แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินแบบปฐมภูมิ

Management of primary hyperparathyroidism

อาจารย์แพทย์หญิง วิไลรัตน์ ประเสริฐ*

บทคัดย่อ

Primary hyperparathyroidism(PHPT)พบได้ไม่บ่อย พยาธิสภาพส่วนใหญ่80%เป็นsingle adenoma ปัจจุบันมีแนวโน้มวินิจฉัยได้มากขึ้นจากการตรวจสุขภาพเจาะเลือดพบhypercalcemia จึงมีผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ(asymptomatic PHPT)เป็นส่วนใหญ่ การรักษาแนะนำให้ผ่าตัดparathyroidectomy เมื่อมีข้อบ่งชี้เพราะการผ่าตัดเป็นวิธีรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุด ซึ่งวิธีมาตรฐานคือ bilateral cervical exploration ส่วนทางเลือกคือfocused parathyroid explorationโดยต้องมีpreoperative localization imagingที่สามารถระบุตำแหน่งของsingle adenomaได้ ร่วมกับมีintraoperative PTH monitoringและผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญจึงจะมีผลการผ่าตัดดีเทียบเท่าวิธีมาตรฐาน ส่วนผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดควรได้รับการติดตามอาการ, serumCa, CrและBMDเพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนและผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้ร่วมกับให้vitamin Dเสริมกรณีที่มีภาวะพร่องvitamin D การใช้ยาในผู้ป่วยPHPTมีจุดประสงค์เพื่อประคับประคองเท่านั้น โดยมีข้อบ่งชี้เฉพาะ เช่น ถ้ามีhypercalcemiaให้ใช้ยา cinacalcet หรือถ้าต้องการเพิ่มBMDให้ใช้ยาbisphosphonate โดยต้องคำนึงผลข้างเคียงของยาด้วย

คำสำคัญ: โรคต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินแบบปฐมภูมิ, การรักษา, การผ่าตัดparathyroidectomy

---

*ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ โทร 02-9269523, e-mail: wlrsurg@yahoo.co.th

บทนำ

โรคต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินแบบปฐมภูมิ(primary hyperparathyroidism, PHPT) คือ ความผิดปกติที่parathyroid gland ทำงานหลั่งparathyroid hormone(PTH) มากกว่าปกติโดยไม่มีสาเหตุอื่นมากระตุ้น ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในกระแสเลือด ปัจจุบันมีแนวโน้มตรวจพบโรคนี้ได้มากขึ้นจากการตรวจสุขภาพที่มักจะตรวจserum calciumร่วมด้วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงยังไม่มีอาการ

ปัจจุบันมีข้อถกเถียงในแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีอาการ(asymptomatic PHPT) เกี่ยวกับการพิจารณาผ่าตัดและการติดตามอาการ โดยจุดประสงค์ของการรักษาคือ ค้นหาผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก PHPT ซึ่งจะเป็นกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการผ่าตัด บทความนี้จึงนำเสนอแนวทางการรักษาโรคPHPTในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยasymptomatic PHPTที่มีการปรับปรุงล่าสุดในfourth international workshop ปีค.ศ.2013[1]

เนื้อหา

อุบัติการณ์ของโรค(Incidence)

อุบัติการณ์ของ PHPTมีรายงานแตกต่างกันในแต่ละประเทศและขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจวินิจฉัย โดยทั่วไปพบได้ 20:100,000 คน/ปี[2,3] ช่วงอายุที่พบบ่อยคือ 50-60ปี เป็นผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย(3:1)[4]

พยาธิสภาพ(Pathology)

พยาธิสภาพของ PHPTแบ่งออกเป็น3กลุ่มดังนี้[4]

1. <u>Single parathyroid adenoma</u> เป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดคือ80%ของผู้ป่วย PHPTทั้งหมด ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุของโรค มีรายงานปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคนี้คือประวัติเคยได้รับรังสีรักษาบริเวณคอ และ การใช้ยาlithiumซึ่งเป็นยารักษาผู้ป่วยทางจิตเวชมาเป็นเวลานาน
2. <u>Four-gland parathyroid hyperplasia</u> พบใน PHPTได้ประมาณ15% อาการทางคลินิกไม่

แตกต่างจากกลุ่มsingle adenoma ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด คาดว่าเป็น multifactorial cause และมีความเกี่ยวข้องกับโรคMEN1,MEN2a

