

# Svårt behandla litiumassocierad hyperparatyreoidism med kirurgi

## Ännu saknas evidens för optimal terapi

**JOHANNES JÄRHULT**, professor, överläkare, kirurgkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping johannes.jarhult@lj.se

**ADRIAN MEEHAN**, AT-läkare, Karlskoga lasarett

Bipolär sjukdom är vanlig och beräknas förekomma hos cirka 1–3 procent av befolkningen. I centrum för behandlingen av denna åkomma står litium, som introducerades för mer än 60 år sedan. Trots tillkomst av många nya psykofarmaka under de senaste decennierna, kvarstår litium som det effektivaste medlet vid bipolär sjukdom [1].

År 1973 rapporterade Garfinkel et al [2] att kronisk behandling med litium kan orsaka hyperkalcemi och hyperparatyreoidism. Trots att ett stort antal studier har bekräftat Garfinkels ursprungliga iakttagelse, tycks sambandet fortfarande uppfattas som kontroversiellt, och enligt Fass kan litium endast tänkas »interagera med bland annat kalcium- och magnesiumomsättningen». Det saknas således kommentarer om att litium skulle kunna ge upphov till hyperparatyreoidism.

Hos individer som behandlas med litium förekommer hyperkalcemi och/eller hyperparatyreoidism i mellan 10 och 30 procent [3, 4], och förekomsten verkar öka ju längre litiumbehandlingen pågår. Mekanismen bakom litiuminducerad hyperparatyreoidism är inte helt klarlagd, men mest troligt är att litiumjonen stimulerar paratyreoideakörtlarna direkt till ökad insöndring av parathormon (PTH) genom påverkan av den kalciumkänsliga receptorn [5–7].

Hos majoriteten (80 procent) av patienter med primär hyperparatyreoidism beror hyperkalcemin på ett solitärt paratyreoideadenom, medan resterande 20 procent har hyperplasi i en eller flera av bisköldkörtlarna [8]. När det gäller litiumassocierad hyperparatyreoidism går meningarna isär; vissa författare menar att adenomen också här är i majoritet [9–10], medan andra hävdar att sjukdomen i första hand är multiglandulär [11].

### Konsensus om optimal behandling saknas

Med tanke på det stora antal litiumpatienter som utvecklar hyperparatyreoidism är det förvånansvärt hur sparsam litteraturen är vad gäller handläggningen av tillståndet. Uppenbarligen idkas exspektans hos det stora flertalet patienter

»... eftersom resultaten entydigt visar att vår hittillsvarande kirurgiska teknik ger klen utbytte, vill vi gärna förmedla våra erfarenheter ...«

med litiumassocierad hyperparatyreoidism, och dessa fall är faktiskt rätt ovanliga vid endokrinkirurgiska mottagningar. Detta i sin tur kan bero på att resultaten av kirurgisk behandling vid litiumassocierad hyperparatyreoidism är svårvärderade och inte alls lika goda som vid sedvanlig primär sjukdom, där botfrekvensen är 90–95 procent.

Det fåtal studier som publicerats är små (högst 16 patienter) och har relativt korta uppföljningstider [9–14].

Tydliga beslutsgränser för kirurgi och konsensus om optimal behandling saknas i litteraturen [15]. Ett flertal experter föreslår ändå kirurgi som det effektivaste behandlingsalternativet, även om medikamentella behandlingsförsök har prövats med initialt lovande resultat [16].

### Aktuell studie av 71 fall

Vi har nyligen publicerat en studie av kirurgi vid litiumassocierad hyperparatyreoidism i ett stort patientmaterial från sex olika centra i Sverige (Eksjö, Jönköping, Vänersborg–Trollhättan, Umeå, Göteborg och Stockholm), och eftersom resultaten entydigt visar att vår hittillsvarande kirurgiska teknik ger klen utbytte, vill vi gärna förmedla våra erfarenheter [17].

Alla data presenteras som medianvärden och spridning.

