

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: lékařská biofyzika



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Daniela Chroustová

Scintigrafická detekce funkční tkáně příštítných tělísek při hyperparatyreóze

Scintigraphic detection of the parathyroid tissue in hyperparathyroidism

Disertační práce

Školitel: MUDr. Jozef Kubinyi, Ph.D. FEBNM

Praha 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Zároveň prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne

Daniela Chroustová

Identifikační záznam

CHROUSTOVÁ, Daniela. *Scintigrafická detekce funkční tkáně příštítných tělísek při hyperparatyreóze [Scintigraphic detection of the parathyroid tissue in hyperparathyroidism]*. Praha, 2017, 66 s, 0 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze. Školitel: MUDr. Jozef Kubinyi, Ph.D.
FEBNM

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli MUDr. Jozefu Kubinyimu, Ph.D. FEBNM za návrh aktuálního tématu, metodické vedení při scintigrafickém vyšetření, rovněž tak prof. MUDr. Janu Štěpánovi, DrSc. za vydatnou pomoc při výběru pacientů a získávání potřebných dat. Stejně poděkování patří prof. MUDr. Martinu Šámalovi, DrSc. za cenné rady a připomínky při psaní této práce.

Zároveň bych chtěla vyjádřit své poděkování všem svým kolegům Ústavu nukleární medicíny VFN a 1. LF UK v Praze, kteří pomáhali při snímání a vyhodnocování dat při scintigrafickém vyšetření.

Mé poděkování patří i mé rodině, která mě při této práci podporovala.

Daniela Chroustová

Obsah

Seznam zkratk	3
Abstrakt	5
Abstract	6
1 Úvod	7
2 Cíl práce	8
3 Současný stav problematiky	9
3.1 Anatomie, fyziologie a patofyziologie příštítných tělísek	9
3.2 Hyperfunkce PT	10
3.2.1 Parathormon a jeho úloha při HPT	10
3.2.2 Formy HPT	11
3.2.3 Primární HPT	12
3.2.4 Normokalcemická PHPT	14
3.2.5 Sekundární HPT	14
3.2.5.1 SHPT při chronickém onemocnění ledvin	15
3.2.5.2 SHPT při osteoporóze	16
3.2.5.3 Vitamín D	17
3.3 Průkaz zvětšených PT pomocí zobrazovacích metod	18
3.3.1 Úvod	18
3.3.2 Sonografie	18
3.3.3 Metody klasické nukleární medicíny	19
3.3.4 Rtg metody	21
3.3.5 PET	23
3.3.6 Magnetická rezonance	23
3.4 Terapie HPT	24
3.4.1 Chirurgická léčba	24
3.4.2 Medikamentózní léčba	25
4 Soubory pacientů a metodika	26
4.1 Soubory pacientů	26
4.4.1 Skupina I.	26
4.4.2 Skupina II.	26
4.4.3 Skupina III.	27

4.4	Scintigrafické metody.....	28
4.4.1	Protokol A - Kombinace dvoufázového SPECT/CT pomocí ^{99m}Tc -MIBI a subtrakční SPECT metody s odečtem ^{99m}Tc - NaTcO_4 /SPECT obrazů štítné žlázy od časného ^{99m}Tc -MIBI/SPECT pomocí 3D (voxel by voxel) subtrakční analýzy	28
4.4.1.1	Příprava pacienta.....	28
4.4.1.2	Provedení	28
4.5.1	Protokol B - Vyšetření PET/CT pomocí ^{18}F -FCH	31
4.5.1.1	Příprava	31
4.5.2.1	Provedení.....	31
4.6.1	Vyšetření skeletu pomocí ^{99m}Tc -HDP.....	33
4.6.1.1	Příprava	33
4.6.1.2	Provedení	33
4.7	Vyhodnocení scintigrafických dat protokolu A.....	35
4.8	Statistické hodnocení.....	36
4.8.1	Pacienti skupiny I.	36
4.8.2	Pacienti skupiny II.....	36
4.9	Biochemická analýza pacientů skupiny II.	36
5	Výsledky.....	37
5.1	Výsledky skupiny I. - pacientů s PHPT.....	37
5.2	Výsledky skupiny II. - pacientů s osteoporózou s PHPT a NPHPT	41
5.3	Výsledky skupiny III. - pacientů se SHPT	44
6	Diskuze.....	49
7	Závěry.....	56
8	Literatura	58
9	Seznam obrázků	65
10	Seznam grafů.....	65
11	Seznam tabulek	66

Seznam zkratek

BMD	body mineral density
Ca	vápník
CKD	chronic kidney disease, chronické onemocnění ledvin
CT	Computed Tomography, počítačová tomografie
D2 25	hydroxycholecalciferol - kalcidiol
D3 1,25	dihydroxycholecalciferol - kalcitriol
FET	fluoroethyl-L-tyrosine
FCH	fluorocholin
FN	false negatives, nesprávně negativní
FP	false positives, nesprávně pozitivní
HDP	hydroxydifosfonát
HPT	hyperparatyreóza
HR	high resolution, vysoké rozlišení (kolimátoru)
iPTH	intaktní parathormon
KHPT	kvartérní hyperparatyreóza
KL	kontrastní látka
LEHR	low energy high resolution, nízkoenergetický kolimátor s vysokým rozlišením
MEN	mnohočetná endokrinní neoplazie
MIBI	2 - methoxy-isobutyl-isonitril
MR	magnetická resonance
NaTcO ₄	tehncistan sodný
NPHPT	normokalcemická primární hyperparatyreóza
NPV	negative predictive value, negativní prediktivní hodnota
OP	osteoporóza
P	fosfor
PET	Positron Emission Tomography, pozitronová emisní tomografie
PHPT	primární hyperparatyreóza
PPV	positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota
PT	příštítná tělíska
PTH	parathormon
RF	renal failure, ledvinné selhání

SD	standard deviation
SHPT	sekundární hyperparatyreóza
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography, jednofotonová emisní počítačová tomografie
THPT	terciální hyperparatyreóza
TN	true negatives, správně negativní
TP	true positives, správně pozitivní

Abstrakt

Cílem disertační práce je stanovit diagnostickou přesnost několika metod scintigrafické detekce příštítných tělísek (PT) a návrh optimálního algoritmu vyšetření pro maximálně úspěšnou lokalizaci hyperfunkčních PT. Soubor pacientů byl rozdělen do 3 skupin s jednotlivými typy hyperparatyreózy (HPT): skupina I. primární PHPT se 253 pacienty, skupina II. normokalcemická primární PHPT se 75 pacienty a skupina III. sekundární SHPT s 61 pacienty. U všech pacientů bylo provedeno vyšetření **protokolem A**: v jeden den dvoufázové SPECT/CT vyšetření s ^{99m}Tc -MIBI (technecium 2-methoxy-isobutyl-isonitril) současně zobrazující štítnou žlázu i s PT, v jiný den SPECT štítné žlázy s použitím ^{99m}Tc -NaTcO₄ (technecistan sodný) pro subtrakční metodu s 3D subtrakční analýzou. U 44 pacientů ze skupiny I. s negativním nebo nejasným výsledkem protokolu A byl proveden také **protokol B**: PET/CT vyšetření s ^{18}F -FCH (fluorocholin). Výsledky operace a histologie posloužily jako „zlatý standard“ pro hodnocení přesnosti scintigrafických nálezů.

Ve skupině I. mělo 209/253 pacientů pozitivní nález na scintigrafii pomocí protokolu A a 44 pacientů s neurčitým nebo negativním nálezem bylo vyšetřeno protokolem B. Všech 253 pacientů bylo operováno. Ve skupině I. byly stanoveny výsledky diagnostické přesnosti: sensitivita, specifická, pozitivně prediktivní hodnota a negativně prediktivní hodnota u všech 3 vyšetřovacích protokolů (protokol A, protokol B, kombinace obou metod A a B). Ve skupině II. s NPHPT mělo pozitivní nález v protokolu A 26 nemocných, z nichž 12 bylo operováno. Kompletní shoda operační a scintigrafických výsledků byla nalezena u 10/12 pacientů (83 %). Ve skupině III. mělo pozitivní scintigrafický nález pomocí protokolu A 40/61 (65,5 %), nepřesvědčivý výsledek 7/61 (11,5 %) a negativní nález 14/61 pacientů (23 %).

Navržený protokol A v řadě případů prokázal dostačující diagnostickou přesnost lokalizace hyperfunkčních PT nejen u pacientů s PHPT, ale i u nemocných s NPHPT nebo SHPT. Na základě výsledků diagnostické přesnosti při kombinaci obou metod vznikl návrh optimálního scintigrafického vyšetření při současné maximalizaci přesnosti v určení patologických PT. Doporučeno je provést scintigrafické vyšetření protokolem A u všech pacientů, teprve při jeho negativitě nebo nejasném nálezů doplnit vyšetření protokolem B.

Klíčová slova: Hyperparatyreóza, nukleární medicína SPECT/CT a PET/CT

Abstract

The aim of this work is the assessment of the diagnostic accuracy in parathyroid glands (PG) detection by various scintigraphic methods and to propose the optimal examination procedure for successful localization of hyperfunctional PG. The patients were divided into 3 groups with individual types of hyperparathyroidism (HPT): group I. primary PHPT (253 patients), group II. normocalcemic NPHPT (75 patients) and group III. secondary SHPT (61 patients). For all the patients **protocol A** was performed: one day a two-phase SPECT/CT scan using ^{99m}Tc -MIBI (technetium 2-methoxyisobutylisonitrile) depicted simultaneously thyroid gland and PG, and another day thyroid SPECT using ^{99m}Tc -NaTcO₄ (pertechnetate) for 3D subtraction analysis. In case of 44 patients from group I with negative or unclear results of the protocol A also **protocol B** was performed: PET/CT using ^{18}F -FCH (fluorocholine). The results of surgery and histology served as a „gold standard,, for the assessment of the accuracy of scintigraphic findings.

In group I. 209/253 patients had a positive finding on scintigraphy using protocol A and 44 patients with an unclear or negative finding of protocol A underwent protocol B examination. In total, 253 patients were operated. The results of the diagnostic accuracy: sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were established for all protocols (protocol A, protocol B, combination of both methods A and B). In group II. 26 patients with NPHPT had a positive finding by protocol A, 12 from them were indicated for surgery. A complete agreement of surgical and scintigraphic findings was found in 10/12 patients (83 %). Positive scintigraphic finding using protocol A was found in 40/61 patients (65.5 %), unconvincing outcome in 7/61 patients (11.5 %) and negative finding in 14/61 patients (23 %) in group III.

The proposed basic protocol A demonstrated sufficient diagnostic accuracy for the hyperfunctional PG localization in many cases, not only for patients with PHPT, but also for patients with NPHT or SHPT. According to the results of the diagnostic accuracy in the combination of both methods, the proposal for the optimal scintigraphic examination while maximizing the accuracy in the localization of pathological PG was developed. It is advised to start with scintigraphic examination using protocol A for all patients, only in case of negative or unclear finding investigation supplement with protocol B is recommended.

Key words: Hyperparathyroidism, nuclear medicine, SPECT/CT, PET/CT

1 Úvod

Hyperparatyreóza (HPT) je poměrně časté endokrinní onemocnění, nejčastěji se vyskytuje jako primární (PHPT), která zaujímá třetí místo podle výskytu endokrinních chorob. Hlavním projevem choroby je nadměrná tvorba parathormonu (PTH) se současně se zvětšujícími se příštítnými tělisky (PT). Vyskytuje se v několika formách, a to při patologických stavech mající příčinu v samotných PT, či sekundárně při poruchách kalciového metabolismu. V určování diagnózy kromě anamnestických dat jsou prioritní výsledky biochemických hodnot. K nejdůležitějším patří hladiny iPTH v plasmě a hodnoty Ca a P v séru, dále základní biochemické hodnoty funkce ledvin, pankreatu, event. kostního metabolismu. Diagnóza se rovněž opírá o nálezy zobrazovacích technik, k základním vyšetřením se řadí sonografie a scintigrafie. Na základě shrnutí laboratorních výsledků a nálezů zobrazovacích technik je indikována chirurgická nebo konzervativní terapie. V poslední době je v popředí zájmu normokalcemická NPHPT, která je považována za tzv. předstadium PHPT, které se vyznačuje zvýšenou hladinou iPTH, ale ještě s normálními hodnotami Ca v séru. V literatuře u této skupiny nemocných chybí informace o scintigrafické detekci jejich zvětšených PT. Proto je v této práci věnována pozornost i této skupině pacientů sledovaných v osteologické ordinaci. Metodiky scintigrafického zobrazení PT patří k základnímu vyšetření hyperfunkce PT. Specifické radiofarmakum jen pro zobrazení PT neexistuje. Při jejich detekci jsou používány různé protokoly s používáním různých radiofarmak a technik od planárního až po tomografické zobrazení. V poslední době scintigrafické vyšetření doznalo výrazného zlepšení a zpřesnění při jejich detekci, zejména použitím jednofotonové emisní počítačové tomografie buď samotné nebo v kombinaci s počítačovou tomografií (SPECT, SPECT/CT).

Hodnocení obrazů se v praxi nejčastěji opírá o běžně užívanou dvoufázovou scintigrafii pomocí ^{99m}Tc -MIBI (technecium 2-methoxy-isobutyl-isonitrit), která je založena na rozdílné kinetice radiofarmaka ve štítné žláze a v tkáních PT. Další využívanou technikou detekce PT je subtrakční metoda odečtu obrazů štítné žlázy pomocí ^{99m}Tc - NaTcO_4 (technecistan sodný) nebo ^{123}I od obrazů PT nejčastěji pomocí ^{99m}Tc -MIBI. Tato metoda, na rozdíl od planárního protokolu, získala při tomografickém vyšetření s využitím 3D matematické analýzy výrazného zpřesnění detekce patologických PT. S rozvojem pozitronové emisní tomografie (PET) se otevřel prostor i pro detekci hyperfunkčních PT pomocí PET/CT a pozitronových radiofarmak, nejčastěji pomocí ^{18}F -FCH (fluorocholin).

2 Cíl práce

Cílem disertační práce je stanovit diagnostickou přesnost metod scintigrafické detekce příštítných tělísek a návrh optimálního postupu pro maximalizaci přesnosti v určení patologických PT.

Metody scintigrafické detekce PT:

- 1) Protokol A: dvoufázové SPECT/CT s porovnáním časného a pozdního ^{99m}Tc -MIBI/SPECT/CT a subtrakční SPECT s odečtem ^{99m}Tc -NaTcO₄/SPECT obrazů štítné žlázy od časného ^{99m}Tc -MIBI/SPECT pomocí 3D (voxel by voxel) subtrakční analýzy.
- 2) Protokol B: PET/CT pomocí ^{18}F -FCH.
- 3) Kombinace protokolu A a B a zhodnocení významu postupu v této oblasti diagnostiky.

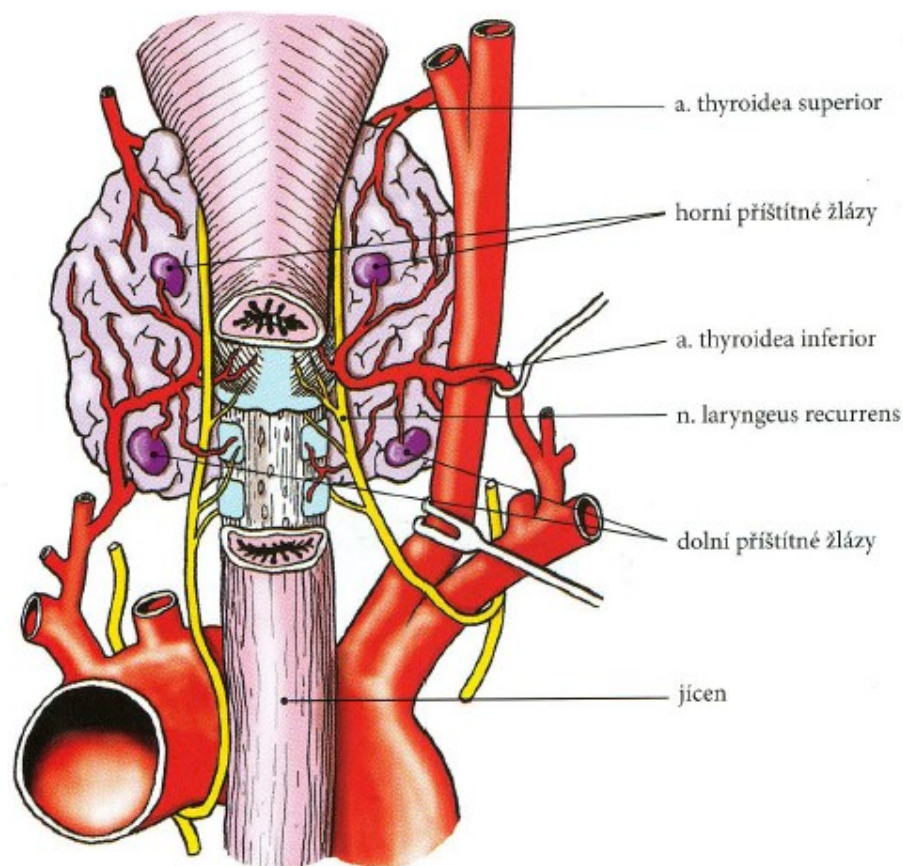
Tohoto cíle bude dosaženo:

- 1) Ověřením výše uvedených protokolů se stanovením sensitivity a specifity vyšetření s pozitivní a negativní prediktivní hodnotou na skupinách pacientů, kteří jsou indikováni ke scintigrafickému vyšetření a následně operováni.
- 2) Rozdělením pacientů podle klinických a laboratorních výsledků do tří skupin s jednotlivými typy HPT.
- 3) Ověřením, zda pomocí výše popsaného protokolu A je možné spolehlivě detekovat zvětšená PT nejen u pacientů s PHPT, ale rovněž u pacientů s NPHPT a SHPT.
- 4) Ověřením, zda pomocí protokolu B je možné zlepšit diagnostickou přesnost vyšetření.
- 5) Porovnáním výsledků operace a s histologickou verifikací patologie PT.
- 6) Na základě výsledků sensitivity a specifity jednotlivých protokolů navrhnout optimální vyšetřovací postup u pacientů s HPT k detekci patologických PT.

3 Současný stav problematiky

3.1 Anatomie, fyziologie a patofyziologie příštítných tělísek

Příštítná tělíska (PT) jsou 4 malé, čočkovité útvary, přiléhající na zadní stranu štítné žlázy. Za normálních okolností rozlišujeme 2 horní a 2 dolní tělíska. Horní PT jsou umístěna ve viscerální oblasti krku posteromediálně ve vztahu ke štítné žláze, blízko tracheoefozogového žlábků. Dolní PT jsou variabilnější ve svém umístění, často jsou lokalizovány na posterolaterální ploše dolního pólu štítné žlázy (viz obr. 1). PT jsou normálně 6 mm dlouhá, v příčném řezu mají 3-4 mm a v předozadním řezu 1-2 mm. Obvyklá hmotnost tělíska je $29,5 \text{ mg} \pm 17,8$ (průměr \pm SD) [1, 2, 3]. Ektopické nadpočetné PT může být umístěno pod dolními póly štítné žlázy nebo v hrudníku, a to buď v thyrothymickém vazů nebo v krčním thymu.



Obr. 1: Poloha PT, jejich cévní zásobení a vztah k průběhu n. laryngeus recurrens, převzato z Adámek & Naňka (2006) [1].

