

PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM – PRIKAZ SLUČAJA BOLESNICE SA UZNAPREDOVALOM BOLEŠĆU

Branislava Jakovljević¹, Gordana Grubor², Aleksandar Jakovljević³ i Predrag Grubor³

Primarni hiperparatireoidizam nastaje kao rezultat povećanog i nekontrolisanog lučenja paratireoidnog hormona zbog hiperfunkcije jedne ili više paratireoidnih žlezda. Uzrok hiperfunkcije paratireoidnih žlezda može biti adenom, hiperplazija, karcinom. Vodeći znak bolesti je hiperkalcemija koja se javlja zbog povećane resorpcije kostiju, smanjene urinarne eliminacije kalcijuma i povećane apsorpcije u crevima.

U radu je prikazan slučaj bolesnice stare 41 godinu, hospitalizovane u lošem opštem stanju, nepokretne, sa polimorfnim tegobama, zbog sumnje na multiple metastaze u kostima. Iz anamnestičkih podataka saznajemo da je bolesnica unazad dve godine, u 4 navrata imala spontane frakture (stopalo, ključna kost, nadlaktica, podlaktica), dugogodišnje gastrične tegobe uz diskretan gubitak na telesnoj težini. Poslednjih meseci, mučnina i povraćanje bili su prisutni svakodnevno uz opstipaciju i neuredne menstrualne cikluse.

Urađenom dijagnostičkom obradom otkriven je tumor donje leve paratireoidne žlezde koji je operativno odstranjen. Histološki je dokazan adenom. Uz simptomatsku terapiju i suportivni tretman bolesnica se godinu dana posle operacije dobro oseća, samostalno se kreće i nema tegoba. *Acta Medica Medianae 2009;48(2):52-54.*

Ključne reči: hiperkalcemija, hiperparatireoidizam, adenom

Klinika za onkologiju Kliničkog centra Banja Luka¹
Internistička ambulanta "Grubor" Banja Luka²
Klinika za ortopediju i traumatologiju Kliničkog centra Banja Luka³

Kontakt: Branislava Jakovljević
Klinika za onkologiju Kliničkog centra Banja Luka
12 beba br. 1
Tel.: +38765876102
E-mail: jakab@teol.net

Uvod

Primarni hiperparatireoidizam nastaje kao rezultat povećanog i nekontrolisanog lučenja paratireoidnog hormona zbog hiperfunkcije jedne ili više paratireoidnih žlezda. Uzrok hiperfunkcije paratireoidnih žlezda je u najvećem broju slučajeva adenom, zatim hiperplazija i karcinom u svega 1-2% slučajeva. Primarni hiperparatireoidizam je treće po učestalosti endokrinološko oboljenje sa najvećom incidencom kod žena u postmenopausalnom periodu (1).

Učestalost primarnog hiperparatireoidizma (PHP) se menjala tokom vremena. Učestalost PHP je danas 27.7/100000 godišnje. Nakon 1974. godine javlja se jasan porast incidence 112 slučajeva/100000 godišnje, što je u skladu sa uvođenjem rutinskog određivanja kalcijuma u laboratorijskim analizama (2).

Kod bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom benigne etiologije odnos žena i muškaraca je 3:2, a kod obolelih od karcinoma paratireoidne žlezde taj odnos je 1:1. Žene oboljevaju dva do tri puta češće od muškaraca. Posebno su pogođene žene u

menopauzi sa prevalencom od 21/1000 žena između 55-75 godina u poređenju sa prevalencom u ostaloj populaciji koja iznosi oko 1/1000. Zbog toga su neželjeni efekti PHP na koštano tkivo od posebnog interesa baš u grupi žena u postmenopauzi (2,3).

Kod hiperkalcemije koja nije uzrokovana poremećajima paratireoidne žlezde, koncentracija parathormona (PTH) je obično niska ili na donjoj granici normalnog opsega. Stepent hiperkalcemije obično dobro korelira sa stepenom hiperprodukcije PTH. Pa, ipak, normalan nivo kalcijuma nalazi se kod 4.5-22% bolesnika, ali je nalaz jonizovanog kalcijuma povećan kod 98% bolesnika (4).

