

Eeva Ryhänen, Tuula Pekkarinen, Jukka Schildt, Ilkka Heiskanen ja Camilla Schalin-Jäntti

## Primaarinen hyperparatyreoosi

Primaarisessa hyperparatyreoosissa (PHPT) eli lisäkilpirauhasten liikatoiminnassa seerumin kalsiumpitoisuus on suurentunut. Syynä on lisäkilpirauhasen hyvänlaatuinen kasvain, joka tuottaa liikaa lisäkilpirauhashormonia (parathormoni, PTH) ja veren kalsiumpitoisuus suurenee. Epäiltäessä PHPT:tä tutkitaan seerumin albumiinikorjattu kalsiumpitoisuus. Hyperkalsemia varmennetaan seerumin ionisoituneen kalsiumin määrittelyllä. Jos seerumin PTH-pitoisuus on suurentunut tai epätarkoituksenmukaisen suuri, hyperkalsemia johtuu todennäköisimmin PHPT:stä. PHPT altistaa osteoporoosille ja luunmurtumille sekä munuaisten vajaatoiminnalle ja virtsatiekivikohtauksille. Sairauteen liittyvät oireet kuten väsymys sekä vatsa- ja lihasoireet riippuvat hyperkalsemian vaikeudesta. PHPT:tä sairastava voi olla myös oireeton. PHPT:n ainoa parantava hoito on sairaan lisäkilpirauhasen poistoleikkaus. Kun sairaus todetaan, arvioidaan, tarvitaanko leikkaushoitoa vai jäädäänkö seurantaan. Myös lääkehoito lievittää PHPT:n vaikutuksia.

Lisäkilpirauhasten liikatoiminnan yhteydessä suurentunut lisäkilpirauhashormonin (PTH) erityis aiheuttaa hyperkalsemiaa. Taudinkuva on muuttunut lievemmäksi seerumin kalsiummääritysten yleistyttyä. Primaarinen hyperparatyreoosi (PHPT) voi kuitenkin joskus aiheuttaa vaikean hyperkalsemian, joka on tärkeä diagnosoida ja hoitaa ajoissa. PHPT:n voi parantaa vain leikkauksella. Muutuneen taudinkuvan myötä leikkaukskriteereitä on tarkennettu. Lääkehoidollakin on nykyisin oma roolinsa.

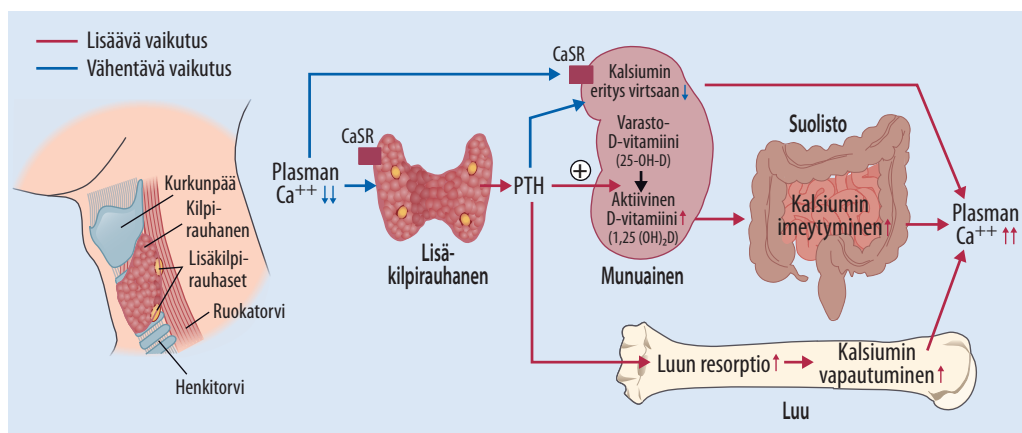
Kalsiumtasapaino on tarkan säätelyn alaista. Valtaosa kalsiumista on luustossa hydroksiapatiittina (99 %). Loppuosa on joko valkuaisiin sitoutuneena tai ionisoituneessa muodossa. Jälkimmäinen osallistuu lihasten ja hermosolujen toimintaan sekä entsyymireaktioihin. Lisäkilpirauhashormonin päätehtävä on estää hypokalsemiaa (kuva 1). PHPT:ssä lisäkilpirauhashormonin liikatuotanto johtaa plasman kalsiumpitoisuuden suurenemiseen. Luun aineenvaihdunta kiihtyy ja painottuu hajoamiseen. Munuaisissa kalsiumineritys virtsaan lisääntyy.

### Epidemiologia

Ihmisellä on 4–5 lisäkilpirauhasta, jotka sijaitsevat tavallisimmin kilpirauhasen takapinnalla, joskus välikarsinassa (1,2). PHPT:n syynä on lisäkilpirauhasadenooma (80 %), kaksi adenoomaa tai 2–4:n lisäkilpirauhasen hyperplasia (15–20 %), harvoin lisäkilpirauhassyöpä (1–3 %). Sairaus on 3–4 kertaa yleisempi naisilla kuin miehillä, ja esiintyvyys on suurimmillaan (2–3 %) 60–70-vuotiaiden naisten joukossa (3). Tauti todetaan useammin maissa, joissa seerumin kalsiummääritys on helposti saatavilla ja sisältyy usein muun muassa osteoporoosin, verenpainetaudin ja muistisairauksien diagnostiikkaan. Länsimaissa 80 % potilaista on diagnoosivaiheessa vähäoireisia, Intiassa vain 5,6 % on tuolloin oireettomia (1).