PT sehrávají významnou úlohu při udržování normálních hodnot Ca a anorganických fosfátů v plasmě prostřednictvím PTH, a to společně s ještě dalšími kalcioprotektivními látkami:

kalcitoninem a dále kalcitriolem 1,25-dihydroxycholekalCIFerol - aktivním metabolitem vitamínu D. Koncentrace ionizovaného Ca je hlavním regulátorem sekrece PTH v PT. Jedním z nejdůležitějších účinků PTH je aktivace 1- α -hydroxylázy v ledvině s následnou tvorbou 1- α -25-dihydroxycholekalCIFerolu, který zvyšuje absorpci Ca a P ze střeva, mineralizuje osteoid a zvyšuje zpětné vstřebávání Ca ledvinami. Aktivací osteoklastů dochází k osteolytické resorpci kostní hmoty s uvolňováním Ca a organických součástí kostní tkáně. Kostní změny vyvolané nadbytečnou produkcí PTH se nazývají hyperparatyreózní osteodystrofie a vyskytují se s výraznou širokou variabilitou postižení. Výsledkem je řídnutí kortikálních kostí a spongiózní přestavba se vznikem až charakteristických spongiózních cyst a obrovsko-buněčných hnědých tumorů, které lze dobře detekovat jak pomocí rtg technik, tak i scintigraficky (viz obr. 2). V ledvinách PTH zvyšuje vylučování fosfátů močí snížením jejich zpětné resorpce a zvyšuje zpětnou tubulární resorpci Ca. Výsledná hyperkalciurie a přitom zvýšené vylučování fosfátů mohou vést k nefrokalcinóze a zvýšené tvorbě ledvinových kamenů [1].

3.2 Hyperfunkce PT

3.2.1 Parathormon a jeho úloha při HPT

Parathormon PTH je peptický hormon, který je syntetizován v ribozomech hlavních buněk PT jako pre-pro-PTH o 115 aminokyselinách. Pre-pro-PTH podléhá dalšímu zpracování v buňkách vlivem enzymatického štěpení a vzniká nejprve pro-PTH o 90 aminokyselinách a v dalším kroku pak vlastní PTH o 84 aminokyselinách. Mezi hlavní faktory, které zvyšují sekreci nebo syntézu PTH patří hypokalcemie (pokles hladiny ionizovaného Ca), hypomagnesemie, hyperfosfatemie, snížená hladina kalcitriolu a β adrenergní stimulace.

PTH působí na kosti, ledviny a střevo a jeho účinek je zprostředkován vazbou na PTH receptory. Doposud byly popsány 2 typy receptoru pro PTH. V kostech a ledvinách se nachází PTHR1. Vazba je zprostředkována N-terminální částí PTH mezi 1.-24. aminokyselinou. Tento úsek představuje biologicky aktivní část PTH a vyskytuje se v plasmě i samostatně jako fragment PTH (1-34) vzniklý rozštěpením intaktního PTH (iPTH, PTH 1-84). Po aktivaci receptoru dojde k metabolickým biochemickým změnám proteinů s následnou změnou aktivity cílových tkání. PTHR2 se vyskytuje kromě kostí v CNS, varlatech a pankreatu. Jeho vazebnou sekvencí je C-terminální část PTH. Význam PTHR2 v těchto tkáních je nejasný.

PTH zaujímá jedno z čelních míst kostní remodelace. Výsledný účinek na kost závisí na charakteru sekrece PTH. Fyziologická sekrece PTH se děje v pulzech a má účinek anabolický, resp. je udržována rovnováha mezi resorpcí a novotvorbou. Pokud sekrece PTH je trvale zvýšená, převáží účinek katabolický a dochází k úbytku kostní hmoty. PTH výrazně ovlivňuje kalciumfosfátový metabolismus trojím způsobem. Zvyšuje zpětnou resorpci Ca, snižuje zpětnou tubulární resorpci fosfátů, zvyšuje konverzi karcidiolu na kalcitriol a tím nepřímo vstřebávání Ca a fosfátů ze zažívacího traktu.

iPTH má velmi krátký biologický poločas okolo 5-8 minut a jeho proteolytická degradace začíná již v PT a pokračuje v játrech a ledvinách. Štěpí se na dva kratší peptidy mezi 34. a 35. aminokyselinou N-terminální fragment PTH a C-terminální fragment. Z cirkulující zásoby forem PTH v plasmě představuje iPTH 5-25 %, C-terminální fragment 75-95 % a N-terminální fragment jen zlomek [4].

3.2.2 Formy HPT

1) **Primární hyperparatyreóza (PHPT)** je onemocnění vyvolané zvýšenou produkcí PTH, což vede ke generalizované poruše Ca, P a kostního metabolismu. Projevuje se nejčastěji zvětšením obvykle jednoho či dvou PT v podobě adenomu.

Choroba může vzniknout na genetickém podkladě jako **familiární HPT**, což je autosomálně dominantní onemocnění. Vyskytuje se samostatně nebo jako součást mnohočetné endokrinní neoplasie (MEN). Existují 2 formy:

MEN I se vyznačuje společným výskytem HPT a nádorů hypofýzy a pankreatu (gastrinom, inzulinom, méně často glukagonom),

MEN II je charakterizována současným výskytem HPT s feochromocytomem a medulárním karcinomem štítné žlázy [1, 5].

Další jednotkou je **familiární benigní hypokalciurická hyperkalcemie (FBHH)**. Postižení jedinci jsou heterozygotní nositelé inaktivační mutace v genu pro Ca senzitivní receptor s autosomálně dominantním typem dědičnosti. Funkčním následkem je snížená citlivost PT na výši kalcemie, takže k útlumu sekrece PTH dochází až při vyšších hladinách kalcemie, neboť normální hladiny Ca v plasmě jsou vnímány jako nízké.

2) **Sekundární hyperparatyreóza (SHPT)** vzniká sekundárně u řady stavů s nízkou hladinou ionizovaného Ca, vedoucí ke zvýšené sekreci PTH. Projevuje se zvětšením více PT s histologickým potvrzením hyperplasie PT.

3) **Terciální hyperparatyreóza (THPT)** vzniká u pacientů se SHPT, u kterých se vyvine autonomní hyperplasie PT. Častěji se vyskytuje u pacientů po transplantaci ledvin, u kterých nedochází k normalizaci Ca v séru.

4) **Kvartérní hyperparatyreóza (KHPT)** je vzácná forma SHPT, při které hyperkalcemie při primární hyperfunkci adenomu PT způsobila renální insuficienci s následnou sekundární hyperplasií zbylých PT.

3.2.3 Primární HPT

Toto onemocnění se může vyskytovat v každém věku, v dětství je poměrně vzácné. Postihuje třikrát častěji ženy než muže a tento rozdíl se s věkem stupňuje. Největší frekvence onemocnění je ve věkové skupině 40-60 roků. Na PHPT je nutno pomyslet vždy u žen kolem 50 let, u nichž je diagnostikována hyperkalcemie. Podle údajů z r. 2009 se prevalence celosvětově pohybuje v rozmezí 0,1-0,7 % [6]. Incidence tohoto onemocnění v ČR se udává kolem 25 na 100 tisíc, prevalence kolem 1/1000 [7].

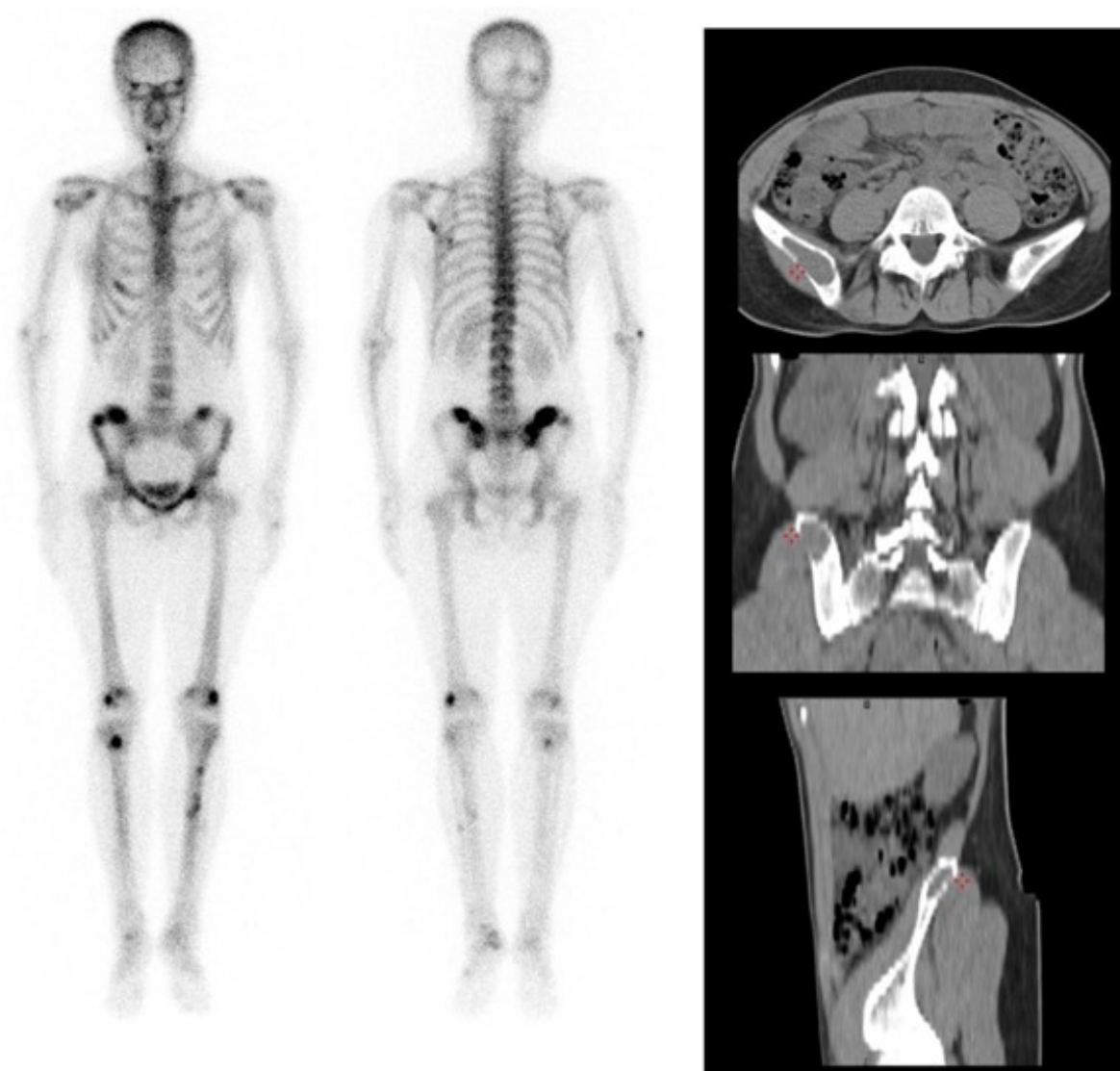
Patologickým podkladem PHPT jsou 3 patologické stavy:

1) **adenom PT** - benigní tumor postihující zpravidla jednu žlázu a je z 80-90 % nejčastější příčinou PHPT, dva a více adenomů jsou příčinou PHPT ve 2-3 %.

2) **hyperplasie PT** - postihuje zpravidla všechna tělíška a jako příčina vzniku PHPT se uvádí okolo 10 %.

3) **karcinom PT** je vzácnou příčinou PHPT cca 0,5-1 %.

PHPT je generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostního metabolismu, která je důsledkem dlouhodobé zvýšené sekrece PTH. Výrazně zvýšená hladina cirkulujícího PTH vede k hyperkalcemii a hypofosfatemii, stimuluje osteoklastogenezi a novotvorbu kosti, může navodit fibrózní přestavbu kosti, tvorbu cyst a obrovsko-buněčných hnědých nádorů (viz obr. 2) [5, 8]. Dochází ke zvýšenému počtu remodelačních cyklů v kostech. Zvýšení kostní remodelace vede ke zvýšené resorpci kosti, která převažuje nad zvýšenou novotvorbou organické kostní matrix. Kostní změny mohou být v rozsahu od difúzní osteopenie až po těžké změny s osteolytickými ložisky. Velmi často dochází k renálnímu poškození, především k nefrolitiáze a nefrokalcinóze, ale i ke vzniku žaludečního vředu, akutní pankreatitidy či cholecystolitiázy.



Obr. 2: Scintigrafie skeletu a CT u 33 leté pacientky s PHPT s hnědými tumory ve skeletu
Vlevo: celotělová scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc -HDP (v přední a zadní projekci) s vícečetnými ložisky patologicky zvýšené akumulace radiofarmaka zejména v oblasti lebky, v levé lopatce, v pánvi a kostech dolních končetin.
Vpravo: CT vyšetření pánve téže pacientky s průkazem vybraného osteolytického ložiska v oblasti pravé kosti kyčelní v axiálním, koronárním a sagitálním řezu.

Diagnostika PHPT se opírá jak o klinické, tak zejména laboratorní vyšetření.

Klinicky se PHPT projevuje nejčastěji následujícími příznaky: bolestmi v kostech, nefrolitiázou, gastrointestinálními obtížemi, psychickými obtížemi a únavou. Často ji doprovází i další nespecifické příznaky, kdy pacient uvádí pocity vyčerpání, slabosti, depresivní stavy, bolesti kloubů, nechutenství, nauseu, obstipaci aj. Příznaky mohou mít různou intenzitu.

Mezi příznaky orgánového postižení patří nefrolitiáza, patologické fraktury, peptický vřed, pankreatitída a hypertenze.

K diagnostice významně přispívá **laboratorní vyšetření** s nálezy hyperkalcemie a zvýšené hladiny iPTH, obvykle je snižena hladina P a zvýšen je poměr chloridů k P. V moči může být normální nebo zvýšená koncentrace Ca.

3.2.4 Normokalcemická PHPT

V posledních letech se do popředí zájmu endokrinologů se dostává normokalcemická PTH (NPHPT). Jedná se o variantu PHPT, která se vyznačuje trvale zvýšenou hladinou PTH spolu s normálními koncentracemi sérového Ca při současném vyloučení sekundárních příčin zvýšené koncentrace PTH. K nim patří např. insuficience vitamínu D, chronické onemocnění ledvin, léčba pomocí léků, které zvyšují hodnoty PTH (thiazidy, bifosfonáty, denosumab, lithium), dále hyperkalciurie a okultní malabsorpční syndromy [5, 9-12].

V literatuře je NPHPT vysvětlována, že se projevuje jen mírnou nadprodukcí PTH a rovněž je přičítána kostní a renální rezistenci na biologický účinek PTH [13], které se projevují odlišným renálním tubulárním účinkem PTH se sníženou reabsorpcí Ca, nedochází ke snížení tubulární fosfátové reabsorpci a stimulace syntézy 1,25 dihydroxyvitamínu D je rovněž potlačena. U pacientů s normální hladinou Ca byl objeven zkrácený fragment PTH, který může antagonizovat účinek 1-84 PTH [13].

NPHPT může do hyperkalcemické formy přecházet, případně být její lehčí formou [14-17]. Normokalcemičtí nemocní se mění v pacienty s hyperkalcemií nejčastěji do dvou let, někdy až pěti let od zjištění choroby. K přechodu z normokalcemie do hyperkalcemie někdy dochází intermitentně, ve více než polovině případů však náhle a trvale [18].

Diagnostika se opírá o **laboratorní vyšetření** s posouzením kalcemie podle hladin celkového sérového Ca a hladiny ionizovaného Ca. Jejich normální hodnoty stanoví příslušná laboratoř. Za hyperkalcemii jsou považovány koncentrace celkového Ca > 2,6 mmol/l a hladiny ionizovaného Ca > 1,32 mmol/l. K diferenciální diagnostice je ovšem třeba znát také hladiny fosfátů a 25(OH) vitamínu D.

3.2.5 Sekundární HPT

Tato choroba doprovází stavy spojené s negativní bilancí Ca v organismu. Vzniká především při postižení jednoho ze tří hlavních orgánů regulujících homeostázu Ca v organismu, a to při onemocněních postihující tenké střevo, skelet nebo ledviny.

Snížený příjem Ca ve stravě vzniká už při dietních zvyklostech nebo při laktóзовé intoleranci, dále při malabsorpci a zvýšených ztrátách Ca. Významnou příčinou je deficit vitamínu D, ať už z důvodů nedostatečného příjmu v potravě, malabsorpce, nedostatečného UV záření, či na podkladě poruchy metabolismu vitamínu D v játrech nebo v ledvinách [19]. SHPT vzniká nejen u pacientů s osteoporózou (OP), ale může doprovázet i další kostní choroby např. M. Paget, paraneoplastické hyperkalcemie atd. Rovněž ledviny se významně uplatňují v metabolismu Ca, a to při zvýšených ztrátách Ca nebo snížené produkci kalcitriolu při chronické renální insuficienci a vitamín D dependentní rachitidě. U chronické renální insuficience retence fosfátů vede ke změnám v metabolismu Ca a vzniku SHPT a je považována za častou a vážnou komplikaci u dialyzovaných pacientů [19]. Jak z výše uvedeného výčtu příčin této poruchy vyplývá, SHPT plíživě doprovází základní onemocnění, které vedlo k jejímu vzniku. Hlavním projevem SHPT je zvýšená produkce PTH s kontinuálním zvětšením PT, iniciálně vedoucí k jejich hyperplasii [20, 21]. Jejich zobrazení při SHPT však není jednoduché ani při současných možnostech zobrazovacích technik. Hyperfunkce PT právě u SHPT se prokazuje obtížnější než při PHPT. Vzhledem k tomu, že PT reagují tzv. hyperplasií, projevující se zvětšením více tělísek, které však obvykle nedosahují zvětšení jako při primární poruše PT, vedoucí ke vzniku obvykle jednoho zvětšeného PT v podobě adenomu.

3.2.5.1 SHPT při chronickém onemocnění ledvin

U chronického onemocnění ledvin (CKD) se SHPT vyvíjí s redukcí renálních funkcí. Při poklesu glomerulární filtrace cca $< 0,8$ ml/s (50 ml/min) dochází v ledvinách ke snížení tvorby 1,25-dihydroxycholecalciferolu (D3) a retenci fosfátů. Deficit D3 vede k poklesu resorpce Ca ve střevě, snižuje reabsorpci Ca renálními tubuly a zároveň omezuje uvolňování Ca z kostí. Vzniká tak hypokalcemie, která je hlavním stimulem pro syntézu a sekreci PTH a proliferaci buněk PT [18]. Syntéza a sekrece PTH při chronické renální insuficienci je regulována řadou faktorů. Nejdůležitějšími jsou extracelulární Ca, P a D3, které působí ve vzájemných souvislostech, ale také mechanismy navzájem nezávislými, a to zásahem na úrovni exprese PTH genu. D3 účinně potlačuje transkripci PTH-genu, což vede k poklesu PTHmRNA a následně ke snížení sekrece PTH. Hypofosfatemie zvyšuje koncentraci PTHmRNA a následně PTH. Tento účinek je nezávislý na Ca a D3 a je způsoben ovlivněním aktivity specifického $\text{Na}\pm\text{Pi}$ (sodíkovo-fosfátového) kontratrasportéru v buňkách PT. Hypokalcemie rovněž stimuluje produkci PTHmRNA. Důsledkem těchto metabolických

změn je difuzní nebo nodulární hyperplasie PT. Tkáňová hyperplasie podporuje hypersekreci PTH a vzniká bludný kruh. Pozdní korekce metabolických odchylek nevedou k regresi hyperplasie. Ani normalizace ledvinných funkcí po úspěšné transplantaci ledviny, mnohdy nepotlačí hypersekreci PTH v hyperplastických PT. Proto důsledné sledování Ca, P a substituce D3 jsou klíčové v prevenci hyperplasie PT a forem SHPT.

PTH zvyšuje osteoresorpci, tzn. zvyšuje počet osteoklastů, uvolňuje z kostí Ca a P a katabolizuje kostní matrix. V ledvinách stimuluje syntézu D3, v proximálním tubulu inhibuje reabsorpci fosfátů a v distálním tubulu reabsorpci Ca. Ve střevě prostřednictvím vitamínu D3 podporuje vstřebávání Ca a P. Důsledkem SHPT jsou následující formy osteopatie:

- a) Osteopatie s vysokým kostním obratem tzv. renální osteodystrofie.
- b) Osteopatie s nízkým kostním obratem, např. osteomalacie.
- c) Kombinace obou osteopatií, která se vyskytuje nejčastěji.

Vysoká hladina PTH podporuje rozvoj hypertrofie levé komory a fibrózy myokardu a představuje tak důležitý faktor zvýšené kardiovaskulární mortality. Pacienti s hyperfosfatemií mají zvýšený výskyt koronárních stenóz, kalcifikací srdečních chlopní a ascendentní aorty [19, 22].