3. Multiple parathyroid adenomas พบประมาณ 2%-4% สามารถเกิดได้ทั้งในfamilial และ sporadic cases บางครั้งรอยโรคไม่อยู่ในตำแหน่งปกติของparathyroid glands (ectopic parathyroid adenomas)โดยinferior parathyroid glands มีโอกาสอยู่ในตำแหน่งผิดปกติได้บ่อยกว่าsuperior glands ตำแหน่งผิดปกติที่พบบ่อยคือ thyrothymic ligamentและthymus นอกจากนี้ยังพบได้บริเวณอื่นเช่น mediastinum, carotid sheath, retropharyngeal, retroesophageal areas และ intrathyroid เป็นต้น

อาการและอาการแสดง(Clinical presentations)

สมัยก่อนการตรวจสุขภาพด้วยการเจาะตรวจserum calciumไม่แพร่หลายจึงมักจะวินิจฉัย PHPTได้เมื่อผู้ป่วยมีอาการหรือมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคแล้ว ปัจจุบันผู้ป่วย PHPTส่วนใหญ่ไม่มีอาการ วินิจฉัยได้โดยบังเอิญจากการตรวจเลือดพบhypercalcemia

Presentations	1930-1970	1970-2000
Nephrolithiasis	51-57%	17-37% (most common symptom)
Hypercalciuria	36%	40%
Overt skeletal disease	10-23%	1.4-14% (rare)
Asymptomatic	0.6-18%	22-80% (most common presentation)

ตารางที่1แสดงแนวโน้มที่เปลี่ยนแปลงของลักษณะอาการในผู้ป่วย PHPT [5]

kidney stones และ nephrocalcinosisเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาคือภาวะแทรกซ้อนต่อระบบกระดูก แม้ปัจจุบันclassical radiologic findingsของosteitis fibrosa cystica พบได้น้อยแต่ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงต่อ osteoporosisและ pathologic fracture ทั้งในส่วน corticalและ trabecular bones[1]

อาการแสดงอื่นๆที่พบได้แต่ไม่บ่อย หรือเป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจงของ PHPT เช่น[1,4]

- Neuromuscular dysfunction : proximal muscle weakness
- Psychiatric symptoms :depression, dementia, confusion,anxiety, stupor
- Constitutional complaints : weakness, easy fatigability, intellectual weakness
- Cardiovascular involvement : hypertension,left ventricular hypertrophy, carotid initimal medial thickness

เนื่องจากอาการและอาการแสดงที่ไม่เฉพาะเจาะจงเหล่านี้ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าเกิดจาก PHPTจึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด โดยเฉพาะcardiovascular complications การผ่าตัดparathyroidectomyไม่ช่วยทำให้ภาวะนี้หายขาดหรือทุเลา[1]

การวินิจฉัย(Diagnosis of primary hyperparathyroidism)

หลักการวินิจฉัย PHPT คือพบมีhypercalcemia ร่วมกับมีระดับPTHสูงผิดปกติ หรือแม้PTHจะมีค่าอยู่ในช่วงปกติแต่ถือว่าผิดปกติในภาวะที่มีระดับcalciumสูงในเลือด[6] การตรวจหาภาวะhypercalcemia นั้นแนะนำให้ใช้ค่าcorrected total calcium[1]

สูตรคำนวณ corrected calcium = measured total serum Ca(mg/dL) + 0.8x[4.0 - Albumin(g/dL)]

การตรวจPTHนั้นมีค่าปกติที่แตกต่างกันในแต่ละสถาบันและกลุ่มประชากรโดยปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อระดับPTH คือปริมาณการได้รับ vitamin D ปัจจุบันยังไม่มีการกำหนดค่าช่วงมาตรฐานของPTH [1]

ในทางปฏิบัติจึงแนะนำให้ใช้ค่ามาตรฐานของแต่ละห้องปฏิบัติการ ควรตรวจวัดระดับintact PTHด้วยวิธี immunoradiometric assayซึ่งโดยทั่วไปมีค่าปกติ10-60 pg/mL[6]

