

Received: 2010.05.07
Accepted: 2010.10.11
Published: 2010.11.10

Nadczynność przytarczyc: podstawy molekularne zaburzeń, diagnostyka i możliwości terapeutyczne

Hyperparathyroidism: molecular, diagnostic and therapeutic aspects

Mikołaj Pietkiewicz¹, Ewa Nienartowicz¹, Dąbrowka Sokołowska-Dąbek¹,
Urszula Zaleska-Dorobisz¹, Andrzej Gamian^{2,3}, Jadwiga Pietkiewicz²

¹ Katedra i Zakład Radiologii, Akademia Medyczna im. Piastów Śl., Wrocław

² Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, Akademia Medyczna im. Piastów Śl., Wrocław

³ Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Wrażliwość gruczołów przytarczyc na niskie stężenie wapnia w osoczu powoduje wydzielanie parathormonu (PTH), by przywrócić prawidłowe stężenie Ca^{2+} . Nadczynność przytarczyc jest pospolitą endokrynopatią, wywołaną przez niekontrolowany wzrost komórek przytarczycznych. W pierwotnej nadczynności gruczołu rozwija się hiperkalcemia, w wyniku nadmiernego, autonomicznego wydzielania PTH. Wtórna nadczynność przytarczyc jest dobrze znanym powikłaniem chronicznej niewydolności nerek, w której dochodzi do znacznej hiperplazji gruczołów, zwłaszcza u pacjentów poddawanych przez długi czas dializom. Wzrost stężenia PTH w krążeniu jest bezpośrednim skutkiem zaburzeń funkcji nerek, niedoboru witaminy D i nieprawidłowego metabolizmu wapnia/fosforanów. Po udanej transplantacji nerki przytarczycy mogą się stać względnie autonomiczne i niewrażliwe na stan hiperkalcemii, ponieważ normalizacja funkcji wszczepionego narządu utrudnia osiągnięcie prawidłowej sekrecji PTH. W tych warunkach rozwija się nadczynność przytarczyc trzeciorzędowa.

Przedmiotem opracowania jest bieżący przegląd danych klinicznych, patologicznych i biochemicznych dotyczących pierwotnej, drugorzędowej i trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc. Przedstawiono skrótową diagnostykę oraz wybrane aspekty terapii nadczynności przytarczyc.

Słowa kluczowe:

hiperkalcemia • hiperfosfatemia • parathormon • pierwotna, wtórna i trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc • rak przytarczyc

Summary

The sensitivity of parathyroid glands to a low calcium level in plasma results in parathyroid hormone (PTH) release in order to restore the normal Ca^{2+} concentration. Hyperparathyroidism is a common endocrinopathy, caused by uncontrolled growth of parathyroid cells. In primary hyperparathyroidism, hypercalcemia develops due to extensive autonomous secretion of PTH. Secondary hyperparathyroidism is a well-established complication of chronic renal insufficiency, where marked parathyroid hyperplasia occurs, especially in patients with long dialysis vintage. The elevated PTH level in the circulation is a direct result of renal function disturbances, vitamin D deficiency, and impaired calcium/phosphate metabolism. After successful kidney transplantation, the normalization of kidney function fails to normalize the secretion of PTH by parathyroid glands, which have become relatively autonomous and unresponsive to hypercalcemic conditions in the plasma. The development of tertiary hyperparathyroidism occurs in these conditions.

The aim of our report is to present current views on the clinical, pathological and biochemical features of primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. The diagnostics of calcium/phosphate abnormalities in parathyroid gland disorders, as well as some aspects of hyperparathyroidism treatment, are briefly summarized.

Key words: hypercalcemia • hyperphosphatemia • parathyroid hormone • primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism • parathyroid carcinoma

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=923200>

Word count: 5153

Tables: 2

Figures: 2

References: 85

Adres autorki: dr Jadwiga Pietkiewicz, Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, Akademia Medyczna im. Piastów Śl., ul. T. Chałubińskiego 10, 50-368 Wrocław; e-mail: egdn@bioch.am.wroc.pl

Wykaz skrótów: **AD** – cecha autosomalna dominująca; **APC** – białko szlaku sygnałowego Wnt; **AR** – cecha autosomalna recesywna; **CAP** – parathormon aktywujący cyklazę; **CaSR** – receptor wrażliwy na jony wapnia; **CIP** – parathormon hamujący cyklazę; **CNN** – chroniczna niewydolność nerek; **hCG** – ludzka gonadotropina kosmówkowa; **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów; **FGFR1c** – receptor typu 1c czynnika wzrostu fibroblastów; **FHH** – rodzinna hiperkalcemia hipokalcjuriowa (familial hypocalciuric hypercalcemia); **FIHPT** – rodzinna izolowana nadczynność przytarczyc (familial isolated hyperparathyroidism); **HPT-JT** – pierwotna nadczynność przytarczyc skojarzona z guzem szczęki lub żuchwy (hereditary hyperparathyroidism – jaw tumor syndrome); **iPTH** – nietknięty parathormon; **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenem; **MEN** – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (multiple endocrine neoplasia); **NSHPT** – ciężka nadczynność przytarczyc noworodków (neonatal severe primary hyperparathyroidism); **1,25(OH)₂-D₃** – 1,25-dihydroksykalkyferol; **25(OH)-D₃** – 25-hydroksycholekalcyferol; **PAF1** – czynnik asocjujący z II polimerazą RNA; **PGP9** – białkowy produkt genu 9,5; **Pi** – fosforan nieorganiczny; **PNP** – pierwotna nadczynność przytarczyc; **PTH** – parathormon; **PTH-1R** – receptor parathormonu typu 1; **PTHrP** – peptyd podobny do parathormonu; **TNP** – trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc; **VDR** – receptor witaminy D; **WNP** – wtórna nadczynność przytarczyc.

PRYTARCZYCE – FUNKCJA FIZJOLOGICZNA

Umieszczenie gruczołów

Przytarczycy znajdują się najczęściej na tylnej powierzchni tarczycy. Prawidłowe gruczoły mają kulisty kształt, żółto-brązowy kolor, rozmiar nieprzekraczający 5 mm i masę około 35 mg lub niższą. Przeważnie jest ich cztery (w grupie 503 badanych dotyczyło to 84%), ale może występować 5 i więcej gruczołów (wykazano to u 13% badanych); sporadycznie jest ich trzy (wykazano to tylko u 3% badanych). Obserwuje się pewne różnice nie tylko w liczbie, ale i w położeniu gruczołów. Poza typową lokalizacją na tylnej powierzchni bocznych płatów tarczycy, przytarczyczki mogą się znajdować nietypowo wewnątrz gruczołu tarczowego lub w śródpierściu przednim bądź tylnym [69].

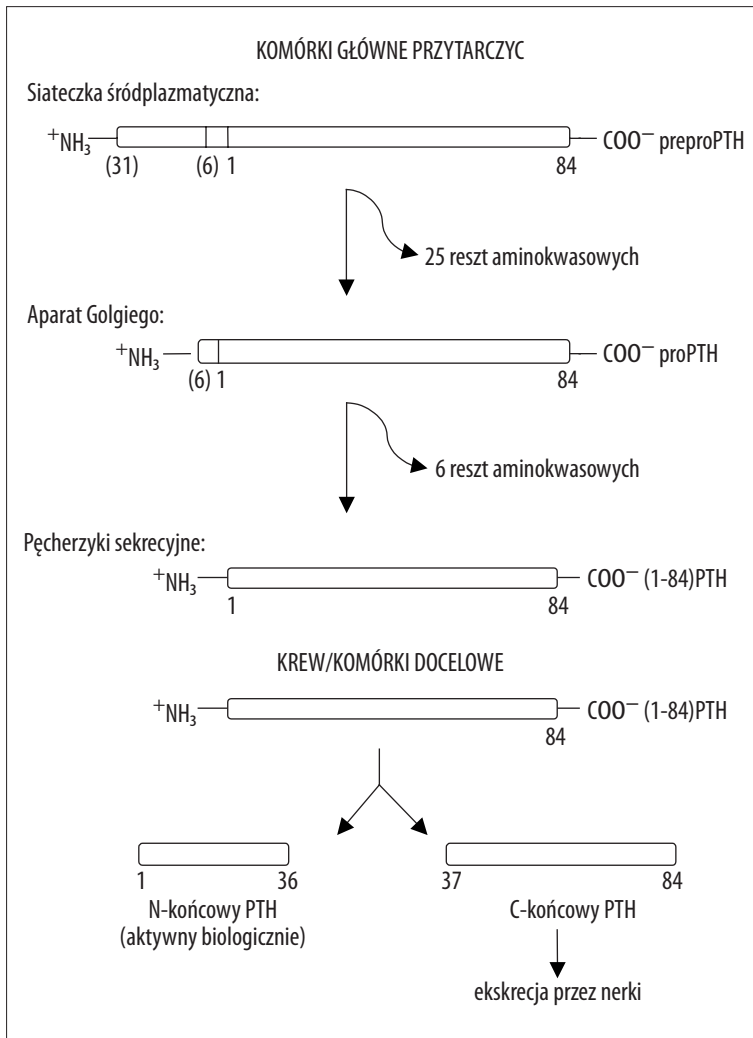
Funkcja fizjologiczna

Wapń i fosforany występują w krążeniu w postaci wolnej i związanej. Ich stężenia są bardzo precyzyjnie regulowane przez czynniki endokrynne: parathormon, kalcitoninę oraz kalcytriol 1,25(OH)₂-D₃ (1,25-dihydroksykalkyferol), aktywną postać witaminy D.