### Taudinkuva

**TAULUKKoon 1** on koottu taudin vaikutukset. PHPT ilmenee selkeimmin luustossa ja munuaisissa. Aiemmin vaikeat luostumuutokset,



**KUVA 1.** A. Lisäkilpirauhasien sijainti kaulalla. B. Kalsiumaineenvaihdunnan säätely yksinkertaistettuna. Lisäkilpirauhashormonin (PTH) tehtävänä on estää solunulkoisen nesteen ja plasman kalsiumpitoisuuden pienenemistä. Plasman pieni kalsiumpitoisuus lisää kalsiumia aistivien reseptorien (CaSR) välityksellä PTH:n eritystä lisäkilpirauhasissa ja vähentää kalsiumin määrää virtsassa. Myös PTH vähentää kalsiuriaa. PTH lisää varasto-D-vitamiinin (25-OH-D) muuttumista aktiiviseksi D-vitamiiniksi eli kalsitrioliksi (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>). Jälkimmäinen lisää kalsiumin vapautumista luustosta ja ruokavalion kalsiumin imeytymistä suolistosta, minkä seurauksena plasman kalsiumpitoisuus suurenee. PTH:n vaikutukset fosfaattiaineenvaihduntaan on jätetty pois kuvasta.

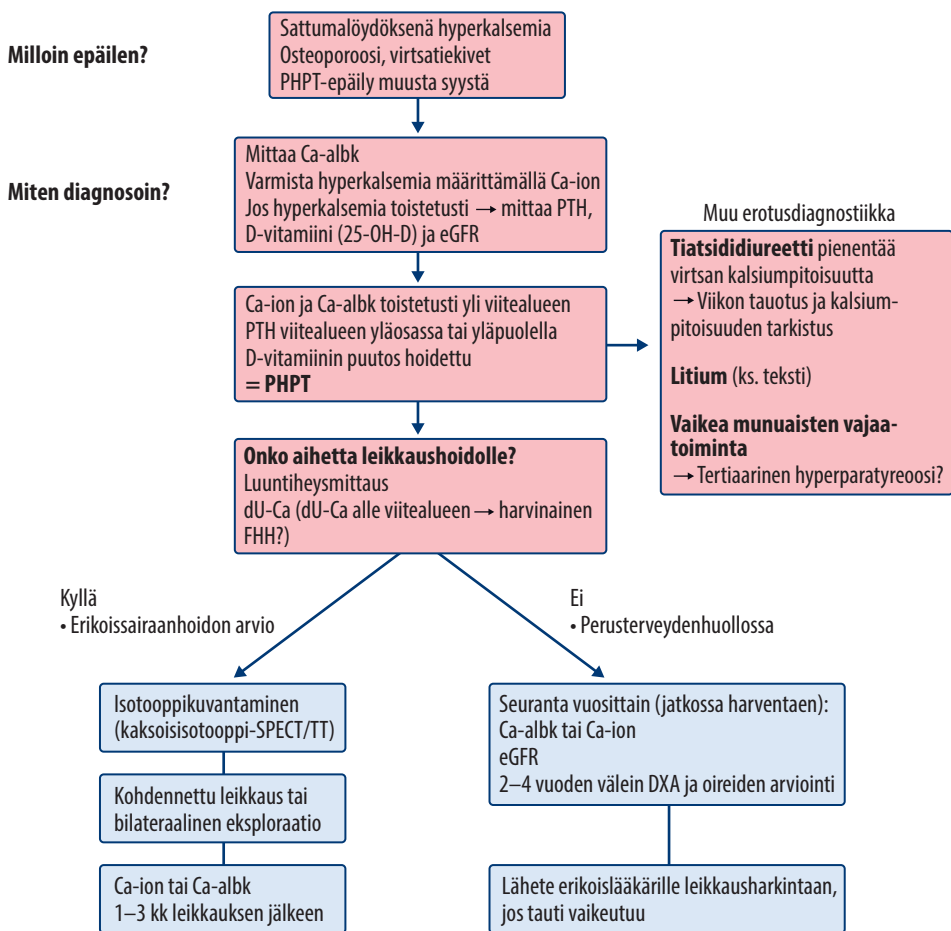
munuaisten vajaatoiminta, virtsatiekivet sekä psykiatriset oireet ("painful bones, renal stones, abdominal groans and psychic moans") olivat tavallisia merkittävän hyperkalsemian yhteydessä. Nykyisin varhaisemman diagnosoinnin ansiosta PHPT-potilas on yleensä vähäoireinen tai oireeton.

PHPT:n selvittelyissä voi löytyä osteoporoosi tai munuaisten vajaatoiminta, jolle ei ole muuta selitystä. Muita oireita voivat olla poly-

uria, jano, pahoinvointi ja ummetus sekä lihasoireet kuten kankeus. Nykyiset leikkauskriteerit täyttävää PHPT:tä sairastavan elämänlaatu on heikentynyt ennen leikkausta. Se paranee leikkauksen jälkeen merkittävästi, ja vaikutus säilyy seurannassa (4). Sen sijaan ei ole näyttöä, että neuropsykologiset oireet kuten mielialan ja kognition muutokset paranisivat hyvin leikkaushoidolla, kun PHPT on lievä (5). Sydän- ja verisuonitaudit liittyvät moderniin