การวินิจฉัยแยกโรคอื่นกับ PHPTเมื่อตรวจพบhypercalcemia แสดงในตารางที่2

Causes of hypercalcemia
PTH-mediated
Primary hyperparathyroidism (sporadic)
Familial
MEN1 and -2a, FHH, Familial isolated hyperparathyroidism
Tertiary hyperparathyroidism (renal failure)
PTH-independent
Hypercalcemia of malignancy
Vitamin D intoxication
Chronic granulomatous disorders
Medications
Thiazide diuretics, Lithium, excessive vitamin A, Theophylline toxicity
Miscellaneous
Hyperthyroidism, Acromegaly, Pheochromocytoma , Adrenal insufficiency,
Immobilization, Parenteral nutrition, Milk alkali syndrome

ตารางที่2 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคเมื่อตรวจพบ hypercalcemia[7]

PHPTและ malignancy เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของhypercalcemia คือมากกว่า90% ส่วนใหญ่จะสามารถวินิจฉัยแยกสองโรคนี้ได้ โดยhypercalcemia of malignancyมักจะมีอาการหรืออาการแสดงของมะเร็งชนิดนั้นๆชัดเจน, ระดับserum Caมักจะสูงกว่าและเกิดอาการจากhypercalcemiaได้บ่อยกว่าผู้ป่วยPHPT อย่างไรก็ตามในรายที่อาการไม่ชัดเจนอาจจะแยกกันยากเช่น occult malignancyซึ่งมีอาการของมะเร็งไม่ชัดเจนและserum Caสูงไม่มาก การตรวจระดับPTHจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคโดยผู้ป่วยhypercalcemia of malignancyจะมีระดับintactPTHต่ำมากจนถึงวัดไม่ได้

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH)- เกิดจากมีinactivating mutation ของ calcium-sensing receptor ในparathyroid glandsและkidneys ผู้ป่วยFHHมักจะไม่มีอาการของ hypercalcemia ร่วมกับประวัติครอบครัวมีญาติเคยได้รับการวินิจฉัยภาวะhypercalcemiaโดยเฉพาะเกิดในวัยเด็ก 15%-20%ของผู้ป่วย FHHมีระดับPTHสูงขึ้นเล็กน้อย[8,9] จึงต้องวินิจฉัยแยกกับ asymptomatic PHPTเพราะการรักษาต่างกัน โดยFHHซึ่งถือเป็นbenign inherited condition นั้นไม่จำเป็นต้องรับการผ่าตัดในขณะที่ผู้ป่วยasymptomatic PHPTนั้นบางรายโรครุนแรงขึ้นและมีข้อบ่งชี้ต้องได้รับการผ่าตัดparathyroidectomy การส่งตรวจเพิ่มเติมที่สำคัญเพื่อช่วยแยกสองโรคนี้คือurine calcium excretion และ Ca/Cr clearance ratio โดยผู้ป่วยFHHจะมีค่าurine calcium excretion และ Ca/Cr clearance ratioระดับต่ำ แต่ผู้ป่วยPHPTจะมีค่าurine calcium excretionอยู่ในระดับปกติหรือสูงกว่าปกติดังรายละเอียดในตารางที่3

Diseases	Lab. test				
	iPTH (pg/ml)	Serum Ca	U.Ca (mg/24hrs)	Ca/Cr clearance	25 OH-vit.D (ng/ml)
PHPT	high-normal or (↑)	(↑)	normal or (↑)	0.01-0.05 (>0.02)	normal or low-normal
Malignancy	(↓) (<20)	(↑)	(↑)		depends on patient's condition
FHH	Normal or mild(↑)	(↑)	(↓) <100	(↓) < 0.01	normal
PHPT with Vit.D deficiency	(↑)	normal or (↑)	low-normal or (↓) <200		(↓) < 20
Normocalcemic PHPT	(↑)	normal	normal		normal
2° HPT due to Vit.D deficiency	(↑)	normal or(↓)	(↓)		(↓) < 20

ตารางที่3 แสดงการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยวินิจฉัยแยกโรคกับprimary hyperparathyroidism[10]

(อักษรย่อ iPTH: intact parathyroid hormone; PHPT: primary hyperparathyroidism; FHH: familial hypocalciuric hypercalcemia; 25OHD: 25-hydroxyvitamin D; Ca/Cr: calcium/creatinine)

แนะนำให้ตรวจ25(OH)Dในผู้ป่วยPHPTทุกรายเพราะนอกจากจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคดังตารางที่3แล้ว การที่ผู้ป่วยมีภาวะขาดvitamin D ร่วมด้วยจะทำให้การดำเนินโรคของPHPTรุนแรงขึ้น[1] มีการศึกษาพบว่าเมื่อแก้ไขภาวะขาดvitamin Dแล้วจะช่วยให้ระดับPTHลดลงได้[11]

