

Nyresten og primær hyperparatyroidisme

Risikoen for stensygd om før og efter paratyroidektomi

Overlæge Charlotte L. Møllerup, læge Peter Vestergaard, reservelæge Vibe Gedso Frøkjær, professor Leif Mosekilde, overlæge Peer M. Christiansen & professor Mogens Blichert-Toft

H:S Rigshospitalet, Mamma- og endokrinkirurgisk Klinik CE, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling C og Kirurgisk Afdeling L

Resumé

Introduktion: Det er uafklaret, hvorfor kun en del af patienterne med primær hyperparatyroidisme danner nyresten som led i deres sygdom. Formålet med dette studie er at vurdere risikoen for stenbegivenheder, vurdere risikofaktorer for stensygd om og vurdere stensygdommens forløb efter paratyroidektomi.

Materiale og metoder: I alt 674 patienter med primær hyperparatyroidisme opereret i perioden fra den 1. januar 1979 til den 31. december 1997 indgik konsekutivt i studiet. Medianalderen var 61 år (spændvidde 13-89 år), 74% var kvinder, 90% havde parathyroideaadenom. Hver patient blev sammenlignet med tre alders- og kønsmatchede kontrolpersoner, tilfældigt udtrukket fra baggrundsbefolkningen via Det Centrale Personregister. I alt indgik der 2.021 kontrolpersoner.

Resultater: Den relative risiko for stenbegivenhed var før parathyroidekirurgi 40 (95% konfidensinterval (CI): 31-53) og efter parathyroidekirurgi 16 (95% CI: 12-23). Risikoen var øget ti år før diagnose og behandling og nåede først niveauet i baggrundsbefolkningen mere end ti år efter operationen. Den stenfri overlevelse var 90,4% blandt patienterne og 98,7% blandt kontrolpersonerne 20 år efter kirurgisk behandling (risikoforskel 8,3%, 95% CI: 4,8-11,7%). Patienter med præoperative stenbegivenheder havde 27 gange større risiko for en postoperativ stenbegivenhed end baggrundsbefolkningen. Mænd havde præoperativ større risiko for stensygd om end kvinder, og yngre patienter havde større risiko end ældre. Efter kirurgi var ung alder og præoperativ stensygd om signifikante risikofaktorer for postoperative stenbegivenheder.

Diskussion: Patienter med primær hyperparatyroidisme har en øget risiko for nyrestenssygd om helt op til ti år før operation. Risikoen normaliseres først mere end ti år efter kirurgi.

Ved primær hyperparatyroidisme (pHPT) findes der en øget risiko for nyrestenssygd om. Blandt patienter med pHPT er forekomsten af nyresten faldet fra op til 80% i ældre serier til nu 7-20%. Ændringen er sket parallelt med, at antallet af patienter med diagnosticeret pHPT er øget på grund af let adgang til sikre biokemiske analyser af totalcalcium, ioniseret calcium og parathyroideahormon [1, 2].

Patogenesen ved nyrestensdannelse er uklar. Hyperkalciuri

formodes at spille en rolle [1, 3]. Kalkoverskuddet skyldes øget mobilisering af knoglecalcium og/eller øget intestinal absorption af calcium [4-6].

Samtidig knogle- og nyrestenssygd om blev tidligere anset for at være sjælden [7]. Der har været foreslået flere forklaringer herpå. Symptomatisk nyrestenssygd om diagnosticeres måske tidligt i forløbet og symptomgivende svær hypercalcæmi med knoglepåvirkning sent i forløbet. Forskellige vækstpotentialer i parathyroideatumoren, forskelle i kalkindtagelse, forskelle i intestinal calciumabsorption, forskel i følsomheden for cirkulerende parathyroideahormon i henholdsvis nyre og knogler eller selektiv påvirkning fra uidentificerede faktorer secerneret af parathyroideatumoren har alle været diskuteret som forklaringer [7, 8]. Det har ikke været muligt at dokumentere noget patogenetisk grundlag for disse teorier. I nyere studier har man ikke kunnet påvise forskelle i intestinal calciumabsorption, parathyroideahormonkoncentration i plasma, D-vitamin-status eller knoglemineraltæthed hos pHPT-patienter med og uden nyrestenssygd om [2, 4, 5, 9].

Efter paratyroidektomi reduceres risikoen for stenrecidiv. Hos 30-50% forekommer recidiv imidlertid efter 3-5 år, hvilket rejser tvivl om effekten af paratyroidektomi hos en del af patienterne [7, 10, 11].

