardoor ernstige hypocalciëmie en hypofosfatemie
  - Behandeling:
    - Perorale calciumsupplementen 2-4g/dag
    - IV calcium indien  $\text{Ca} < 7,5 \text{ mg/dl}$
    - Vitamine D (Rocaltrol)
    - Magnesium (2-4g/dag)



# Heringreep

- Recidiefratio van hyperparathyroïdie na verwijderen van een solitair adenoom bedraagt  $< 5\%$
- ↑ risico op complicaties
- (Selectieve veneuze catheterisatie)

# Casus 2

- Vrouw 30 j
- Klachten: vermoeidheid, hoge bloeddruk, opgeblazen gezicht, zweten, jeuk, constipatie
  - Familiale atcd:
    - Moeder carcinoïd tumor van de maag, parathyroidingreep
    - Broer: totale parathyroidectomie
- Labo: Ca 2,7 mmol/dl  
PTH 134 ng/l
- Echo: normale schildklier, inferieur rechts nodule 1,5 cm (vermoeden parathyroïdadenoom)

# MEN 1

- De tumoren kunnen zowel goed- als kwaadaardig zijn. Ook goedaardige tumoren kunnen, als ze niet behandeld worden, ernstige klachten en complicaties veroorzaken.
- Gezwollen meestal in de bijnieren (95 %), de pancreas (alvleesklier) en de hypofyse of de bijnieren.
- Neuro-endocriene gezwellen mogelijk in de maag, longen en zwezerik (thymus).
- De oorzaak van het MEN-1-syndroom is een erfelijke mutatie in het MEN-1-gen dat de aanmaak van het eiwit menine regelt. Menine zorgt ervoor dat cellen zich niet delen als dit niet nodig is. Wanneer het gen door een mutatie niet goed functioneert, zal er niet genoeg werkzaam menine zijn, waardoor celdeling ongecontroleerd optreedt en tumoren kunnen ontstaan.

# The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review

[Jennifer M J Schreinemakers<sup>1</sup>](#), [Carolina R C Pieterman](#), [Anouk Scholten](#), [Menno R Vriens](#), [Gerlof D Valk](#), [Inne H M Borel Rinkes](#)

World J. Surg. 2011 Sep;35(9):1993-2005

- **Background:** The optimal surgical approach for patients with primary hyperparathyroidism (pHPT) and multiple endocrine neoplasia 1 (MEN1) is controversial. We sought to determine the optimal type of surgery for pHPT in MEN1.
- **Methods:** We collected data on clinical presentation, surgery, and follow-up for MEN1 patients with pHPT at the University Medical Center Utrecht and affiliated hospitals between 1967 and 2008. Furthermore, we performed a systematic review of the literature and meta-analysis. Surgical procedures were classified into less than subtotal (<SPTX) versus subtotal (SPTX) and total parathyroidectomy (TPTX).
- **Results:** Fifty-two patients underwent primary surgery for pHPT, of which 29 had <SPTX, 17 SPTX, and 6 TPTX. Recurrent pHPT was most frequent after SPTX (65%) followed by <SPTX (59%). Persistent disease was most frequent after <SPTX (31%). Time to recurrence was 61 months longer after SPTX than after <SPTX. Although recurrent pHPT was not seen after TPTX, permanent hypoparathyroidism developed in 67% of these patients. The meta-analysis showed that after SPTX and TPTX, patients had the lowest risk of persistent and recurrent pHPT. TPTX had the highest risk of permanent hypoparathyroidism. Large noncomparative studies showed a low recurrence rate after SPTX and TPTX.
- **Conclusion:** We believe that SPTX is the best surgical therapy for pHPT in MEN1. MEN1 patients with pHPT should not be treated with <SPTX because of the unacceptable high rate of recurrent and persistent pHPT. Additionally, a thymectomy should routinely be performed in these patients.

# MEN 2a

- Aantasting van de schildklier, vrijwel altijd, door een specifiek type tumor (medullair schildkliercarcinoom).
- **20 – 30% bijnieradenoom.** Een teveel aan bijnierschilddrievormig hormoon leidt tot verhoging van het calcium in bloed en urine, ten koste van het bot. Hierbij zijn versnelde botafbraak (osteoporose) en nierstenen mogelijk.
- Een overproductie aan bijniermerghormonen leidt tot een verhoogde bloeddruk en/of plotse aanvallen van hoge bloeddruk, hartkloppingen, beven, bleekheid, zweten en (hoofd)pijn.
- MEN-2 wordt veroorzaakt door een mutatie van het RET-gen. Deze mutatie kan men overerven, maar kan ook spontaan tot stand komen. Het RET-gen codeert voor een eiwit dat de cel kan aanzetten tot celdeling. Door de mutatie in dit gen, gaan de cellen ongeremd delen waardoor hormoonproducerende tumoren ontstaan.

# Erfelijkheidsonderzoek

- Erfelijkheidsonderzoek naar het MEN-syndroom is noodzakelijk bij:
  - klinische diagnose MEN-syndroom
  - verdenking op het MEN-syndroom, bijvoorbeeld:
    - meerdere bijschildkliertumoren voor de leeftijd van 40 jaar
    - een nieuwe bijschildkliertumor als er eerder een bijschildkliertumor operatief verwijderd is
    - een gastrine producerend neuro-endocriene tumor
    - meerdere neuro-endocriene tumoren in de alvleesklier
    - twee verschillende MEN1-tumoren
  - een patiënt met een MEN-tumor en familieleden met MEN-tumoren

# Familiale hypocalciurische hypercalciëmie

- Is een gewoonlijk asymptomatische genetische stoornis (autosomaal dominant van het fosfor-calciummetabolisme die gekenmerkt wordt door levenslange matige hypercalciëmie samen met normo- of hypocalciurie en verhoogde plasmaconcentratie van parathormoon (PTH).
- Aangezien FHH gewoonlijk asymptomatisch is, is een behandeling niet noodzakelijk. De hypercalciëmie die wordt waargenomen in FHH reageert niet op diuretica of bisfosfonaten. Voor degenen met constant verhoogde calciumconcentraties in het serum ( $> 14$  mg/dl) of voor degenen met NSHPT of recidiverende pancreatitis kan een volledige parathyroïdectomie voordelig zijn.

## FHH (2)

- Zwangere vrouwen met FHH moeten geïdentificeerd worden, aangezien een context van uitgesproken hypercalciëmie in de ontwikkelende foetus leidt tot inhibitie van endogene secretie van PTH en een hoog risico op de ontwikkeling van ernstige hypocalciëmie tijdens de eerste levensdagen.