การดูแลรักษา(Management)

เป็นที่ยอมรับว่าsymptomatic PHPTเป็นข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดparathyroidectomy ส่วน asymptomatic PHPTนั้นแม้ส่วนใหญ่การดำเนินโรคจะไม่แย่ลง แต่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่โรครุนแรงมากขึ้นจนเกิดอาการและภาวะแทรกซ้อนตามมาเช่น worsening hypercalcemia, kidney stonesและ reduced bone mineral density(BMD)เป็นต้น จากการศึกษาnatural historyของPHPTพบมีผู้ป่วย1ใน3 ที่จะแสดงอาการหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนเมื่อติดตามไปนานเกิน15ปี[12] การดูแลผู้ป่วย asymptomatic PHPTนั้นต้องค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่โรคจะแย่ลงซึ่งจะเป็นกลุ่มที่ได้ประโยชน์สูงจากการผ่าตัดparathyroidectomy

<u>ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดparathyroidectomyในprimary hyperparathyroidism</u>

- Symptomatic primary hyperparathyroidism
- Asymptomatic primary hyperparathyroidism ที่มีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งในตารางที่4

Measurement	4th international workshop 2013 criterias
Serum Ca (> upper limit of normal)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	A. BMD by DXA : T-score < -2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck, or distal 1/3 radius B.Vertebral fracture by x-ray, CT, MRI, or VFA
Renal	A.Creatinine clearance < 60 cc/min B.24-h urine for Ca >400 mg/dL (>10mmol/d) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis C.Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by x-ray, ultrasound , or CT
Age (year)	< 50

ตารางที่4 แสดงข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดparathyroidectomyในผู้ป่วย asymptomatic PHPT[1]

(อักษรย่อ BMD: bone mineral density, DXA: dual-energy x-ray absorptiometry, VFA: vertebral fracture assesment)

นอกจากข้อบ่งชี้ข้างต้นแล้ว ผู้ป่วย asymptomatic PHPTบางรายสามารถเลือกที่จะรับการผ่าตัดได้แม้ไม่เข้าบ่งชี้ในตารางที่4 เช่นผู้ป่วยที่ไม่ต้องการเฝ้าติดตามหรือไม่สามารถมารับการตรวจติดตามอาการได้ระยะยาวและผู้ป่วยเลือกที่จะรับการผ่าตัดหลังจากได้ทราบข้อมูลการดำเนินโรคแล้ว โดยที่ต้องไม่มีโรคประจำตัวที่รุนแรงที่ทำให้มีความเสี่ยงสูงขณะผ่าตัด เนื่องจากการผ่าตัดเป็นการรักษาเดียวที่ทำให้มีโอกาสหายขาดได้ ซึ่งการผ่าตัดควรกระทำโดยศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญในการผ่าตัดparathyroidectomyจึงจะมีโอกาสสำเร็จสูงและภาวะแทรกซ้อนต่ำ

การประเมินผู้ป่วยก่อนผ่าตัด (preoperative evaluation)

ศัลยแพทย์ควรประเมินผู้ป่วยโดยละเอียดอีกครั้งตั้งแต่ประวัติ, ตรวจร่างกายและผลการตรวจพิเศษเพิ่มเติมต่างๆ ดังนี้

History - เคยได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ

- เคยได้รับการผ่าตัดหรือทำหัตถการบริเวณคอ

- ยาที่รับประทาน : lithium, thiazide diuretics, calcium-containing products, vitamin D, anticonvulsants, anticoagulants

- โรคประจำตัวที่อาจส่งผลต่อความเสี่ยงในการดมยาสลบและผ่าตัด

- ทบทวนอาการ, ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดรวมถึง neurocognitive symptoms

- ประวัติครอบครัวที่สงสัยความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับPHPT เช่น MEN syndrome, FHH, nephrolithiasis, premature osteoporosis, hypercalcemia in childhood or young adulthood

Physical examination - ตรวจประเมินสุขภาพทั่วไปโดยเฉพาะ cardiovascular, pulmonaryและ endocrine systems เพื่อประเมินความเสี่ยงของการดมยาสลบและผ่าตัด