**TAULUKKO 1.** Primaarisen hyperparatyreoosin vaikutuksista (1,6,7,9).

| Kohde                                                  | Löydökset                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Luusto                                                 | Osteoporoosi, distaalisen varttinäluun luuntiheys kuvastaa tilannetta parhaiten<br>Luunmurtuman riski suurentunut etenkin nikamissa ja käsivarressa<br>Osteitis fibrosa cystica, kallon salt and pepper -muutokset tai sormiluiden luuresorptiomuutokset liittyvät vaikeaan, nykyään harvinaiseen tautimuotoon |
| Munuainen                                              | Hyperkalsiuria<br>Polyuria ja jano<br>Nefrokalsinoosi ja munuaisten vajaatoiminta<br>Munuais- ja virtsatiekivet                                                                                                                                                                                                |
| Sydän- ja verisuonitaudit                              | Kohonnut verenpaine, sepelvaltimotauti, läppäkalkkiomat, ateroskleroosi, valtimojäykkyys, rytmihäiriöt, diastolinen dysfunktio, vasemman kammion hypertrofia                                                                                                                                                   |
| Neuropsykiatriset ja kognitiiviset oireet, elämänlaatu | Muistin ja kognition heikkeneminen, keskittymisvaikeus<br>Masennus, unihäiriöt<br>Elämänlaadun heikentyminen<br>Lihashäikkous ja lihasjäykkyys                                                                                                                                                                 |
| Gastrointestinaaliset oireet                           | Pahoinvointi, närästys ja ummetus<br>Ulkustauti ja haimatulehdus vaikean taudin yhteydessä                                                                                                                                                                                                                     |



**KUVA 2.** Primaarisen hyperparatyreoosin (PHPT) diagnosointi ja hoito.

Ca-albk = seerumin albumiinikorjattu kalsiumpitoisuus (viitealue 2,15–2,51 mmol/l); Ca-ion = seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus (viitealue 1,15–1,31 mmol/l); DXA = kaksiennergiaainen röntgenabsorptiometria; eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus; FHH = perinnöllinen hypokalsiurinen hyperkalsemia; PTH = lisäkilpirauhashormoni (pitoisuuden viitealue noin 18–80 ng/l); dU-Ca = vuorokausivirtsan kalsiumpitoisuus (viitealue 1,3–6,5 mmol); SPECT/TT = yksifotoniemissiotomografia-tietokonetomografia

PHPT:hen, mutta niiden syy-yhteys tautiin ei ole selvä (5).

## Diagnostiikka

PHPT-diagnoosi perustuu laboratoriotutkimuksiin. Potilaalta toistetuksi mitatun hyperkalsemian aikana seerumin PTH-pitoisuus on suurentunut tai epätarkoituksenmukaisesti viitealueen yläosissa. Vuorokausivirtsan kalsiumpitoisuus on tavallisesti suurentunut, mutta munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä se voi olla normaali tai pieni (1,6).

Seerumin albumiinikorjattu kalsiumpitoi-

suus tai pH-korjattu ionisoituneen kalsiumin pitoisuus kuvaavat vallitsevaa tilannetta. Ionisoituneen kalsiumin analysointi on kalliimpaa mutta ensisijaista tarkassa diagnosoinnissa ja raskauden aikana (6,7). Seerumin kokonaiskalsiumpitoisuudessa ei huomioida veren proteiinipitoisuutta. Poikkeava seerumin albumiinikorjattu kalsiumpitoisuus varmistetaan ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden mittauksella (7). PTH:n määrittämenetelmät ovat nykyisin melko luotettavia.

Lääkkeistä tiatsididiureetti vähentää kalsiumineritystä virtsaan, ja se tulee tauotta ennen PHPT:n diagnostisia tutkimuksia. Litium

**TAULUKKO 2.** Perinnölliset, joko oireyhtymiin liittyvät tai isoituneet primaarisen hyperparatyreosin (PHPT) muodot sekä lisäkilpirauhashormoni (PTH) -riippuvaista hyperkalsemiaa aiheuttavat muut geneettiset PTH-erityksen häiriöt. Kaikki taulukossa kuvatut muodot periytyvät vallitsevasti (24).

|                                                          | Geeni                       | Lisäkilpirauhashormonin tyyppi                                                                                 | Kuvaus                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oireyhtymät, joihin liittyy PHPT</b>                  |                             |                                                                                                                |                                                                                                                      |
| MEN 1                                                    | <i>MEN1</i>                 | Hyperplasia                                                                                                    | PHPT yli 90 %:lle, lisäksi maha-suolialueen ja keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten ja aivolisäkeadenooman riski |
| MEN 2A                                                   | <i>RET</i>                  | Adenoomia ja hyperplasiaa                                                                                      | PHPT noin 30 %:lla, feokromosytooman, medullaarisen kilpirauhassyövän riski                                          |
| MEN 4                                                    | <i>CDKN1b</i>               | Hyperplasia, kuten MEN 1                                                                                       | PHPT yli 90 %:lla, sairausalttiudet kuten MEN 1:ssä, hyvin harvinainen                                               |
| Perinnöllinen, iso-<br>loitunut PHPT                     | <i>CDC73</i><br><i>GCM2</i> | Yksittäisiä adenoomia<br>PHPT voi uusiutua jäljellä oleviin rauhasiin<br>Lisäkilpirauhassyöpäriski 15–20 %:lla | <i>CDC73</i> -mutaatioihin voi liittyä kohdun, munuaisten ja leukaluun kasvaimia                                     |
| <b>Familiaalinen hypokalsiurinen hyperkalsemia (FHH)</b> |                             |                                                                                                                |                                                                                                                      |
| FHH1                                                     | <i>CASR</i>                 | –                                                                                                              | Hyperkalsemia, hypermagnesemia, suurentunut PTH-pitoisuus ja vähäinen kalsiumineritys virtsaan                       |
| FHH2                                                     | <i>GNA11</i>                | –                                                                                                              |                                                                                                                      |
| FHH3                                                     | <i>AP2S1</i>                | –                                                                                                              | FHH3:ssa hyperkalsemian lääkehoito joskus tarpeen                                                                    |

voi aiheuttaa pitkäaikaikäisyssä PTH:n liikakeritystä. Vaikutus on alkuun palautuva, mutta tilan edetessä muodostuu lisäkilpirauhasadenooma (8).