I herværende retrospektive serie, som omfatter 674 patienter og 2.021 populationsbaserede kontrolpersoner, ønskede vi at undersøge forekomsten af nyresten hos patienter med pHPT i forhold til hos baggrundsbefolkningen og undersøge, om nyrestenspatienterne adskilte sig fra pHPT-patienter uden nyresten, hvad angår alder, køn, sygdomsgrad, histopatologi og symptomer fra knoglerne. Desuden ønskede vi at belyse, om paratyroidektomi reducerer risikoen for stendannelse.

Materiale og metoder

I alt indgik der konsekutivt 674 patienter med pHPT opereret på Århus Amtssygehus (1979-1997), på Rigshospitalet (1991-1997) eller på Odense Universitetshospital (1979-1991). Stenanamnese samt biokemiske og histopatologiske data blev udtaget fra journalerne. Af de 674 patienter blev 97% (653) opereret inden for et år efter diagnosen.

For hver af de 674 patienter blev der udtrukket op til tre alders- (samme fødselsår), køns- og statusmatchede kontrolpersoner fra baggrundsbefolkningen via Det Centrale Personregister, som tidligere beskrevet [12]. En afdød patient kunne kun matches med to kontrolpersoner, hvilket gav i alt 2.021 kontrolpersoner. Alle analyser er herefter opdelt i før og efter operationsdato [12].

Fra Sundhedsstyrelsens Landspatientregister [13] blev der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Kliniske og operative fund hos 674 primær hyperparatyroidisme (pHPT)-patienter.

	Alle n=674	Mænd n=173	Kvinder n=501
Alder ved operation (år)	58,2±15,0	54,8±16,6	59,4±14,3
Histologiske fund, antal:			
Adenomer	606 (90%)	155 (90%)	451 (90%)
Hyperplasi	68 (10%)	18 (10%)	50 (10%)
Adenomvægt (g)	2,11±5,18	3,03±8,79	1,80±3,13
Hyperplasi-vægt (g)	3,59±6,53	3,57±4,29	3,60±7,09
Stenanamnese, antal	167 (25%)	58 (34%)	109 (22%)
Serumioniseret calcium, (mmol/l) ^a	1,58±0,17	1,59±0,15	1,57±0,17
Postoperativ observationsperiode (år)	5,4±4,4	6,9±4,4	5,3±4,3

a) Ioniseret calcium (øvre normalværdi 1,35 mmol/l) er målt på Rigshospitalet, serum-total-calcium målt i Århus og Odense er omregnet efter formelen: ioniseret calcium = 0,24 + 0,45 × totalcalcium. Alle værdier er målt dagen før operation.

herefter indsamlet oplysning om alle hospitalskontakter i perioden fra den 1. januar 1979 til den 31. december 1997.

Middelværdi, standarddeviation, median og spændvidde blev anvendt som deskriptiv statistik. Kontinuerte variable blev sammenlignet med Mann-Whitney-test og χ^2 -test. Incidensrater blev udregnet som antallet af deltagere med mindst en stenrelateret kontakt divideret med observations-tiden. Incidensrater blev sammenlignet som relative rater (rate-ratio) med Mantel Haenzel-analyser. Forskelle mellem forekomst (proportion) blev sammenlignet med Fishers eksakte test. Relative incidensrater blev sammenlignet med Poisson-regression. Stenfri overlevelse blev beskrevet med Kaplan-Meier-plot.

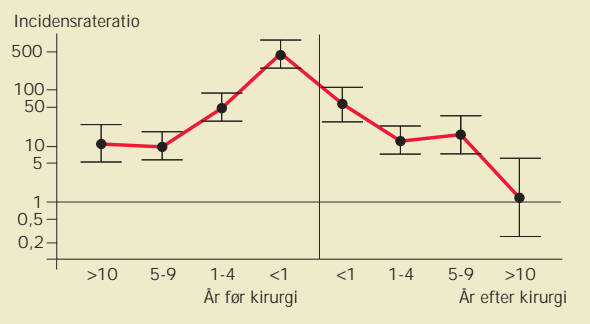
Resultater

I **Tabel 1** vises karakteristika for de 674 patienter, som indgik i analysen.

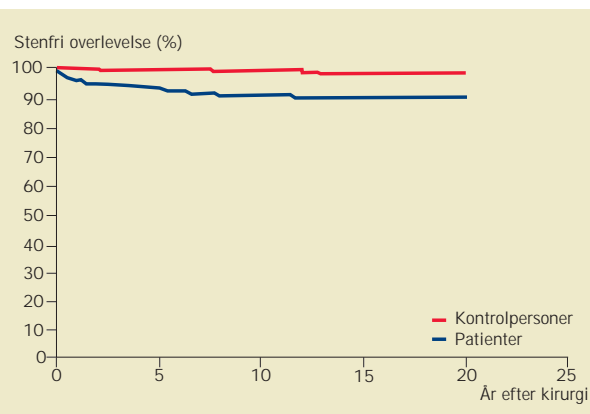
Forekomsten af nyresten og effekten af paratyroideakirurgi

Incidensratioen for kontakt med hospital på grund af stenlidelse var på 40,6 (95% konfidensinterval (CI): 31,0-53,3) før paratyroideakirurgi og 16,9 (95% CI: 12,1-23,6) efter ($p < 0,01$). Risikoen for stensygdom var størst de sidste fire år præoperativt og de første fire år postoperativt med et maksimum umiddelbart før diagnose og behandling (**Figur 1**).