- ตรวจหา neck mass, lymph nodeรวมถึงthyroid noduleที่อาจพบร่วมกันได้ เพื่อจะได้พิจารณาตรวจเพิ่มเติมเช่น FNAและรักษาในคราวเดียวกันถ้าพบความผิดปกติ

- ตรวจการทำงานของvocal cord โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดบริเวณคอมาก่อน หรือมีอาการของ vocal cord dysfunction

Investigations

Recommendations for the evaluation of patients with asymptomatic PHPT[1]
Recommended
Biochemistry : Ca, PO_4, ALP, BUN, Cr, 25(OH)D, iPTH by 2nd or 3rd-generation immunoassay
BMD by DXA : lumbar spine, hip, and distal 1/3 radius for cortical bone evaluation
Vertebral spine assesment : X-ray or VFA by DXA for trabecular bone evaluation
24-urine for : Ca, Cr, Cr clearance, stone risk profile
Renal imaging : x-ray, ultrasound, or CT scan to evaluate KUB stones
Optional
HRpQCT, TBS by DXA, Bone turnover markers(เช่น bone-specific alkaline phosphatase activity)
Fractional excretion of Ca on timed urine sample
DNA testing if genetic basis for PHPT is suspected

ตารางที่5 แสดงการตรวจเพิ่มเติมที่แนะนำให้ส่งตรวจในผู้ป่วย asymptomatic PHPT[1]

(อักษรย่อ ALP: alkaline phosphatase, BUN: blood urea nitrogen, HRpQCT: high-resolution peripheral quantitative computed tomography, TBS: trabecular bone score)

Imaging studies for parathyroid gland localization

หลักการสำคัญที่ควรทราบคือการตรวจ localization imagingนั้นเพื่อชี้ตำแหน่งของabnormal parathyroid glands ไม่ได้ตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะhyperparathyroidism ดังนั้นถ้าผู้ป่วยไม่มีแผนการที่จะรับการผ่าตัดก็ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ รวมถึงกรณีที่ศัลยแพทย์เลือกการผ่าตัดแบบbilateral cervical explorationก็ไม่ค่อยจำเป็นต้องส่งตรวจpreoperative localization studiesเพราะต้องผ่าตัดเข้าไปหาparathyroid glandsทั้ง4ต่อมอยู่แล้ว อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างกันในแนวทางปฏิบัติของแต่ละสถาบัน การที่ได้ผลการตรวจเป็น negative ยังจำเป็นต้องส่งตัวผู้ป่วยไปพบexperienced parathyroid surgeon[13] เพื่อรับการดูแลที่เหมาะสมต่อไป การตรวจหาตำแหน่งparathyroidที่

ผิดปกตินั้นจำเป็นสำหรับminimally invasive parathyroidectomyหรือ focused parathyroid exploration โดยมีวิธีการตรวจที่นิยมใช้ดังต่อไปนี้

Ultrasound[4] แนะนำให้ใช้high-resolution transducerที่ความถี่ 5-15 MHz ซึ่งparathyroid adenomaมีลักษณะที่พบบ่อยจากultrasound คือ homogeneous hypoechoic lesion, oval shaped (บางรายรูปร่างเป็น elongated, bilobed, multilobed) doppler images พบมีasymmetrically increased blood flow และเมื่อทำgraded compressionด้วยultrasound probeจะพบว่าadenomasจะมีลักษณะless compressibleเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อข้างเคียง

ข้อดีของultrasound คือ ราคาไม่แพง, noninvasive ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับรังสีหรือฉีด contrast media, สามารถประเมินthyroid lesionsที่อาจมีร่วมกันได้และสามารถใช้guide biopsyในรายที่จำเป็น, สามารถทำได้สะดวกโดยศัลยแพทย์สามารถทำเองได้ทั้งที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกหรือห้องผ่าตัด อย่างไรก็ตามultrasoundมีข้อด้อยที่ควรคำนึงเช่น ผลการตรวจขึ้นกับความชำนาญของแพทย์ผู้ตรวจและไม่สามารถใช้ตรวจบริเวณ substernal, retrotrachealหรือ retroesophageal areas จึงเป็นข้อจำกัดในการหาectopic parathyroid glands และบางรายไม่สามารถแยกระหว่างlymph nodeกับparathyroid lesions กรณีที่ไม่แน่ใจ แนะนำให้ทำFNAแล้วส่งตรวจวัดระดับPTH มีรายงานsensitivityของ parathyroid ultrasound 51%-96%และpositive predictive value (PPV) 50%-100% โดยปัจจัยที่มีผลลดsensitivityและPPVของการตรวจด้วยultrasound คือ concomitant thyroid nodules และ multiple parathyroid adenomas หรือ hyperplasia