Komórki główne przytarczyc mają powierzchniowe receptory o dużym powinowactwie do Ca²⁺ (CaSR), dlatego wykazują dużą wrażliwość na stężenie jonów wapniowych w środowisku zewnątrzkomórkowym [16]. Nawet niewielkie zmiany stężenia wapnia w płynie zewnątrzkomórkowym pobudzają komórki do syntezy parathormonu (PTH). Wapń związany z CaSR wpływa zarówno na sekrecję PTH, jak i na proliferację komórek przytarczyc [62].

W warunkach fizjologicznych przytarczycy utrzymują bardzo rygorystycznie prawidłowe stężenie jonów wapnia w płynie zewnątrzkomórkowym i surowicy krwi. W odpowiedzi na małe stężenie Ca²⁺ w krążeniu, sekrecja PTH wzrasta szybko – w czasie od kilku sekund do minuty; jego okres półtrwania we krwi jest krótki: 2–4 min [64]. Przy dużym stężeniu wapnia uwalnianie hormonu jest zahamowane i następuje jego degradacja do nieaktywnych krótszych fragmentów, usuwanych przez nerki lub przez wątrobę [14].

Umieszczone w chromosomie 11 (11p15.3-15.1) gen PTH koduje białko prekursorowe (preprohormon), złożone ze 115 reszt aminokwasowych (ryc. 1). Sekwencja liderowa zawierająca 25 reszt aminokwasowych kieruje preprohormon



Ryc. 1. Prekursorowe i aktywne biologicznie warianty parathormonu

z cytosolu do retikulum endoplazmatycznego, gdzie białko to podlega obróbce potranslacyjnej. Po odszczepieniu peptydu sygnałowego powstaje 90-aminokwasowy prohormon, który po przemieszczeniu się do aparatu Golgiego, zostaje skrócony o kolejne 6 aminokwasów. „Dojrzała” postać PTH jest wydzielana z komórek przytarczyc jako liniowy peptyd zawierający 84 reszty aminokwasowe.

Po wydzieleniu z komórek przytarczyc PTH szybko ulega rozpadowi; w krążeniu występują zróżnicowane jego postaci: natywna 1-84PTH oraz krótsze peptydy (ryc. 1). Aktywność hormonalną wykazują cząsteczki powstałe w wyniku proteolizy fragmentu łańcucha polipeptydowego od strony N-końcowej: cząsteczki (1-34)PTH, określane również jako N-PTH. Wiązane są one specyficznie przez typ I receptorów (PTH-1R) na powierzchni komórek przytarczyc, osteoklastów w tkance kostnej, w nerkach. Oprócz takiego wariantu PTH występują we krwi fragmenty C-końcowe (C-PTH) i to w dominującej ilości [63]. Zależnie od stężenia wapnia zjonizowanego w osoczu (stan hipokalcemii/hiperkalcemii) stosunek postaci C-końcowych do PTH(1-84) w krążeniu zmienia się. U osób zdrowych postaci C-PTH stanowią 80% całkowitej zawartości PTH, w stanie hiperkalcemii – aż 95%, w hipokalcemii – 70%. Peptydy te nie rozpoznają receptorów

typu I, ale wiązane są swoiście przez innego rodzaju białka receptorowe (receptory C-PTH), występujące m.in. na powierzchni osteoblastów, komórek nerek. Sugeruje się, że fragmenty te mają znaczenie regulacyjne: C-PTH działając na metabolizm kości i stężenie wapnia w środowisku pozakomórkowym, wywołuje przeciwstawne skutki biologiczne niż PTH(1-84) [22,23,63]. Peptydy te różnią się okresami półtrwania (PTH(1-84) 20 min, fragment C-końcowy 20–25 min, fragment N-końcowy 4–6 min).

Występowanie w krążeniu wielu postaci molekularnych PTH, zróżnicowanych immunologicznie, wymusiło potrzebę opracowania czułych i selektywnych testów diagnostycznych. Pozwoliło to na wiarygodne określenie stężenia biologicznie czynnego PTH [23,65].

PTH jako główny regulator homeostazy wapnia w organizmie utrzymuje prawidłowy poziom tych jonów w płynie pozakomórkowym poprzez:

- a) mobilizację Ca^{2+} i Pi (fosforanów nieorganicznych) z kości wskutek indukcji różnicowania i aktywacji osteoklastów; dochodzi do niszczenia tkanki kostnej – rezerwuaru nierozpuszczalnych hydroksyapatytów ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$). Uwalnianiu wapnia towarzyszy wzrost poziomu Pi w płynach pozakomórkowych.

Jednak w prawidłowo funkcjonującym organizmie nie prowadzi to do zwiększenia stężenia fosforanów we krwi, ponieważ ich nadmiar usuwany jest przez nerki – PTH obniża w 85% poziom reabsorpcji Pi z proksymalnych kanalików nerkowych [72];

- b) stymulację reabsorpcji kłębuszkowej Ca^{2+} z moczu pierwotnego. Ochronia to ustrój przed utratą wapnia. Jednocześnie PTH zmniejsza w kanalikach nerkowych reabsorpcję Pi z moczu pierwotnego. Zatem, o ile pobór fosforanów z jelita cienkiego jest skuteczny i minimalnie regulowany, to stężenie tych jonów we krwi zostaje obniżone w wyniku stymulacji przez PTH wydalania ich z moczem;
- c) stymulację syntezy kalcytriolu, który nasila absorpcję Ca^{2+} z jelita cienkiego. Po związaniu ze swoistymi receptorami (VDR – vitamin D receptor) w jądrze komórkowym, kalcytriol wpływa na transkrypcję białek transportowych i kanałów wapniowych istotnych w absorpcji i homeostazie wapnia. Pośrednio PTH ma zatem wpływ na wzrost wchłaniania egzogenego Ca^{2+} przez błonę śluzową jelit.

W komórkach przytarczyc $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ reguluje ich proliferację oraz wpływa – na zasadzie sprzężenia zwrotnego – na transkrypcję i sekrecję PTH. W warunkach fizjologicznych kalcytriol pozwala utrzymywać stan normokalcemii, ponieważ bezpośrednim skutkiem jego działania jest supresja transkrypcji genu parathormonu [73]. Niedobory witaminy D_3 , nieprawidłowa budowa receptorów VDR lub ich małe stężenie w komórkach przytarczyc ma wpływ na rozwój nadczynności gruczołów [28].

Mechanizmy regulujące wydzielanie PTH są wrażliwe również na poziom fosforanów. Z badań na modelach zwierzęcych wynika, że fosforany zawarte w diecie zmieniają ekspresję mRNA parathormonu. Wykazano, że fosforany regulują bezpośrednio sekrecję PTH przez przytarczycę, niezależnie od stężenia wapnia w surowicy i poziomu kalcytriolu [59]. Hiperfosfatemia pobudza wydzielanie PTH, stymuluje również proliferację gruczołów przytarczyc [45].

W nadczynności przytarczyc dochodzi do odwapnienia kości, wzrostu stężenia wapnia i fosforanów w osoczu. Słabo rozpuszczalne sole wapniowe, tworząc już przy małych stężeniach w moczu roztwory nasycone, są przyczyną rozwoju kamicy nerkowej.

PIERWOTNA NADCZYNNOŚĆ PRYTARCZYC

Występowanie

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń gruczołów wydzielania wewnętrznego. Dotyczy 0,1–0,35% populacji i częstością ustępuje tylko cukrzyca, nadczynności tarczycy i zespołowi policystycznych jajników [53,62,82].

Choroba rozpoznawana jest u 42 osób na 100 000 [61]. Może występować w każdym wieku, ale najczęściej pojawia się u starszych osób, przeważnie w piątej–siódmej dekadzie życia, z częstością 1:500 przypadków u kobiet i 1:2000 u mężczyzn. Zaostrzenie obrazu klinicznego i wzrost zachorowalności u kobiet nasila się w okresie pomenopauzalnym [12,52,53].

PNP jest rzadziej spotykana u dzieci i osób dorosłych poniżej 30 roku życia [21]. Jednak postęp w metodach diagnostycznych, wprowadzenie rutynowych oznaczeń stężenia wapnia w surowicy, lepsze poznanie biologicznych i klinicznych aspektów PNP, umożliwiło wykrywanie rosnącej liczby przypadków zaburzenia w tej grupie wiekowej. Wśród młodych osób nadczynność przytarczyc objawia się bardziej ostrymi objawami. Jest to najczęściej przerost gruczołów i pojedyncze gruczolaki. Jednak w połowie przypadków wykrywanych u pacjentów w wieku młodzieńczym nadczynność przytarczyc współistnieje z gruczolakami innych gruczołów dokrewnych, przysadki i trzustki (MEN 1 – zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1) lub z rakiem rdzeniastym tarczycy i gruczolakami nadnerczy (MEN 2 – zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2) [38,51].

Przyczyny

W większości przypadków (80–85%) rozwój pierwotnej nadczynności przytarczyc jest uwarunkowany występowaniem pojedynczego gruczolaka przytarczyc [62], ektopowego prawie w 10% przypadków [55]. Stan taki najczęściej dotyczy jednej z dolnych przytarczyc (81% przypadków) lub kilku przytarczyc (4% przypadków) [82]. Tylko w 1–2% przypadków PNP obserwowano podwójne gruczolaki [18].

W 15–20% przypadków PNP przyczyną jest rozlany przerost przytarczyc lub mnogie gruczolaki [31,50,62]. Rak przytarczyc stanowi 0,5-1% przypadków tego schorzenia [31,35].

W 90% zachorowań identyfikuje się tzw. postać sporadyczną PNP. Reszta przypadków ma charakter wrodzony [18]. Podłożem genetycznych predyspozycji do PNP może być polimorfizm genów, zjawisko ich rearanżacji lub mutacji.

