

SŁOWA KLUCZOWE:

przystalczycy, niedoczynność przystalczyc, hipokalcemia, rak tarczycy, wycięcie tarczycy, tyreoidektomia

STRESZCZENIE

Wstęp. Ze względu na stosunki anatomiczne oraz wspólne unaczynienie tarczycy i gruczołów przystalczycowych, dysfunkcja przystalczyc jest częstym następstwem całkowitego wycięcia tarczycy uzupełnionego o limfadenektomię szyjną. Według danych w piśmiennictwie hipokalcemia we wczesnym okresie pooperacyjnym występuje po 5,4-83% operacji całkowitego wycięcia tarczycy, a 0,12-12,1% operacji powikłanych jest trwałą niedoczynnością przystalczyc. Znaczne różnice deklarowanej częstości występowania pooperacyjnej niedoczynności przystalczyc spowodowane są m.in. brakiem jednolitych definicji zarówno w odniesieniu do zabiegów chirurgicznych, jak i do kryteriów diagnostycznych hipokalcemii i pooperacyjnej niedoczynności przystalczyc oraz niejednorodnym charakterem badanych grup chorych. Od kilku lat europejskie i amerykańskie naukowe towarzystwa lekarskie podejmują próby usystematyzowania nazewnictwa i postępowania.

Wśród metod zapobiegania pooperacyjnej niedoczynności przystalczyc pierwsze miejsce zajmuje śródoperacyjna wizualizacja gruczołów przystalczycowych. Na drugim miejscu wymienia się postępowanie farmakologiczne. Warunkiem skuteczności metod farmakologicznych jest znajomość czynników mających wpływ na wystąpienie przemijającej hipokalcemii, hipokalcemii objawowej we wczesnym okresie pooperacyjnym oraz trwałej niedoczynności przystalczyc. Wyniki dostępnych w piśmiennictwie badań dotyczących wczesnej niedoczynności przystalczyc są często wzajemnie niezgodne, natomiast badań poświęconych trwałej niedoczynności przystalczyc opublikowano bardzo niewiele.

Celem pracy były: 1) Ocena wpływu interwencji farmakologicznej, polegającej na rozpoczęciu stosowania alfa-kalcydolu, węglanu wapnia i preparatu magnezu w okresie przedoperacyjnym, na gospodarkę mineralną we wczesnym okresie pooperacyjnym ze szczególnym uwzględnieniem występowania hipokalcemii objawowej oraz 2) Określenie parametrów klinicznych i biochemicznych, zapowiadających wystąpienie hipokalcemii we wczesnym okresie pooperacyjnym oraz trwałą niedoczynność przystalczyc.

Metodyka: Badanie miało charakter prospektywny. Uczestnikami byli chorzy z rozpoznaniem raka brodawkowatego tarczycy, zakwalifikowani do operacji całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego z limfadenektomią szyjną przedziału środkowego w Klinice Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie w latach 2014-2016. Warunkiem włączenia do badania były prawidłowe wyniki badań gospodarki mineralnej oraz niewspółwystępowanie chorób i niestosowanie leków mających wpływ na gospodarkę mineralną. Z badania nie wyłączano chorych z niedoborem witaminy D, jeśli nie towarzyszyła mu wtórna nadczynność przytarczyc. Chorych podzielono losowo na grupę badaną i kontrolną. Chorzy w grupie badanej przez 5 dni poprzedzających operację i w dniu zabiegu przyjmowali alfakalcydol 1mcg/24h, węglan wapnia i preparat magnezu. U chorych w grupie kontrolnej nie stosowano interwencji wykraczających poza postępowanie rutynowe. Od pierwszego dnia po zabiegu operacyjnym postępowanie uzależniano od wyników badań laboratoryjnych i zgłaszanych dolegliwości. Na koniec hospitalizacji chorzy wypełniali ankietę dotyczącą hipokalcemii objawowej. Obserwację chorych prowadzono przez rok po zabiegu operacyjnym. Dane demograficzne, kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych stanowiły podstawę analizy statystycznej. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie.

Wyniki: W badaniu wzięło udział 89 chorych (69 kobiet i 20 mężczyzn) w wieku 23-80 lat. Grupy: badana i kontrolna nie wykazywały różnic w zakresie struktury wieku, płci i wyników badań biochemicznych. Początkowe stężenie parathormonu mieściło się w zakresie 20-74 pg/ml (n 12-88 pg/ml), średnia: 43,18 pg/ml, mediana: 42 pg/ml. Średnia stężenia witaminy 25(OH)D₃ wynosiła 19,9 ng/ml, mediana 18,35 ng/ml. Stwierdzono istotną dodatnią korelację między stężeniem PTH a wiekiem chorych oraz odwrotną zależność między stężeniem wapnia i PTH. Stężenie witaminy 25(OH)D₃ i wapnia w surowicy nie wykazywało korelacji z wiekiem chorych. Ujemna korelacja między stężeniem witaminy 25(OH)D₃ i PTH nie osiągała istotności statystycznej.

W pierwszym dniu po operacji u chorych w obydwu grupach stwierdzono istotny spadek stężenia PTH, wapnia i magnezu w surowicy w stosunku do stężeń przed zabiegiem operacyjnym ($P < 0,0001$). We wczesnym okresie pooperacyjnym obniżenie stężenia wapnia poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej stwierdzono u 89,9% chorych, natomiast hipokalcemię biochemiczną definiowaną jako stężenie wapnia poniżej 2 mmol/l rozpoznano

48,3% chorych.