CT-scan[4] แนะนำให้ส่งตรวจในกรณี persistent หรือ recurrent hyperparathyroidismที่ต้องรับการผ่าตัดparathyroidectomyซ้ำ โดยใช้high resolution CT with intravenous contrast ตัดภาพละเอียด2.5-3.0 mm ครอบคลุมทั้งneckและchestเพื่อช่วยหาecopic glands CT-scanมี

sensitivityในการตรวจหาparathyroid adenomas ประมาณ 46-87% ข้อดีของCT-scan คือ เหมาะกับการหาectopic parathyroid glandsโดยเฉพาะบริเวณmediastinum และการแปลผลจะแน่นอนกว่าคือ less subjective เมื่อเทียบกับultrasound แต่มีข้อด้อยคือผู้ป่วยต้องได้รับรังสีและฉีดcontrast media, ค่าตรวจแพงกว่าultrasound, และบางครั้งถ้าparathyroid glandมีขนาดเล็กมากอยู่ใกล้กับ thyroidอาจมองเห็นได้ยาก หรือแยกได้ยากจากlymph nodes ปัจจุบันมีการตรวจด้วย4D-CT(four-dimensional CT)โดยเพิ่มการวัดtiming of contrats perfusion ช่วยในการหาparathyroid adenoma ซึ่งจะมีrapid uptakeและearly wash out of intravenous contrast เมื่อเทียบกับthyroid 4D-CTสามารถให้ข้อมูลทั้งanatomyและphysiologyของparathyroid lesions มีsensitivityในการตรวจ parthyroid adenomasสูงถึง88% เมื่อเทียบกับsestamibi(65%)และultrasound (57%)[14]

MRI[4] มีประโยชน์คล้ายCT-scan คือ ช่วยในการหาectopic parathyroid glandก่อนผ่าตัดซ้ำใน กรณีpersistent หรือ recurrent hyperparathyroidism มักเลือกใช้ในกรณีที่imagingอื่นๆไม่สามารถ หาparathyroid lesionได้หรือได้ผลไม่ตรงกัน(discordant) MRIมีsensitivityประมาณ 50-88% มีข้อดี เหนือCT-scanคือ ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับรังสี แต่ข้อด้อยของMRIคือมีfalse positiveจาก enlarged LNหรือ thyroid nodule, ราคาแพง และมีmotion artifactได้

Sestamibi (MIBI)scan[4] 99mTc-sestamibi scan เป็น first-line imaging สำหรับpreoperative parathyroid localization ก่อนผ่าตัด Minimally invasive parathyroidectomy มีsensitivityในการ ตรวจหาsingle parathyroid adenoma สูงถึง89% แต่มีsensitivityต่ำกรณีmultigland hyperplasia(45%),double adenoma(30%)และอาจมองไม่เห็นsmall adenomasได้ การตรวจMIBI scanร่วมกับsingle photon emission computed tomography(SPECT)จะช่วยเพิ่มsensitivityและช่วยชี้ ตำแหน่งทางกายวิภาคของparathyroid lesionsได้ชัดเจนขึ้น สามารถช่วยหาectopic glandได้ โดยทั่วไป

แนะนำให้ตรวจMIBI scan และ anatomic imagingอีกหนึ่งอย่างควบคู่กันที่นิยมคือ ultrasound

ทางเลือกของการผ่าตัดparathyroidectomy**สำหรับ**primary hyperparathyroidism

1. **Bilateral cervical exploration**[4] เป็นการผ่าตัดมาตรฐานโดยศัลยแพทย์ต้องผ่าตัดหาและประเมิน parathyroid ทั้ง4ต่อมโดยไม่สนใจว่าpreoperative imagingจะพบว่าผิดปกติกี่ต่อม แล้วเลือกตัดออกเฉพาะต่อมที่มีลักษณะผิดปกติซึ่งต้องอาศัยประสบการณ์ในการประเมินของศัลยแพทย์ วิธีนี้เป็นที่นิยมในหลายสถาบันเนื่องจากpreoperative localization imagingส่วนใหญ่ไม่มีความไวเพียงพอในการตรวจหาmultigland parathyroid disease วิธีนี้จึงมีประโยชน์มากกับผู้ป่วยที่มี multigland parathyroid diseases, non-localizing preoperative imaging รวมทั้งผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม genetic disease โดยถ้าผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ที่ชำนาญจะมีโอกาสสำเร็จสูงถึง95-98%และมีภาวะแทรกซ้อนต่ำ [15]