Totalt 71 patienter (55 kvinnor och 16 män) med kronisk litiumbehandling och misstänkt hyperparatyreoidism genomgick totalt 78 operationer. Diagnosen hyperparatyreoidism baserades på kombinationen av förhöjd serumkoncentration av kalcium (korrigerat och/eller joniserat) och icke-supprimerat PTH.

Sammanlagt 5 kvinnor opererades 2 gånger och 1 kvinna 3 gånger. Ålder vid första operation var 61 (39–81) år, och patienterna hade behandlats med litium i genomsnitt 19 (0,5–40) år. All kirurgi utfördes av erfarna endokrinkirurger, men ingen konsensus förelåg gällande vare sig operationsindikation, diagnoshandläggning eller kirurgins omfattning. Uppföljningstiden var 6,3 (0,5–19) år, och vid denna tidpunkt hade alla utom 3 patienter pågående litiumbehandling.

Alla utom 2 av de 71 primära ingreppen utfördes med öppen, bilateral halsexploration där all funnen makroskopiskt patologisk paratyreoideavävnad exstirperades. Huvudindikationen för operation var omöjlig att härleda från tillgängliga journaler, förutom i 10 fall med hyperkalcemisk kris eller svår hyperkalcemi (serumkalcium >3,0 mmol/l) och hos 7 patienter med njurdysfunktion (kreatinin >150 mmol/l). Preoperativ och postoperativ biokemi visas i Tabell I.

Den histopatologiska diagnosen visade sig vara paraty-

### ■ sammanfattat

**Kronisk** litiumbehandling innebär en avsevärd risk att utveckla hyperparatyreoidism.

**Det vetenskapliga** underlaget för handläggning av litiuminducerad hyperparatyreoidism är otillräckligt.

**Mycket talar för** att de flesta patienter utvecklar en multiglandulär hyperparatyreoidism.

**Exstirpation** av enbart förstörda paratyreoideakörtlar vid litiuminducerad hyperparatyreoidism ger dåliga resultat.

**TABELL 1.** Pre- och postoperativa serumkoncentrationer av totalkalcium, joniserat kalcium, kreatinin och parathormon (PTH) hos 71 patienter med litiuminducerad hyperparatyreoidism. Värdena representerar median och interkvartil spridning. Sista uppföljningen är 6,3 (4–11) år efter operation.

|                           | Referensvärde                                  | Preoperativt     | 6 månader postoperativt | Sista uppföljning |
|---------------------------|------------------------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| Totalkalcium, mmol/l      | 2,1–2,5 mmol/l                                 | 2,76 (2,68–2,88) | 2,43 (2,28–2,65)        | 2,43 (2,30–2,72)  |
| Joniserat kalcium, mmol/l | 1,15–1,34 mmol/l                               | 1,48 (1,36–1,55) | 1,28 (1,19–1,41)        | 1,30 (1,27–1,43)  |
| Kreatinin, µmol/l         | Kvinnor: 50–100 µmol/l, män: 60–110 µmol/l     | 98 (82–115)      | 108 (76–114)            | 106 (79–124)      |
| PTH, %                    | % av övre normalvärdet (olika metoder använda) | 173 (112–158)    | 85 (77–112)             | 111 (79–124)      |

reoideaadenom hos 32 patienter (45 procent), dubbla adenom hos 2 (3 procent) och paratyreoidea hyperplasi hos 37 (52 procent). Adenomfrekvensen var lika hos män och kvinnor. Den preoperativa behandlingstiden med litium var 10 (1–40) år i adenomgruppen och 20 (0,5–35) år i hyperplasigruppen ( $P=0,038$ ).

Hos patienterna med adenom identifierades 3 (2–4) paratyreoideakörtlar, varav 1,5 (1–3,5) exstirperades. I hyperplasi-gruppen kunde 4 (1–4) paratyreoideakörtlar identifieras och 2,5 (0,5–4) exstirperas.

### Resultat av den kirurgiska behandlingen

Ingen patient fick permanent skada på nervus laryngeus recurrens. Totalt 9 patienter (13 procent), av vilka 6 patienter hade mer än 3 paratyreoideakörtlar borttagna, utvecklade bestående hypoparatyreoidism.