Wykryto m.in. warianty polimorficzne genów *VDR* kodujących receptory kalcyferolu. Przewagę alleli *VDR* typu b, a oraz T, odpowiedzialnych za słabszą wrażliwość mechanizmów kontroli wydzielania parathormonu, obserwowano w pierwotnej nadczynności przytarczyc, zwłaszcza w komórkach przytarczyc u kobiet w fazie pomenopauzalnej [12,13].

Do rzadkich przyczyn PNP należą mutacje genu *CaSR* (*locus* 3q13-q21), kodującego powierzchniowe receptory wrażliwe na Ca^{2+} w komórkach głównych przytarczyc oraz w komórkach podstawnych kłębuszków nerkowych. Wykazano to w ciężkiej nadczynności przytarczyc noworodków oraz we wrodzonej hiperkalcemii hipokalcyrurycznej (tabela 1). Zaburzenia ekspresji lub funkcji *CaSR* w przytarczycach powodują, że nieprawidłowa jest kontrola procesu sekrecji parathormonu [12,25,77].

Wśród 15–20% sporadycznych gruczolaków przytarczyc wykryto mutacje i/lub delecje w obu allelach genu supresyjnego *MEN 1* w chromosomie 11 (*locus* 11q11-13), kodującego białko jądrowe meninę (tab. 1). Dezaktywacja tego białka prowadzi do zaburzenia procesów kontrolujących wzrost komórkowy, co jest podłożem rozwoju szczególnie agresywnej nadczynności w zespole gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej [3,25,50,53]. Zmiany rozrostowe lub metaplastyczne w MEN 1 współwystępują w kilku

Tabela 1. Przyczyny genetyczne pierwotnej nadczynności przytarczyc (wg [25,61,77])

Rodzaj zaburzenia	Typ dziedziczenia	Gen odpowiedzialny (miejsce w chromosomach)	Rodzaj patologii przytarczyc
MEN 1	AD	<i>MEN1</i> (11q13)	hiperplazja (90%)
MEN 2a	AD	<i>RET</i> (10q11.2)	hiperplazja (20–30%)
FHH	AD	<i>CaSR</i> – heterozygota (3q13.3-q21)	pierwotna hiperplazja przytarczyc wywołana niewrażliwością na stężenie wapnia
FIHPT	AD	<i>MEN1</i> (11q13) <i>CaSR</i> (3q13.3-q21) <i>HRPT2</i> (1q21-q32)	hiperplazja wieloguczolakowa
HPT-JT	AD	<i>HRPT2</i> (1q21-q32)	gruczolak (cysta) lub rak
NSHPT	AR	<i>CaSR</i> – homozygota (3q13.3-q21)	pierwotna hiperplazja przytarczyc wywołana niewrażliwością na stężenie wapnia

AD – cecha autosomalna dominująca, AR – cecha autosomalna recesywna; CaSR – receptor wrażliwy na jony wapnia; FHH – wrodzona hiperkalcemia hipokalcjuracyczna (familial hypocalciuric hypercalcaemia); PFHPT – wrodzona izolowana nadczynność przytarczyc (familial isolated hyperparathyroidism); HPT-JT – pierwotna nadczynność przytarczyc skojarzona z guzem szczęki lub żuchwy (hereditary hyperparathyroidism – jaw tumor syndrome); MEN – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (multiple endocrine neoplasia); NSHPT – ciężka nadczynność przytarczyc noworodków (neonatal severe primary hyperparathyroidism).

gruczolakach dokrewnych; poza przytarczycami są to: trzustka, przysadki, nadnercza. W rodzinach obciążonych zespołem MEN 1 wykryto ponad 1000 mutacji genetycznych [4].

Mutacje germinalne protoonkogenu *RET* w chromosomie 10 (*locus* 10q21) są przyczyną zaburzenia funkcji białkowej kinazy tyrozyńswoistej receptorów czynników wzrostowych. U chorych z zespołem MEN 2 współwystępuje pierwotna nadczynność przytarczyc z rakiem rdzenia szarym tarczycy lub guzem chromochłonny nadnerczy [77].

Z kolei PNP skojarzona z guzem szczęki lub żuchwy wywołana jest wskutek mutacji terminalnych (punktowych, delecji lub insercji) w obrębie genu supresorowego *HRPT2*, umiejscowionego w chromosomie 1 (*locus* 1q21-q32), kodującego białko parafibrominę [4,77].

Rearanżacja onkogenu *PTH-PRADI* w chromosomie 11 (inwersja 11q13 i 11q15) wywołuje bardzo silną aktywację onkogenu *PRADI*. Dochodzi do nadekspresji cykliny D1, przyspieszającej przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do S, co powoduje rozrost guza (tab.1). Dotyczy to prawie 4% gruczolaków przytarczyc. W 25% przypadków gruczolaków sporadycznych wykazano delecje w chromosomie 11 (11q12-13) [61]. W części przypadków gruczolaków przytarczyc wykazano również zmiany w chromosomach 1p, 6q, 9p, 10q, 13q, 15q, 19q [12,13,50].

Patofizjologia

Obserwowane w pierwotnej nadczynności przytarczyc powiększenie gruczołu wskutek nasilonej proliferacji komórek powoduje wzrost sekrecji PTH. Ogólnoustrojowym następstwem zwiększenia stężenia PTH w surowicy krwi jest hiperkalcemia z powodu nadmiernego pobudzenia mobilizacji wapnia z kości i wzrostu wchłaniania zwrotnego wapnia w nerkach. W PNP, mimo zwiększonego wchłaniania zwrotnego wapnia w nerkach, dochodzi do jego wydalania w dużych ilościach z moczem [49].

Dodatkowym następstwem niekontrolowanej sekrecji PTH jest zaburzenie gospodarki fosforanowej ustroju wskutek nadmiernego uwalniania fosforanów z kości oraz hamowania ich reabsorpcji z nerek.

Pewną rolę w stabilizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej pełni kalcytonina, wytwarzana przez parafolikularne komórki C tarczycy. Jest to hormon pobudzający mineralizację kości, działa więc jako antagonist parathormonu. W stanie hiperkalcemii związanej z PNP obserwuje się wzrost poziomu kalcytoniny w surowicy, jednak nie jest on wystarczający do zmniejszenia nadmiernego stężenia wapnia.

Zmiany histopatologiczne

Histopatogeneza gruczolaka i przerostu przytarczyc nie jest dotychczas dobrze udokumentowana. Zdaniem Marianiego i wsp. większość pojedynczych gruczolaków tworzy się wskutek monoklonalnej proliferacji komórek głównych przytarczyc. Z danych histopatologicznych i cytogenetycznych wynika, że monoklonalne gruczolaki mogą ewoluować z poliklonalnej hiperplazji [62]. Autonomiczna hipersekrecja PTH zachodząca zarówno w rozroście poliklonalnym, jak i monoklonalnym jest słabo podatna lub niepodatna na duże dawki witaminy D₃. Rozróżnienie gruczolaka od hiperplazji często jest trudne zwykłymi testami histopatologicznymi.

Pojedyncze gruczolaki przytarczyc, jako najczęstsza postać PNP, mają w swej strukturze histologicznej dominujące komórki główne (ciemne i jasne). Komórki główne ciemne wyposażone są w liczne receptory jonów Ca²⁺ i odpowiadają za wytwarzanie parathormonu.

Rzadką postacią PNP są gruczolaki oksyfilne przytarczyc. Wśród 142 opisanych przypadków, wydzielanie parathormonu wykazano w 124 [33]. W 90% tego typu gruczolaków dominują komórki kwasochłonne (oksyfilne) – zawierają eozynofilną

cytoplazmę i są bardzo bogate w mitochondria, mają słabo rozwiniętą siateczkę śródplazmatyczną i aparat Golgiego [17].

Diagnostyka laboratoryjna

Podstawowe wskaźniki laboratoryjne PNP to hiperkalcemia i zwiększone stężenie natywnego parathormonu (tzw. nieuszkodzony hormon – intact PTH, iPTH, inaczej PTH(1-84)); dodatkowymi są hipofosfatemia oraz zwiększone stężenie fosforanów i wapnia w moczu.

Podwyższone stężenie wapnia w surowicy należy do wczesnych i podstawowych zmian w PNP. U osób zdrowych wartości referencyjne stężenia całkowitego jonów wapniowych w surowicy krwi wynoszą 8,5–10,5 mg/dl (2,12–2,62 mmol/l). Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy jest prawie dwukrotnie mniejsze niż wapnia całkowitego – waha się w zakresie 4,0–5,3 mg/dl (około 1 mmol/l) [53,62]. Jego pomiar jest bardziej czułym wskaźnikiem w wykrywaniu łagodnych postaci choroby i nie zależy od takich czynników jak hipoalbuminemia, przetaczanie krwi, pozycja ciała, stan żył. U niektórych chorych z PNP stężenie wapnia w surowicy może nie przekraczać górnej granicy wartości prawidłowych, dlatego wykonuje się wielokrotne jego oznaczenia w pewnych odstępach czasu oraz dodatkowo określa się stężenie wapnia w dobowej zbiórce moczu. Kalkyurezę obserwuje się u większości pacjentów z PNP – dochodzi do wydalania ponad 400 mg wapnia w ciągu doby [53]. Wykazano, że w przebiegu PNP kalkyuria pojawić się może znacznie wcześniej niż hiperkalcemia [32].

Do oceny czynności hormonalnej przytarczyc wykorzystuje się iPTH. Detekcja PTH w surowicy pozwala na odróżnienie PNP od hiperkalcemii niezależnej od PTH. Stężenie iPTH w surowicy prawidłowej nie przekracza 8–70 pg/ml, a w PNP wzrasta do 100–500 pg/ml. Jego krótsze fragmenty: C- lub N-końcowy, nie są miarodajne dla nadczynności tych gruczołów [50,53].