Tertiaarisen hyperparatyreosin erottaminen PHPT:stä voi yksittäisissä tapauksissa olla vaikeaa, mutta sairaushistoria johdattaa diagnoosiin.

Familiaalinen hypokalsiurinen hyperkalsemia (FHH) on harvinainen, perinnöllinen tila, jossa seerumin kalsium- ja PTH-pitoisuudet ovat suurentuneet, mutta vuorokausivirtsan kalsiumpitoisuus on pieni (**KUVA 2**). Perinnölliseen kalsiumaineenvaihdunnan häiriöön viittaavat hyperkalsemian ilmeneminen lähisukulaisilla ja tutkittavan nuori ikä. FHH täytyy erottaa PHPT:stä, sillä se ei parane leikkauksella. Geenitesti vahvistaa taudin (6,7). Perinnölliset kalsiumaineenvaihdunnan häiriöt esitellään **TAULUKOSSA 2**.

Normokalsemian aikaisen seerumin suurentuneen PTH-pitoisuuden syitä ovat muun muassa D-vitamiinin puute (S-25-(OH)-D-pitoisuus alle 75 nmol/l), niukka kalsiumin saanti tai heikentynyt imeytyminen muun muassa protonipumpun estäjien käytön, keliakian tai lihavuusleikkauksen jälkitilan vuoksi, hyperkalsiuria, munuaisten vajaatoiminta tai lääkkeet

kuten bisfosfonaatit, denosumabi ja SGLT2:n estäjät. Normokalseemisessa PHPT:ssä seerumin kalsiumpitoisuus on normaali, seerumin PTH-pitoisuus pysyvästi suurentunut ja suurentuneen PTH-pitoisuuden sekundaariset syyt suljettu huolellisesti pois. Tässä tilanteessa leikkaushoito ei ole aiheellinen. Se saattaa olla lisäkilpirauhasadenooman kehittymisen ensimmäinen vaihe (7).

## Milloin edetään leikkaushoitoon?

Todettaessa PHPT arvioidaan leikkauksen tarve. Selkeitä leikkauksiaikoihin ovat seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus yli 1,4–1,5 mmol/l, munuais- tai virtsatiekivet, osteoporoottiset murtumat, osteoporoosi tai raskaustoive (**TAULUKKO 3**). Viime vuosien kansainväliset konsensuslausumat suosittavat leikkaushoitoa alle 50-vuotiaille, joiden seuranta-aika muodostuisi muutoin pitkäksi (6,9). Munuaisten vajaatoiminnan osalta suositamme leikkausta, jos vajaatoiminta liittyy PHPT:hen. Jos glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) vähäisen pienenemisen selittää jokin muu perussairaus ja jos ionisoituneen kalsiumin pitoisuus on vain hieman suurentunut, ei leikkauksesta välttämättä ole hyötyä.

Potilaiden, joilla on selvästi PHPT:hen sopivia neuropsykiatrisia oireita eikä vasta-aiheita leikkaukselle, leikkaamista voidaan harkita. Kokeilemalla hyperkalsemian vähentävää sinakalseettihoitoa voidaan selvittää, olisiko leikkauksesta mahdollisesti hyötyä. Tuoreessa kymmenvuotisessa tutkimuksessa verrattiin lievää PHPT:tä sairastavia satunnaistamalla heidät leikkaus- ja seurantarhyymiin. Nämä tulokset eivät tue leikkausaiheiden laajentamista nykyisestä (10).

## Paikantamistutkimukset ennen lisäkilpirauhasleikkausta

Lisäkilpirauhaskasvainten paikantamisella ennen leikkausta selvitetään muutoksen sijainti kaulalla tai välikarsinassa. Näin leikkausaika lyhenee ja leikkaushaitat vähenevät.

Ensisijainen paikannustutkimus on kaksois-isotooppimenetelmällä tehtävä  $^{123}\text{I}$ -jodi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi-yksifotoniemissiotomografia yhdistettynä tietokonetomografiaan (SPECT-TT). Isotooppikuvauksessa teknetiumleimattu radioaktiivinen [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-MIBI (2-metoksi-2-isobutyryli-isonitriili) -lääke kertyy voimakkaammin ja pitkäkestoisemmin lisäkilpirauhasiin kuin kilpirauhaseen.  $^{123}\text{I}$ -natriumjodidi ( $^{123}\text{I}$ ) kertyy kilpirauhas kudokseen, ja kun MIBI-kuvasta vähennetään  $^{123}\text{I}$ -kuva, adenooma erottuu (11). Kaksois-isotooppimenetelmällä adenooma löytyy hyvällä herkkyydellä (95 %) ja tarkkuudella (89 %) (12). SPECT-TT:ssä havaitaan tarkka leikkauksen kohde eli isotooppikertymän anatominen vastine. Kaulan kaikukuvauksella varmennetaan tarvittaessa isotooppikuvaukslöydös ja kilpirauhasen rakenne.