Totalt 19 patienter (27 procent) hade persisterande hyperkalcemi 6 månader efter operationen, varav 6 av oklar anledning var normokalcemiska vid sista uppföljningen. Ytterligare 17 patienter (24 procent) utvecklade recidiv efter 4,5 (1–8) år. Vid den senaste uppföljningen (6,3 år postoperativt) var endast 32 av de 71 patienterna (45 procent) normokalcemiska utan behandling. Ytterligare 9 patienter (samtliga med hyperplasi-diagnos) hade normokalcemi med hjälp av kontinuerlig kalk- och vitamin D-ersättning.

Botfrekvensen var likartad i adenom- respektive hyperplasi-gruppen. Tilläggas ska att 14 av de 32 patienter som var normokalcemiska vid den senaste uppföljningen hade kalciumvärden vid övre gränsen, och de hade dessutom haft en eller flera hyperkalcemiska perioder under uppföljningstiden – allt tydande på att dessa patienter i framtiden med stor sannolikhet också kommer att få recidiv av hyperparatyreoidism.

Det förelåg ingen signifikant korrelation mellan körtelvikt och preoperativt behandlingslängd med litium, ej heller mellan antalet exstirperade körtlar hos de botade och de som inte blev botade. Däremot tycktes botfrekvensen öka vid mer radikal kirurgi, dock till priset av permanent hypoparatyreoidism när 3,5–4 körtlar exstirperades.

Sammanlagt 6 kvinnor genomgick totalt 7 reoperationer beroende på persisterande (5 fall) eller recidiverande (2 fall) hyperparatyreoidism; 1 av dem blev normokalcemisk, 1 fick permanent hypoparatyreoidism, medan 4 förblev hyperkalcemiska.

### En del svar finns

Resultaten av denna studie talar mycket starkt för att

- kronisk litiumbehandling i den absoluta majoriteten av fall orsakar multiglandulär hyperparatyreoidism

»Graden av hyperkalcemi är rimligen den viktigaste faktorn för valet mellan exspektans och operation.«

- påverkan på paratyreoidea inte sker jämnt i tiden, dvs de 4 (5) bisköldkörtlarna vid operationstidpunkten kan vara alltifrån makroskopiskt normala till kraftigt förstörade och adenomliknande
- »konventionell« paratyreoideakirurgi med exstirpation av endast makroskopiskt förstörade bisköldkörtlar på sikt leder till en hög andel patienter med persisterande och recidiverande hyperkalcemi.

### Många frågor återstår

Resultaten av denna studie jämte genomgång av tillgänglig vetenskap visar också åtskilligt som vi inte har svar på, t ex:

- Varför utvecklar bara vissa litiumpatienter hyperparatyreoidism?
- Har patienten med bipolär sjukdom några symptom av sin hyperparatyreoidism? Skiljer sig symtombilden från den vid sedvanlig primär sjukdom? (Dessa frågeställningar måste studeras prospektivt, eftersom retrospektiv journalgenomgång ger helt otillförlitliga svar vad gäller förekomst av/brist på hyperkalcemiska symptom.) Påverkas skelettet i samma utsträckning?
- Kan hyperkalcemin förstärka litiums negativa påverkan på njurarna?
- Förbättras eventuella symptom av kirurgi?
- Vilka operationsindikationer är korrekta? (Kan ej heller besvaras vid retrospektiv journalgenomgång.)
- Vilken operation ska utföras?
- Kan peroperativ PTH-mätning vara av värde?
- Ska lätt till måttlig litiuminducerad hyperparatyreoidism behandlas över huvud taget?
- Gör medicinsk behandling (cinakalcet) någon nytta?

### Råd om handläggning

Som antyds ovan finns mycket lite vetenskapligt underlag för hur patienter med litiuminducerad hyperparatyreoidism egentligen bör handläggas, men här görs ett försök till rådgivning utifrån författarnas erfarenhet och litteraturstudier.