U prawie 50% chorych z PNP dochodzi do obniżenia stężenia fosforanów w surowicy poniżej 3 mg/dl. Wykazano również wzmożone wydalanie fosforanów nieorganicznych w moczu – dobową utratę wynosi ponad 400–1400 mg Pi [50].

Porównując wyniki badań histopatologicznych i biochemicznych Gołkowski i wsp. wykazali, że u chorych z rakiem przytarczyc zakresy stężeń PTH oraz jonów wapnia w surowicy osiągały najwyższe wartości (około 688 pg/ml oraz 3,41 mmol/l, odpowiednio). Pośrednie wartości tych parametrów wykryto u chorych z gruczolakami (PTH 285,5 pg/ml, Ca^{2+} 2,98 mmol/l), a najniższe – w przypadku przerostu przytarczyc (PTH 209,4 pg/ml, Ca^{2+} 2,87 mmol/l). Obserwowany najniższy poziom kalcemii, kalkyurii oraz PTH w stanach przerostu gruczołów wskazywał na nie w pełni rozwiniętą autonomię wykrytej zmiany i utrzymywanie w stanie aktywnym mechanizmów regulacyjnych, czuwających nad homeostazą wapnia/fosforanów [32].

Opisano także hiperkalcemię z niewielkim stężeniem parathormonu – dotyczyło to 140 przypadków gruczolaków przytarczyc [33]. Różne hipotezy wyjaśniają to zjawisko: obecność inhibitora PTH w krążeniu; pulsacyjna sekrecja

hormonu; występowanie nietypowych cząsteczek PTH o większej aktywności biologicznej; zwiększona wrażliwość tkanek obwodowych na prawidłowy PTH; obecność innych mediatorów hiperkalcemii - np. PTHrP (peptydu PTH-podobnego) jako czynnika złośliwień związanych z hiperkalcemią, takich jak m.in. rak płuc, piersi, trzustki, nerki [34,36]. Wykazano korelacje między poziomem ekspresji PTHrP a związanymi z wiekiem zmianami metaplastycznymi komórek przytarczyc do fenotypu kwasochłonnego. Okazało się, że PTHrP odgrywa krytyczną rolę nie tylko w stanach złośliwych, ale również w określaniu patogenezy nietypowej hiperkalcemii wywołującej gruczolaka przytarczyc bez sekrecji PTH w pierwotnej PNP [46].

Obraz kliniczny

PNP może mieć zróżnicowany przebieg kliniczny: od bezobjawowego, poprzez niepełnoobjawowy, do ciężkich uszkodzeń różnych układów [52,82]. W początkowym okresie PNP nie stwierdza się dolegliwości lub ich nasilenie jest niewielkie. Podstawą rozpoznania jest hiperkalcemia i wzrost stężenia PTH. Autorzy wielu opracowań podkreślają jednak konieczność wykonywania pełnego zakresu oznaczeń parametrów biochemicznych przy rozpoznaniu PNP. Ze względu na występowanie przebiegów niepełnoobjawowych choroby, wskazują na potrzebę wykonywania badań obrazowych [32].

Do powikłań pierwotnej nadczynności przytarczyc należy najczęściej osteoporoza (87% pacjentów zakwalifikowanych do badań) oraz kamica nerkowa (64,15% pacjentów zakwalifikowanych do badań). U części chorych dochodzi do spadku filtracji kłębuszkowej, co grozi rozwojem niewydolności nerek. Mniejszy odsetek stanowią pacjenci z innymi powikłaniami – chorobą wrzodową żołądka, przewlekłym zapaleniem trzustki, zaburzeniami nerwowomięśniowymi [32,53,55].

Warto podkreślić, że w przypadkach identyfikacji pojedynczego gruczolaka przytarczyc często dochodzi do błędów operacyjnych, dlatego rekomenduje się przedoperacyjne obrazowanie – lokalizację gruczolaka przed podjęciem zabiegu. U kilku procent pacjentów poddanych paratyreoidektomii występuje przetrwała lub nawracająca nadczynność przytarczyc [33,55].

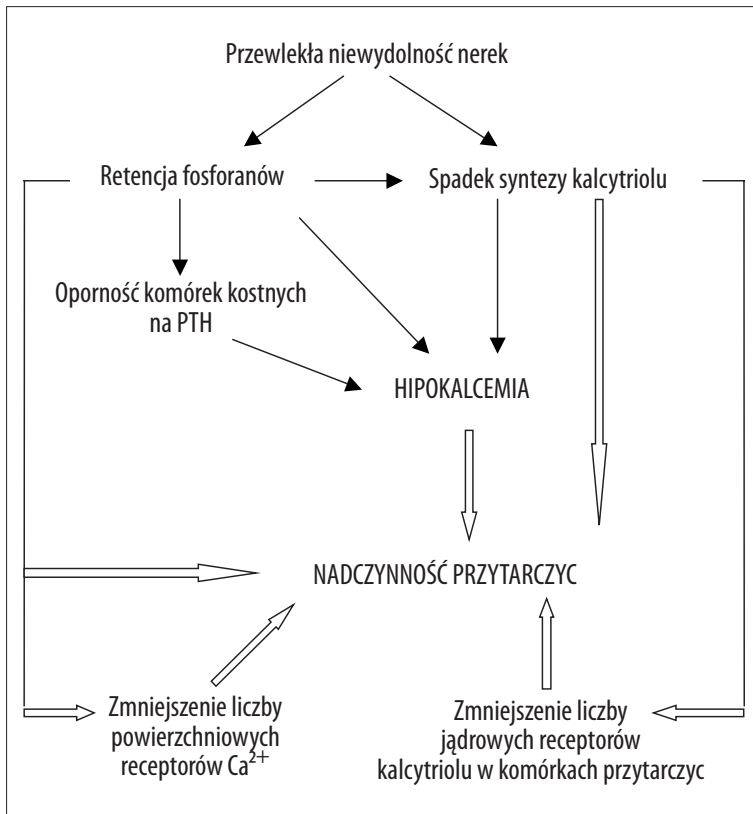
WTÓRNA NADCZYNNOŚĆ PRYTARCZYC (WNP)

Występowanie

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek upośledzenie czynności wydalniczej, metabolicznej i wydzielniczej tych narządów wywołuje zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Ujawniają się one najczęściej w trzeciej i czwartej fazie przewlekłej niewydolności nerek i są następstwem wtórnej nadczynności przytarczyc. Dochodzi do hiperplazji przytarczyc, mogą się rozwijać guzy tych gruczołów. Wtórna nadczynność przytarczyc występuje u 20–25% chorych przewlekłe dializowanych [67].

Patogeneza WNT

Duże stężenie fosforanu w surowicy, małe lub prawidłowe stężenie wapnia oraz niedobory wit. D_3 to klasyczna „triada” czynników patogenezy WNT w przewlekłej niewydolności



Ryc. 2. Czynniki wpływające na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc

nerek [20,26]. Zasadniczym podłożem WNP jest hipokalcemia, dlatego choroba ta występuje także w zespole złego wchłaniania, marskości wątroby, w raku rdzeniastym tarczycy [56].

Rozwój WNP jest związany z upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek wskutek ubytku masy czynnej nerki [48]. Niszczenie nefronów w procesie chorobowym powoduje słabsze wydalanie fosforanów. Poziom reabsorpcji P_i z proksymalnych kanalików nerkowych nie przekracza 15%, dlatego nasila się hiperfosfatemia [72]. Retencja fosforanów w surowicy wywołuje hipokalcemię, ponieważ w wyniku wytrącania $CaHPO_4$ obniża się stężenie wapnia zjonizowanego we krwi. Hiperfosfatemia jest ponadto przyczyną zahamowania 1-alfa-hydroksylacji 25-hydroksycholekalcyferolu ($25(OH)-D_3$) w nerkach (ryc. 2).

Rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc z powodu niedoboru wit. D_3 wykazano prawie u 40% pacjentów w trzecim stadium i aż u 80% pacjentów w czwartym stadium przewlekłej niewydolności nerek [2]. Przede wszystkim jednak duże stężenie fosforanów w osoczu jest jednym z najsilniejszych czynników stymulujących syntezę i wydzielanie PTH, ma również wpływ na proliferację komórek przytarczyc [9,76]. Bezpośrednio za pobudzenie rozrostu tkanki odpowiedzialny jest TGF- α , którego synteza nasila się pod wpływem dużych stężeń fosforanów [75]. Wysłunęto również hipotezę, że na rozrost gruczołów przytarczyc może mieć wpływ czynnik wzrostu fibroblastów FGF23 [20,29]. Stężenie FGF23 w surowicy znacząco wzrasta w WNT, ponieważ nasila się jego sekrecja m.in. przez osteocyty tkanki kostnej pod wpływem dużego stężenia fosforanów i PTH [29,72]. Przy prawidłowym funkcjonowaniu nerek

zadaniem FGF23 jest hamowanie w przytarczycach ekspresji parathormonu poprzez szlak przekazywania, w którym uczestniczą heterodimeryczne receptory Klotho/FGFR1c i kaskada kinaz białkowych aktywowanych mitogenem (MAPK). Wykazano również, że czynnik ten aktywuje lokalnie w przytarczycach 1α -hydroksylazę 25-hydroksycholekalcyferolu, zwiększając przez to wytwarzanie aktywnej witaminy D. Dochodzi do zahamowania ekspresji PTH. W przewlekłej niewydolności nerek wykazano niedobory receptorów Klotho/FGFR1c w komórkach przytarczyc, co tłumaczy ich niewrażliwość na FGF23 i w rezultacie dużą syntezę i sekrecję PTH [30,57].