3.2.5.2 SHPT při osteoporóze

Osteoporóza je v současnosti významným medicínským problémem starší populace v České republice, postihující okolo 400 000 žen a 200 000 mužů, podobně jako v jiných evropských zemích 5-6 % obyvatel [23]. Podle mezinárodně uznávané charakteristiky je OP systémovým metabolickým onemocněním skeletu, charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kosti. Zlomeniny jsou nejčastějším důsledkem porušení poměru mezi osteoresorpcí a novotvorbou kosti, kde absolutně převažuje osteoresorpce. Zvýšení osteoresorpce ve vyšším věku způsobují 4 hlavní příčiny:

- a) U žen kolem padesátého roku věku pokles produkce estrogénů, vedoucí k postmenopauzální OP.
- b) Imobilizace nebo nízká fyzická aktivita.
- c) Absolutní snížení novotvorby kosti u starší populace s postupným poklesem životnosti osteoblastů a zvýšením adipogeneze na úkor osteogeneze.
- d) Dlouhotrvající sekundární hyperparatyreóza, kterou navozuje nedostatek Ca v potravě a nedostatečné zásobení vitamínem D [24].

Trpí-li tělo nedostatkem Ca, začne ho odčerpávat z kostí. Vitamín D hraje důležitou úlohu při absorpci Ca a P ze střeva. V souvislosti s touto chorobou se rozvíjí řada metabolických pochodů, které se odrážejí nejen v narušení struktury kostní tkáně. Současně s poruchou kalciového a fosfátového metabolismu kostí je přítomna i hormonální dysbalance PTH, dochází k jeho zvýšené produkci se současnou hyperplasií PT. Z těchto důvodů nabývá vitamín D na důležitosti u pacientů nejen s OP, ale jeho nedostatek je spojován s řadou dalších onemocnění, včetně autoimunitních, nádorových a kardiovaskulárních chorob [25].

3.2.5.3 Vitamín D

Vitamín D se získává z potravy, ale jeho hlavním zdrojem je v kůži přítomný prekurzor cholesterolu 7-dehydrocholesterol, který je senzitivní na iradiaci B ultrafialovým spektrem. Při insolaci paprsky dochází k jeho transformaci na provitamín D, který se následně váže na protein vázající vitamín D, a vstupuje do cirkulace. V jaterních buňkách je pak hydroxylován na vitamín 25(OH) vitamín D. Ten je hlavní cirkulující formou vitamínu D v organismu. 25(OH) vitamín D je metabolicky inertní. Biologickou účinnost získá teprve po hydroxylaci v buňkách ledvin, kdy vzniká 25(OH)₂ vitamín D, jehož úkolem je společně s PTH udržovat kalciovou homeostázu v těle [26, 27].

Při hypokalcemii dochází ke stimulaci sekrece PTH, jenž má fosfatúrický účinek. Hypofosfatemie stimuluje hydroxylaci v ledvinných buňkách se zvýšením hladiny 25(OH)₂ vitamínu D, jehož účinek na střevní stěnu vede ke zvýšenému vstřebávání vápníku. V kosti působí vitamín D na monocytární prekursor osteoklastů, stimuluje jejich proliferaci do osteoklastické cesty. 25(OH)₂ vitamínu D se uplatňuje rovněž v PT, kde brzdí expresi genu pro PTH a brání tak produkci a sekreci tohoto hormonu. Tato regulace bývá porušena právě u chronických forem SHPT. Základní roli při tomto procesu hraje tendence ke vzniku hypokalcemie. U starších jedinců (nad 60 let) klesá schopnost jejich střevní stěny vstřebávat Ca (nezávisle na vitamínu D). Tomu napomáhá i stále se snižující produkce aktivního 25(OH)₂ vitamínu D, jednak díky snížené hydroxylaci v ledvinách a rovněž vlivem nižší koncentrace prekurzoru 7-dehydrocholesterolu v kůži. V evropských zemích až 60% populace není adekvátně zásobeno vitamínem D (především se to týká seniorů). Rovněž i další metabolické děje nastupují podobně jako u výše popisované SHPT při chronickém onemocnění ledvin. Nižší hladina Ca v krvi stimuluje zvýšenou sekreci PTH, tím se vyrovnává nedostatek vstřebávání ve stěně střevní, ale zároveň působí na kostní tkáň, kde

ovlivňuje osteoklastickou činnost, a tedy odbourávání kostní hmoty vedoucí k osteoporóze, projevující se klinicky frakturami [26].

Diagnostika SHPT se opírá především o biochemické vyšetření.

Klinicky se SHPT projevuje zejména bolestmi v kostech a kloubech, které svou nespecifičností jsou pro diagnózu málo přínosné. Vzácnějšími příznaky jsou kalcifikace v měkkých tkáních (v podkoží, periartikulárně), syndrom červených očí při kalcifikaci ve spojivce a rohovce.

Laboratorní nálezy signalizují hypokalcemii, hyperfosfatemii a vzestup PTH. Při výrazné hypokalcemii se mohou objevit poruchy srdečního rytmu až srdeční selhání, zvýšená nervosvalová dráždivost, někdy až tetanie. V pokročilých fázích místo hypokalcemie nastupuje hyperkalcemie, ohlašující riziko mimokostních kalcifikací.

3.3 Průkaz zvětšených PT pomocí zobrazovacích metod

3.3.1 Úvod

Za normálních okolností nelze PT zobrazit žádnou ze zobrazovacích metod (rtg, CT, MR, sonografie, metody nukleární medicíny), protože velikost PT je pod rozlišovací schopností těchto metod. Teprve při patologických stavech s jejich zvětšením minimálně na 5 mm a při dosažení hmotnosti okolo 100 mg je lze detekovat. K jejich zobrazení lze využít řadu technik od sonografie až po využití náročnějších zobrazovacích metod (MR, hybridní systémy).

K základnímu vyšetření PT patří sonografie a scintigrafie.

3.3.2 Sonografie

Nejsnáze dosažitelnou metodou vyšetření PT je sonografie. Normální nezvětšená PT jsou zřídka dobře zobrazitelná. Zvětšená PT lze sonograficky zobrazit lépe, a to zejména jsou-li v typických lokalizacích. Významnou nevýhodou je variabilita jejich anatomického uložení, kdy PT mohou být uložena za tracheou nebo jícnem, dále od úhlu mandibuly až hluboko v mediastinu. Z těchto důvodů nejsou všechna PT sonograficky zachytitelná [8].

Normální PT mají echotexturu podobnou echotextuře štítné žlázy. Zvětšená PT jsou oproti zdravé štítné žláze hypoechogenní a jsou ohraničena echogenní linií, představující fibrózní pouzdro. Nejčastěji jsou uložena vně štítné žlázy, ale mohou být lokalizována i

intratyroidálně. Diagnostické rozpaky pak mohou nastat v případech patologicky změněné štítné žlázy.

Celkově sonografie představuje vyšetření první volby pro svou dostupnost a snadnou proveditelnost, dále nízkou cenu, minimální zátěž a riziko pro pacienta.

Při selhání tohoto vyšetření (tzn. nenalezení zvětšeného PT) nastupují další zobrazovací metody [1].

3.3.3 Metody klasické nukleární medicíny

Nukleární medicína se v průběhu let snažila přispět svými metodami k zobrazení hyperfunkčních PT. Přehled vývoje použitých metod a radiofarmak je v tab. 1.

Rok	Metoda
1962	⁵⁷ Co Cyanocobalamin
1964	⁷⁵ Se-Selenmethionin
1983	Subtrakce ²⁰¹ Thalium / ^{99m} Tc
1992	Dvoufázová scintigrafie ^{99m} Tc-MIBI
1993	Subtrakce ^{99m} Tc-MIBI/ ¹²³ I a ^{99m} Tc-MIBI/ ^{99m} Tc-NaTcO ₄
1995	Dvoufázová scintigrafie ^{99m} Tc-tetrofosmin
1998	Subtrakce ^{99m} Tc-tetrofosmin/ ^{99m} Tc
1999	PET ¹⁸ F-FDG
2005	PET ¹¹ C-Methionin
2012	PET ¹⁸ F-Cholin
???	Specifický tracer např. monoklonální protilátka proti PTH

Tab. 1: Přehled vývoje radionuklidových metod k detekci PT

V roce 1980 byla poprvé úspěšně zobrazena PT pomocí ^{201}Tl chloridu [27]. V průběhu dalších let bylo vyvinuto několik dalších radiofarmak využívaných k diagnostice hyperfunkčních PT různým způsobem. Patří k nim $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin k určení lokalizace PT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - NaTcO_4 a ^{123}I pro vyšetření štítné žlázy, dále z pozitronových radiofarmak lze jmenovat ^{11}C -methionin [8, 29] nebo ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglukóza) a v poslední době ^{18}F -CH (fluorocholin) [28, 30].

Protože specifické radiofarmakum pro zobrazení PT dosud neexistuje, byly vyvinuty různé postupy zobrazení s použitím subtrakční techniky.

První **subtrakční metody** k detekci PT se prováděly pomocí **$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI a ^{123}I** . Výhodou ^{123}I je jeho dobrá akumulace a organifikace ve štítné žláze, umožňující její kvalitní zobrazení. Nevýhodou je poměrně vysoká cena tohoto radiofarmaka a delší doba minimálně 2 hodiny mezi intravenózní aplikací a možností zobrazování, čímž se prodlužuje procedura vyšetření. Na druhou stranu umožňuje simultánní snímání štítné žlázy použitím ^{123}I s akvizicí PT pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, díky rozdílné energii obou radiofarmak (159 keV a 140 keV).

Subtrakční metoda s použitím 2 radiofarmak zaznamenala v klinické praxi řadu variant, ať už volbou radiofarmaka nebo použitím digitálního zpracování obrazů [20, 31]. Pro subtrakci se rovněž využívá **$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - NaTcO_4** , který je denně dostupný, levný, má nižší radiální zátěž než ^{123}I a obrazy štítné žlázy lze provést za 15-20 minut po intravenózní aplikaci. Po odečtení obrazů se zvětšené PT v místě své lokalizace zobrazuje jako ložisko zvýšené aktivity.

Další technikou k detekci PT je **dvoufázová scintigrafie pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI**, která je založena na rozdílné kinetice radiofarmaka ve štítné žláze a v tkáních PT, tedy na poznatku, že se $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI rychleji vyplavuje z tyroidální tkáně než z hyperplastického PT. Mechanismus akumulace $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI není přesně znám, mimo jiné závisí na kapilární permeabilitě, lokální perfúzi a počtu mitochondrií v buňkách PT, na které se $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI váže [1]. Po intravenózní injekci jsou lipofilní molekuly MIBI distribuovány prostřednictvím průtoku krve pasivní difúzí před buněčnou membránou do tkáňových buněk tkáně PT a koncentrovány intracelulárně v oblasti mitochondrií [3]. Častěji MIBI zůstává konstantně vázáno v PT (pravděpodobně v důsledku vazby na mitochondrie nebo sníženou expresí P-glykoproteinu [32], zatímco ze štítné žlázy je vymýváno. Za normálních okolností (bez hyperfunkce) je akumulace MIBI v PT nízká a nelze je scintigraficky zobrazit.

Při dvoufázové technice se provádí obrazy v časových odstupech, časně za 5-10 minut a pozdní za 2 hodiny po aplikaci $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, s předpokladem zobrazení hyperakumulujícího PT na pozdním obraze. V některých případech mohou být rychlosti vymývání ze štítné žlázy a hyperplastických PT podobné a průkaz PT na pozdních obrazech může chybět [30].

Zobrazení PT a štítné žlázy lze provést různými technikami nukleární medicíny, buď pomocí planární scintigrafie nebo SPECT vyšetřením s použitím paralelních kolimátorů či pomocí pinhole kolimátoru [28, 30].

Nukleární medicína přispívá rovněž při provádění radiačně navigované paratyroidektomie při miniinvazivních chirurgických výkonech. Po aplikaci ^{99m}Tc -MIBI a provedení scintigrafických obrazů je v časovém odstupu po aplikaci radiofarmaka, obvykle za 2-3 hodiny, proveden chirurgický výkon. K identifikaci patologického PT je používána detekční sonda, která zvětšené PT určí podle měřené a zvukové signalizace [28, 30, 33, 34].

3.3.4 Rtg metody

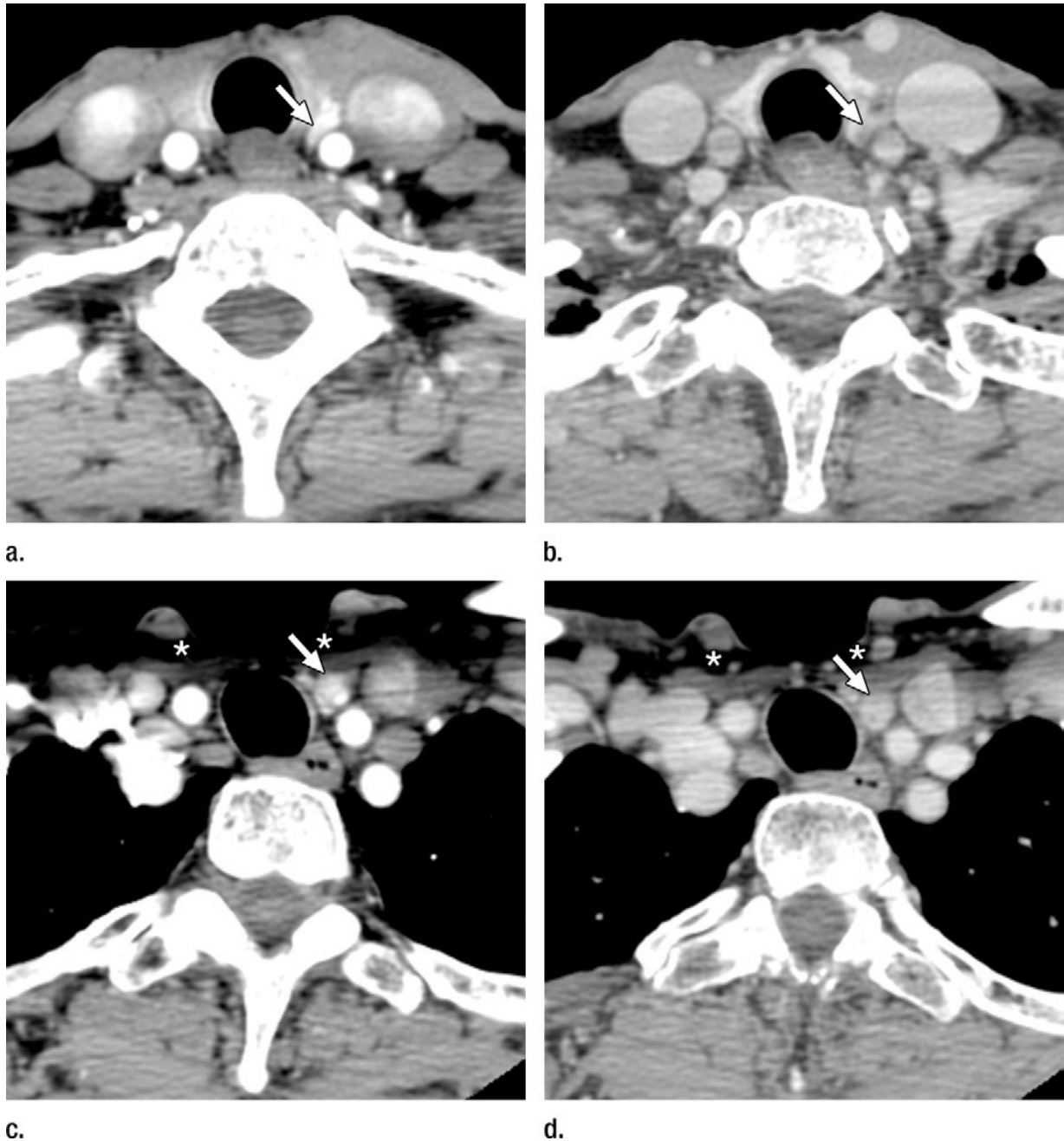
Z rentgenologických metod je k detekci PT využívána **počítačová tomografie (CT)**. V současné době lze využít **spirální CT**, které umožňuje rychlé zobrazení souvislého anatomického prostoru bez dechových a pohybových artefaktů. Adenomy PT mají nativně densitu podobnou svalům, postkontrastně se jejich densita zvyšuje. Senzitivita CT vyšetření se pohybuje v rozmezí 40-90 %. Nesprávně pozitivní nález může zavinit uzel ve štítné žláze nebo vinutá céva, nesprávně negativní nálezy jsou nejčastěji způsobeny ektopicky uloženým tělískem nebo tělískem ve štítné žláze. Nálezy komplikují i artefakty způsobené kontrastní náplní žil v horním mediastinu [1].

V současnosti se do popředí zobrazování patologické paratyroidální tkáně se dostává tzv. **four-dimensional computed tomography (4D CT)**, 4 rozměrná počítačová tomografie. Princip této metody tkví v provedení 4 fází zobrazení krku a hrudníku.

1. fáze skenování se provádí před aplikací kontrastní látky (KL).
2. fáze se provádí za 30 sec po aplikaci KL.
3. pozdní fáze se provádí po ukončení 2. fáze, obvykle za 45 sec po aplikaci KL.
4. pozdní fáze se provádí za 30-45 sec po skončení 3. fáze.

Cílem je identifikovat patologické PT s upřesněním jeho lokalizace a odlišením od okolních orgánů a tkání v jednotlivých fázích (viz obr. 3). V několika publikacích je tato metodika skenování doporučována, zejména pokud na sonografii a MIBI scintigrafii byl negativní výsledek, dále u pacientů s multiglandulárním postižením PT nebo u pacientů s jen středně zvýšenými laboratorními hodnotami PTH a Ca. Může napomoci v rozhodování operačního řešení, zda provést miniinvazivní jednostrannou operaci nebo bilaterální exploraci krku [8, 35-37]. Nutno však zmínit i poměrně vysokou radiační zátěž tohoto vyšetření – 28 mSv

[35, 38] a v některých případech nemožnost jednoznačně diferencovat paratyroidální tkáň od podobných tkání jako např. od lymfatických uzlin [38].



Obr. 3: Fázové axiální 4D CT obrazy u 78leté ženy s levostranným multiglandulárním onemocněním PT. Obrazy v úrovni štítné žlázy **a.** arteriální fáze, **b.** pozdní fáze ukazují lézi při horním pólu levého laloku štítné žlázy, ze kterého je patrné rychlé vymývání KL. Obrazy v úrovni hrudníku **c.** arteriální fáze, **d.** pozdní fáze ukazují druhou zaoblenou lézi při dolním pólu štítné žlázy vlevo, převzato z Hoang et al. (2014) [36].

3.3.5 PET

K přesnějšímu zobrazení PT přispěl **rozvoj hybridních skenerů**, které umožňují propojit funkční scintigrafickou detekci s anatomickým určením PT pomocí CT. Vyšetření ^{99m}Tc -MIBI/SPECT/CT využívá kombinaci metabolického a morfologického vyšetření a významně napomáhá k lokalizaci zvětšeného PT, a to zejména u ektopicky uložených PT na krku i v hrudníku.

Další možností detekce PT je aplikace pozitronového radiofarmaka a využití pozitronové emisní tomografie (**PET**) v kombinaci s **CT**. K těmto účelům se jeví jako vhodný ^{18}F -FCH. Jako fosfolipidový analog se integruje do nových membrán proliferujících buněk a jeho uptake roste zvýšenou regulací cholin kinázy. Tato zvýšená regulace fosfolipid-dependentní cholin kinázy se u hyperfunkčních PT vztahuje k sekreci PTH [39]. V posledních letech se začínají uplatňovat v detekci PT kromě ^{18}F -FCH [40] i další radiofarmaka s použitím PET/CT, např. pomocí ^{18}F -FET (fluoroethyl-L-tyrosine) [41].