Sijainniltaan poikkeavan rauhasen paikantaminen on erityisen tärkeää ennen uusinta leikkausta. Tuolloin usein uusimme kaksois-isotooppi-SPECT-TT:n. Jos tämä jää negatiiviseksi, tehdään positroniemissiotomografia-TT (PET-TT), jonka isotooppikuvauksista suurempi resoluutio voi parantaa pienempien rauhasien havaitsemista. PET-TT:n lisäkilpirauhas kuvantamisessa käytetään kahta merkkiainetta,  $^{18}\text{F}$ -fluorokoliinia ja  $^{11}\text{C}$ -metioniinia. Molemmat toimivat hyvin, mutta  $^{18}\text{F}$ -fluorokoliini vaikuttaisi vertailussa olevan hieman herkempi ja tar-

**TAULUKKO 3.** Primaarisen hyperparatyreoosin (PHPT) leikkaushoidon aiheet (6,7,9).

|                           | Leikkaushoidon aihe                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Luuntiheys                | DXA:lla mitattu luuntiheys (mittauspisteinä lanneranka, lonkka, reisiluun kaula)<br>Postmenopausaaliset naiset ja yli 50-vuotiaat miehet: T-luku $\leq -2,5$<br>Premenopausaaliset naiset ja alle 50-vuotiaat miehet: Z-luku $\leq -2,5$ |
| Murtumat                  | Osteoporoottinen murtuma<br>Osteitis fibrosa cystica                                                                                                                                                                                     |
| Munuainen                 | Oireiset tai kuvantamislöydöksenä todetut munuais- tai virtsatiekivet<br>GFR:n pieneneminen ilman heikkenemistä selittävää muuta syytä                                                                                                   |
| Seerumin kalsiumpitoisuus | S-Ca-ion $> 1,50$ mmol/l tai albumiinikorjattu S-Ca $> 2,90$ mmol<br>Työikäisellä S-Ca-ion $> 1,40$ mmol/l                                                                                                                               |
| Raskaus                   | Leikkaushoito ennen raskautta<br>S-Ca-ion yli $1,45\text{--}1,50$ mmol/l toisen raskauskolmanneksen aikana hoidosta huolimatta                                                                                                           |
| Ikä                       | Alle 50 vuotta ja biokemiatutkimuksissa selvä PHPT                                                                                                                                                                                       |
| Oireet                    | 1–2 vuoden aikana kehittyneet neuropsykiatriset oireet ilman muuta syytä harkinnanvaraisesti, jos oireet korjaantuvat sinakalseetti-hoidon aikana                                                                                        |

DXA = kaksienenergiainen röntgenabsorptiometria (dual-energy x-ray absorptiometry); GFR = glomerulusten suodatusnopeus

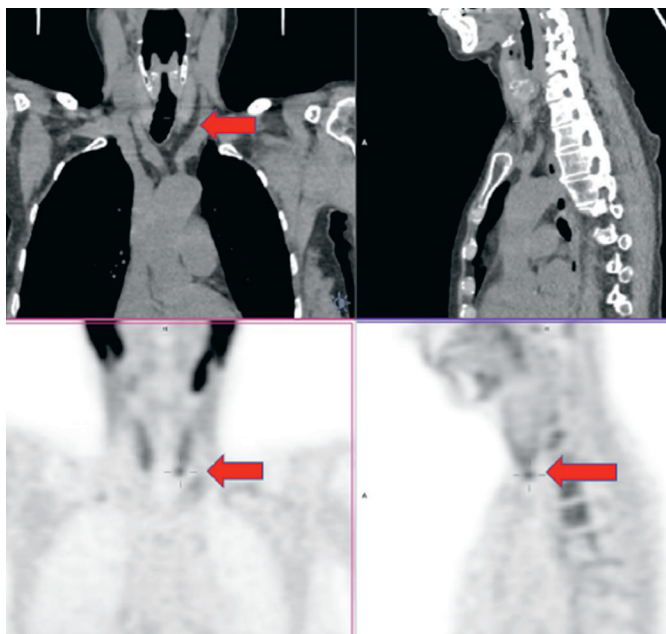
Seerumin albumiinikorjatun ja ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden (S-Ca-ion) viitealueet HUSLABissa ovat  $2,15\text{--}2,51$  mmol/l ja  $1,15\text{--}1,30$  mmol/l.

kempi, eikä kilpirauhaslääkitystä tarvitse tauottaa ennen tutkimusta (KUVA 3) (13). Käyttöä rajoittavat saatavuus ja hinta.

## Leikkaushoito

Jos isotooppikuvauksessa erottuu suurentunut lisäkilpirauhanen, tehdään kohdennettu leikkauksen. Muutoin tehdään tavanomainen avoleikkauksen eli bilateraalinen kaulaeksploraatio. Sekä kohdennetut että avoleikkaukset onnistuvat lähes aina (yli 95 %), ja vain harvoin (alle 2 %:ssa tapauksista) kehittyvät vakavia komplikaatioita, joita ovat äänihuulihermovaurion aiheuttama äänen käheys ja pysyvä hypoparatyreoosi. Leikkauksenaikaista PTH-mittauksista käytettäessä kaikukuvauksen tai isotooppikuvauksen avulla

**KUVA 3.** Lisäkilpirauhasen  $^{18}\text{F}$ -fluorokoliini-PET-TT-kuvaus. Sairas lisäkilpirauhanen näkyy kaulan alaosassa henkitorven vasemmalla puolella. Ylärivissä TT- ja alarivissä  $^{18}\text{F}$ -koliini-PET-kuvat. Punainen nuoli osoittaa suurentunutta lisäkilpirauhasta. Potilaalta poistettiin leikkauksessa lisäkilpirauhasadenooma tältä kohdalta kilpirauhasen takapinnalta.



paikannetun rauhasen poisto on riittävä, jos hormonipitoisuus pienenee yli 50 % irrotuksen jälkeen (14,15).