U chorych z postępującym upośledzeniem funkcji nerek, stopniowy wzrost stężenia PTH w osoczu ma wielokierunkowy wpływ na różne organy, ponieważ receptory PTH są obecne m.in. na osteoklastach tkanki kostnej, na komórkach układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, w komórkach systemu endokrynnego [84]. Hipersekrecja PTH jest przyczyną demineralizacji kości i powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego decyduje to o wysokim stopniu zachorowalności i umieralności pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [26].

Niedobór kalcytriolu upośledza jelitowe wchłanianie wapnia, nasilając stan hipokalcemii. Jest ona związana również z ograniczeniem resorpcji zwrotnej w cewkach bliższych i dalszych nefronu. Hipokalcemia występuje we wczesnych etapach rozwoju zaburzeń funkcji nerek. W komórkach przytarczyc stan ten zmniejsza poziom ekspresji receptorów witaminy D_3 . Prowadzi to do słabszego hamowania cyklu komórkowego (przejścia z fazy G1 do S), co ułatwia proliferację komórek gruczołów przytarczyczych [54].

Zmniejszeniu ulega też liczba receptorów wapniowych na powierzchni tych komórek. Zostaje zniesione hamowanie procesu transkrypcji genu PTH. Gruczoły przytarczyc odpowiadając na małe stężenie wapnia w surowicy zwiększają syntezę PTH i jego wydzielanie. Dlatego w stanie przedłużającej się hipokalcemii stężenie PTH w osoczu wielokrotnie przekracza stan prawidłowy [37,80].

Stan hipokalcemii w WNP hamuje uwalnianie kalcytoniny przez komórki C tarczycy, a więc proces mineralizacji kości jest spowolniony.

Obraz kliniczny

Objawami klinicznymi WNP są najczęściej nasilone bóle kostno-stawowe jako wynik rozwiniętej osteodystrofii nerkowej, osłabienie siły mięśni, uporczywy świąd skóry, zapalenia okołostawowe, zwapnienia pozaszkieletowe, angiopatie, rzadziej – dyspepsja, kolka wątrobowa, złamania kości, zaburzenia neurologiczne, zaćma [5,43,55]. Zwapnienia pozaszkieletowe tworzą się wskutek wytrącania fosforanów wapnia w stawach, tkankach miękkich, skórze, ścianach tętnic. Stanowią zagrożenie powstawania zwłóknień śródmiąższowych w mięśniu sercowym.

Zmiany histopatologiczne

Przytarczycy w WNP ulegają zmianom morfologicznym w postaci przerostu. W prawidłowej tkance komórki przytarczyczne rzadko podlegają podziałom (mała liczba obrotu komórek, powolny proces mitozy), ale zachowują potencjalną możliwość wejścia w cykl komórkowy i dzielenia komórek [12]. W stanie uporczywej hipokalcemii, hiperfosfatemii i niedoboru witaminy D szybkość podziałów komórek wzrasta. Zachodzi agresywna hiperplazja gruczołów przytarczyc [60]. Najczęściej jest to hiperplazja wszystkich przytarczyc – cztery przytarczycy zwykle są asymetrycznie powiększone, mimo że są ekspozowane na działanie tych samych czynników patogennych [68].

Hiperplazja może współistnieć z gruczolakami lub – bardzo rzadko – z rakiem przytarczyc. W obrazach histologicznych rozrostu gruczołowego brak jest rąbka niezmiennego przytarczycy [43]. W początkowym etapie rozrostu gruczołów przytarczyc jest to hiperplazja dyfuzyjna – rozrost jest rozlany i ma charakter poliklonalny. Komórki parenchymalne proliferują dyfuzyjnie, zachowując prawidłowe struktury; komórki tłuszczowe zwykle współistnieją w gruczole. Ten typ rozrostu przytarczyc jest podatny na leczenie zachowawcze – selektywne iniekcje podskórne etanolu, kalcytriolu lub jego analogów [27]. Jednak pewne komórki proliferują bardziej dynamicznie, ulegają transformacji tworząc małe grudki typu monoklonalnego. Mogą one rosnąć i podlegają enkapsulacji – rozwija się tzw. hiperplazja guzkowa – monoklonalna. W enkapsulowanych guzkach nie obserwuje się akumulacji komórek tłuszczowych [43]. Hiperplazja monoklonalna jest uznana za zaawansowany typ przerostu przytarczyc, obserwowany w bardziej zaawansowanych stanach przewlekłej choroby nerek. Taki rodzaj przerostu jest niewrażliwy na terapię zachowawczą i gruczoł powinien być usunięty. W badaniach histologicznych większość gruczołów usuniętych chirurgicznie, przekraczających masę 0,5 g zakwalifikowano jako hiperplazję guzkową [29].

Diagnostyka laboratoryjna

Diagnostyka WNP opiera się na oznaczaniu w surowicy stężenia iPTH inaczej zwanego PTH aktywującym cyklazę (CAP – cyclase activating PTH), stężenia PTH(7-84), tzw. PTH inaktywującego cyklazę (CIP – cyclase inactivating PTH), stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego, stężenia fosforanów oraz aktywności fosfatazy alkalicznej. W warunkach prawidłowych stosunek CAP/CIP ma wartość 1, natomiast w WNP jest większy od jedności [37]. Stężenie iPTH w surowicy wynosi na ogół ponad 1000 pg/ml i wielokrotnie przekracza zakres referencyjny (10–65 pg/ml); stężenie fosforanów może wzrastać kilkakrotnie ponad wartość prawidłową (1,97–3,06 vs. 0,9–1,6 mmol/l), stężenie wapnia całkowitego jest poniżej górnej granicy normy (2,39–2,55 vs. 2,2–2,6 mmol/l). Oznaczana jest w surowicy również aktywność fosfatazy alkalicznej (izoenzym kostny) jako wskaźnika pobudzonej czynności osteoklastów. W WNP aktywność fosfatazy alkalicznej przekracza też kilka-kilkadziesiątkrotnie poziom prawidłowy (398–421,7 vs. 30–260 U/l) [6,7,37,42].

Leczenie WNP

W celu prewencji przed rozwojem WNP u pacjentów z uremią rutynowo podawana jest aktywna wit. D₃. Korekta hipokalcemii i hiperfosfatemii oraz suplementacja wit. D₃ ma poprawiać metabolizm kości [79,80,84]. Jednak w późniejszym okresie rozwoju przewlekłej choroby nerek, zwłaszcza u pacjentów dializowanych, dochodzi do hiperkalcemii wskutek podawania witaminy D₃ i preparatów wapnia wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Do skutecznych metod obniżania dużego stężenia PTH należy podawanie analogów witaminy D₃, takich jak parikalcytol, dokserkalcyferol (tab. 2) – bardziej swoistych wobec receptorów w komórkach nerek, niż w komórkach jelita cienkiego [11,72]. Podawanie doksekalcyferolu wywołuje znaczny wzrost stężenia fosforanów we krwi, dlatego i w tym przypadku stosuje się dodatkowo leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym. Najbardziej skuteczne jest stosowanie kalcymimetyków (cynakalcet) – czynników wybiórczo pobudzających receptory wapniowe w komórkach przytarczyc, skutecznie zmniejszających tempo syntezy i uwalniania PTH [72].

Jeśli farmakologiczna terapia WNP nie jest skuteczna, stosuje się paratyroidektomię subtotalną lub całkowitą z jednoczesną autotransplantacją komórek przytarczyc [10]. Wskazania kliniczne do interwencji chirurgicznej to duże stężenie PTH (iPTH>500 pg/mL), wykrycie powiększonych gruczołów przytarczyc w diagnostyce obrazowej (objętość największego gruczołu >500 mm³), wykrycie *osteitis fibrosa cystica* w badaniach rentgenowskich lub szybkiego obrotu kostnego markerami metabolizmu kostnego, oporna na leczenie hiperkalcemia, postępująca ektopowa kalcyfikacja, niepodatna na kontrolę hiperfosfatemii, postępująca utrata tkanki kostnej, ciężka deformacja szkieletu, kalcylifikacja [79]. Nadczynną tkankę przytarczyc można niszczyć stężonym etanolem, ale nie jest to metoda rutynowa. Brak badań na szerszej grupie pacjentów nie pozwala prawidłowo ocenić jej bezpieczeństwa i skuteczności [78]. Po chirurgicznym zabiegu subtotalnym częstość nawrotów wynosi 10–20%. Ponadto istnieje ryzyko wywołania głębokiej niedoczynności przytarczyc [78].

Tabela 2. Terapia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z chroniczną niewydolnością nerek (CNN) (wg [39,78])

Etap	Leki zastosowane	Cele terapeutyczne
I	Dieta niskofosforanowa Czynniki wiążące fosforany diety	prawidłowy zakres stężenia wapnia i fosforanów (zależnie od stadium CNN)
II	Cynakalset Wit. D i jej analogi (kalcytriol, parikalcytol, doksekalcyferol)	prawidłowe stężenie PTH (zależnie od stadium CNN)
III	Dostosowanie dawek	wapń, fosforany i PTH wg zaleceń normatywnych K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)

TRZECIORZĘDOWA NADCZYNNÓŚĆ PRYTARCZYC

Występowanie i przyczyny

U pacjentów po udanym przeszczepie nerki często rozwija się trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc (TNP). TNP jest definiowana jako wtórna nadczynność przytarczyc, która nie ustępuje po transplantacji nerki. Ponieważ przeszczepiona nerka wytwarza $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, gwałtownie spada zapotrzebowanie na PTH. Jednak przerośnięte gruczoły przytarczyc stają się układem względnie autonomicznym, niewrażliwym na wzrost stężenia wapnia ponad prawidłowy poziom, dlatego nie podlegają ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu wapń zjonizowany/PTH. Wydzielają się duże ilości PTH nawet jeśli stężenie wapnia we krwi jest prawidłowe lub wzrasta.