Den stenfri overlevelse efter kirurgi var på 98,7% hos kontrolpersonerne og 90,4% hos patienterne, en risikoforskel på 8,3% (95% CI: 4,8-11,7%) (**Figur 2**). Patienter, som havde stensygdom præoperativt, havde en 27 gange højere risiko for at få postoperativ stensygdom end patienter uden stensygdom (incidensratio for stenpatienter 75,9 (95% CI: 45,8-125,5) og for ikkestenpatienter 2,8 (95% CI: 1,5-5,5)).



Figur 1. Incidensratio (IRR) og 95% konfidensinterval (CI) for nyrestenstilfælde hos patienter sammenlignet med hos kontrolpersoner før og efter paratyroidektomi.



Figur 2. Kaplan-Meier-plot for stenfri overlevelse efter paratyroideakirurgi.

Forskelle mellem patienter med og uden nyresten

Stenpatienter havde en signifikant lavere alder på diagnose-tidspunktet end ikkestenpatienter henholdsvis 53 år og 60 år. Der var større forekomst af stendannere blandt mænd (21%) end blandt kvinder (5%).

De to grupper adskilte sig ikke hvad angår paratyroideapathologi og vægt eller præoperativ serum-calcium. Forekomsten af knoglebrud og osteoporose var ens blandt patienter med og uden sten (**Tabel 2**).

Risikofaktorer for nyresten

Mænd havde præoperativt større risiko for at få nyresten end kvinder (korrigeret odds-ratio 1,83 (95% CI: 1,11-3,00)), ældre patienter havde mindre risiko end patienter <60 år (korrigeret odds-ratio 0,33 (95% CI: 0,20-0,54)). Hverken patologisk paratyroideamasse eller præoperativt kalkniveau var relateret til øget risiko. Også efter kirurgisk behandling havde yngre patienter flere stenepisoder end ældre. Præoperativ stenanamnese var relateret til en øget risiko for stendannelse efter operation (korrigeret hazard-ratio 5,89 (95% CI: 3,04-11,41)).

Diskussion

Patienter med pHPT havde, ti år før diagnosen blev registreret, en større risiko for at få nyrestenssygdom end baggrundsbefolkningen. I samme gruppe har vi fundet, at det også gæl-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 2. Karakteristika hos patienter med og uden nyrestenssygdom før og efter diagnose og paratyroidektomi.

	Sten-patienter n=167	Patienter uden sten n=506	p
Alder (år)	53,0±15,5	59,8±14,5	<0,01 ^a
Vægt af patologisk kirtelmasse (g)	1,95±399	2,36±5,72	0,42 ^a
Patienter med adenom	457 (90%)	148 (89%)	0,53 ^b
Patienter med hyperplasi	49 (10%)	19 (11%)	
Serumioniseret calcium (mmol/l)	1,57±0,14	1,58±0,17	0,72 ^a
Antal mænd	58 (35%)	115 (23%)	<0,01 ^b
Antal kvinder	109 (65%)	391 (77%)	
Antal med osteoporose før diagnose	1 (1%)	14 (3%)	0,13 ^c
Antal med osteoporose efter diagnose	0 (0%)	7 (1%)	0,20 ^c
Antal med fraktur før diagnose	17 (10%)	57 (11%)	0,70 ^b
Antal med fraktur efter diagnose	11 (7%)	47 (9%)	0,28 ^b

a) Uparret t-test (2p).

b) χ^2 -test (p).

c) Fishers eksakte test (2p). Data om præoperativ stensygdom manglede hos en patient.

der for forekomsten af frakturer [12]. Disse observationer tyder på, at sygdommen debuterer adskillige år før den diagnosticeres og behandles. Den patologiske paratyroideamasse var større og præoperativ serum-calcium-værdi var højere end i andre kirurgiske serier [14, 15], hvilket understøtter muligheden for forsinket diagnose.