**Avoleikkaus.** Mikäli paikantamistutkimukset jäävät negatiivisiksi tai epäyhteneviksi, avoleikkauksessa paikannetaan lisäkilpirauhaset ja poistetaan poikkeava(t). Jos kaikki rauhaset ovat suurentuneet, tehdään subtotaalinen paratyreoidektomia: 3,5 rauhasta poistetaan ja lankamerkitty puolikas rauhanen jätetään kaulalle. Erityisesti perinnöllinen tai litiumin käyttöön liittyvä hyperparatyreoosi leikataan avoleikkauksella.

**Tähystysleikkaus.** Videoavusteisia, robotiavusteisia ja kokonaan endoskooppisesti tehtäviä tekniikoita on kuvattu. Lisääntyneet kustannukset, leikkauksaika ja komplikaatiot eivät puolla näiden tekniikoiden käyttöä (16). Yksittäisiä välikarsinassa sijaitsevia rauhasia on poistettu torakoskooppisesti. Ensileikkauksen jälkeen leikkaus tehdään avotekniikalla, kun tauti on jatkuva tai uusiutunut.

**Leikkauksen jälkeen.** Ensimmäisen leikkauksen jälkeisen aamun normokalsemia ja PTH-pitoisuuden puolittuminen ennustavat leikkauksen onnistuneen. Leikkauksen jälkeisenä päivänä aloitetaan kaikille potilaille kuukau-  
deksi kalsium-D-vitamiinilisä (esimerkiksi kalsiumkarbonaatti 500 mg + D<sub>3</sub>-vitamiini 10 µg

kahdesti päivässä) leikkauksen jälkeisen hypokalsemiariskin varalta. Riskiä voi pienentää korjaamalla D-vitamiinin puute ennen leikkausta (7). Leikkauksen jälkeistä hypokalsemiaa (suun seudun puutuneisuus, sormenpäiden paresesiat) hoidetaan kalsiumkarbonaatilla, alfa-kalsidolilla ja hypomagnesemian korjauksella sekä tarvittaessa 12 tunnin suonensisäisellä kalsiuminfuusiolla (7).

Seerumin kalsiumpitoisuus tarkistetaan 1–3 kuukauden kuluttua leikkauksen jälkeen. Jos se on normaali, leikkaus on onnistunut eikä jatkoseurantaa tarvita. PTH-pitoisuutta ei ole tarpeen mitata, jos seerumin kalsiumpitoisuus on normaali (7,17). Jos lisäkilpirauhasen histologinen löydös tai potilaan kliininen kuva poikkeavat selvästi tavanomaisesta, kudoksenäytteistä kannattaa pyytää vielä endokriinisiin kasvaimiin perehtyneen patologin arvio.

PHPT:n jatkuessa tai uusiutuessa leikkauksen jälkeen harkitaan uusintaleikkausta. Suurentuneen komplikaatoriskin vuoksi ne suositellaan keskitettäväksi isoimpiin keskuksiin (7).

Perinnöllistä PHPT-muotoa tai lisäkilpirauhasassyövän sairastaneet tarvitsevat seurantaan endokrinologisessa yksikössä. Osteoporoosia sairastava tarvitsee ohjeet luuntiheyden seurannan ja hoidon tarpeesta leikkauksen jälkeen (7,17).



## Miten seuran, kun leikkausaiheet eivät täyty?

Jos PHPT:tä ei ole tarpeen leikata, seurataan alkuun vuosittain seerumin ionisoituneen tai albumiinikorjatun kalsiumin ja kreatiniinin pitoisuuksia. Seurantaväliä voidaan harventaa kahteen vuoteen, jos pitoisuudet säilyvät vakaina. Luuntiheysmittaus ja tilanearvio ovat tarpeen 2–4 vuoden välein (**KUVA 2**). Kalsiumin saantia ei ole syytä rajoittaa. Noin neljäsosan potilaista tauti vaikeutuu seurannan aikana leikkaukskriteerit täyttäväksi, jolloin on hyvä konsultoida endokrinologia (18).

Yleisohjeena on hyvä välttää PHPT-potilaan kuivumista ja lääkityksiä, jotka voivat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta (tiatsididiureetit). Pitkittynyt immobilisaatio on haitallista: seerumin kalsiumpitoisuus suurenee, jolloin hyperkalsiuria voi hankaloitua.

## PHPT-potilaan lääkehoito

**Kalsiumin** saannin tiukka rajoitus voi stimuloida myös PHPT-potilaiden PTH-pitoisuuden suurenemista, ja toisaalta potilaiden kalsiumin saannin ollessa riittävää PTH-pitoisuuden on todettu pienenevän. Tällä hetkellä kansainväliset PHPT-potilaiden suositukset vastaavat osteoporoosipotilaiden suositusta. Kalsiumlisää voidaan käyttää, mikäli saanti ravinnosta ei ole riittävä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä käytetään nefrologien suosituksia.

**D-vitamiini.** Riittävänä seerumin 25-OH-D-vitamiinipitoisuutena pidetään arvoa 50–75 nmol/l, koska pienempi pitoisuus stimuloi PTH:n eritystä. Toisaalta suurempi pitoisuus saattaa olla hyödyllinen. Satunnaistetun tutkimuksen mukaan D-vitamiinipitoisuuden suureneminen arvosta 50 nmol/l arvoon 94 nmol/l pienensi PTH-pitoisuutta, lisäsi lannerangan luuntiheyttä eikä huonontanut seerumin tai virtsan kalsiumpitoisuutta (19).