Stan hiperkalcemii jest jednym z głównych problemów w TNP. Wynika to z przywrócenia wytwarzania kalcytriolu w nerkach i zniesienia oporności na działanie kalcemiczne PTH. Dochodzi do wzrostu wchłaniania wapnia z jelit, zwiększonego wpływu PTH na transport wapnia w nerkach oraz na jego metabolizm w kościach. Wprawdzie u 95% pacjentów po udanym przeszczepie nerki obserwuje się stopniowe ustępowanie hiperkalcemii, u niektórych utrzymuje się lub następuje jej nawrót. Ponadto TNP nawet z normokalcemią, wywołuje działania niepożądane związane z mineralizacją kości.

Obraz kliniczny

U chorych z TNP mogą się nasilać powikłania szkieletu – osteopenia, *avascular necrosis*, wzrasta częstotliwość złamań kości [41]. Wzrasta ryzyko choroby kości z powodu osteopenii i osteodystrofii związanej z przewlekłą chorobą nerek. Ponadto najczęściej używane w przeszczepach nerki czynniki immunosupresyjne – steroidy i inhibitory kalcyneuryny – powodują we wczesnym okresie po przeszczepieniu utratę masy kostnej. Pacjenci z utrzymującą się TNP po przeszczepie nerki są również narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju ostrej nekrozy kanalików nerkowych [81]. Do rzadszych powikłań zalicza się brązowe guzy kostne [74].

Diagnostyka laboratoryjna

Diagnostyka TNP opiera się na oznaczaniu w surowicy stężenia PTH, wapnia całkowitego i zjonizowanego, fosforanów oraz fosfatazy alkalicznej. Jeśli u chorego po przeszczepie nerki, przy dużym stężeniu PTH występuje

hiperkalcemia powyżej 3 mmol/l, wskazuje to na trzeciorzędową nadczynność przytarczyc [5].

RAK PRYTARCZYC

Występowanie

Rak przytarczyc należy do rzadkich schorzeń gruczołów wydzielania wewnętrznego – nie przekracza 0,005% wszystkich nowotworów złośliwych układu wydzielniczego. W przeciwieństwie do gruczolaków, rak przytarczyc pojawia się o 10 lat wcześniej, z podobną częstością u kobiet i mężczyzn [53]. W USA i Europie Zachodniej choroba stanowi 1–2% przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc, ale w Japonii i Włoszech odsetek zachorowań sięga 5%. Taką różnicę mogą warunkować czynniki genetyczne lub środowiskowe [24,58]. Niezwykle rzadko rozwija się u pacjentów z wtórną lub trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc [44]. Wykryte przypadki najczęściej dotyczyły osób w wieku 40–60 lat, ale opisane są incydenty w młodym wieku [47,70].

Czynniki ryzyka

Etiologia raka przytarczyc nie jest dobrze poznana. Czynnikiem ryzyka jest przede wszystkim przewlekła niewydolność nerek prowadząca do wtórnej nadczynności przytarczyc, rzadziej – zespół nadczynności przytarczyc i guza żuchwy (hyperparathyroidism jaw tumor syndrome – HPT-JT syndrom) lub promieniowanie jonizujące, w tym radioterapia obszaru szyi, zwłaszcza w młodym wieku [70,85]. Prawie 3% przypadków raka przytarczyc dotyczy pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej dializoterapii [52].

W okresie przedoperacyjnym u 30–76% chorych choroba rozpoznawana jest na podstawie objawów ciężkiej hiperkalcemii, często dużego stężenia PTH oraz wyczuwalnego guza w obrębie szyi [61].

Obraz kliniczny choroby

W większości przypadków raka przytarczyc występują nasilone objawy nadczynności przytarczyc, osłabienie, uczucie zmęczenia, utrata apetytu, spadek masy ciała, zwiększone pragnienie, nudności. Objawy te są związane z aktywnością hormonalną guza, uciskiem otaczających tkanek, występowaniem przerzutów. Najczęściej dochodzi do zmian w nerkach (rozwój kamicy nerkowej, zaburzenia czynnościowe) i kościach (podokostnowa resorpcja kości, *osteitis*

fibrocistica, torbiele kostne i guzy brunatne). Zdarzają się jednak przypadki hormonalnie nieczynnego (niesekrecyjnego) raka gruczołu przytarczowego. Prawidłowe stężenia wapnia i PTH w surowicy sprawiają, że choroba rozwija się bezobjawowo i zazwyczaj wykrywana jest późno, w stanie zaawansowanym [70].

Podłoże molekularne

U wielu chorych na raka przytarczyc występują aberracje chromosomalne, wywołujące aktywację wybranych onkogenów i genów supresorowych. Utrata części 1p, 4q, 13q oraz występowanie dodatkowych fragmentów 1q, 9p, 16p, 19 i Xq są częściej wykrywane w przypadkach raka niż w gruczolakach przytarczyc [70].

Gen *HRPT2* podlega najczęściej mutacjom. Ich wykrycie miało zwiększać prawdopodobieństwo nowotworu złośliwego przytarczyc 40–100% [83]. Mutacja inaktywująca gen *HRPT2* powoduje spadek ekspresji białka jądrowego, parafibrominy. Białko to jako składnik kompleksu PAF1 (czynnik 1 asocjujący z polimerazą RNA II) bierze udział w regulacji transkrypcji i modyfikacji białek histonowych, remodelowaniu chromatyny, inicjacji i elongacji. Ma znaczenie w regulacji genów kontrolujących wzrost komórek [66]. Wykazano, że jest jednym z czynników zmniejszających tempo proliferacji komórek, ponieważ hamuje ekspresję cykliny D1. Utrata ekspresji jądrowej parafibrominy nasila proliferację komórek głównych przytarczyc [24]. Parafibrominę uznano za swoisty wskaźnik w diagnostyce złośliwienia w raku przytarczyc. Najnowsze doniesienia wskazują, że zmniejszenie jej ekspresji obserwuje się prawie w 70% zachorowań, a spodziewany w badaniach immunohistochemicznych brak immunoreaktywności tego białka nie jest wykrywany we wszystkich przypadkach mutacji *HRPT2*. Przy 100% swoistości, czułość detekcji immunohistochemicznej wynosi 67%. Brak tego białka wykazano również w gruczolakach zespołu HPT-JT, dlatego wskazane było poszukiwanie komplementarnych markerów raka przytarczyc, również swoistych, ale bardziej czułych.

Należy do nich PGP9.5 (protein gene product 9.5), którego ekspresja wzrasta w złośliwym raku przytarczyc i/lub w mutacji *HRPT2*. Uzyskuje się pozytywny wynik barwienia PGP9.5 z lepszą czułością (78%) przy równie dużej swoistości, jak w przypadku parafibrominy [35]. Wskazuje się również, że nieprawidłowa regulacja szlaku sygnałowego Wnt oraz transkrypcji uruchamianej beta-kateniną powodują rozwój guzów przytarczyc zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej nadczynności gruczołów. Brak ekspresji białka APC (adenomatous polyposis coli) szlaku Wnt może być wykorzystany jako wiarygodny marker rozpoznawania złośliwienia przytarczyc [4,66].

W moczu i surowicy chorych na raka przytarczyc zaobserwowano zwiększone stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG), zwłaszcza jej wysokoglikozylowanej postaci, co korelowało ze wzrostem złośliwości guza. Sugeruje się przydatność oznaczania stężenia tego izowariantu hCG, jako diagnostycznego i prognostycznego wskaźnika w raku przytarczyc [71].

Wykazano, że łącznie występująca w guzach przytarczyc utrata heterozygotyczności regionu chromosomu 1q (gen *HRPT2*)

i chromosomu 11q (gen *MEN1*) pojawia się w stanach złośliwych. W wielu przypadkach raka tych gruczołów wykryto również mutacje w obrębie niektórych genów – najczęściej protoonkogenu PRAD1 kodującego cyklinę D1 oraz genów supresorowych: *p53* i *RB* (retinoblastoma tumor suppressor gene), ale ich rola nie jest dokładnie poznana [61,70,85].

Zmiany histopatologiczne

Zwykle raki przytarczyc są nieregularnego kształtu, mają większe rozmiary niż gruczolaki (najczęściej ponad 3 cm średnicy) i masę 2–10 g [70]. Najczęściej są koloru szarego lub szarobiałego. Należą do guzów twardych, słabo odgraniczonych od otoczenia, często przylegających do tarczycy lub miękkich tkanek karku [24].

W klasyfikacji histopatologicznej rak jest definiowany poprzez takie cechy złośliwienia, jak inwazyjność naczyńniową, miejscowy naciek sąsiednich narządów (tarczycy, mięśnie, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, tchawica), powiększenie węzłów chłonnych, przerzuty odległe (najczęściej płuca, wątroba, rzadziej kości, mózg, trzustka, perikardium) i/lub tendencja do wznowy po chirurgicznym usunięciu przytarczyc. W obrazie histologicznym raka przytarczyc charakterystyczne są pasma włókniste, liczne figury podziału, ogniskowa nekroza, wyraźna atypia jąder komórkowych [19,40]. Pasma włóknistej tkanki łącznej rozdzielają jednorodnie w swoim charakterze komórki, ułożone w postaci bełczkowych ugrupowań. W obrazie mikroskopowym dominują komórki główne [43,70].