3.3.6 Magnetická rezonance

Do přehledu zobrazovacích technik nutno zařadit i magnetickou resonanci (**MR**). Běžně se toto vyšetření při hyperparatyreóze neindikuje. MR využívá ke vzniku obrazu magnetické vlastnosti protonů, resp. tkání umístěných v silném magnetickém poli a ovlivněných radiofrekvenčním vlněním o vysoké frekvenci. K diagnostice adenomu PT se využívají T2 vážené obrazy, T1 vážené obrazy a T1 vážené obrazy po nitrožilní aplikaci paramagnetické KL. V T2 vážených obrazech je adenom PT většinou výrazně hypersignální vůči okolní tkáni, v T1 váženém obraze má střední intenzitu signálu a po aplikaci KL se intenzita signálu výrazně zvýší. Zachycení adenomu závisí i na jeho struktuře. Zobrazení komplikuje např. cystická degenerace nebo i neostré kontury PT aj. V diferenciální diagnostice je nutné uvažovat o zvětšené lymfatické uzlině nebo adenomu štítné žlázy. Adenom štítné žlázy má s adenomem PT stejné signálové charakteristiky ve všech typech obrazů, a tudíž je od sebe v oblasti štítné žlázy nelze jednoznačně odlišit. Svou roli při volbě MR hraje dostupnost a cena vyšetření, náročnější interpretace nálezů vyžaduje zkušenost hodnotitele [1, 28, 30].

3.4 Terapie HPT

3.4.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je prioritní zejména u **PHPT**. Je prokázáno, že chirurgickou léčbou je možno dosáhnout trvalých léčebných výsledků, zejména úpravou hyperkalcemie. Následně dochází ke zvýšení kostní denzity a snižuje se tak riziko fraktur a rozvoj nefrolitiázy [1, 38]. Celkově tedy zvyšuje kvalitu života. Podle uložení PT se odehrává strategie chirurgické léčby s různými modifikacemi postupů od bilaterální standardní operace až po miniinvazivní výkony. V současnosti jsou preferovány právě miniinvazivní chirurgické výkony paratyreoidektomie:

- a) otevřená miniinvazivní paratyreoidektomie
- b) video-asistovaná paratyreoidektomie
- c) radiačně navigovaná paratyreoidektomie

Všechny tyto operační výkony jsou indikovány u diagnosticky jednoznačného jednostranného nálezu patologicky zvětšeného PT bez patologie na štítné žláze a jsou prováděny v celkové nebo lokální anestezii.

O prospěšnosti chirurgické léčby u **NPHPT** se dosud diskutuje, paratyreoidektomie se však také v těchto případech indikuje stále častěji [18]. V práci autorů Khan a spol. [8] jsou uvedeny indikační kritéria k operaci i pro tuto skupinu nemocných se zvýšeným PTH:

- a) pacienti obvykle mladší 50 let
- b) s normálním rozmezím hodnot Ca
- c) BMD T skóre $\leq -2,5$ v lumbální páteři, krčku femuru nebo v 1/3 radia
- d) hodnoty glomerulární filtrace < 60 ml/min

K operační terapii při **SHPT** se přistupuje při selhání konzervativní terapie [19], a to zejména:

- a) při nálezech vysoké hyperkalcemie a hyperfosfatemie při vysoké hladině PTH
- b) u těžkých forem osteitis fibrózy s nadprodukcí PTH
- c) při metastatických kalcifikacích v měkkých tkáních a vysoké hladině PTH
- d) při výrazně zvýšeném PTH a nálezu výrazně zvětšených PT

3.4.2 Medikamentózní léčba

Konzervativní medikamentózní léčbě přísluší nezastupitelné místo u nemocných, u kterých je chirurgický postup kontraindikován. Používají se bifosfonáty, které snižují resorpci kosti a jsou indikovány zejména při OP. U nemocných s výraznou hyperkalcemií se podávají spíše kalcimimetika, která snižují citlivost receptorů na Ca a vedou k poklesu sérové hladiny Ca a PTH [21,42-44]. Kalcimimetika (cinacalcet) jsou vhodná také pro přípravu nemocných před chirurgickou léčbou, zejména u nemocných s SHPT [18]. U těchto pacientů je ordinována dieta s omezením P, podávání vazačů P, korekce kalcemie a terapie vitamínem D. Při selhání ledvin nastupuje dialyzační terapie s úpravou fosfatemie a kalcemie. Dlouhotrvající hypokalcemie a hyperfosfatemie mohou vést ke vzniku autonomní sekrece PTH a hyperkalcemie, což je označováno za THPT [3, 45]. U pacientů s touto diagnózou se mohou vyskytovat další kostní a kardiovaskulární komplikace [46].

4 Soubory pacientů a metodika

Do souboru byli zařazeni pacienti, kteří na základě klinického a laboratorního vyšetření byli indikováni ke scintigrafickému vyšetření lokalizace hyperproduktivní tkáně PT.

Podle klinických a laboratorních výsledků byli rozděleni do 3 skupin s jednotlivými typy HPT.

4.1 Soubory pacientů

4.4.1 Skupina I.

Do skupiny I. bylo vybráno 253 pacientů (31 mužů, 222 žen, průměrný věk 62 let) s vysokými laboratorními hodnotami $iPTH > 8 \text{ pmol/l}$ a $Ca > 2,6 \text{ mmol/l}$ v séru s **diagnózou PHPT**. Všichni pacienti v této skupině byli operováni. Po chirurgickém odstranění hyperfunkčních PT byla provedena kontrola poklesu hodnot $iPTH$ a Ca v séru.

4.4.2 Skupina II.

Do skupiny II. byli zařazeni pacienti sledovaní v osteologické poradně pro OP, kteří byli suspektní z PHPT nebo z NPHPT, tzv. předstadia PHPT. Vyznačuje se zvýšenou hladinou $iPTH$, ale ještě s normální hodnotou Ca v séru.

V tomto souboru bylo 75 pacientů (4 muži a 71 žen, průměrný věk 64 let). Podle denzitometrického vyšetření skeletu měli $BMD \leq 2,5 \text{ T}$ skóre v bederní páteři, proximální části stehenní kosti nebo v distální třetině kosti vřetenní. Ze souboru byli vyřazeni pacienti s hodnotami vitamínu $D \leq 50 \text{ nmol/l}$ a rovněž pacienti s dalšími možnými příčinami sekundárního hyperparatyroidismu, zejména nemocní s renální insuficiencí s hodnotami glomerulární filtrace $\leq 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$, chorobami jater, signifikantní hyperkalcémií (Ca v moči $\geq 88 \text{ mmol/24 hod}$). Rovněž byli vyřazeni pacienti, kteří užívali thiazidová diuretika nebo lithium, dále pacienti s diagnostikovanými metabolickými kostními chorobami, jako je např. Pagetova choroba.

4.4.3 Skupina III.

Do skupiny III. byli vybráni pacienti se **SHPT**. Do této skupiny byli zařazeni pacienti s chronickým onemocněním ledvin (**CKD**) s různým stupněm ledvinového postižení nebo již s ledvinným selháním (**RF**).

U všech byl laboratorně zaznamenán vzestup hodnot iPTH. Do souboru bylo zařazeno 61 pacientů (34 mužů, 27 žen, ve věku od 23 do 86 let, průměrný věk 55 let).

36 pacientů mělo diagnostikováno CKD v různém stupni, bez renálního selhání, 25 pacientů již bylo zařazeno do pravidelného dialyzačního léčení buď k peritoneální dialýze nebo hemodialýze.

Ve skupině pacientů s CKD bylo:

- 7 pacientů s vaskulární nefrosklerózou
- 6 pacientů s diabetickou nefropatií
- 6 pacientů s tubulointestinální nefropatií
- 4 pacienti byli po operaci tumoru močového systému
- 3 pacienti s glomerulonefritidou
- 2 pacienti s Wegenerovou granulomatózou
- 2 pacienti s polycystickými ledvinami
- 2 pacienti s kongenitální malformací ledvin
- 2 pacienti s lupus erythematoses
- 1 pacient s amyloidózou ledvin
- 1 pacient s nefrolitiázou

Ve skupině 25 dialyzovaných pacientů bylo:

- 10 pacientů s glomerulonefritidou
- 6 pacientů s tubulointestinální nefropatií
- 5 pacientů s vaskulární nefrosklerózou
- 1 pacient s Alportovým syndromem
- 1 pacient s chronickou hydronefrózou
- 1 pacient s refluxovou nefropatií
- 1 pacient s nefrokalcinózou.

Všichni pacienti ze skupiny III. měli zvýšenou hodnotu iPTH a hodnoty kreatininu se pohybovaly od 90-1094 $\mu\text{mol/l}$, průměrně 302 $\mu\text{mol/l}$. V každé skupině bylo 5 pacientů s hyperkalcémií ($\text{Ca} > 2,6 \text{ mmol/l}$), ostatní měli hladiny Ca v normě.

U všech pacientů ze všech tří skupin bylo provedeno scintigrafické vyšetření k lokalizaci hyperfunkčních PT protokolem A.

U 44 pacientů (17 %) ze skupiny I. s negativním nebo nejasným nálezem vyšetření protokolu A, bylo provedeno vyšetření protokolem B.

Ve skupině II. byla provedena u 39/69 pacientů scintigrafie skeletu k průkazu event. metabolických kostních změn.

4.4 Scintigrafické metody

4.4.1 Protokol A - Kombinace dvoufázového SPECT/CT pomocí ^{99m}Tc -MIBI a subtrakční SPECT metody s odečtem ^{99m}Tc - NaTcO_4 /SPECT obrazů štítné žlázy od časného ^{99m}Tc -MIBI/SPECT pomocí 3D (voxel by voxel) subtrakční analýzy

4.4.1.1 Příprava pacienta

- 1) 2-3 měsíce před vyšetřením bez aplikace jódové KL při rtg vyšetření.
- 2) Vysazení substituční terapie hormony štítné žlázy obvykle po dobu 3 týdnů před provedením scintigrafie štítné žlázy.
- 3) U pacientů se SHPT se doporučuje vysadit aktivní vitamín D na minimálně 1 týden, při suplementaci nativním vitamínem D pak 4 týdny. Kalcimimetika by měla být přerušena nejméně 2 týdny před scintigrafickým zobrazením PT [28].

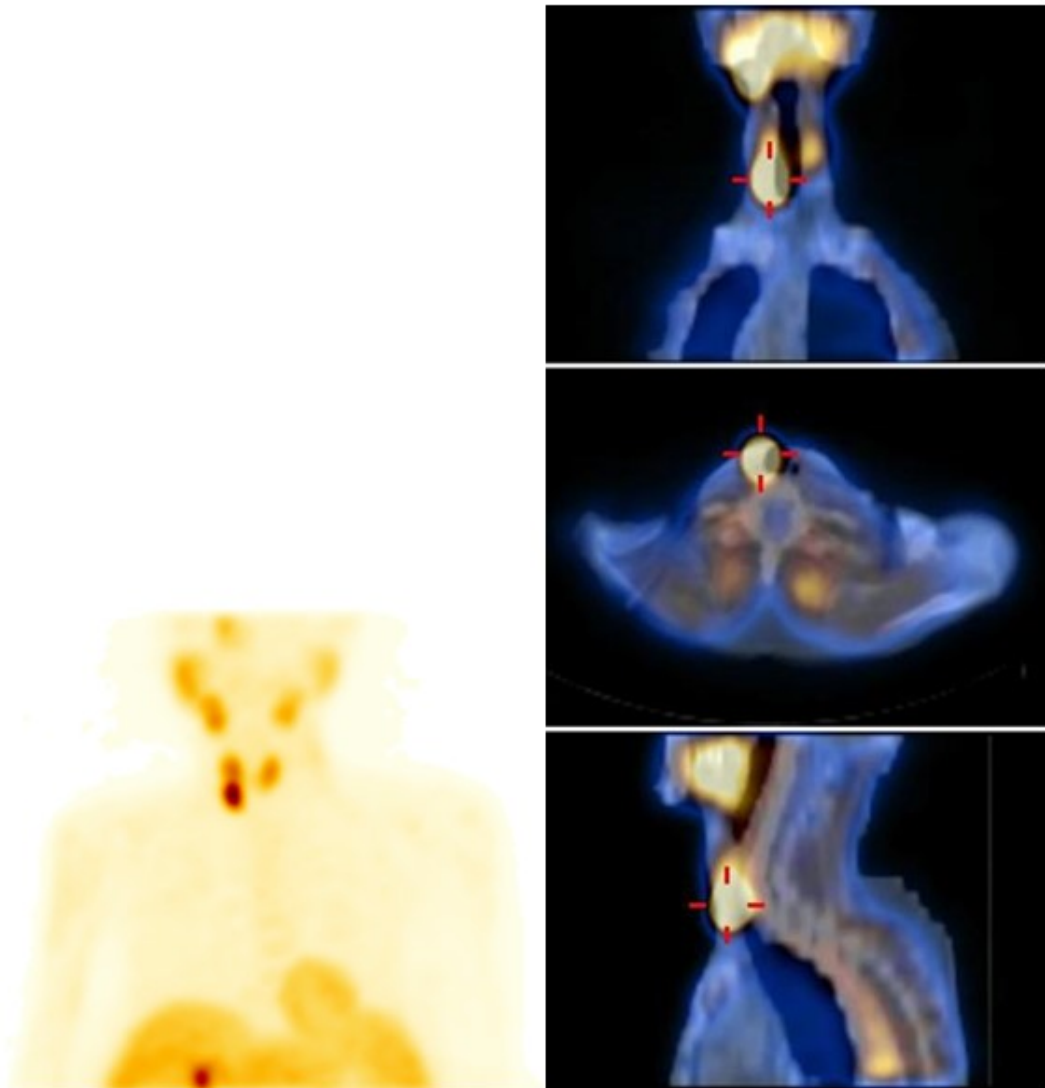
4.4.1.2 Provedení

Pacient je uložen na posuvné lůžko kamery s fixací hlavy s cílem zabránit jejímu nežádoucímu pohybu v průběhu akvizice. Následuje intravenózní aplikace ^{99m}Tc -MIBI s aktivitou podle hmotnosti pacienta (u standardního pacienta o hmotnosti 70 kg aktivita 700 MBq ^{99m}Tc -MIBI). Za 5 minut po aplikaci radiofarmaka je spuštěna časná fáze SPECT/CT (nizkodávkové CT) na dvouhlavé gamakameře Infinia-Hawkeye (GE), s paralelními kolimátory pro nízké energie s vysokým rozlišením (LEHR) se širokým polem zobrazení. V zorném poli kamery musí být zachycena celá oblast krku a mediastina, obvykle nastavená od příušních žláz po bránici (viz obr. 4).

Akviziční parametry SPECT snímání: 120 projekcí po 3 stupních, čas na projekci 20 sec, matice 128x128.

Parametry nízkodávkového CT: proud 2,5 mA, napětí 140 kV, tloušťka řezu 10 mm, řezy jsou rekonstruovány v matici 256x256, rychlost rotace rentgenky 2,5 rotace/min.

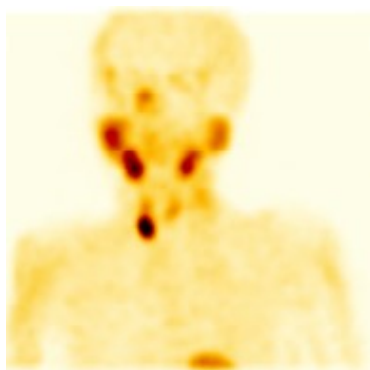
Za 2-2,5 hodiny po aplikaci radiofarmaka následuje pozdní SPECT nebo SPECT/CT se stejnými předvolenými parametry akvizice jako u časně fáze a při stejném nastavení pacienta (viz obr. 5)



Obr. 4: Časné obrazy SPECT/CT pomocí ^{99m}Tc -MIBI

Vlevo: scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MIBI za 5 minut po aplikaci (časná fáze MIBI) s nálezem ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka promítající se do dolního pólu štítné žlázy.

Vpravo: vybrané řezy ^{99m}Tc -MIBI /SPECT/CT v koronární, transverzální a sagitální rovině k upřesnění lokalizace.



Obr. 5: Pozdní SPECT pomocí ^{99m}Tc -MIBI

Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc -MIBI za 2 hodiny po aplikaci radiofarmaka (pozdní fáze MIBI) s nálezem ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka promítající se do dolního pólu štítné žlázy, při vyplavení aktivity ze štítné žlázy.

Pro odečet ^{99m}Tc - NaTcO_4 /SPECT obrazů štítné žlázy od časného ^{99m}Tc -MIBI/SPECT je jiný den provedena scintigrafie štítné žlázy, opět s provedením SPECT (viz obr. 6). Pacientovi je intravenózně aplikováno 200 MBq ^{99m}Tc - NaTcO_4 (s úpravou aktivity podle hmotnosti pacienta). Za 15 minut po aplikaci je provedeno snímání štítné žlázy na dvouhlavé gamakameře Infinia-Hawkeye (GE) s LEHR kolimátory.

Parametry SPECT snímání: 120 projekcí po 3 stupních, čas na projekci 20 sec, matice 128x128.

Toto vyšetření se neprovádí u pacientů po tyroidektomii, při zablokování štítné žlázy (Amiodaron, předchozí aplikace KL), při atrofii žlázy z důvodů dlouhodobé substituce vysokými dávkami hormonů.



Obr. 6: SPECT štítné žlázy pomocí ^{99m}Tc - NaTcO_4

^{99m}Tc - NaTcO_4 SPECT štítné žlázy pro odečet obrazů s chyběním aktivity v dolním pólu pravého laloku štítné žlázy.

4.5.1 Protokol B - Vyšetření PET/CT pomocí ¹⁸F-FCH

4.5.1.1 Příprava

Pacient je vyšetřován nalačno, vzhledem k CT vyšetření s aplikací jódové KL, 6 hodin před vyšetřením může pít pouze tekutiny.

4.5.2.1 Provedení

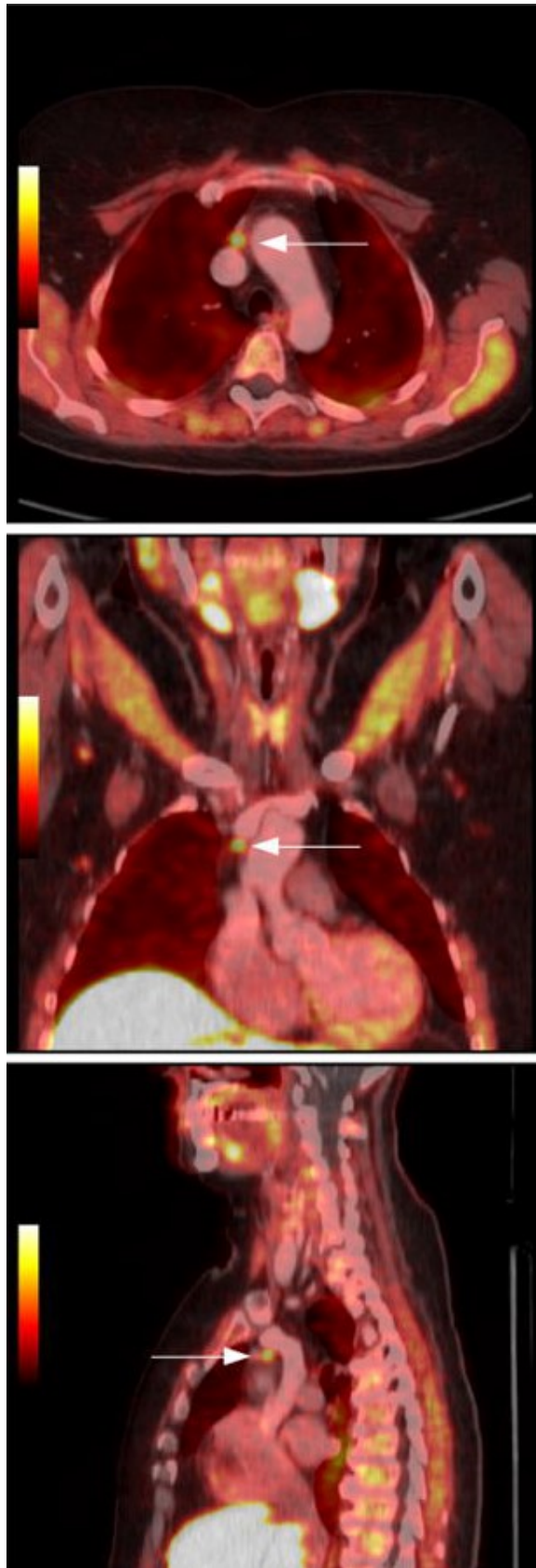
Pacient je uložen na posuvné lůžko přístroje PET/CT Discovery GE cca za 20 minut po aplikaci radiofarmaka. Dávkování aktivity je upraveno podle hmotnosti pacienta při standardní dávce 100-150 MBq ¹⁸F-FCH. Nastavení plánovaného rozsahu skenování je od baze lební po bránici. Tato skenovaná oblast zahrnuje 3 postele s předvolenou akvizicí 7 minut/postel pro oblast krku a horní partie hrudníku a 5 minut/postel pro dolní partie hrudníku. Vzhledem k třetinové aplikované aktivitě ¹⁸F-FCH (v porovnání s aktivitami při detekci Ca prostaty) vyžadují akvizice prodloužený čas [47].