**Postmenopausaalisten PHPT-potilaiden estrogeenihoito** vähentää luun resorptiota menopaussin jälkeen. Satunnaistetussa tutkimuksessa estrogeenia saaneiden PHPT-potilaiden luuntiheys parani enemmän kuin lumeryhmäläisten kaikissa mittauspisteissä, eniten

lannerangassa. Seerumin kalsiumpitoisuuden pienenemistä ei havaittu. Estrogeenikorvaushoitoa ei nykyään suositella PHPT:n hoidoksi haittojensa takia.

**Bisfosfonaatit ja denosumabi** estävät luun resorptiota. Alendronaatti on tutkituin bisfosfonaatti. Lume-kontrolloiduissa PHPT-tutkimuksissa luuntiheys lisääntyi lannerangassa ja reisiluun kaulassa, ja luun aineenvaihdunta väheni (20). Kalsiumpitoisuus oli usein muuttumaton. Bisfosfonaatti (alendronaatti, tsoledronihappo) on hyvä vaihtoehto potilaille, joiden luuntiheys on pieni mutta joiden hoidossa ei edetä leikkaukseen. Myös denosumabi on yhden tutkimuksen perusteella sopiva (21).

**PTH:n erityksen esto.** Kalsimimeetti sinakalseetti lisää lisäkilpirauhasen pinnalla olevan kalsiumia aistivan reseptorin (CaSR) herkkeyttä kalsiumille, jolloin PTH:n eritys vähenee ja kalsiumpitoisuus pienenee. Sinakalseetti pienentää PHPT-potilaan seerumin kalsiumpitoisuutta, vaikka PTH-pitoisuus ei korjaudu. Kalsiumineritys virtsaan ja luuntiheys eivät muutu (22). Sinakalseetin käyttöaiheina (Kelan rajoitettu peruskorvattavuus) ovat oireinen hyperkalsemia, jos potilas ei sovellu leikkaukseen, ja leikkauksen jälkeisen uusiutuman hoito. Lääke on täysin korvattu lisäkilpirauhassyöpää sairastavien hyperkalsemian vähentämiseksi. Se on hyödyllinen myös ennen leikkausta, kun hyperkalsemia on oireinen.

**Vaikean hyperkalsemian** yhteydessä, kun seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus on yli 2,0 mmol/l tai oireisella potilaalla yli 1,7 mmol/l, akuuttihoitona käytetään nesteytystä ja furosemidia, joka lisää kalsiuriaa. Denosumabi korjaa nopeasti hyperkalsemiaa, eikä pieni GFR rajoita lääkkeen käyttöä. Kalsitoniini-infuusiolla saadaan nopea, lyhytkestoinen vaikutus. Myös suonensisäinen tsoledronihappo pienentää seerumin kalsiumpitoisuutta (23).

## Milloin epäillä perinnöllistä lisäkilpirauhassairautta?

Alle 40-vuotiaista potilaista noin 10 %:n PHPT on perinnöllinen. Lapsilla PHPT on harvinaisen mutta 50 %:lla periytyvä. Perinnöllisyys-

### Ydinasiat

- ▶ Primaarisessa hyperparatyreosissa (PHPT) seerumin PTH on suurentunut hyperkalsemian aikana.
- ▶ PHPT voi aiheuttaa luusto- ja munuaismuutoksia tai yleisoireita.
- ▶ Taudin toteamisvaiheessa tulee arvioida, onko leikkaushoito tarpeen.
- ▶ Jos PHPT:tä ei leikata, sitä seurataan muun muassa verikokein noin vuoden välein.

teen viittaavat ensimmäisen asteen sukulaisella todettu PHPT, useamman rauhasen hyperplasia ja lisäkilpirauhassyöpä (1,6,24). Perinnöllinen PHPT voi olla osana kasvainalttiusoireyhtymää, esimerkiksi multippeli endokriininen neoplasia (MEN) -oireyhtymissä. Geenitestin tarve arvioidaan endokrinologisessa yksikössä.

Kun PTH-riippuvaisen hyperkalsemian taustalla on FHH (tyypit 1–3), kalsiumin signaalireitin geenivirhe aiheuttaa PTH:n erityksen häiriön lisäkilpirauhasissa. FHH:n hyperkalsemia on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa tai seurantaa (7). Se voidaan todeta epäiltäessä PHPT:tä nuorella henkilöllä, jonka vuorokausivirtsan kalsiumineritys on vähäistä.

### Raskaus ja PHPT

Raskauden aikana PTH-pitoisuus pienenee ja istukka erittää PTH:n kaltaista peptidiä (PTHrP). Noin 1 % PHPT-tapauksista todetaan raskauden aikana (7). Oireet eli pahoinvointi, väsymys ja polyuria voivat sekoittaa raskausoireisiin. Vaikea raskaudenaikainen PHPT altistaa keskenmenolle, ennenaikaiselle

synnytykselle ja sikiön kasvun hidastumiselle. Äidin virtsakivitauti-, haimatulehdus- ja pre-eklampsiariskit suurenevät.