Diagnostyka

Rak przytarczyc cechuje się stosunkowo niewielkim stopniem złośliwości. W przypadkach wcześniej rozpoznanych rokowanie jest w miarę pomyślne. Jednak często choroba rozpoznawana jest w stadium zaawansowanego rozwoju, kiedy dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Śmierć chorych na raka przytarczyc w PNP rzadko wywołana jest rozsiewem guza, jak to się zdarza w innych złośliwieniach. Zwykle jest to rezultat wielu powikłań wywołanych wydzielaniem nadmiernej ilości PTH [44]. W okresie przedoperacyjnym u 30–76% chorych choroba rozpoznawana jest na podstawie objawów ciężkiej hiperkalcemii, często dużego stężenia PTH oraz wyczuwalnego guza w obrębie szyi [61]. W przeciwieństwie do zwykle uporządkowanej metodyki diagnozowania gruczolaków, diagnostyka raka przytarczyc, mimo jego rzadkiego występowania, jest dużym wyzwaniem. Dotyczy to nie tylko odróżnienia w okresie przedoperacyjnym bardzo aktywnego gruczolaka od tkanki złośliwej, ale również identyfikacji histopatologicznej *carcinomy* w przypadku braku wskaźników inwazyjnego wzrostu. W badaniach immunohistochemicznych wspomniana wcześniej parafibromina pozwala na jednoznaczne rozróżnienie raka przytarczyc od gruczolaka. Pozytywne testy immunohistochemiczne na parafibrominę wskazują na małe ryzyko złośliwienia, natomiast negatywne testy oznaczają raka lub gruczolaki wywołane mutacjami genu *HRPT2* [15,24].

Terapia

Jedynie operacyjne usunięcie raka przytarczyc – szeroka resekcja gruczołu podczas pierwszej operacji jest najbardziej

efektywną terapią pod warunkiem, że nie doszło jeszcze do lokalnej inwazji i odległych przerzutów [44]. W przypadku nawrotów i przerzutów, w paliatywnym leczeniu stosuje się bisfosfoniany i diuretyki oraz kalcymimetyki w celu zmniejszenia hiperkalcemii. Stosuje się również iniekcje podskórne etanolu, które obniżają stężenie PTH wskutek destrukcji komórek neoplastycznych. Istnieje jednak potencjalne zagrożenie implantowania komórek rakowych do otoczenia w kanale prowadzenia igły strzykawki [1]. Obiecujące wyniki w leczeniu nieoperacyjnej wznowy raka przytarczyc uzyskano po immunoterapii przeciwciałami anti-PTH [8,70]. W leczeniu nie stosuje się chemioterapii.

UWAGI KOŃCOWE

Nadczynność przytarczyc jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych zaburzeń endokrynologicznych. W ostatniej dekadzie nastąpił znaczący postęp w zrozumieniu molekularnych podstaw zmian patologicznych w gruczolach przytarczycznych, zwłaszcza hiper- i neoplazji. Podstawą rozpoznania zaburzeń jest hiperkalcemia i wzrost stężenia PTH. W pierwotnej nadczynności, ze względu na

występowanie przebiegów niepełnoobjawowych choroby, autorzy wielu opracowań podkreślają konieczność wykonywania pełnego zakresu oznaczeń parametrów biochemicznych i wskazują na potrzebę wykonywania badań obrazowych przytarczyc – najczęściej USG oraz scyntygrafii i badania rentgenowskiego.

Wtórna nadczynność przytarczyc, nierozłącznie związana z przewlekłą niewydolnością nerek, stwarza duże zagrożenie ze względu na kardiotoxyczne własności PTH i fosforanów. Stosowanie w terapii WNP leków wiążących fosforany oraz aktywnych pochodnych witaminy D lub kalcymimetyków nie daje w pełni oczekiwanych efektów, a ponadto powoduje działania niepożądane. W przypadku nieefektywnej farmakoterapii stosowana jest chirurgiczna paraidektomia. Jej skuteczność jest dobrze udokumentowana, ale wykonanie zabiegu może być obciążone ryzykiem wywołania niedoczynności przytarczyc. Pewną nadzieją w terapii nadczynności przytarczyc mogą być poszukiwania nowych związków, które niszczyłyby selektywnie komórki zmienionych chorobowo gruczolów w mechanizmie apoptozy.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agarwal G., Dhingra S., Mishra S.K., Krishnani N.: Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2006; 391: 623–626
- [2] Andress D.L., Coyne D.W., Kalantar-Zadeh K., Molitch M.E., Zangeneh F., Sprague S.M.: Management of secondary hyperparathyroidism in stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Endocr. Pract.*, 2008; 14: 18–27
- [3] Arnold A., Shattuck T.M., Mallya S.M., Krebs L.J., Costa J., Gallagher J., Wild Y., Saucier K.: Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.*, 2002; 17(Suppl.2): N30–N36
- [4] Åkerström G.: Symposium on evidence-based endocrine surgery (3: hyperparathyroidism). *World J. Surg.*, 2009; 33: 2219–2223
- [5] Barczyński M., Cichoń S., Barczyński M., Kopeć J., Reś F., Sułowicz F.: Leczenie operacyjne wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych leczonych nerko zastępczo. *Przegl. Lek.*, 1997; 54: 841–847
- [6] Barczyński M., Cichoń S., Konturek A.: Przydatność śródoperacyjnego oznaczania poziomu parathormonu we wtórnej nerkopochodnej nadczynności przytarczyc – obserwacje wstępne. *Pol. Przegl. Chirug.*, 2003; 75: 966–982
- [7] Barczyński M., Cichoń S., Konturek A., Cichoń W.: A randomised study on a new cost-effective algorithm of quick intraoperative intact parathyroid hormone assay in secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2005; 390: 121–127
- [8] Betea D., Bradwell A.R., Harvey T.C., Mead G.P., Schmidt-Gayk H., Ghaye B., Daly A.F., Beckers A.: Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 3413–3420
- [9] Block G.A., Port F.K.: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 1226–1237
- [10] Blomme R.A., Blomme A.M., Rinkes I.H., Meerwaldt R., van der Wal M.B., Valk G.D., Vriens M.R.: Surgical strategy in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. A bi-institutional series. *Acta Chir. Belg.*, 2010; 110: 35–39
- [11] Brandi L.: $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ One- α -hydroxy-cholecalciferol – an active vitamin D analog. Clinical studies on prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis. *Dan. Med. Bull.*, 2008; 55: 186–210
- [12] Carling T.: Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2001; 12: 53–58
- [13] Carling T., Ridefelt P., Hellman R., Rastad J., Åkerström G.: Vitamin D receptor polymorphisms correlate to parathyroid cell function in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 1772–1775
- [14] Carrillo-López N., Fernández-Martin J.L., Cannata-Andia J.B.: The role of calcium, calcitriol and their receptors in parathyroid regulation. *Nefrologia*, 2009; 29: 103–108
- [15] Cetani F., Ambrogini E., Viacava P., Pardi E., Fanelli G., Naccarato A.G., Borsari S., Lemmi M., Berti P., Miccoli P., Pinchera A., Marcocci C.: Should parafibromin staining replace *HRTF2* gene analysis as an additional tool for histologic diagnosis of parathyroid carcinoma? *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 156: 547–554
- [16] Chattopadhyay N.: Biochemistry, physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2000; 32: 789–804
- [17] Chaudhry A.P., Satchidanand S., Gaeta J.F., Cerra F.B., Nickerson P.A.: A functional parathyroid gland adenoma of transitional oxyphil cells. A light and ultrastructural study. *Pathology*, 1979 11: 705–712
- [18] Cichoń S.: Współczesne możliwości leczenia operacyjnego nadczynności przytarczyc. *Pol. Przegl. Chirug.*, 2007; 79: 725–732
- [19] Clayman G.L., Gonzalez H.E., El-Naggar A., Vassilopoulou-Sellin R.: Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer*, 2004; 100: 900–905
- [20] Cozzolino M., Gallieni M., Pasho S., Fallabrino G., Ciceri P., Volpi E.M., Olivi L., Brancaccio D.: Management of secondary hyperparathyroidism in the elderly patient with chronic kidney disease. *Drugs Aging*, 2009; 26: 457–468
- [21] Cupisti K., Raffel A., Dotzenrath C., Krausch M., Röher H.D., Schulte K.M.: Primary hyperparathyroidism in the young age group: particularities of diagnostics and therapeutic schemes. *World J. Surg.*, 2004; 28: 1153–1156
- [22] D'Amour P.: Circulating PTH molecular forms: what we know and what we don't. *Kidney Intern.*, 2006, 102(Suppl.): S29–S33
- [23] D'Amour P., Räkel A., Brossard J.H., Rousseau L., Albert C., Cantor T.: Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 283–289
- [24] DeLellis R.A.: Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors: parathyroid carcinoma. *Endocr. Pathol.*, 2008; 19: 221–225
- [25] DeLellis R.A., Mazzaglia P., Mangray S.: Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2008; 132: 1251–1262
- [26] Dusso A.S., Sato T., Arcidiacono M.V., Alvarez-Hernandez D., Yang J., Gonzalez-Suarez I., Tominaga Y., Slatopolsky E.: Pathogenic mechanism for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int.*, 2006; 102 (Suppl.): S8–S11
- [27] Elder G.J.: Parathyroidectomy in the calcimimetic era. *Nephrology*, 2005; 10: 511–515