**Att sätta ut litiumbehandlingen.** En tänkbar handläggning vore att sätta ut litiumbehandlingen med förhoppningen att hyperkalcemin går tillbaka. I utvalda fall kan detta kanske vara ett alternativ. Vi har dock bara hittat någon enstaka fallbeskrivning med denna utgång, vilket talar för att hyperkalcemin sannolikt kvarstår hos de flesta även efter utsättning av litium. Dessutom har patienterna oftast ett starkt behov av sin litiummedicinering, och ett avbrott i behandlingen ger negativa konsekvenser vad avser den bipolära sjukdomen. Beslut om avbrott i behandlingen ska tas av patientens psykiater, inte av kirurgen!

**Exspektans eller operation.** Graden av hyperkalcemi är rimligen den viktigaste faktorn för valet mellan exspektans och operation. Vid lindrig hyperkalcemi (joniserat kalcium

<1,45 mmol/l) hos en njurfrisk patient är sannolikt expektans med kontroll av kalk och parathormon varje halvår att föredra. Vid kraftig hyperkalcemi (joniserat kalcium >1,60 mmol/l) bör patienten komma till endokrinkirurg för operationsvärdering. Vid kalciumvärden däremellan får man göra en individuell bedömning med hänsyn till patientens ålder, eventuella hyperkalcemisyntom, övriga sjukdomar och patientens egen önskan.

**Vid njurpåverkan.** Vid njurpåverkan är det tänkbart, men inte bevisat, att hyperkalcemi kan aggravera den nedsatta njurfunktionen, varför dessa patienter bör bli bedömda av endokrinkirurg även om kalciumnivåerna är bara lindrigt till måttligt förhöjda.

**Antal körtlar som bör exstirperas.** Vid ett kirurgiskt ingrepp bör man sträva efter att exstirpera 3–3,5 bisköldkörtlar, även om bara 1 körtel är förstörad.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

## REFERENSER

1. Quiroz J, Gould T, Manji H. Molecular effects of lithium. *Mol Interv*. 2004;4(5):259-72.
2. Garfinkel P, Ezrin C, Stancer H. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet*. 11;2(7824):331-2.
3. Mallette LE. Acute and chronic effects of lithium on human calcium metabolism. *Lithium*. 1991;2:209-26.
4. Kallner G, Lindelius R, Markiewicz P, Mathé A, Pettersson U, Nilsson CG. Hyperkalcemi vid litiumbehandling – en undervärderad komplikation? *Läkartidningen*. 1992;89:4163-4.
5. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharm*. 2006;20:347-55.
6. McHenry CR, Racke F, Meister M, Warnaka P, Sarasua M, Nemeth EF, et al. Lithium effects on dispersed bovine parathyroid cells grown in tissue culture. *Surgery*. 1991;110:1061-6.
7. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2844-8.
8. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
9. Awad S, Miskulin J, Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg*. 2003;27:486-8.
10. Carchman E, Ogilvie J, Holst J, Yim J, Carty S. Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008;32:2195-9.
11. Nordenström J, Strigård K, Perbeck L, Willems J, Bågedahl-Strindlund M, Linder J. Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *Eur J Surg*. 1992;158:207-11.
12. McHenry CR, Rosen IB, Rotstein LE, Forbath N, Walfish PG. Lithium-induced disorders of the thyroid and parathyroid glands as surgical disease. *Surgery*. 1990;108:1001-5.
13. Abdullah H, Bliss R, Guinea A, Delbridge L. Pathology and outcome of surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1999;86:91-3.
14. Hundley J, Woodrum D, Saunders B, Doherty G, Gauger P. Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery*. 2005;138:1027-32.
15. Saunders BD, Saunders E, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: An evidence-based assessment. *World J Surg*. 2009;33:2314-23.
16. Sloan JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:832-7.
17. Järhult J, Ander S, Asking B, Jansson S, Meehan A, Kristofferson A, et al. Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010;97:1680-5.

# Prenumerera på Läkartidningen

08-790 33 41

[pren@lakartidningen.se](mailto:pren@lakartidningen.se)



Utmanande  
saklig

Läkartidningen