2. **Focused parathyroid exploration** เนื่องจาก80%ของPHPTเป็นsingle adenoma จึงมีความพยายามลดการตัดเลาะเนื้อเยื่อที่ไม่จำเป็นมุ่งเน้นผ่าตัดเฉพาะบริเวณparathyroid glandที่ผิดปกติเพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่อpostoperative hypocalcemiaจากparathyroid ischemia, ลด postoperative painและลดระยะเวลาการผ่าตัด การผ่าตัดวิธีนี้จำเป็นต้องมีpreoperative localization imagingที่แม่นยำร่วมกับมี intraoperative PTH monitoring[17,18] และวิธีนี้ไม่เหมาะกับกรณีpreoperative localizationไม่ชัดเจน, พบparathyroidผิดปกติหลายต่อมหรือมีประวัติครอบครัวที่สงสัยmultiple endocrine neoplasia (MEN) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการผ่าตัดแบบbilateral cervical exploration ส่วนfocused parathyroid exploration ควรทำโดยศัลยแพทย์ที่เชี่ยวชาญจึงจะมีโอกาสสำเร็จสูงเทียบเท่ากับวิธีมาตรฐาน[19,20,21,22,23] ไม่แนะนำให้ผ่าตัดวิธีนี้ในสถาบันที่ไม่มีlocalization imagingที่ดีพอในการบอกตำแหน่งรอยโรค, ไม่มีintraoperative PTH assaysและ

ไม่มีexperienced endocrine surgeon[1]

Intraoperative parathyroid hormone monitoring จำเป็นสำหรับการผ่าตัด focused parathyroid exploration เนื่องจากPTHมี half lifeสั้นแค่ 3.5-4นาทีในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ จึงนำมาใช้ช่วยบอกได้ว่าผ่าตัดhyperfunctional parathyroid gland ออกหมดแล้วหรือไม่ โดยนิยมแปลผลตามMiami criteria ขั้นตอนคือเจาะเลือดตรวจPTHก่อนเริ่มลงมีดเป็นค่าตั้งต้นแล้วเจาะซ้ำหลังจากผ่าตัดเอาparathyroid glandที่สงสัยออกแล้ว10-15นาที ถ้าPTHมีค่าลดลง>50%จากค่าตั้งต้นแปลผลว่าได้เอาhyperfunctional parathyroid tissueออกหมดแล้ว แต่ถ้าค่าPTHไม่ลดลงตามเกณฑ์แสดงว่ายังมีรอยโรคหลงเหลืออยู่ต้องผ่าตัดค้นหาต่อหรือเปลี่ยนเป็นbilateral cervical exploration[1,15]

<u>ประโยชน์ของการผ่าตัดparathyroidectomyในผู้ป่วยprimary hyperparathyroidism[1]</u>

- ความหนาแน่นของมวลกระดูกดีขึ้น และช่วยลดความเสี่ยงต่อกระดูกหัก
- ลดความถี่ในการเกิดkidney stonesซ้ำในผู้ป่วยที่เคยมีkidney stones มาก่อน
- อาจจะช่วยทำให้อาการผิดปกติทางneurocognitive ดีขึ้น(แต่ยังไม่มีrandomized clinical trials)
- parathyroidectomyเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุด ทำให้หายขาดจากโรคได้ ผู้ป่วยไม่ต้องมาตรวจติดตามอาการและเจาะตรวจserum Caอย่างต่อเนื่องในระยะยาว

ปัจจุบันการผ่าตัดแบบminimally invasive parathyroidectomyแพร่หลายมากขึ้นจึงมีแนวโน้มที่จะผ่าตัดผู้ป่วยasymptomatic PHPTเพิ่มขึ้น แต่กลุ่มที่สนับสนุนให้เฝ้าติดตามผู้ป่วย(nonoperative management)ให้เหตุผลว่าผู้ป่วยasymptomatic PHPTส่วนใหญ่เมื่อติดตามในระยะยาวไม่พบว่ามีการดำเนินโรคที่แย่ลงจึงไม่จำเป็นต้องเสี่ยงกับภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด

การเฝ้าติดตามผู้ป่วยPHPTที่ไม่ได้รับการผ่าตัด(monitoring)

แนวทางการเฝ้าติดตามนี้ใช้กับผู้ป่วยasymptomatic PHPTที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด, ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้แต่ปฏิเสธการผ่าตัดหรือมีโรคประจำตัวที่รุนแรงมีความเสี่ยงมากถ้าต้องผ่าตัด แนะนำให้เจาะตรวจserum CaและCr ปีละครั้งถ้าสงสัยrenal stoneให้ตรวจrenal imagingเพิ่มเติมเช่น ultrasound ร่วมกับตรวจBMDทุก1-2ปีจนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด ระหว่างนี้ผู้ป่วยควรได้รับ vitamin Dเสริมโดยให้มีระดับserum 25(OH)D > 20 ng/dL และไม่จำเป็นต้องจำกัดการบริโภคcalcium โดยรับประทานให้เหมาะสมกับช่วงอายุแต่ละคน[1]

การใช้ยารักษาในผู้ป่วยPHPT (Medical treatment)

การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาPHPTที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดทำให้หายขาดได้ ส่วนการใช้ยานั้นเพื่อประคับประคองอาการ ยาที่แนะนำให้ใช้ได้ในปัจจุบันคือ bisphosphonates (alendronate)และ calcimimatic (cinacalcet) โดยมีวัตถุประสงค์ต่างกัน คือให้ใช้bisphosphonateกรณีต้องการเพิ่ม BMDซึ่งจะไม่มีผลต่อระดับCaและPTH ส่วนcinacalcetนั้นแนะนำให้ใช้กรณีต้องการลดระดับserum Ca โดยจะไม่มีผลเพิ่มBMD ที่สำคัญถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ข้างต้นไม่ควรใช้ยาทั้งสองตัวในผู้ป่วยPHPT[1]

บทสรุป

ผู้ป่วยPHPTส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ซึ่ง1ใน3ของผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเกิดอาการหรือภาวะแทรกซ้อนตามมา ดังนั้นเมื่อวินิจัยPHPTได้แล้วจำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติมหาภาวะแทรกซ้อนต่างๆเช่น kidney stones, osteoporosis เป็นต้น แล้วประเมินว่ามีข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดหรือไม่เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เพราะการผ่าตัดเป็นวิธีเดียวที่ทำให้โรคหายขาดได้ ด้วยความก้าวหน้าของpreoperative localiztion imagingและintraoperative PTH monitoring ทำให้มีการผ่าตัดfocused parathyroid explorationมากขึ้นโดยต้องผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญจึงจะมีโอกาสสำเร็จสูงเทียบเท่ากับ

conventional bilateral cervical exploration ส่วนผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด, ปฏิเสธการผ่าตัดหรือไม่แข็งแรงพอที่จะรับการผ่าตัดนั้นแนะนำให้ตรวจติดตามserum Ca, Crปีละครั้ง และBMDทุก1-2ปีเพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนและผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้

Abstract

Management of primary hyperparathyroidism

Wilairat Prasert, M.D., F.R.C.S.T

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Thammasat University

Primary hyperparathyroidism(PHPT) is increasingly diagnosed with incidental hypercalcemia and further work up show hyperparathyroidism. There are more patients present with asymptomatic PHPT, One-third of these patients will develop more features of the disease by15 years. Parathyroidectomy is the most effective treatment of PHPT with high cure rates, low complication rates, improving bone density and reducing kideny stone recurrent. Patients who meet surgical criteria should be adviced to have operation. Bilateral cervical exploration is the standard approach with high success rate. Recently, with improvements of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone(PTH) monitoring, focused parathyroid exploration has gained popularity. To get the good outcome, parathyroidectomy should be performed by highly experienced surgeon. Asymptomatic patients who do not meet surgical criterias should be monitored yearly with serum Ca, Cr and BMD every 1-2 years. Medications can be used in PHPT with specific indications such as cinacalcet for hypercalcemia correction and bisphosphonate for improvement of the BMD.

Keywords : Primary hyperparathyroidism, Management, Parathyroidectomy