- [28] Feldman D.: Vitamin D, parathyroid hormone, and calcium: a complex regulatory network. *Am. J. Med.*, 1999; 107: 637–639
- [29] Fukagawa M., Nakanishi S., Kazama J.J.: Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Intern.*, 2006; 102(Suppl.): S3–S7
- [30] Galitzer H., Ben-Dov I.Z., Silver J., Naveh-Manly T.: Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2010; 77: 211–218
- [31] Gołkowski F., Barczyński M., Buziak-Bereza M., Huszno B., Cichoń S.: Nowe możliwości zwiększenia czułości diagnostyki izotopowej pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Przegl. Lek.*, 2006; 63: 64–67
- [32] Gołkowski F., Jabrocka-Hybel A., Trofimiuk M., Huszno B.: Problemy diagnostyczne w rozpoznawaniu pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Przegl. Lek.*, 2005; 62: 685–689
- [33] Gurrado A., Marzullo A., Lissidini G., Lippolis A., Rubini D., Lastilla G., Testini M.: Substernal oxyphil parathyroid adenoma producing PTHrP with hypercalcemia and normal PTH level. *World J. Surg. Oncol.*, 2008; 6: 24
- [34] Horwitz M.J., Bilezikian J.P.: Primary hyperparathyroidism and parathyroid hormone-related protein. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1994; 6: 321–328
- [35] Howell V.M., Gill A., Clarkson A., Nelson A.E., Dunne R., Delbridge L.W., Robinson B.G., Teh B.T., Gimm O., Marsh D.J.: Accuracy of combined protein gene product 9.5 and parafibrin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 434–441
- [36] Ikeda K., Arnold A., Mangin M., Kinder B., Vydelingum N.A., Brennan M.F., Broadus A.E.: Expression of transcripts encoding a parathyroid hormone-related peptide in abnormal human parathyroid tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989; 69: 1240–1248
- [37] Janicka L., Karski M., Bojarska-Szmygin A., Mozul S., Karski J.: Odległe wyniki paratyreidektomii (PTX) u pacjentów przewlekłe hemodializowanych. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2003; 7: 157–160
- [38] Joshua B., Feinmesser R., Ulanovski D., Gilat H., Sulkes J., Eshed V., Shpitzer T.: Primary hyperparathyroidism in young adults. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2004; 131: 628–632
- [39] Joy M.S., Karagiannis P.C., Peyerl F.W.: Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J. Manag. Care Pharm.*, 2007; 13: 397–411
- [40] Juhlin C.C., Villablanca A., Sandelin K., Haglund F., Nordenström J., Forsberg L., Bränström R., Obara T., Arnold A., Larsson C., Höög A.: Parafibrin immunoreactivity: its use as an additional diagnostic marker for parathyroid tumor classification. *Endocrine-Related Cancer*, 2007; 14: 501–512
- [41] Julian B.A., Laskow D.A., Dubovsky J., Dubovsky E.V., Curtis J.J., Quarles L.D.: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325: 544–550
- [42] Karwacki J.H., Skalski A., Krajewska M., Weyde W.: Ocena przydatności totalnej paratyreidektomii z jednoczesną autotransplantacją w leczeniu wtórnej nadczynności – materiał własny. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2003; 12: 321–327
- [43] Karwacki J.H., Skalski A., Nawrot I., Rzeszutko M., Nienartowicz E.: Analiza wyników badań histopatologicznych usuniętych gruczolów przytarczyc u pacjentów operowanych z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005; 14: 217–223
- [44] Khan M.W., Worcester E.M., Straus F.H.2nd, Khan S., Staszak V., Kaplan E.L.: Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J. Am. Coll. Surg.*, 2004; 199: 312–319
- [45] Kilav R., Silver J., Naveh-Manly T.: Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 327–333
- [46] Kitazawa R., Kitazawa S., Maeda S., Kobayashi A.: Expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in parathyroid tissue under normal and pathological conditions. *Histol. Histopathol.*, 2002; 17: 179–184
- [47] Koea J.B., Shaw J.H.: Parathyroid cancer: biology and management. *Surg. Oncol.*, 1999; 8: 155–165
- [48] Kokot F.: Wybrane zagadnienia z zakresu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych zachowawczo i nerkozastępczo. *Nefrol. Dial. Pol.*, 1998; 2: 199–200
- [49] Kokot F., Ficek R.: Regulacja gospodarki wapniowej. Nowe aspekty patofizjologiczne. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2000; 104: 621–630
- [50] Kosowicz J.: Postępy diagnostyki i terapii pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Terapia*, 2003; 12: 20–25
- [51] Krishnamoorthy P., Alyaarubi S., Abish S., Gale M., Albuquerque P., Jabado N.: Primary hyperparathyroidism mimicking vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *Pediatrics*, 2006; 118: e537–e539
- [52] Krysiak R., Okopień B.: Rak przytarczyc. *Pol. Merk. Lek.*, 2007; 23: 145–150
- [53] Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.: Pierwotna nadczynność przytarczyc. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2005; 114: 1016–1024
- [54] Kuryłowicz A., Bednarczuk T., Nauman J.: Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów i chorób autoimmunologicznych. *Endokrynol. Pol.*, 2007; 58: 140–152
- [55] Kuzdak K., Niedziałek L., Białas M.: Nadczynność przytarczyc leczona chirurgicznie – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa. *Pol. Przegląd Chirurg.*, 2005; 77: 920–934
- [56] Kuzdak K., Rybińska A., Białas M.: Przeszkórne wstrzyknięcia etanolu w leczeniu nadczynności wtórnej przytarczyc. *Endokrynol. Pol.*, 2005; 56: 891–896
- [57] Lafage-Proust M.H.: Does the downregulation of the FGF23 signaling pathway in hyperplastic parathyroid glands contribute to refractory secondary hyperparathyroidism in CKD patients? *Kidney Int.*, 2010; 77: 390–392
- [58] Lee P.K., Jarosek S.L., Virnig B.A., Evasovich M., Tuttle T.M.: Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*, 2007; 109: 1736–1741
- [59] Llach F.: Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Intern.*, 1999; 73(Suppl.): S31–S37
- [60] Llach F.: Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995; 25: 663–679
- [61] Łącka K.: Molecular aspects of the etiopathogenesis of the parathyroid gland diseases. *Endokrynol. Pol.*, 2005; 56: 327–333
- [62] Mariani G., Gulec S.A., Rubello D., Boni G., Puccini M., Pelizzo M.R., Manca G., Casara D., Sotti J., Erba P., Volterrani D., Giuliano A.E.: Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J. Nucl. Med.*, 2003; 44: 1443–1458
- [63] Murray T.M., Rao L.G., Divieti P., Bringham F.R.: Parathyroid hormone secretion and actions: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological action of carboxyl-terminal ligands. *Endocr. Rev.*, 2005; 26: 78–113
- [64] Naveh-Manly T., Silver J.: Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat. *J. Clin. Invest.*, 1990; 86: 1313–1319
- [65] Nemeth E.F.: The parathyroid polyhormone hypothesis revisited. *Kidney Int.*, 2006; 70(Suppl.): S22–S28
- [66] Newey P.J., Bowl M.R., Thakker R.V.: Parafibrin – functional insights. *J. Intern. Med.*, 2009; 266: 84–98
- [67] Nowak Z., Koniczna M., Saracyn M., Baczyński D., Wesołowski P., Wańkiewicz Z.: Doświadczenia własne w stosowaniu cynakalctu u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc. *Pol. Merk. Lek.*, 2008; 24: 303–306
- [68] Osamura R.Y., Hunt J.L.: Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows Arch.*, 2008; 453: 433–440
- [69] Phitayakorn R., McHenry C.R.: Parathyroidectomy: overview of the anatomic basis and surgical strategies for parathyroid operations. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.*, 2007; 5: 89–102
- [70] Rawat N., Khetan N., Williams D.W., Baxter J.N.: Parathyroid carcinoma. *Brit. J. Surg.*, 2005; 92: 1345–1353
- [71] Rubin M.R., Bilezikian J.P., Birken S., Silverberg S.J.: Human chorionic gonadotropin measurements in parathyroid carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008; 159: 469–474
- [72] Saliba W., El-Haddad B.: Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2009; 22: 574–581
- [73] Sela-Brown A., Naveh-Manly T., Silver J.: Transcriptional and post-transcriptional regulation of *PTH* gene expression by vitamin D, calcium and phosphate. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1999; 25: 342–344
- [74] Selvi F., Cakarar S., Tanakol R., Guler S.D., Keskin C.: Brown tumor of the maxilla and mandible: a rare complication of tertiary hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol.*, 2009; 38: 53–58
- [75] Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.: Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37(Suppl.2): S54–S57
- [76] Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.*, 1999; 73(Suppl.): S14–S19

- [77] Stalberg P., Carling T.: Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J. Surg.*, 2009; 33: 2234–2243
- [78] Sułowicz W.: Postępy w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc. Rola kalcymimetyków. *Przegl. Lek.*, 2006; 63 (Supl.3): 3–9
- [79] Tominaga Y.: Management of renal hyperparathyroidism. *Biomed. Pharmacother.*, 2000; 54(Suppl.1): 25s–31s
- [80] Tominaga Y., Matsuoka S., Sato T., Uno N., Goto N., Katayama A., Haba T.; Kazuharu Uchida (Yagoto PTx Forum): Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther. Apher. Dial.*, 2007; 11: 266–273
- [81] Traindl O., Längle F., Reading S., Franz M., Watschinger B., Klausner R., Woloszczuk W., Kovarik J.: Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993; 8: 173–176
- [82] Tupikowski K., Bednarek-Tupikowska G., Zdrojowy R.: Pierwotna nadczynność przytarczyc jako przyczyna kamicy nerkowej. *Urologia Pol.*, 2008; 61: 1–6
- [83] Weinstein L.S., Simonds W.F.: *HRPT2*, a marker of parathyroid cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 1691–1692
- [84] Wood C., González E.A., Martin K.J.: Challenges in the therapy of secondary hyperparathyroidism. *Ther. Apher. Dial.*, 2005; 9: 4–8
- [85] Wygoda A., Wygoda Z., Jarzab B., Składowski K.: Rak przytarczyc – trudności różnicowo-rozpoznawcze i problemy terapeutyczne. *Nowotwory J. Oncol.*, 2004; 4: 377–383

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.