Når relationen mellem to hyppige sygdomme som nyresten og pHPT evalueres, må muligheden for *confounding by indication* overvejes. Chansen for at få diagnosticeret hyperparathyroidisme er alt andet lige større ved symptomet nyresten, som rutinemæssigt bør føre til screening for pHPT. Den epidemiologiske observation af en øget stenforekomst mange år før, der er klinisk mistanke om pHPT, tyder dog på, at en biologisk relation eksisterer. Da en betydelig del af patienterne ikke får nyresten, og da forekomsten af nyresten i patientserierne er aftaget betydeligt med større opmærksomhed på sygdommen [2, 16], må der findes faktorer, som modulerer den biologiske sammenhæng mellem pHPT og nyrestenssygdom.

Vore data understøtter ikke tidlige observationer af, at patienter med nyresten har mildere sygdom vurderet ved patologisk paratyroideamasse og præoperativ serum-calcium-værdi [7, 17].

Efter kirurgisk behandling reduceres antallet af stenepisoder. Uden randomisering til kirurgi/observation er det ikke muligt at vurdere, om denne reduktion er forårsaget af paratyroidektomi, af sygdommens naturhistorie eller er den synkron effekt induceret af muligheden for Berksons bias. Blandt såvel patienter som kontrolpersoner var risikoen for gentagne stenepisoder såvel præ- som postoperativt lavere ved alder >60 år. Imidlertid var reduktionen af stenepisoder i patientgruppen efter diagnose og kirurgi signifikant højere, end stigende alder i observationsperioden kan forklare. Be-

handlingseffekten var på omkring 8%. Risikoen for stenepisoder normaliseredes mere end ti år efter kirurgi (Figur 1).

Vore data er i overensstemmelse med resultaterne af nyere studier, hvor man har vist, at patienter med pHPT og nyresten har en betydelig risiko for at danne nye sten på trods af etableret normokalkæmi [10, 11].

Forekomsten af komplikationer fra knoglesystemet i form af frakturer og osteoporose var ens hos patienter med og uden stensygdom. Den tidligere opdeling af sygdommen i to enheder: en gruppe med stendannere uden knoglesygdom og en gruppe med knoglekomplikationer uden stensygdom kan således ikke bekræftes.

Korrespondance: Charlotte L. Møllerup, Mamma- og endokrinkirurgisk Klinik CE, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: molle@rh.dk

Antaget: 26. maj 2004

Acknowledgements: CLM drafted the paper and PV made the statistical preparation of the data. CLM, PC, and MBT operated on the patients. VGF coordinated the data collection. LM did the clinical control of the patients. All authors participated in data collection, interpretation of data, and revision of the manuscript. CLM and PV are guarantors.

Funding: None.

Competing interest: None declared.

This article is based on a study first reported in the British Medical Journal 2002;325:807-10.

Litteratur

- Klugman VA, Favus MJ, Pak CYC. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism. I: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, eds. The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts. New York: Raven Press, 1994:505-17.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. Am J Med 1990;89:327-34.
- Coe LF, Parks JL, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 1992;327:1141-52.
- Mosekilde L, Charles P, Lindegren P. Determinants for serum 1,25-dihydroxycholecalciferol in primary hyperparathyroidism. Bone Miner 1989;5:279-90.
- D'Angelo A, Lodetti MG, Giannini S et al. Hyperparathyroidism. Miner Electrolyte Metab 1992;18:359-64.
- Broadus AE, Horst RL, Lang R et al. The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal stone formation in primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 1980;302:421-6.
- Halabe A, Sutton AL. Primary hyperparathyroidism as a cause of calcium nephrolithiasis. I: Coe FL, Murray JF, eds. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press, 1992:671-84.
- Parfitt M. Parathyroid growth: normal and abnormal. I: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, eds. The parathyroids: basic and clinical concepts. New York: Raven Press, 1994:373-405.
- Pak CYC, Nicari MJ, Peterson R et al. Lack of unique pathophysiologic background for nephrolithiasis of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:536-42.
- Møllerup CL, Lindewald H. The natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. World J Surg 1999;23:173-6.
- Posen S, Clifton-Blyth P, Reeve TS et al. Is parathyroidectomy of benefit in primary hyperparathyroidism? Q J Med 1985;54:241-51.
- Vestergaard P, Møllerup CL, Frøkjær V et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. BMJ 2000;321:598-602.
- Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J et al. The Danish National Hospital Register. Dan Med Bull 1999;46:263-8.
- Williams JG, Wheeler MH, Aston JP et al. The relationship between adenoma weight and intact (1-84) parathyroid hormone level in primary hyperparathyroidism. Am J Surg 1992;163:301-4.
- Hedback G, Oden A, Tisell LE. Parathyroid adenoma weight and the risk of death after treatment for primary hyperparathyroidism. Surgery 1995;117:134-9.
- Åkerstrøm G. Non-familial hyperparathyroidism. Sem Surg Oncol 1997;13:104-13.
- Lloyd HM. Primary hyperparathyroidism. Medicine 1968;47:53-71.