Vodeći znak bolesti je hiperkalcemija koja se javlja zbog povećane resorpcije kostiju, smanjene urinarne eliminacije kalcijuma i povećane apsorpcije u crevima. Hiperkalcemija koja se javlja kod nekih maligniteta u slučaju metastaza u kostima može predstavljati diferencijalno dijagnostički problem (5). Kod bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom zapaža se kalcijurija, uz povećanu sklonost urolitijazi, zatim poliurija zbog osmotske diureze, što vodi dehidraciji i smanjenju telesne težine. Reapsorpcija fosfata u bubrezima je smanjena, što vodi hipofosfatemiji i hiperfosfaturiji (1-3).

U kliničkoj slici dominiraju slab apetit, mučnina praćena povraćanjem, mršavljenje, opstipacija, bolovi u kostima, simptomi nefrolitijaze, emocionalna nestabilnost, depresija i dr. Klinička slika zavisi od vrednosti parathormona i stepena hiperkalcemije.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, objektivnog pregleda, laboratorijskog nalaza, radio-

imunološkog određivanja PTH u serumu, UZV pregleda i scintigrafije tireoidne i paratireoidne žlezde.

Terapija izbora je hirurško otklanjanje izmenjenih paratireoidnih žlezda uz PH verifikaciju (6).

Prikaz bolesnika

Bolesnica stara 41 god. hospitalizovana je u Klinici za onkologiju Kliničkog centra Banja Luka u februaru 2003. godine zbog sumnje na multiple metastaze u kostima (scintigrafski verifikovano), te tumor u maloj karlici (CT verifikovan).

Detaljno uzetom anamnezom saznali smo da je bolesnica unazad dve godine u 4 navrata imala spontane frakture (stopalo, ključna kost, nadlaktica, podlaktica). Nije obrađena u smislu otkrivanja etiologije preloma. Žalila se na dugogodišnje gastrične tegobe uz diskretan gubitak na telesnoj težini. Apetit je bio slab. Mučnina i povraćanje bili su prisutni svakodnevno poslednjih meseci. Stolica opstipirana do 10 dana, mokrenje uredno. Menstualni ciklusi bili su neredovni. Pre 3 godine na maksilofacijalnoj hirurgiji u specijalizovanoj ustanovi urađena je resekcija vilice zbog cističnih promena.

Nekoliko meseci pre dolaska u bolnicu osetila je bolnost u lumbalnom delu kičme i karlici sa širenjem u obe noge. Otežano se kretala, a utrnulost i tup bol postajali su intenzivniji, tako da je uskoro bila vezana za postelju zbog čega je smeštena na neurološku kliniku. Zbog suspektnih meta promena na kostima (sken skeleta) premeštena je na Kliniku za onkologiju KC Banja Luka.

Kliničkim pregledom konstatuje se da je bolesnica afebrilna, eupnoična, bez periferne limfadenopatije, bleđa, vezana za postelju. Bukalna sluznica bleđa, zubi nedostaju. Pluća i srce - b.o. Abdomen mekan, palpatorno nije bolno osetljiv. Nema organomegalije. U maloj karlici suprapubično palpira se nejasno ograničena, elastična tvorba na arealu dlana, bezbolna na palpaciju. Ekstremiteti bolni pri palpaciji i pomeranju, frakture konzervativno rešene gips fiksacijom.

Na osnovu iscrpnih anamnestičkih podataka, te objektivnog nalaza i priloženih pretraga urađenih do momenta hospitalizacije na onkologiji, postavlja se radna dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma i dalja obrada je rađena u tom pravcu.

Laboratorijske analize: SE 8 mm/1h; Er 3.6T/L; Hb 116; Leukociti 6,8G/L; Trombociti 207G/L; Alkalna fosfataza (ALP) 605-615-388 IU/L; Ca 4.6-4.4mmol/L (nakon primene Aredia ampula – Ca 3.2-3.3 mmol/L); K 2.8-2.7 mmol/L (nakon ordiniranja KCl ampula – K 3.2); P 0.8-0.6 mmol/L.