Vyšetření začíná ihned po intravenózní aplikaci jódové KL Iomeron 400 s dávkováním podle hmotnosti pacienta 10 ml/10 kg.

Akviziční a rekonstrukční parametry PET: 70 cm transaxiální FOV, matice 256x256, rekonstrukce na pracovní stanici PET/CT GE Discovery 690 VUE Point FX (3 iterace, 32 subsetů, 6,0 mm filtr, s korekcí Time of flight a Resolution Recovery).

Akviziční a rekonstrukční parametry CT: helikální mód, napětí 120-140 kV, proud 30-250 mA, rychlost rotace 0,7 sec, matice 512x512, rekonstrukce filtrovanou zpětnou projekcí.

Data byla zrekonstruována na pracovní stanici kamery GE Discovery 690 PET/CT (viz obr. 7).



Obr. 7: PET/CT pomocí ^{18}F -FCH
Vybrané řezy PET/CT pomocí ^{18}F -FCH s nálezem atypického ektopického adenomu v brzlíku na fúzovaných PET/CT obrazech v transverzálním, koronálním a sagitálním řezu.

4.6.1 Vyšetření skeletu pomocí ^{99m}Tc -HDP

4.6.1.1 Příprava

Pro toto vyšetření není nutná žádná speciální příprava.

4.6.1.2 Provedení

Celotělové scintigramy jsou provedeny za 2-3 hodiny po intravenózní aplikaci radiofarmaka. Pacientovi je intravenózně aplikováno 700 MBq HDP (hydroxymethylendifosfonát) s úpravou aktivity podle jeho hmotnosti.

Snímání je prováděno na dvouhlavé kameře Infinia-Hawkeye (GE) opatřené LEHR kolimátory.

Parametry celotělové akvizice: obrazy ANT a POST s rychlostí posunu lůžka 15-20 cm/min.

Podle potřeby jsou obrazy doplněny **SPECT** vyšetřením vybrané oblasti skeletu s následujícími akvizičními parametry: 120 obrazů, 20 sec/frame, matrix 128x128.

Scintigramy jsou hodnoceny pouze vizuálně s nálezem zvýšeného kostního metabolismu v postižených oblastech skeletu (viz obr. 8).



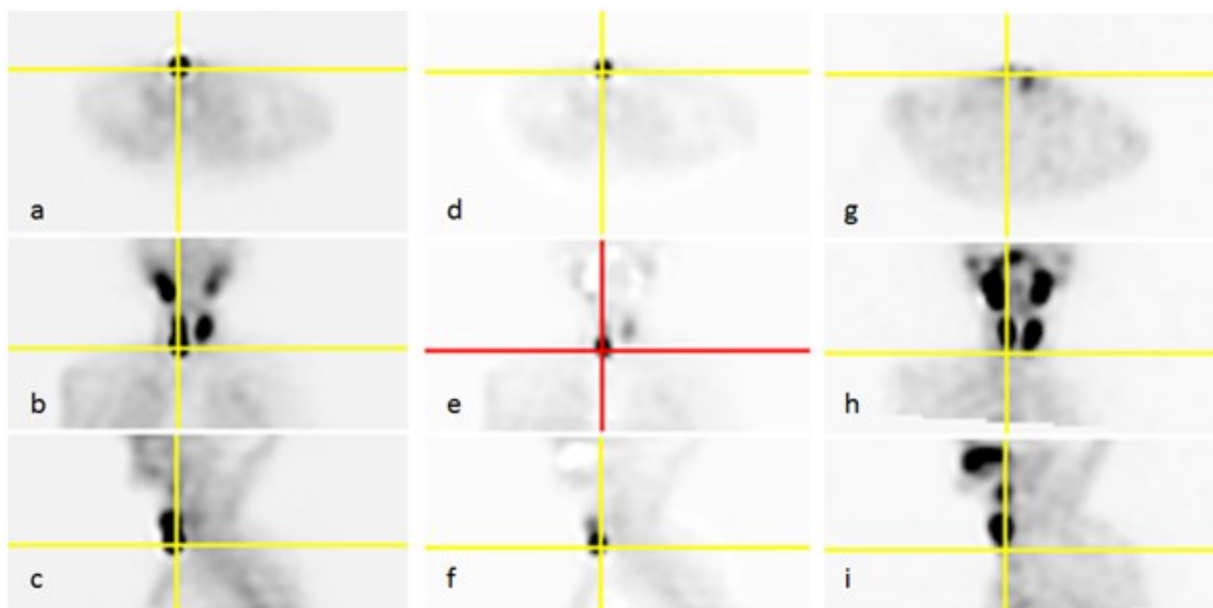
Obr. 8: Celotělová scintigrafie skeletu
Scintigrafie skeletu se zvýšeným kostním metabolismem v oblasti kalvy, páteře, dále v sakro-iliakálním skloubení, v žebrech odpovídající metabolickému postižení skeletu.

4.7 Vyhodnocení scintigrafických dat protokolu A

Získaná data z vyšetření PT (časná a pozdní fáze) a štítné žlázy jsou zrekonstruována a vyhodnocena na pracovní stanici Xeleris (GE).

Na časných obrazech je fyziologická distribuce ^{99m}Tc -MIBI ve štítné žláze, ve slinných žlázách, u mladých lidí v oblasti brzlíku, dále v srdci, v játrech, v kostní dřeni, někdy v hnědé tukové tkáni [7]. Obrazy z provedených vyšetření jsou hodnoceny vizuálně pomocí volume rendering metody s nálezem ložisek zvýšené akumulace MIBI odpovídající zvětšeným PT (viz obr. 4, 5 a 6).

Vyšetření je doplněno semi-kvantitativním hodnocením pomocí 3D (voxel by voxel) subtrakční analýzy s odečtem SPECT obrazů ^{99m}Tc -NaTcO₄ od obrazů časného ^{99m}Tc -MIBI/SPECT. Tato analýza vyžaduje precizní registraci a řádnou normalizaci SPECT obrazů. Tomografické snímky jsou identickým způsobem zrekonstruovány a ořezány tak, aby obsahovaly jen oblasti štítné žlázy a slinných žláz se získáním kvalitní prostorové registrace (viz obr. 9).



Obr. 9: Subtrakce (voxel by voxel) SPECT obrazů ^{99m}Tc -NaTcO₄ od SPECT obrazů časného ^{99m}Tc -MIBI
Po prostorové registraci a normalizaci obrazů se odečtou obrazy ^{99m}Tc -MIBI (a-c) ve všech řezech (transverzální, koronální, sagitální) od ^{99m}Tc -NaTcO₄ (g-i) opět ve všech řezech. Obrazy (d-f) prezentují nález malé skupiny voxelů, které jsou viditelné jako residuum ^{99m}Tc -MIBI.

4.8 Statistické hodnocení

4.8.1 Pacienti skupiny I.

Při porovnání chirurgických a scintigrafických nálezů byly operační výsledky považovány za „zlatý standard“.

Následně byla stanovena sensitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota všech tří protokolů podle následujících vztahů:

$$\text{Sensitivita} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\text{Specificita} = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN}$$

4.8.2 Pacienti skupiny II.

Ze souboru pro statistické hodnocení ve skupině II. byli z celkového počtu 75 pacientů vyloučeni 3 pacienti, kteří neměli vyšetřen 25(OH) vitamín D a dalších 6 pacientů, u kterých byly stanoveny nízké hodnoty vitamínu D a hyperplasie PT po paratyroidektomii.

Soubor byl popsán pomocí mediánu a 95 % intervalu spolehlivosti příslušného rozdělení.

Dvě skupiny byly porovnány pomocí Mann-Whitney Rank Sum testu. 3 skupiny byly porovnány pomocí jednosměrné ANOVA Dannově metody. Ve všech případech se stanovenou signifikancí $p < 0,05$.

4.9 Biochemická analýza pacientů skupiny II.

Krevní vzorky byly odebrány nalačno. Hodnoty iPTH (s referenční úrovní 1,6-6,9 pmol/l) a 25(OH) vitamín D (referenční úrovní 50-200 nmol/l) byly měřeny pomocí imunoanalýzy (Cobas analyzáru Roche Diagnostics GmbH, Germany). Sérové koncentrace Ca (s referenční úrovní 2,20-2,65 mmol/l) byly stanoveny pomocí kolorimetrického barevného testu (Calcium Arzenazo III na analyzáru AU400, Beckman Coulter).

5 Výsledky

5.1 Výsledky skupiny I. - pacientů s PHPT

1) Jak je patrné z tabulky 2, ve skupině s PHPT mělo 209 pacientů (183 žen a 26 mužů) pozitivní nález na scintigrafii při vyšetření **protokolem A**, 44 pacientů (39 žen a 5 mužů) mělo neurčitý nebo negativní nález. Následně u těchto 44 pacientů bylo provedeno doplňující vyšetření **protokolem B**.

2) Všech 253 pacientů vyšetřených pomocí protokolu A (209 pacientů) nebo též pomocí doplňujícího vyšetření protokolu B (44 pacientů) bylo operováno.

3) Porovnání chirurgických nálezů (považovaných za „zlatý standard“) se scintigrafickými výsledky pomocí **protokolu A** ukazuje tab. 3. Zde bylo 391 správně negativních (60 %), 193 správně pozitivních (30 %), 54 nesprávně negativních (8 %) a 12 nesprávně pozitivních (2 %).

4) Z tabulky 3 byly vypočteny následující parametry diagnostické přesnosti: **sensitivita 78,1 %, specificita 97 %, PPV 94,1 % a NPV 87,9 %**.

5) Porovnání chirurgických nálezů s vyšetřením pomocí **protokolu B** prezentuje tab. 4. Zde bylo 67 správně negativních (57 %), 45 správně pozitivních (38 %), 2 nesprávně negativních (2 %) a 3 nesprávně pozitivních (3 %).

6) Z tabulky 4 byly vypočteny následující parametry diagnostické přesnosti: **sensitivita 95,7 %, specificita 95,7 %, PPV 93,8 % a NPV 97,1 %**.

7) Porovnání chirurgických nálezů s výsledky obou metod A a B ukazuje tab. 5. Zde bylo 388 správně negativních (60 %), 238 správně pozitivních (37 %), 9 nesprávně negativních (1 %) a 15 nesprávně pozitivních (2 %).

8) Z tabulky 5 byly vypočteny následující parametry diagnostické přesnosti: **sensitivita 96,4 %, specificita 96,3 %, PPV 94,1 % a NPV 97,7 %**.

9) U 234//253 pacientů (92 %) byl histologicky prokázán nález jednoho adenomu, dva adenomy byly odstraněny u 6 pacientů.

10) Patologické nálezy z hlediska histologie hyperfunkce PT a jejich lokalizace u 253 pacientů s dg. PHPT jsou prezentovány v grafu 1.

Lokalizace adenomů byla následující: levé horní PT v 35 případech (15 %), levé dolní PT v 52 případech (22 %), pravé horní PT ve 25 případech (11 %), pravé dolní PT v 53 případech (23 %). Dále v této skupině bylo nalezeno 69 adenomů PT (29 %) v ektopické lokalizaci.

Hyperplasie PT byla histologicky prokázána u 19/253 (8 %) pacientů, jak demonstruje graf 1.

11) **Hyperplasie** všech 4 PT byla nalezena u 10 pacientů, hyperplasie 2 PT u 3 pacientů a jedno hyperplastické PT u 6 pacientů, jak je patrné z grafu 2.

12) Typická velikost u hyperplasie PT byla pod 10 mm, jen u 9 pacientů byla jejich velikost větší než 10 mm, ale u nikoho nepřekročila 20 mm.

13) Průměrná velikost PT při scintigrafickém nálezů v protokolu A u správně pozitivních lézí byla 18 mm (7-70 mm).

14) Pomocí protokolu A lze zobrazit PT o velikost nad 5 mm s hmotností nad 100 mg.

15) Metodou protokolu B je možné detekovat PT o velikosti 4 mm s hmotností 50 mg.

Scintigrafie Protokol A	Ženy	Muži	Celkem
Pozitivní nález	183	26	209
Neurčitý nebo negativní nález	39	5	44
Celkem	222	31	253

Tab. 2: Výsledky scintigrafického vyšetření pomocí protokolu A u pacientů s PHPT

		Chirurgie		
		Pozitivní	Negativní	Počet PT
Scintigrafie Protokol A	Pozitivní	193	12	205
	Negativní	54	391	445
	Počet PT	247	403	650

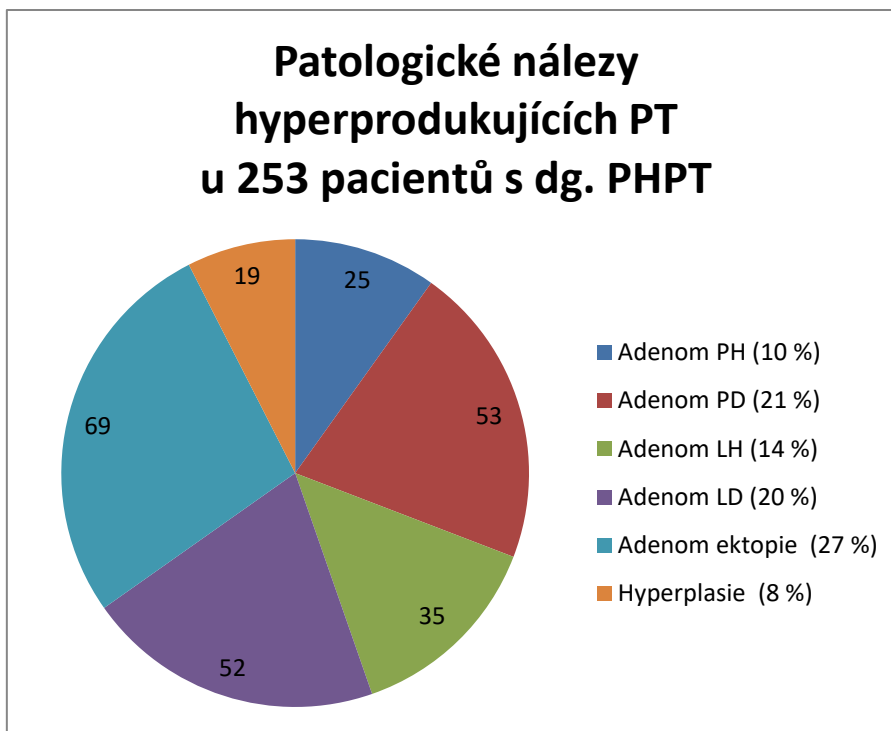
Tab. 3: Porovnání chirurgických nálezů se scintigrafickými výsledky protokolu A při detekci hyperfunkčních PT

		Chirurgie		
		Pozitivní	Negativní	Počet PT
Scintigrafie Protokol B	Pozitivní	45	2	47
	Negativní	3	67	70
	Počet PT	48	69	117

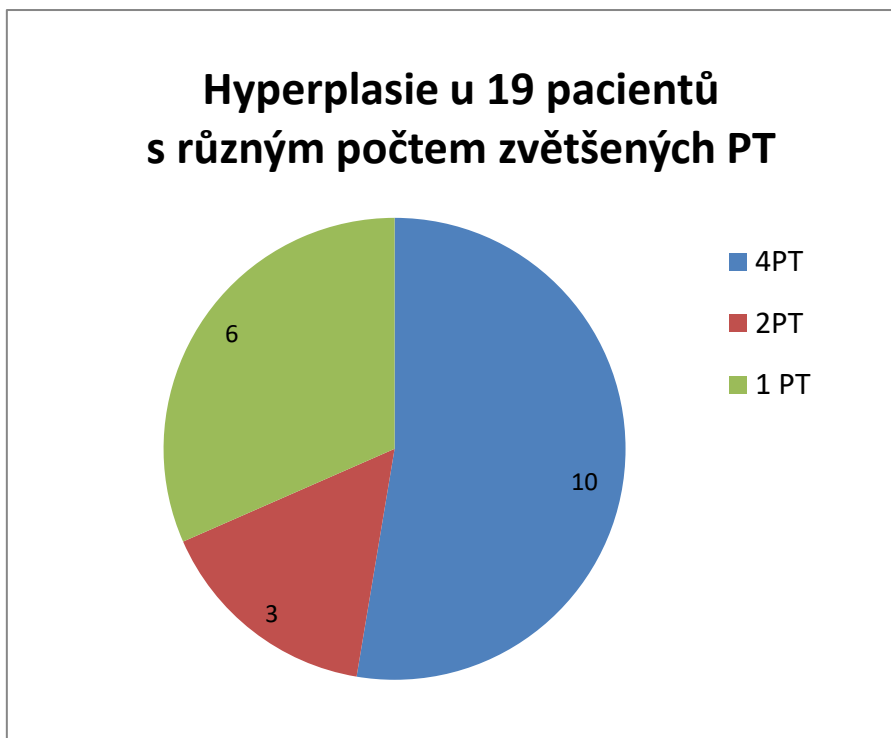
Tab. 4: Porovnání chirurgických nálezů se scintigrafickými výsledky protokolu B při detekci hyperfunkčních PT

		Chirurgie		
		Pozitivní	Negativní	Počet PT
Scintigrafie Kombinace metod A a B	Pozitivní	238	9	247
	Negativní	15	388	403
	Počet PT	253	397	650

Tab. 5: Porovnání chirurgických nálezů se scintigrafickými výsledky při kombinaci metod A a B při detekci hyperfunkčních PT



Graf 1: Patologické nálezy hyperprodukcujících PT u 253 pacientů s diagnostikovanou PHPT



Graf 2: Výskyt hyperplasia s různým počtem zvětšených PT u 19 pacientů s PHPT

5.2 Výsledky skupiny II. - pacientů s osteoporózou s PHPT a NPHPT

Všichni pacienti z této skupiny byli scintigraficky vyšetřeni **protokolem A**.

1) Z celkového počtu 75 pacientů z osteologické ambulance se zvýšenou hodnotou iPTH bylo identifikováno 37 pacientů se zvýšenou hodnotou Ca v séru a 36 pacientů, kteří měli normální hladinu sérového Ca. Ze souboru pro statistické hodnocení byli vyloučeni 3 pacienti, kteří neměli vyšetřen 25(OH) vitamín D a dalších 6 pacientů, u kterých byly stanoveny nízké hodnoty vitamínu D a hyperplasie PT po paratyroidektomii.

Charakteristiku finálního souboru pacientů pro statistickou analýzu ukazuje tab. 6. Pomocí statistických metod zpracovává závislost scintigrafické detekce PT na hodnotách Ca a PTH. Plasmatická hodnota Ca ve skupině pacientů se scintigraficky prokázanými zvětšenými PT je signifikantně vyšší ($p < 0,05$) než ve skupině se scintigraficky nezvětšenými PT. Rovněž hodnoty iPTH ve skupině se scintigraficky prokázanými zvětšenými PT je signifikantně vyšší ($p < 0,05$) než ve skupině se scintigraficky nezvětšenými PT.

2) U 32 pacientů se zvýšenou hladinou iPTH a Ca byl scintigraficky pomocí protokolu A detekován adenom, 3 pacienti odmítli operaci. Paratyroidektomie byla provedena u 29 pacientů a nález adenomu byl u všech histologicky potvrzen, jak ukazuje tab. 7.

3) U 34 pacientů se zvýšenou hladinou iPTH, ale s normální hladinou Ca v séru, byl pozitivní scintigrafický nález u 26 pacientů, jak je patrné z tab. 6, 12 z nich bylo indikováno k paratyroidektomii a histologie u všech potvrdila nález adenomu, jak ukazuje tab. 8. Dalších 14 pacientů nebylo indikováno k operaci.