Rozkład średnich stężenia wapnia i magnezu w trzech pierwszych dniach po operacji nie wykazywał istotnych różnic między grupą kontrolną a badaną. Stężenie PTH w pierwszym dniu po operacji było podobne w obu grupach. Dolegliwości spowodowane spadkiem stężenia wapnia w surowicy występowały nieznamiennie częściej w grupie kontrolnej niż w badanej ($P=0,07$), jednak pacjentki w grupie kontrolnej odczuwały dolegliwości istotnie częściej niż chore w grupie badanej ($P=0,019$). Dolegliwości występowały częściej u osób młodszych. Częstość dożylnej suplementacji wapnia i czas trwania hospitalizacji chorych nie różniły się w obydwu grupach.

Stężenie wapnia w pierwszych dniach po zabiegu operacyjnym wykazywało silną korelację ze stężeniem PTH w pierwszym dniu po operacji oraz z procentowym spadkiem stężenia PTH w stosunku do stężenia w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny. Stężenie witaminy 25(OH)D₃ i inne badane parametry biochemiczne nie wykazywały istotnej statystycznie korelacji z pooperacyjnym stężeniem wapnia w surowicy. Nie stwierdzono zależności między częstością występowania hipokalcemii biochemicznej a wiekiem chorych. Korelacja między wystąpieniem hipokalcemii biochemicznej a liczbą przytarczyc znalezionych w materiale histopatologicznym okazała się nieistotna statystycznie ($P=0,0853$), być może ze względu na małą liczbę znajdowanych przytarczyc. Nie wykazano korelacji między wystąpieniem hipokalcemii a cechą T w klasyfikacji TNM.

Na podstawie krzywych ROC stwierdzono, że wystąpienie hipokalcemii biochemicznej w całej grupie chorych zapowiadał z największą czułością i swoistością spadek stężenia PTH w pierwszej dobie po operacji poniżej 20,5 pg/ml. Odpowiadało to stężeniu PTH poniżej 49,11% początkowego. Hipokalcemię objawową zapowiadało w grupie kontrolnej stężenie PTH poniżej 19,5 pg/ml, a w grupie badanej – poniżej 12,5 pg/ml. W wartościach odsetkowych największą czułość i swoistość znaleziono dla stężenia PTH niższego niż 49,4% stwierdzonego w przeddzień zabiegu operacyjnego w grupie kontrolnej i 23,3% w grupie badanej.

Po roku od operacji leczenia z powodu utrzymującej się hipokalcemii wymagało 12 (13,6%) uczestników badania. We wszystkich przypadkach PTH w pierwszej dobie pooperacyjnej obniżyło się poniżej funkcjonalnej czułości testu diagnostycznego (<6 pg/ml). Rok po operacji leczenia nie wymagało 7 chorych, u których stężenie PTH w pierwszym dniu po operacji spadło poniżej czułości metody, ani żaden chory, u którego w pierwszej dobie po operacji stwierdzono

oznaczalne stężenie PTH. Ryzyko względne wystąpienia trwałej niedoczynności przytarczyc związane ze spadkiem stężenia PTH w pierwszej dobie pooperacyjnej <6 pg/ml wyniosło 88,75. W grupie chorych z PTH w pierwszej dobie pooperacyjnej <6 pg/ml nie wykazano innych czynników pozwalających przewidzieć trwałą niedoczynność przytarczyc. Średnia PTH rok od operacji u chorych wymagających suplementacji wynosiła 19,8 pg/ml. Tylko w dwóch przypadkach stężenie PTH nie sięgało dolnej granicy normy laboratoryjnej. Stężenie PTH rok po operacji było u chorych z trwałą niedoczynnością przytarczyc istotnie niższe od stwierdzanego u chorych nie wymagających leczenia oraz istotnie niższe niż przed operacją wycięcia tarczycy.

Wnioski:

1. Przedoperacyjne postępowanie farmakologiczne nie prowadzi do zmniejszenia częstości występowania hipokalcemii biochemicznej, może natomiast istotnie zmniejszyć częstość występowania hipokalcemii objawowej u kobiet.
2. Jedynym parametrem biochemicznym, pozwalającym przewidzieć wystąpienie hipokalcemii biochemicznej u chorych poddawanych całkowitemu wycięciu tarczycy jest stężenie PTH w surowicy mierzone w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym oraz jego procentowy spadek w porównaniu ze stężeniem przed operacją.
3. Wystąpienie dolegliwości spowodowanych spadkiem stężenia wapnia w surowicy wykazuje zależność od pooperacyjnego spadku stężenia PTH oraz od wieku chorych. Na podstawie otrzymanych wyników nie można określić wpływu płci chorych na częstość występowania hipokalcemii objawowej.
4. Procentowy spadek stężenia PTH jest uniwersalnym parametrem pozwalającym przewidzieć wystąpienie hipokalcemii biochemicznej i objawowej we wczesnym okresie pooperacyjnym oraz zaplanować adekwatne postępowanie.
5. Stężenie PTH w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym pozwala oszacować ryzyko zarówno przemijającej, jak i trwałej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.

6. W przeprowadzonym badaniu istotnym czynnikiem ryzyka trwałej niedoczynności przytarczyc było nieoznaczalne stężenie PTH w pierwsze dobie pooperacyjnej. U wszystkich chorych z PTH w zakresie czułości funkcjonalnej metody niedoczynność przytarczyc okazała się przemijająca.
7. W większości przypadków trwałej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc stężenie parathormonu w surowicy mieści się w granicach normy laboratoryjnej, jest to więc, zgodnie z proponowanym współcześnie nazewnictwem, niedoczynność względna.