Tumorski markeri: Alfa fetoprotein (AFP) 6.6; CEA 0.51; Ca I5-3 26; Ca 125 30; (u granicama referentnih vrednosti).

Ultrazvučni nalaz tireoideje: pokazuje lateralno i dole od levog režnja nodus veličine 48x25 mm, heterogene strukture. Scintigrafija tireoidne žlezde potvrđuje ultrazvučni nalaz. Scintigrafija paratireoidne žlezde pokazuje intenzivno nakupljanje radiofarmaka neposredno uz i lateralno prema dole od donjeg pola levog lobusa štitne žlezde, što najverovatnije odgovara uvećanoj i hiperaktivnoj paratireoidnoj žlezdi.

PTH: 1346-2471 pg/ml (Normalne vrednosti laboratorije do 53 pg/ml)

Kalciureza: 1000 mg/dan

5 HIAA: 19,9 μmol/24h

UZV abdomena i bubrega: u oba bubrega nekoliko sitnih konkremenata, uz uredan ostali nalaz.

RTG kranijuma u dve projekcije, kičme, karlice sa kukovima, te obe nadlaktice, podlaktice i šake, kao i obe natkoljenice i potkolenice: na svim kostima vidljiva istanjena i razređena koštana struktura, uz sitna osteolitička žarišta, znake difuzne osteoporoze i brojne cistične formacije (Slika 1).

RTG pluća i srca: uredan nalaz. EKG: srčana frekvencija 75/min, intermedijama električna osovina, bez patoloških promena.

Konsultacija endokrinologa: preporučen operativni tretman.

U toku hospitalizacije, pri minimalnom pokretu došlo je do preloma dijafize desnog femura.

Nalaz ortopeda: konzilijarno odlučeno da se patološki prelom dijafize desne natkolenice konzervativno leči koksofemoralnim gipsom. Operativni zahvat se odlaže do rešenja primarnog oboljenja.

Ginekološki ultrazvuk: uterus u celini uvećan 93x82 mm, sa nekoliko mioma od kojih je najveći promera 48 mm. U području adneksa se ne vide patološke promene.

Bolesnica je iz Klinike za onkologiju KC Banja Luka upućena u Institut za endokrinologiju Beograd, gde je 17. 4. 2003. godine urađena operacija:

OP: Parathyroidectomy sin.inf.

PH: Adenoma gl. parath.

Iz medicinske dokumentacije saznajemo da je tumor bio veličine 6x4x3 cm i da se nalazio u donjoj levoj PT žlezdi, odnosno u prostoru između timusa i donjeg pola levog režnja tiroidne žlezde.

U postoperativnom periodu bolesnica se oseća znatno bolje. Apetit dobar, telesna težina se povećava, stolica regulisana. Mensturalni ciklusi normalizovani dva meseca nakon operacije. Uz simptomatsku terapiju laboratorijske analize su u granicama referentnih vrednosti.

PTH: 987.1-145-19.1 pg/ml

Godinu dana nakon operacije bolesnica samostalno hoda, dobila je na težini oko 15 kg, ne žali se na tegobe.

Diskusija

Delovanje parathormona u višku najviše se ogleda na ćelijama bubrenih tubula, kostima i ćelijama sluznice digestivnog trakta. Zbog delovanja na tubularni epitel dolazi do pojačane fosfaturije, kaliurije i natriurije, uz retenciju kalcijuma, magnezijuma i vodonika, što rezultira hipofosfatemijom i hiperkalcijemijom (4). Primarni hiperparatireoidizam je retko oboljenje na koje se uvek mora misliti kada se radi o bolesnicima kod kojih je dominantan klinički simptom hiperkalcijemija. U kostima dolazi do osteolize uz gubitak koštane mase, tako da se javlja slika osteoporoze zbog demineralizacije kosti. Ponekad, diferencijalno dijagnostički može doći u obzir da se radi o skeletnim metastazama, međutim, detaljno uzeti anamnestički podaci i ciljana klinička obrada vode nas konačnoj dijagnozi. U nekim slučajevima, kao što je bilo i kod naše bolesnice,