4) U 8 pacientů se zvýšenou hladinou iPTH a normální hodnotou sérového Ca scintigrafie neprokázala hyperfunkční PT. U těchto pacientů sérová hladina iPTH byla signifikantně nižší v porovnání s pacienty se zvýšeným iPTH a Ca v séru, jak je prezentováno v tab. 6.

	Zvýšené PTH	Scintigrafie			Histologie PT u pacientů s pozitivní scintigrafií	
		Zvětšená PT		Nezvětšená PT	Zvýšené Ca	Normální Ca
		Zvýšené Ca	Normální Ca			
Počet pacientů ženy/muži	62/4	31/1	24/2	7/1	28/1	11/1
Věk [roky]	67,0 42,4 – 80,0	65,5 43,1 – 76,9	69,0 39,2 – 80,0	75,0 49,0 – 85,0	65,0 42,4 – 76,1	68,5 41,1 – 73,0
Ca [mmol/l]	2,61 2,34 – 3,13	2,81 ^a 2,66 – 3,38	2,51 2,33 – 2,60	2,50 2,35 – 2,60	2,81 ^c 2,66 – 3,42	2,53 2,29 – 2,60
iPTH [pmol/l]	12,1 7,7 – 45,5	16,2 8,0 – 38,6	11,3 8,0 – 74,1	9,9 ^b 7,0 – 11,9	15,8 8,0 – 41,1	19,7 9,4 – 90,1
25(OH) vitamín D [nmol/l]	67,2 50,6 – 98,0	61,2 50,4 – 84,5	68,3 51,9 – 116,6	67,6 50,9 – 78,7	64,4 50,3 – 84,6	73,6 62,0 – 127,3

Tab. 6: Charakteristika finálního souboru pacientů skupiny II. pro statistické hodnocení
Soubor je popsán pomocí mediánu a 95% intervalu spolehlivosti příslušného rozdělení.
^a: p<0,05 vs. pacienti s normální hodnotou Ca (One-way ANOVA on Ranks, Dunn's Method)
^b: p<0,05 vs. pacienti se zvýšenou hodnotou PTH a Ca (One-way ANOVA on Ranks, Dunn's Method)
^c: p<0,001 vs. pacienti s normální hodnotou Ca (Mann-Whitney Rank Sum test)

		Chirurgie						Celkem
		Pravé horní PT	Pravé dolní PT	Levé horní PT	Levé dolní PT	Vícečetné PT	Ektopické PT	
Scintigrafie	Pravé horní PT	1						1
	Pravé dolní PT		7			2		9
	Levé horní PT			8	1			9
	Levé dolní PT				6			6
	Vícečetné PT		2	1				3
	Ektopické PT						1	1
	Celkem	1	9	9	7	2	1	29

Tab. 7: Porovnání scintigrafických a chirurgických nálezů u 29 pacientů ze skupiny II. s PHPT

		Chirurgie						Celkem
		Pravé horní PT	Pravé dolní PT	Levé horní PT	Levé dolní PT	Vícečetné PT	Ektopické PT	
Scintigrafie	Pravé horní PT	3						3
	Pravé dolní PT		3					3
	Levé horní PT							
	Levé dolní PT				3			3
	Vícečetné PT		1	1				2
	Ektopické PT						1	1
	Celkem	3	4	1	3		1	12

Tab. 8: Porovnání scintigrafických a chirurgických nálezů u 12 pacientů s NPHPT
Korespondující nálezy v tab. 7 a 8 jsou v šedých buňkách.

5) **U pacientů s PHPT** byla kompletní shoda scintigrafických nálezů s výsledky paratyroidektomie v určení lokalizace a počtu lézí PT nalezena u 23/29 pacientů (79 %).

U 5 pacientů byl rozdíl v počtu lézí, 3 PT byla scintigraficky nesprávně pozitivní a 2 nesprávně negativní. **PPV byla 87 %**.

6) **U pacientů s NPHPT** byla kompletní shoda scintigrafických nálezů s výsledky paratyroidektomie v určení lokalizace a počtu lézí PT nalezena u 10/12 pacientů (83 %).

Rozdílný počet pozitivních lézí měli dva pacienti, ale u všech byla shoda alespoň v jednom pozitivním PT. Dvě PT byla scintigraficky nesprávně pozitivní. **PPV byla 85 %**.

7) U 39/75 pacientů byla provedena scintigrafie skeletu k průkazu event. metabolických kostních změn. Z počtu 39 vyšetření scintigrafie skeletu mělo 16/39 (41 %) pacientů známky metabolického postižení skeletu, u 3/39 (8 %) byly nalezeny fraktury a u 20/39 (51 %) byl nález normální nebo s průkazem degenerativních změn.

5.3 Výsledky skupiny III. - pacientů se SHPT

Celkové scintigrafické výsledky pomocí protokolu A u těchto nemocných ukazuje tab. 9.

1) Pozitivní scintigrafický nálezn byl u 40/61 pacientů (65,5 %), nepřesvědčivý výsledek byl u 7/61 pacientů (11,5 %), negativní nálezn mělo 14/61 pacientů (23 %).

Ve skupině s CKD bylo 21 pacientů s pozitivním, 5 pacientů s neurčitým a 10 pacientů s negativním nálezem. Ve skupině pacientů s RF mělo 19 pacientů pozitivní, 2 pacienti neurčitý a 4 pacienti negativní scintigrafický nálezn.

2) Evidence solitárních a multifokálních lézí prezentuje tab. 10.

Solitární léze (adenom nebo hyperplasie PT) byla detekována u 14 pacientů s CKD a u 8 pacientů s RF, celkem u 22 pacientů (viz obr. 10 a 11).

Vícečetná ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka mělo 18 pacientů, a to 7 pacientů s CKD a 11 pacientů s RF (viz obr. 12 – 14).

3) Ze 40 pacientů s pozitivním nálezem hyperfunkce PT podstoupilo 16 pacientů operaci, (5 nemocných s CKD a 11 pacientů s RF v dialyzačním programu), jak je patrné z tabulky 11 a 12.

4) Histologické nálezy u operovaných pacientů potvrdily hyperplasii PT jako známku SHPT u 7 nemocných, u 3 pacientů se solitárním ložiskem byl histologicky prokázán adenom PT.

5) Nálezn multifokální hyperplasie s normální hodnotou Ca byl nalezen u 2 pacientů.

6) Nálezn multifokální hyperplasie, ale se zvýšenou hodnotou Ca, byl zjištěn u 2 pacientů a uzavřen jako THPT.

7) U 2 pacientů s hladinou Ca na horní hranici normy a s histologickými známkami adenomu byl nálezn uzavřen jako THPT.

8) Několik pacientů operaci odmítlo nebo nemohli být operováni pro vážné komplikace při jejich základním onemocnění. Tito nemocní byli léčeni konzervativně pomocí medikamentů, např. pomocí Cinacalceti hydrochloridum (Mimpara). 1 pacient zemřel.

	Pozitivní nález	Neurčitý nález	Negativní nález	Celkem
Skupina s CKD	21	5	10	36
Skupina s RF	19	2	4	25
Celkem	40	7	14	61

Tab. 9: Celkové scintigrafické výsledky protokolu A u pacientů s CKD a RF

	Pacienti s CKD	Pacienti s RF	Celkem
Solitární hyperfunkční PT	14	8	22
Multifokální hyperplasie PT	7	11	18
Celkem	21	19	40

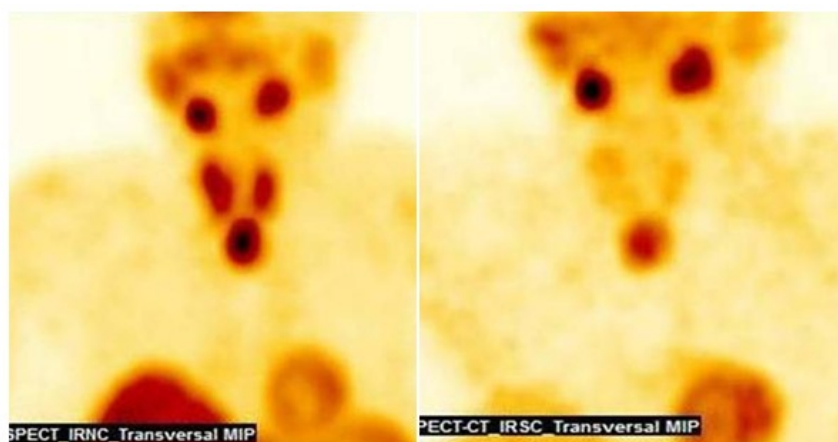
Tab. 10: Evidence solitárních a multifokálních lézí u pacientů s CKD a RF

	Chirurgická léčba	Medikamentózní léčba	Celkem
Solitární hyperfunkční PT	3	11	14
Multifokální hyperplasie PT	2	5	7
Celkem	5	16	21

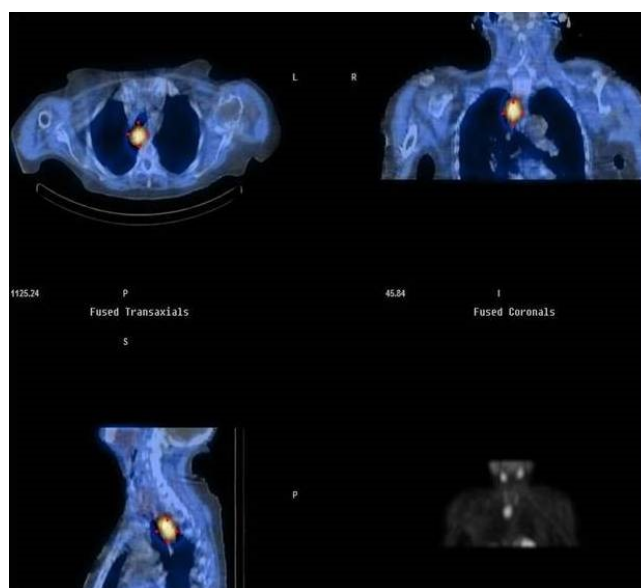
Tab. 11: Terapie u pacientů s CKD s pozitivním scintigrafickým nálezem

	Operace	Medikamentózní léčba	Celkem
Solitární nález PT	4	4	8
Multifokální hyperplasie PT	7	4	11
Celkem	11	8	19

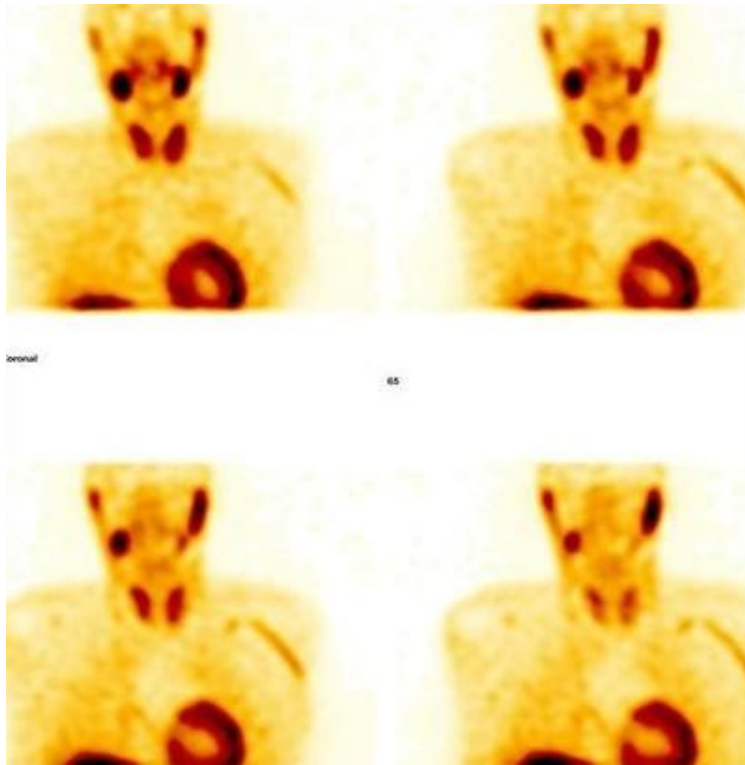
Tab. 12: Terapie pacientů s RF s pozitivním scintigrafickým nálezem



Obr. 10: SPECT pomocí ^{99m}Tc -MIBI u 70 leté ženy
Časná fáze (vlevo) a pozdní fáze (vpravo) ^{99m}Tc -MIBI/SPECT s retrotracheálně uloženým a výrazně zvětšeným PT, histologicky prokázaným adenomem (svědčící pro THPT) u 70 leté ženy.

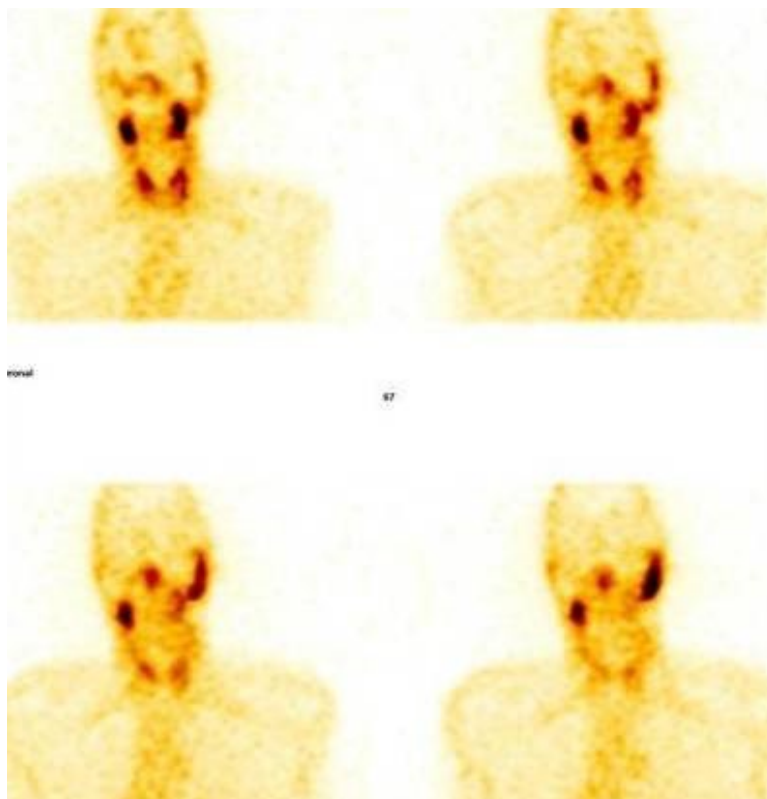


Obr. 11: SPECT/CT pomocí ^{99m}Tc -MIBI
Hodnocení pozdní fáze ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT s upřesněním retrotracheální lokalizace PT u těžce pacientky.



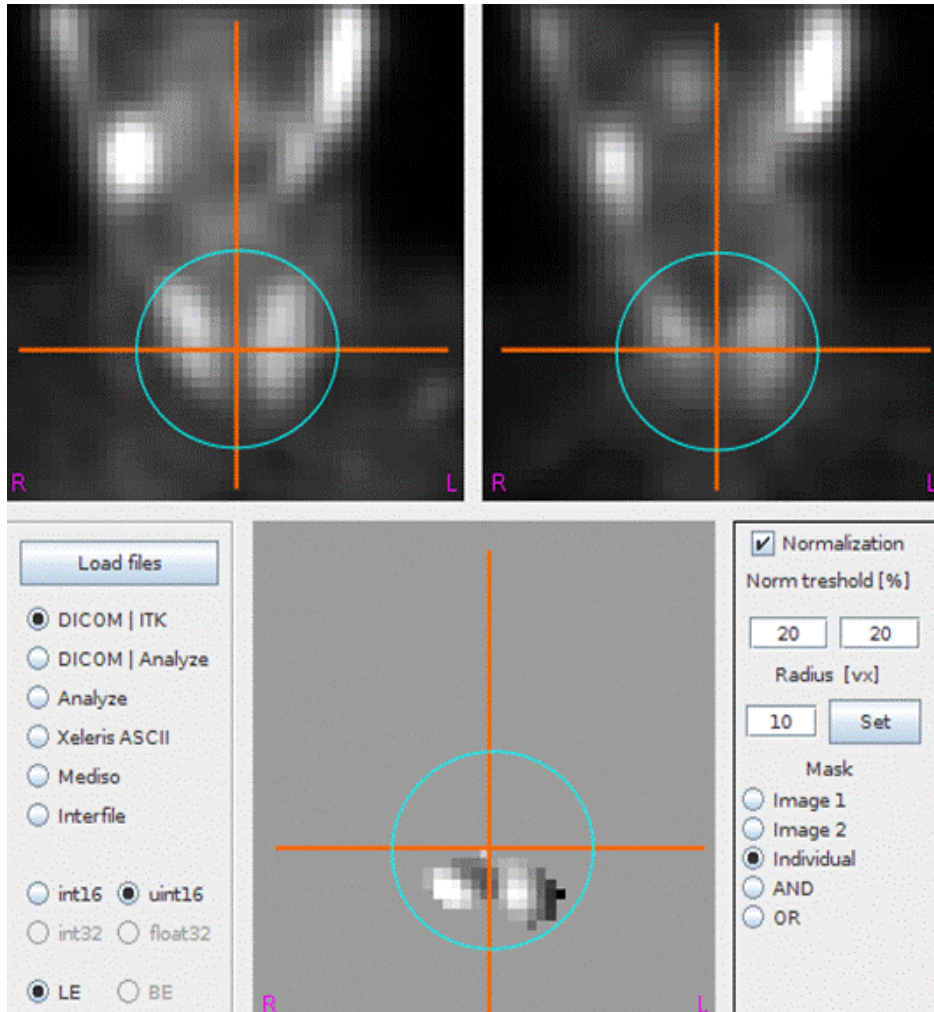
Obr. 12: SPECT pomocí $^{99m}\text{Tc-MIBI}$

Vybrané koronální řezy časně fáze $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ /SPECT se zobrazují aktivita jak ve štítné žláze, tak v PT v oblasti dolních pólů štítné žlázy u 41 letého muže s RF a s histologicky prokázanou hyperplasií PT.



Obr. 13: SPECT pomocí $^{99m}\text{Tc-NaTcO}_4$

Vybrané koronální řezy $^{99m}\text{Tc-NaTcO}_4$ /SPECT štítné žlázy s defektem aktivity v oblasti jejich dolních pólů u stejného pacienta.



Obr. 14: Subtrakce (voxel by voxel) 3D obrazů (^{99m}Tc -MIBI minus ^{99m}Tc -NaTcO₄)
 Hodnocení subtrakce (voxel by voxel) 3D obrazů (^{99m}Tc -MIBI minus ^{99m}Tc -NaTcO₄), s průkazem 2 malých skupin voxelů, které jsou patrné na kontrastním snímku jako „rezidua“ ^{99m}Tc -MIBI u stejného pacienta.

6 Diskuze

V posledních letech se výrazně zlepšila péče o pacienty s HPT. Jistě k tomu přispěly i možnosti přesnější lokalizace hyperprodukcující tkáně PT pomocí zobrazovacích metod, které jsou vodítkem k výběru nejefektivnějšího a nejšetnějšího operačního řešení. K zobrazení patologických PT se v současnosti využívá řada technik. Metodou první volby je **ultrazvuk**. Tato metoda je široce dostupná, kdykoliv snadno proveditelná, velkou výhodou je absence ionizujícího záření. Úspěšnost zachycení patologického PT se však rovněž odvíjí od zkušenosti sonografisty a jistě i od technického vybavení přístroje. Sonografie však má i své limity, k nejdůležitějším patří to, že touto technikou není možné zachytit ektopické mediastinální PT [48, 49].

CT je dobrým nástrojem zejména při potvrzování mediastinální ektopie, ale má nižší citlivost a specifitu pro určení PT při těsném kontaktu se štítnou žlázou nebo při jeho intratyroidálním uložení. Vyžaduje rovněž aplikaci jódového kontrastu, který nelze podat pacientům s alergií na jódové KL a s renální insuficiencí [1]. I nová 4D CT technika, která se v současnosti dostává do popředí má své nevýhody, opět se to týká především aplikace KL a vysoké radiační zátěže [35, 38].