Raskautta suunnittelevan PHPT tulee hoitaa leikkauksella ennen raskautta. Raskaudenaikaisen PHPT:n hoidon kulmakivi on ensisijaisesti nesteytys, tarvittaessa suonensisäisesti kalsiumpitoisuutta seuraten. Sinakalseetin käyttöä ei suositella, koska se läpäisee istukan, joskin sitä on käytetty ongelmitta raskauden aikana (7). Raskaus on bisfosfonaattihoidon vasta-aihe. Kalsitoniinin teho on ohimenevä.

Leikkaamista toisen raskauskolmanneksen kuluessa suositellaan, mikäli seerumin ionisoituneen kalsiumin pitoisuus on konservatiivisesta hoidosta huolimatta yli 1,45–1,50 mmol/l (albumiinikorjattu kalsiumpitoisuus yli 2,85 mmol/l) (7). Leikkausta suunniteltaessa huomioidaan perinnöllisen taudin mahdollisuus (TAULUKKO 2). Ennen leikkausta tehdään kaulan kaikukuvaus. Vaikean hyperkalsemian yhteydessä sikiöön kohdistuvat riskit lisääntyvät huomattavasti, ja tällöin voidaan harkita leikkausta edeltävää paikantamista isotooppi-tutkimuksella.

### Lopuksi

PHPT:ssä toistetusti todetun hyperkalsemian aikana seerumin PTH-pitoisuus on suurentunut tai viitevälin yläosissa. Tautia diagnosoidaan aiempaa enemmän. Jos leikkausaiheet taudin osalta täyttyvät, leikkaushoito parantaa elämänlaatua ja kokonaisterveyttä. Preoperatiivisten paikantamistutkimuksien ja täsmäkirurgian ansiosta leikkauskomplikaatiot ovat harvinaisia. Lievimpiä tautimuotoja on turvallista seurata. Jos leikkaushoito ei ole mahdollista, voidaan hyperkalsemiaa lievittää tai luuta vahvistaa lääkehoidolla. ■



## KIRJALLISUUTTA

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, ym. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018;391:168–78.
2. Pekkarinen T. Primaarinen hyperparatyreoosi. *Duodecim* 2007;123:673–80.
3. Lundgren E, Rastad J, Thrujell E, ym. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287–94.
4. Storvall S, Ryhänen EM, Heiskanen I, ym. Surgery significantly improves neurocognition, sleep, and blood pressure in primary hyperparathyroidism: a 3-year prospective follow-up study. *Horm Metab Res* 2017;49:772–7.
5. Walker M, Silverberg SJ. Nontraditional aspects of sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;50:629–47.
6. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, ym. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017;28:1–19.
7. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, ym. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol* 2021;186:33–63.
8. Matikainen N, Rosengård-Bärlund M, Ryhänen EM, ym. Litiumin endokriiniset hättävaiikutukset. *Suom Lääkäril* 2018; 73:129–34.
9. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, ym. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3561–9.
10. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, ym. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res* 2021;36:3–11.
11. Petranović Ovčariček P, Giovannella L, Carrió Gasset I, ym. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2801–22.
12. Woods AM, Bolster AA, Han S, ym. Dual-isotope subtraction SPECT-CT in parathyroid localization. *Nucl Med Commun* 2017;38:1047–54.
13. Mathey C, Keyzer C, Blocklet D, ym. 18F-fluorocholine PET/CT is more sensitive than 11C-methionine PET/CT for the localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2022;63:785–91.
14. Bergenfelz AOJ, Hellman P, Harrison B, ym. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:761–4.
15. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, ym. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016;151:959–68.
16. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, ym. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3595–606.
17. Ryhänen EM, Koski AM, Löyttyniemi E, ym. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2021;185:515–24.
18. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, ym. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3462–70.
19. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, ym. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1072–80.
20. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, ym. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3319–25.
21. Leere JS, Karmisholt J, Robaczky M, ym. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:407–17.
22. Silverberg SJ, Rubin M, Faiman C, ym. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3803–8.
23. Ryhänen EM, Heiskanen I, Arola J, ym. Lisäkilpirauhassyöpä – harvinainen mutta aiempaa yleisempi hyperkalsemian syy. *Duodecim* 2018;134:1559–66.
24. Newey PJ. Hereditary primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;50:663–81.

## EEVA RYHÄNEN, LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto

## TUULA PEKKARINEN, dosentti, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri

Satasairaala, Pori

## JUKKA SCHILDT, LL, vs. ylilääkäri

HUS, Diagnostiikkakeskus, kliininen fysiologia ja isotooppiäläketiede

## ILKKA HEISKANEN, LT, osastonylilääkäri

Endokriininen kirurgia, HUS, Vatsakeskus ja Helsingin yliopisto

## CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, ylilääkäri

Endokrinologia, HUS, Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Helsingin yliopisto

## VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

## SIDONNAISUUDET

**Eeva Ryhänen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Novo Nordisk), luottamustoimet (ESE PARAT work group), muut sidonnaisuudet (Orion)

**Tuula Pekkarinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Alexion, Amgen, Eli Lilly, Kyowa Kirin, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Suomen Luustoliitto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Ipsen, MSD, Novo Nordisk)

**Jukka Schildt:** Luottamustoimet (Lääketieteellinen Radioisotooppi-yhdistys, puheenjohtaja)

**Ilkka Heiskanen:** Ei sidonnaisuuksia

**Camilla Schalin-Jäntti:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ipsen Nordic, Recordati Rare Dis), luottamustoimet (HUS Harvinaissairauksien (HAKE) johtoryhmän jäsen, EndoERN\_FIN consortiumin vetäjä (aikuisendokrinologia), Endo-ERN Steering Committee jäsen, Education&Training WP co-chair, ECE 2022 POC member)