dolazi do stvaranja većih strukturnih promena u kostima koje nose naziv osteitis cystica fibrosa. Hiperkalcijemija dovodi do pojačane gastrične sekrecije tako da je kod ovih bolesnika ulkus prisutan 4 puta češće nego u opštoj populaciji (5). Javlja se mučnina, povraćanje, opstipacija, katkad sa progresivnim gubitkom telesne težine. Nekad su digestivne tegobe toliko izražene da potpuno maskiraju pravu dijagnozu. Takođe, zbog niza polimorfnih neuroloških tegoba i psihičkih smetnji dešava se da ovi bolesnici budu okarakterisani kao neuropsihijatrijski bolesnici (6,7,8,9).

Zaključak:

Hiperkalcijemija može biti manifestacija različitih patoloških stanja, ali maligniteti i hiperparatireoidizam čine oko 90% svih uzroka. Asimptomatska hiperkalcijemija najčešće se sreće kod primarnog hiperparatireoidizma, dok je kod bolesnika sa malignitetom to češće uzgredan nalaz. Detaljno uzeti anamnestički podaci, klinički pregled bolesnika, te ciljana dijagnostička obrada u najvećem broju slučajeva u kratkom vremenskom periodu dovešće nas do konačne dijagnoze.

Literatura

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374(9684):145-58.
2. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997;126:433-40.
3. Catherine Cormier, Jean-Claude Souberbielle, André Kahan. Primary hyperparathyroidism and osteoporosis in 2004. *Joint Bone Spine* 2004; 71(3):183-9.
4. Jorde R, Bønaa HK, Sundsfjord J Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: The Tromsø Study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000;53:1164-9.
5. Cinamon U, Turcotte R. Primary hyperparathyroidism and malignancy: "Studies by nature". *Bone* 2006; 39(2):420-3.
6. Iglesias P, Díez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 2009;85(999):15-23.
7. AACE/AAES Task Force on Primary Hiperparathyroidism: The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons Position Statement on the Diagnosis and Management of Primary Hiperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005; 11: 49-54.
8. Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominquez A, Angeles-Angeles A, Reyes-Gutierrez E, Vargas-Vorackova F, Gamino R, et al. Hystologic diagnosis of primary hyperparathyroidism: a concordance analysis between three pathologists. *Endocr Pathol* 2001; 12:49-53.
9. Sathe PA, Madiwale CV, Kandalkar BM, Bandgar TR, Shah NS, Menon PS. Primary hyperparathyroidism: a clinicopathological experience. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52(3):313-20.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM - CASE REPORT OF A FEMALE PATIENT WITH ADVANCED DISEASE

Branislava Jakovljevic, Gordana Grubor, Aleksandar Jakovljevic and Predrag Grubor

Primary hyperparathyroidism is a result of increased and uncontrolled function of the parathyroid hormone caused by hyperfunction of one or more parathyroid glands.

The cause of hyperfunction of the parathyroid glands could be adenoma, hyperplasia, carcinoma. The leading sign of disease is hypercalcemia due to higher resorption of calcium from bones, decreased urinary elimination of calcium, and higher absorption of calcium in the bowels.

The paper presents the case report of a 41-year-old female patient treated in our hospital in February, 2003. She came to hospital in poor general condition with suspicion of multiple bone metastases. She explained that she felt unwell last four years.

After clinical, laboratory and radiological examination we found adenoma of the left parathyroid gland which was operated. Histologically, adenoma was confirmed.

After supportive and symptomatic therapy, one year after surgical treatment, the patient was back to normal daily activities without any signs of disease. *Acta Medica Medianae* 2009;48(2):52-54.

Key words: hypercalcemia, hyperparathyroidism, adenoma