MR je dražší vyšetření než předchozí jmenované a lze ji indikovat při nejednoznačných hodnoceních pomocí předchozích technik [8]. Zatímco citlivost MR je podobná scintigrafii pomocí ^{99m}Tc -MIBI, specifita je nižší [49], což jí limituje jako nástroj předoperační lokalizace.

Scintigrafie patří k základnímu standardnímu lokalizačnímu vyšetření PT. V průběhu let lze sledovat vývoj zobrazení PT od planární scintigrafie (s paralelním nebo pinhole kolimátorem) ke SPECT a SPECT/CT. Využití pinhole kolimátoru pro zobrazení PT je zatím přijímáno jako nejpresnější technika [28, 50]. V literatuře jsou však i četné práce, které obhajují použití tomografie jako nástroje pro detekci a přesnější určení lokalizace hyperfunkčních PT [3, 31, 51-54]. Možná, že právě SPECT s pinhole kolimátorem by se mohla jevit jako optimální řešení detekce PT, ale tato technika není v současnosti široce dostupná [55].

V České republice jsou využívány obrazové modalitty zejména SPECT/CT, které upřesnily vztah mediastinálních paratyroidních adenomů k průdušnici, jícnu, brzlíku a k páteři [56, 57].

V současné době je **^{99m}Tc -MIBI** považováno za radiofarmakum první volby pro zobrazení hyperfunkčních PT. Vzhledem k tomu, že specifické radiofarmakum jen pro zobrazení PT

neexistuje, není v současnosti k dispozici ani jednotný protokol pro jejich zobrazení [28, 30] a používají se různé metody.

Jednou ze základních scintigrafických technik k průkazu hyperfunkčních PT je **dvoufázová metoda** (časné a pozdní obrazy pomocí ^{99m}Tc -MIBI), a to s provedením planárního nebo tomografického zobrazení. Na pracovišti nukleární medicíny VFN při vyšetření pacientů touto metodou bylo pozorováno, že pomocí vymývání aktivity ze štítné žlázy a přetrvávání aktivity v PT, lze určit patologii PT přibližně v 60 % případů. To je v souladu se studii i dalších autorů [52, 58, 59].

Z tohoto důvodu byl vyšetřovací protokol A doplněn **subtrakční technikou** s použitím ^{99m}Tc -NaTcO₄, který je levný a stále k dispozici na pracovišti.

Subtrakce časných ^{99m}Tc -MIBI/SPECT obrazů provedených za 5-7 minut po aplikaci radiofarmaka a ^{99m}Tc -NaTcO₄/SPECT obrazů štítné žlázy má význam především právě u PT s rychlým vyplavováním aktivity [30].

Hodnocení obrazů subtrakční metody pomocí SPECT techniky bylo rozvinuto s využitím 3D matematické analýzy a přispělo tak k významnému zpřesnění lokalizace PT. Subtrakcí obou obrazů lze obejít nedostatečné prostorové rozlišení scintigrafie, které obecně neumožňuje oddělit v obraze PT od štítné žlázy. Rutinně prováděná planární subtrakce trpí všemi známými nedostatky planárního zobrazení, proto je výhodné provádět subtrakci tomografickou (ze SPECT vyšetření) i za cenu vyšší technické náročnosti.

Subtrakci lze hodnotit subjektivně, tedy hledat vizuální rozdíly v oblastech typických pro lokalizaci PT. Pro podporu vizuálního hodnocení je možné subtrakci kvantifikovat. Nicméně díky nepřesnostem v registraci mohou vznikat i artefakty. Proto je třeba subtrakci hodnotit s přihlédnutím jak k vizuálnímu, tak i ke kvantitativnímu výsledku. Subtrakce je vhodným doplňkem standardního vyšetření zvyšující významně jeho citlivost.

V literatuře je řada prací hodnotící přesnost v určení patologických PT. Autoři Nichols a spol. porovnávali obrazy subtrakční metody pomocí planárních obrazů provedených pomocí pinhole kolimátoru a vyšetření doplňovali SPECT vyšetřením pomocí ^{99m}Tc -MIBI. Nejlepší výsledky přesnosti v určení PT našli při hodnocení všech použitých technik dohromady se sensitivitou 89 %, v porovnání separovaného hodnocení časných, pozdních a SPECT obrazů [60].

Rozvoj tomografických a hybridních systémů obohatil scintigrafické vyšetření PT o další metody SPECT a SPECT/CT, které přispěly ke zlepšení diagnostické přesnosti v určení lokalizace patologických PT, jak je prezentováno v řadě prací. Harris a spol. uvádí, že SPECT zvyšuje sensitivitu dvoufázové metody pomocí ^{99m}Tc -MIBI v určení lateralizace z 90-95 %.

Zároveň však upozorňuje, že tyto hodnoty neplatí pro multiglandulární postižení [61]. Další autoři Thomas a spol. prezentují vyšší sensitivitu a specifitu dvoufázové metody pomocí ^{99m}Tc -MIBI s provedením SPECT v porovnání s planárním zobrazením [62]. Wong a spol. na velkém souboru 1276 pacientů prokazují vyšší senzitivitu 86 % u ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT v porovnání s ^{99m}Tc -MIBI SPECT se senzitivitou 74 % anebo s planárním zobrazením se senzitivitou 70 %. V této studii sledovali výskyt ektopie adenomu PT, která se pohybovala mezi 4-20 %, a právě SPECT/CT ji diagnostikovala mnohem úspěšněji než samotný SPECT nebo planární obrazy [54]. Rovněž Lovely a spol. ve své práci porovnávali několik scintigrafických metod a stanovili jejich specifitu a sensitivitu. Celková senzitivita u všech metod byla 60 % a specifita 99 %. Při hodnocení jen jedné fáze časného nebo pouze pozdního planárního obrazu se senzitivita pohybovala od 34-45 %. Při hodnocení dvoufázového vyšetření, které obsahuje časný SPECT/CT byla senzitivita 73 %. Při hodnocení jedné pozdní fáze na planárním obraze a SPECT nebo SPECT/CT byla PPV od 70-73 %. Při hodnocení dvoufázové metody s planárním zobrazením s provedením časný SPECT/CT byla PPV 86-91 %. Všechny hodnoty specifity překračovaly 98 % [63].

SPECT/CT pomocí ^{99m}Tc -MIBI přispěla k rozvoji miniinvazivních operačních výkonů na základě zlepšení předoperační lokalizace patologického PT a snížila tak frekvenci bilaterální krční operace s revizí všech čtyř PT [3, 56, 64]. SPECT/CT dává i anatomickou informaci o PT a může napomoci v rozlišení horního od dolního PT [63].

Obdobné zkušenosti při detekci PT získané v této práci lze najít v literatuře. SPECT/CT se významně uplatňuje při detekci ektopického PT, výsledky jsou lepší než při provedení pouze SPECT [65]. Khan a spol. uvádí, že senzitivita scintigrafie závisí na vaskularizaci adenomu [8], Taieb a spol. shrnuje výsledky z různých prací, že celková senzitivita scintigrafie PT se pohybuje v rozmezí 60-86 %. Upozorňuje, že senzitivita závisí na hmotnosti PT, dále na laboratorních hodnotách PTH a Ca. Uvádí, že SPECT zvyšuje senzitivitu v porovnání s planárními obrazy, zejména u dolních adenomů. Subtrakční metoda má vyšší senzitivitu o 5-10 % než vyšetření dvoufázovou metodou. A rovněž subtrakční metoda lépe detekuje průkaz hyperplasie PT a multiglandulární postižení [66].

Použití tzv. volume rendering metody hodnocení SPECT je velmi užitečné k přehledné vizualizaci hyperfunkčních PT. Kombinace nukleárního zobrazení i s nízkými dávkami CT poskytuje ve většině případů dostatečnou přesnost k určení patologického PT. 3D analýza se uplatňuje při subtrakční technice, napomáhá k preciznějšímu odečtení tkání, aby nedošlo k přehlédnutí menších lézí. Nejčastěji nesprávně pozitivní nálezy způsobují funkční uzly štítné žlázy a provedení SPECT/CT v těchto případech zvyšuje specifitu vyšetření [66, 67].

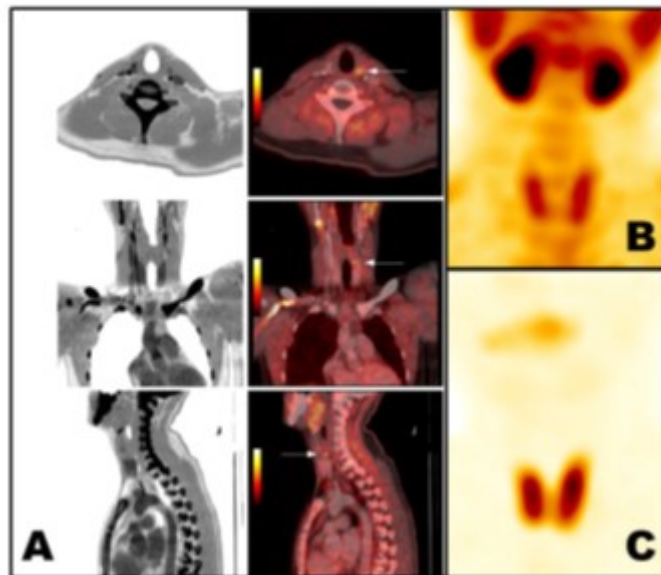
Nesprávně negativní nálezy jsou spojovány zejména s velikostí PT pod možností rozlišitelnosti, s hmotností pod 200 mg a rovněž u cystických adenomů s nehomogenní distribucí radiofarmaka.

Parametry diagnostické přesnosti byly stanoveny ve skupině pacientů I. s PHPT. Tato skupina byla největší a bylo v ní nejvíce pacientů indikováno k operaci. Výsledky této skupiny umožnily získat validní hodnoty sensitivity, specificity, prediktivní hodnoty pozitivního a negativního výsledku. Tyto parametry protokolu A jsou zcela srovnatelné s výsledky studií výše jmenovaných autorů [54, 63, 66]. Nejčastější rozdíly v porovnání chirurgických a scintigrafických výsledků se týkaly **nesprávně pozitivních nálezů**, a to při hodnocení počtu PT. Jistě podstatnou roli při tom hraje velikost PT, ale např. v jednom z případů byl scintigrafický nález hodnocen jako jedno zvětšené PT, ale operačně byly prokázány dvě menší PT. Podle zkušeností s vyšetřením pacientů se scintigrafie dopouští jistě nepřesnosti i v určení horních a dolních PT. Pokud jsou PT uložena více mediálně, nelze spolehlivě určit PT ani lateralizaci (dx/sin). **Nesprávně negativní výsledky** se týkaly malých lézí lokalizovaných v blízkosti štítné žlázy nebo v blízkosti páteře, protože MIBI se akumuluje i v kostní dřeni. Právě tyto negativní nebo nejasné nálezy na scintigrafii pomocí protokolu A a zároveň při zvýšených laboratorních hodnotách PTH a Ca vedly k využití další techniky ¹⁸F-FCH PET/CT - protokol B (viz obr. 15) [40,68]. **Nesprávně pozitivní nálezy** byly i při vyšetření pomocí protokolu B. V jednom případě se jednalo o pacienta s cystickým adenomem, který byl pomocí protokolu B hodnocen jako dva adenomy. V druhém případě byly popsány dvě akumulující léze, ale ve skutečnosti jedna z lézí byla lymfatická uzlina. U dalšího pacienta byla jako pozitivní léze PT popsána tkáň štítné žlázy. **Nesprávně negativní nálezy** byly u dvou pacientů. V prvním případě se jednalo o ektopické PT s atypickým dlouhým tvarem. Ve skutečnosti se jednalo o dvě léze. Ve druhém případě s nálezem dvou PT byl jeden určen správně, ale druhé PT mělo pouze 4 mm, tedy na hranici rozlišovací schopnosti PET.

Na základě zkušeností v této práci je doplňující vyšetření pomocí ¹⁸F-FCH PET/CT protokolem B velmi přínosné. Jak ukazují výsledky hodnot sensitivity a specificity, při kombinaci obou metod vysoce převyšují hodnoty 90 % (sensitivity 96,4 %, specificita 96,3 %, PPV 94,1 % a NPV 97,7 %). Navíc plnohodnotné CT dobře posoudí i přesnou lokalizaci PT. V CT obraze se jak adenom, tak hyperplazie zobrazují s vyšší denzitou než tkáň štítné žlázy nebo lymfatických uzlin. To rovněž napomáhá v hodnocení u některých pacientů, kde štítná žláza nebo lymfatické uzliny vykazují zvýšenou akumulaci ¹⁸F-FCH. Avšak vzhledem k ceně vyšetření a ke kapacitním možnostem využití PET/CT kamery, není tato technika rutinně

prováděna, a proto je doporučena právě při nejasných a negativních nálezech zjištěných pomocí protokolu A. Podobné snahy o využití PET/CT techniky při detekci PT lze najít v literatuře, např. pomocí ^{11}C -methioninu [29]. Přínos ve zlepšení diagnostické přesnosti při použití PET/CT techniky oproti ostatním metodám vyvažuje nevýhody časové náročnosti vyšetření a vyšší radiační zátěže pacienta.

Scintigrafické potvrzení lokalizace PT výrazně ovlivnilo strategii chirurgické léčby s různými modifikacemi postupů od bilaterální standardní operace až po miniinvazivní výkony. Ty jsou samozřejmě preferovány díky řadě přednostem ve smyslu zkrácení doby pobytu pacienta v nemocnici a především minimalizace komplikací při chirurgickém výkonu např. porušení n. laryngeus recurrens nebo postoperační hypokalcemie aj.



Obr. 15: PET/CT pomocí ^{18}F -FCH

Drobný adenom PT v typické lokalizaci vlevo (6 mm) u 22 letého pacienta, **A** - CT a fúzované obrazy ^{18}F -FCH PET/CT ve všech třech rovinách, **B** - přední volume rendering obraz časné fáze $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/SPECT, **C** - přední volume rendering obraz $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NaTcO₄/SPECT štítné žlázy.

Vzhledem k tomu, že ve skupině pacientů II. a III. nebylo operováno dostatečné množství pacientů, u kterých byl pozitivní scintigrafický náleží protokolu A, nebyly v u těchto skupin pacientů stanoveny kompletní parametry diagnostické přesnosti.

Ve skupině II. u pacientů s osteoporózou, kteří vykazovali zvýšené sérové hodnoty iPTH a normální hodnoty Ca v séru se podařilo prokázat hyperfunkční PT i při tzv. NPHPT. Tato diagnóza se v poslední době dostala do popředí zájmu řady odborníků z řad endokrinologů, osteologů, revmatologů aj. [13, 16, 69].

V této studii SPECT/CT technika pomocí protokolu A měla vysokou PPV (85 % a 87 %) při detekci PT jak u pacientů s PHPT, tak u pacientů s NPHPT [70]. Výsledky jsou ve shodě s dalšími studii [71, 72]. Kombinace metabolické a morfologické tomografie (i při nízkodávkovém CT) poskytuje poměrně vysokou přesnost v určení PT (viz obr. 4) a s ohledem na strukturální anatomické detaily z CT vede k optimální chirurgické strategii [56, 58, 73].

Vysoká hladina PTH zvyšuje kostní obrat a snižuje BMD [74]. Podle údajů v literatuře zvýšená koncentrace PTH v této časné fázi PHPT může způsobit snížení hustoty kostí, zatímco hustota ruky, páteře a kyčelních kostí se zlepšuje v reakci na paratyroidektomii [17]. Jak ukazují prezentované výsledky, u pacientů se zvýšeným iPTH (s poměrně širokým rozpětím hodnot) a s normálním Ca v séru u jedinců s OP, lze pomocí scintigrafického vyšetření PT protokolem A na základě průkazu zvětšených PT identifikovat i ty pacienty s nejčasnější formou asymptomatické PHPT. Operační nálezy těchto pacientů patologické nálezy PT potvrdily. Předložená data jsou ve shodě s předchozími studii [75]. Samozřejmě předoperační lokalizace adenomu PT je velmi důležitá pro chirurgický výkon, kdy se upřednostňuje minimální invazivní paratyroidektomie. Studie pacientů skupiny II. má rovněž své limity. Jedná se o observační studii s použitím po sobě jdoucích pacientů během určitého období. Data trpí předpojatostí při výběru pacientů, do skupiny byli zařazeni pacienti s OP a se zlomeninami kostí. U pacientů chybí preferovaná metoda měření ionizovaného vápníku. V této studii se jedná o relativně malý soubor pacientů, kde je tedy nutno počítat s jistým omezením závěrů. Nová multicentrická, prospektivní studie různých předoperačních zobrazovacích metod u pacientů s NPHPT by jistě přispěla pro přesnější a objektivní vyšetřování PT k nalezení optimálního řešení pro tuto skupinu pacientů.

Někteří pacienti s PHPT ze skupiny II., kteří byli sledováni v osteologické poradně s OP, měli provedenu i scintigrafii skeletu, a u menší poloviny vyšetřených pacientů (v 41 %), byly prokázány známky metabolického postižení skeletu. Tyto změny mají souvislost jak s biochemickými, tak s mikro a makroskopickými morfologickými kostními změnami [76,77]. Typické patologické změny zvýšeného kostního metabolismu s výrazně zvýšenou aktivitou ve skeletu ukazuje obr. 9. Nejčastěji jsou patrné změny kostního metabolismu v oblasti lebky, dále v hrudní kosti někdy se známkami tzv. kravaty, v žebrech, v páteři, ale i v dalších kostech. Scintigrafie skeletu tak přispívá k objektivizaci metabolických kostních změn.

Do skupiny III. byli zařazeni pacienti s SHPT na podkladě onemocnění ledvin. Většina pacientů se SHPT může být léčena pouze medikamentózně. Potřeba chirurgické léčby se

zvyšuje s délkou trvání CKD a počtem let na dialyzační léčbě, kdy přesto nastupuje porucha metabolismu Ca a P a stoupá hladina PTH [22]. I u těchto pacientů stanovení lokalizace PT je nezbytné pro selekci vhodného chirurgického zákroku. Na rozdíl od diagnostiky PHPT je diagnostika a léčba SHPT a THPT u pacientů se selháním ledvin mnohem složitější. Také ověřit diagnózu není vždy snadné. Úloha scintigrafického zobrazování před operací u pacientů se SHPT je popsána v literatuře [66]. Wimmer a spol. ve své práci prezentuje průkaz multifokálního postižení PT pomocí ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT nejen u SHPT, ale i THPT. V práci potvrzuje, že fúzované obrazy ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT lépe detekují patologii PT v porovnání s výsledky samostatně provedeného CT nebo MRI [73].

Hlavním účelem scintigrafie u pacientů se SHPT je rovněž co nejpřesněji určit lokalizaci hyperfunkčních PT, podle níž je pak přistupováno k chirurgickému řešení, buď k cílené parciální paratyroidektomii nebo k celkové paratyroidektomii s autotransplantací jednoho PT. Ze souboru pacientů se SHPT bylo indikováno k operaci 16 pacientů. Řada pacientů nebyla operována v důsledku přípravy na transplantaci ledvin nebo z důvodů jiných závažných komplikací primárního nebo sekundárního onemocnění. Několik pacientů rovněž odmítlo operaci. Ve skupině operovaných pacientů byla histologicky potvrzena THPT u 5 případů, SHPT u 7 pacientů [78]. Histologické známky adenomu byly nalezeny u 5 pacientů. V případě zjištění adenomů, je nutné také vzít v úvahu možnost, že pacienti mohli mít i neléčenou PHPT, což vedlo k chronickým selháním ledvin. Při histologickém vyšetření v některých případech dokonce zkušený patolog má potíže v rozlišování adenomu a hyperplazie při zvětšených PT. Ve skupině pacientů byli dva pacienti se scintigrafickým nálezem multifokálních lézí s histologickým potvrzením adenomu i při normálních hodnotách Ca v séru [78].

Je známo, že pacienti s vysokou hodnotou PTH se dožívají kratšího věku průměrně o 2 roky [5]. Průkaz SHPT i u této skupiny nemocných s následnou medikamentózní nebo event. chirurgickou terapií, může přispět ke zlepšení kvality a prodloužení života. Studie potvrdila skutečnost, že výskyt hyperplazie PT závisí na chronickém trvání onemocnění ledvin a poukazuje na širokou variabilitu velikosti a lokalizace PT.

Scintigrafie napomáhá k detekci PT i u pacientů, kteří již v minulosti prodělali chirurgické odstranění PT [79, 80]. Právě u těchto pacientů, u kterých laboratorní hodnoty znovu signalizují zvýšený PTH, se rovněž velmi osvědčilo nejprve provedení protokolu A a při jeho negativitě nebo nejasném nálezů provedení protokolu B.

7 Závěry

- 1) V současnosti není k dispozici jednotný protokol vyšetření hyperfunkčních PT, k jejich detekci se využívá kombinace zobrazovacích metod, kde klíčovou roli hrají techniky nukleární medicíny.
- 2) V této práci byl na dostatečném souboru operovaných pacientů ověřen protokol využívající dvoufázové vyšetření SPECT/CT s porovnáním časné a pozdní fáze ^{99m}Tc -MIBI vyšetření a subtrakce s odečtem obrazů štítné žlázy od časné fáze ^{99m}Tc -MIBI pomocí 3D subtrakční analýzy. Tento protokol je podle sensitivity metody cca v 80 % úspěšný při detekci patologicky zvětšených PT jak u pacientů s PHPT, tak rovněž s NPHPT a SHPT.
- 3) Dále byl na menším souboru pacientů, u kterých nebylo dosaženo úspěšné lokalizace PT pomocí zmiňovaného protokolu využívajícího ^{99m}Tc -MIBI, testován postup využívající zobrazení pomocí ^{18}F -FCH technikou PET/CT. V tomto souboru samotném byla citlivost metody cca 95 %, výsledek je však limitován relativně malým počtem pacientů.
- 4) Při porovnání výsledků sensitivity samotných protokolů SPECT/MIBI a PET/FCH a kombinace obou těchto metod bylo prokázáno jasné zvýšení NPV o 10 % u protokolu PET/FCH a u kombinace obou metod. Specificita u všech protokolů byla srovnatelná, dosahující 96-97 %. Z těchto výsledků vznikl návrh optimálního scintigrafického vyšetření u pacientů s diagnózou HPT. U všech pacientů je doporučeno začít scintigrafické vyšetření protokolem SPECT/MIBI, při jeho negativitě nebo nejasném nálezů provést doplňující vyšetření protokolem PET/FCH, který zvyšuje sensitivitu vyšetření o 15 %.
- 5) Pomocí kombinace obou protokolů byla úspěšně zobrazena i malá PT velikosti okolo 5 mm nebo PT uložená v těsné blízkosti štítné žlázy nebo páteře.
- 6) Tento postup se osvědčil nejen u pacientů vyšetřovaných bez předchozích operačních zákroků v oblasti krku či hrudníku, ale rovněž i u pacientů po paratyroidektomii.
- 7) Soubor pacientů byl na základě klinických a laboratorních výsledků rozdělen do skupin jednotlivých forem HPT. Z hlediska výskytu HPT v souboru pacientů s PHPT a NPHPT významně převládaly ženy s nálezem jednoho zvětšeného PT, což odpovídá statistickým údajům v ČR a v Evropě. Ve skupině pacientů s SHPT byl poměr z hlediska pohlaví vyrovnanější, v souvislosti podle výskytu základního onemocnění, které vedlo ke SHPT.
- 8) Výsledky srovnání scintigrafie s chirurgickými nálezy potvrdily význam scintigrafického zpřesnění lokalizace patologických PT, které výrazně ovlivňuje strategii chirurgické léčby

s různými modifikacemi postupů od bilaterální standardní operace až po v současnosti preferované mini - invazivní výkony.

9) Statistické hodnocení bylo provedeno na souboru pacientů sledovaných v osteologické poradně pro OP, kteří byli suspektní z PHPT nebo z NPHPT se dvěma hlavními závěry: Plasmatická hodnota Ca ve skupině pacientů se scintigraficky prokázanými zvětšenými PT je signifikantně vyšší ($p < 0,05$) než ve skupině se scintigraficky nezvětšenými PT. Rovněž hodnoty iPTH ve skupině se scintigraficky prokázanými zvětšenými PT je signifikantně vyšší ($p < 0,05$) než ve skupině se scintigraficky nezvětšenými PT. Soubor byl popsán pomocí mediánu a 95 % intervalu spolehlivosti příslušného rozdělení. Z toho se dá usuzovat, že metabolická aktivita hyperprodukcujících příštítných tělísek je jedním z rozhodujících faktorů jejich zobrazení. Tato informace může být stěžejní pro rozhodování o diagnostickém algoritmu a nakonec i o chirurgickém řešení – čím vyšší je hladina Ca a iPTH, tím je vyšší šance k správné lokalizaci pomocí scintigrafického vyšetření a tím i úspěšného chirurgického řešení.

10) S rozvojem miniinvazivních chirurgických postupů stoupá počet pacientů indikovaných ke scintigrafii s cílem určení přesné identifikace a lokalizace patologických PT. Náš návrh optimálního vyšetřovacího postupu, spočívající v kombinaci metod SPECT a PET s různými radiofarmaky poskytuje nyní nejvyšší známou diagnostickou přesnost lokalizace hyperfunkčních příštítných tělísek. Přínos ve zlepšení diagnostické přesnosti oproti ostatním metodám vyvažuje i nevýhody časové náročnosti vyšetření a zvýšené radiační zátěže pacienta. Tento vyšetřovací postup může být využíván jako důležitý předpoklad úspěšné chirurgické léčby a významně tak přispívat ke kvalitní péči o pacienty v endokrinologické, osteologické a nefrologické praxi.

8 Literatura

- 1) Adámek S, Naňka O et al. Primární hyperparathyreóza. Diagnostika a terapie Galén, 2006, ISBN 80-7262-440-7.
- 2) Vaz A, Griffiths M. Parathyroid imaging and localization using SPECT/CT: Initial results. JNMT 2011; 39: 195-200.
- 3) Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: ^{99m}Tc-sestamibi SPECT and SPECT/CT. Radio Graphics 2008; 28:461-1476.
- 4) Veselý O. Parathormon a poruchy jeho sekrece, <http://pfyziolfup.upol.cz/castwiki2/?p=6346>
- 5) Bandeira L, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism. F1000 Researsh 2016; (F1000Faculty Rev): 1(doi:10.12688/1000research.7039.1).
- 6) Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009; 374: 145–158.
- 7) Broulík P, Adámek S, Tvrdoň J et al. Primární hyperparatyreóza. Postgraduální medicína 2007; 7: 711-716.
- 8) Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int 2017; 28: 1-19.
- 9) Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. J Clin Densitom 2013; 16: 33-39.
- 10) Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(10): 3561-3569.
- 11) Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3570-3579.
- 12) Nordenstrom E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. Clin Biochem 2011; 44: 849-852.
- 13) Maruani G, Hertig A, Paillard M, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Evidence for generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4641-4648.

- 14) Silverber SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Dent* 2013; 16: 14-21.
- 15) Parfitt AM, Rao DS, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner Res* 1991; 6 Suppl 2: 97-101.
- 16) Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001-3005.
- 17) Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E et al. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3213-3220.
- 18) Šiprová H, Souček M, Šipr K. Nové pohledy na primární hyperparatyreózu v Internistické praxi, *Interni Med.* 2016; 18(3): 134–136.
- 19) Sobotková D, Nedbálková H, Zharfbin A. Patogeneze, diagnóza a léčba sekundární hyperparatyreózy při chronické renální nedostatečnosti. *ZDN LL* 2000; 27.
- 20) Rubello D, Gross MD, Mariani G et al. Scintigraphic techniques in primary hyperparathyroidism: from pre-operative localization to intra-operative imaging. *Eur J Nucl Med Mol imaging* 2007; 34: 926-933. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0388-3>.
- 21) Komata H, Fukagawa M: Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics – fact or illusion? *Nefrol Dial Transplant* 2009; 24: 707-709.
- 22) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney* 2003; 42 (Suppl 3): S1-S202.
- 23) Štěpán J. Osteoporóza: koho, kdy a jak léčit? *Čas Lék Čes* 2009; 148: 25-33.
- 24) Štěpán J. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie* 2005; 5: 485-494.
- 25) Moorthi RN, Kandula P, Moe SM. Optimal vitamín D, calcitriol, and vitamín D analog replacement in chronic kidney disease: to D or not D: that is the question. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 354-359.
- 26) Žák J. Mají dostatek vitamínu D všechny věkové kategorie? *ZDN LL* 2000; 51/52: 10-11.
- 27) Drábová K, Bienertová-Vašků J et al. Vitamín D – jeho fyziologie, patofyziologie a význam v etiopatogenezi nádorových onemocnění. *Čas Lék Čes* 2013; 152: 20-30.
- 28) Hindie E, Ugur O, Fuster D et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1201-1216.

- 29) Hayakawa N, Nakamoto Y, Kurihara K et al. A comparison between ¹¹C-methionine PET/CT and MIBI SPECT/CT for localization of parathyroid adenomas/hyperplasia. *Nuclear Medicine Communications* 2015; 36: 53–59.
- 30) Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C et al. SNM Practice Guideline for Parathyroid Scintigraphy 4.0*. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 2012; 40: 2, 1-8.
- 31) Neumann DR, Obuchowski NA, Di Filippo FP. Preoperative ¹²³I/^{99m}Tc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2008; 49: 2012-2017. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.108.054858>.
- 32) O'Doherty MJ, Kettle AG. Parathyroid imaging: preoperative localization. *Nuc Med Commun* 2003; 24: 125-131. <http://dx.doi.org/10.1097/00006231-200302000-00004>.
- 33) Placzkowski K, Christian R, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for recurrent parathyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 358-360.
- 34) Garcia-Talavera P, Gonzalez C, Garcia-Talavera JR. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidisms in a population with a high prevalence of thyroid pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2060-2067. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1462-9>.
- 35) Kelly HR, Hamberg LM, Hunter GJ. 4D-CT for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroidism: Accuracy and ability to stratify patients by unilateral versus bilateral disease in surgery-naive and re-exploration patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 176-81.
- 36) Hoang JK, Sung W, Bahl M, Phillips CD. How to perform parathyroid 4D CT: Tips and Traps for technique and interpretation. *Radiology* 2014; 270: 15-24.
- 37) Chazen JL, Gupta A, Dunning A, Phillips CD. Diagnostic accuracy of 4D-CT for parathyroid adenomas and hyperplasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 429-33.
- 38) Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Eifenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg* 2016; 32: 58-66. Doi. 10.5152/UCD.2015.3032.
- 39) Lezaic L, Rep S, Sever MS et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism : a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2083-2089.
- 40) Michaud L, Balogova S, Burgess A et al. A pilot comparison of ¹⁸F-fluorocholine PET/CT, ultrasonography and ¹²³I/^{99m}Tc-sestaMIBI dual-phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism. *Medicine* 2015; 94: 4, 1-15.

- 41) Krakauer M, Kjaer A, Bennedbaek FN. ^{18}F -FET-PET in primary hyperparathyroidism: A pilot study. *Diagnostics* 2016; 6: 30; doi:10.3390/diagnostics6030030.
- 42) Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 1-8. doi:10.1093/ndt/gfn654.
- 43) Linderberg JS. Calcimimetics: A new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2005; 67: 533-536.
- 44) Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Vestergaard P. Contemporary medical management of primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Frontiers in Endocrinology* 2017; 8: 1-11. Doi:10.3389/fendo.2017.00079.
- 45) Thomas DL, Bartel T, Menda Y et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 651-655. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181b591c9>.
- 46) Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *JMCP* 2007; 13: 397-411.
- 47) Mapelli P, Busnardo E, Magnani P et al. Incidental finding of parathyroid adenoma with ^{11}C -choline PET/CT. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 593–595.
- 48) Rubello D, Pelizzo MR, Casara D. Nuclear medicine and minimally invasive surgery of parathyroid adenomas; a fair marriage. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 189-192, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-002-0983-2>.
- 49) Taylor A, Schuster DM, Alazraki N. A clinician's guide to nuclear medicine, Chapter 10, The Parathyroids, pp. 215-225, published by The Society of Nuclear Medicine ISBN-13:978-0-9726478-7-8, 2006.
- 50) Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Tabarin A, Rubello D et al. The role of radionuclide imaging in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2015; 56: 737–744.
- 51) Rubello D, Casara D, Pagetta C et al. Determinant role of Tc-99m MIBI SPECT in the localization of a retrotracheal parathyroid adenoma successfully treated by radioguided surgery. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 711–715.
- 52) Lorberboym M, Minski I, Macadziob S et al. Incremental diagnostic value of preoperative $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 904–908.

- 53) Slater A, Gleeson FV. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 1–3.
- 54) Wong KK, Fig LM, Gross MD et al. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-Sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2015; 36: 363–375.
- 55) Spanu A, Falchi A, Manca A et al. The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2004; 45: 40–48.
- 56) Krausz Y, Bettman L, Guralnik L: Technetium -99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30: 76-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-005-7849-2>.
- 57) Akram K, Parker JA, Donohoe K, Kolodny G: Role of single photon emission computed tomography/computed tomography in localization of ectopic parathyroid adenoma: A pictorial case series and review of the current literature. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 500-502, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181abb619>.
- 58) Siegel A, Mancuso M, Seltzer M. The spectrum of positive scan patterns in parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 770-774.
- 59) Gonzalez VG, Orellana BP, Lopez MJ et al. Early parathyroid MIBI SPECT imaging in the diagnosis of persistent hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 475-478. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181779310>.
- 60) Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization. Accuracy of various types of readings. *Radiology* 2008; 24: 221-232.
- 61) Harris L, Yoo J, Driedger A et al. Accuracy of technetium-99m SPECT-CT hybrid images in predicting the precise intraoperative anatomical location of parathyroid adenomas. *Head Neck* 2008; 30: 509-517. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.20727>.
- 62) Thomas DL, Bartel T, Menda Y et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 651-655. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181b591c9>.
- 63) Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007; 48: 1084-1089. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.107.040428>.

- 64) Taubman ML, Goldfarb M, Lew JJ. Role of SPECT and SPECT/CT in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *International Journal of Molecular Imaging*, 2011; ID141593, doi: 10.1155/2011141593.
- 65) Gayed IW, Kim EE, Broussard WF et al. The value of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med* 2005; 46: 248-252.
- 66) Taieb D, Hindie E, Grassetto G et al. Parathyroid scintigraphy: When, how, and why? A concise systematic review. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 568-574.
- 67) Krausz Z, Shiloni E, Bocher M et al: Diagnostic dilemmas in parathyroid scintigraphy. *Clinical Nuclear Medicine* 2001; 26: 997-1001.
- 68) Kluijfhout WP, Vriens MR, Valk G et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET-CT enables minimal invasive parathyroidectomy in patients with negative sestamibi SPECT-CT and ultrasound: A case report. *Int JSurg Case Rep* 2015; 13: 73-75.
- 69) Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55: 314-317.
- 70) Chroustova D, Stepan J, Trnka J, Fialova M, Kubinyi J. Combination of dual-phase and dual-tracer SPECT/CT imaging with voxel-based subtraction in the assessment of normocalcemic primary hyperparathyroidism in patients with osteoporosis: a pilot study. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(6): 9518-9525.
- 71) Gauci C, Moranne O, Fouqueray B et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1592-1598.
- 72) Rasmussen K, Larsen LP, Arveschoug A et al. Predictive value of parathyroid scintigraphy in the preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism. *Scand J Surg* 2006; 95:199-204.
- 73) Wimmer G, Profanter C, Kovacs P et al. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:73-80.
- 74) Javaid A, Aql Arfaj A. Technetium-99m-Sestamibi scintigraphy and bone densitometry in primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice* 1999; 5: 169-173.
- 75) Wills MR, Pak CY, Hammond WG, Bartter FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969; 47: 384-391.
- 76) Cook GJR, Gnanasegaran G, Chua S. Skeletal scintigraphy update (Part II). *Seminars in nuclear medicine* 2010; 40: 52-61.

- 77) Abdelrazek S, Szumovski P, Rogowski F et al: Bone scan in metabolic bone diseases. Review. *Nuclear Med Rev* 2012; 15,2: 124-131.
- 78) Chroustova D, Kubinyi J, Trnka J, Adamek S. The role of ^{99m}Tc-MIBI SPECT/low dose CT with 3D subtraction in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidneydisease. *Endocr Regul* 2014; 48: 55-63.
- 79) Papathanassiou D, Flament JB, Pochart JM et al. SPECT/CT in localization of parathyroid adenoma or hyperplasia in patients with previous neck surgery. *Clin Nucl Med* 2008; 33:394-397. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e318170d4a5>.
- 80) Hindie E, Zanotti-Fregonara P, Just PA et al. Parathyroid scintigraphy findings in chronic kidney disease patients with recurrent hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 623-634. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-009-1313-8>.

9 Seznam obrázků

Obr. 1: Poloha PT, jejich cévní zásobení a vztah k průběhu n. laryngeus recurrens.	9
Obr. 2: Scintigrafie skeletu a CT u 33 leté pacientky s PHPT s hnědými tumory ve skeletu. .	13
Obr. 3: Fázové axiální 4D CT obrazy u 78leté ženy s jednostranným multiglandulárním onemocněním PT.....	22
Obr. 4: Časné obrazy SPECT/CT pomocí ^{99m}Tc -MIBI.....	29
Obr. 5: Pozdní SPECT pomocí ^{99m}Tc -MIBI	30
Obr. 6: SPECT štítné žlázy pomocí ^{99m}Tc -NaTcO ₄	30
Obr. 7: PET/CT pomocí ^{18}F -FCH	32
Obr. 8: Celotělová scintigrafie skeletu	34
Obr. 9: Subtrakce (voxel by voxel) SPECT obrazů ^{99m}Tc -NaTcO ₄ od SPECT obrazů časného ^{99m}Tc -MIBI.....	35
Obr. 10: SPECT pomocí ^{99m}Tc -MIBI u 70 leté ženy.	46
Obr. 11: SPECT/CT pomocí ^{99m}Tc -MIBI.	46
Obr. 12: SPECT pomocí ^{99m}Tc -MIBI	47
Obr. 13: SPECT pomocí ^{99m}Tc -NaTcO ₄	47
Obr. 14: Subtrakce (voxel by voxel) 3D obrazů (^{99m}Tc -MIBI minus ^{99m}Tc -NaTcO ₄)	48
Obr. 15: PET/CT pomocí ^{18}F -FCH.	53

10 Seznam grafů

Graf 1: Patologické nálezy hyperprodukcí PT u 253 pacientů s diagnostikovanou PHPT	40
Graf 2: Výskyt hyperplazie s různým počtem zvětšených PT u 19 pacientů s PHPT	40

11 Seznam tabulek

Tab. 1: Přehled vývoje radionuklidových metod k detekci PT	19
Tab. 2: Výsledky scintigrafického vyšetření pomocí protokolu A u pacientů s PHPT	38
Tab. 3: Porovnání chirurgických nálezů se scintigrafickými výsledky protokolu A při detekci hyperfunkčních PT	38
Tab. 4: Porovnání chirurgických nálezů se scintigrafickými výsledky protokolu B při detekci hyperfunkčních PT	39
Tab. 5: Porovnání chirurgických nálezů se scintigrafickými výsledky při kombinaci metod A a B při detekci hyperfunkčních PT	39
Tab. 6: Charakteristika finálního souboru pacientů skupiny II. pro statistické hodnocení	42
Tab. 7: Porovnání scintigrafických a chirurgických nálezů u 29 pacientů ze skupiny II. s PHPT	42
Tab. 8: Porovnání scintigrafických a chirurgických nálezů u 12 pacientů s NPHPT	43
Tab. 9: Celkové scintigrafické výsledky protokolu A u pacientů s CKD a RF	45
Tab. 10: Evidence solitárních a multifokálních lézí u pacientů s CKD a RF	45
Tab. 11: Terapie u pacientů s CKD s pozitivním scintigrafickým nálezem	45
Tab. 12: Terapie pacientů s RF s pozitivním scintigrafickým nálezem	46