

KARCINOM PARATIROIDNE ŽLEZDE I SRČANA SLABOST: PRIKAZ SLUČAJA

*Đuro Macut, Dragan Micić, Mirjana Šumarac, Goran Cvijović,
Aleksandra Kendereški, Svetlana Zorić*

Sažetak: Pokazano je da bolesnici sa primarnim hiperparatiroidizmom (PHPT) imaju veću prevalencu za razvoj različitih kardiovaskularnih oboljenja. U 80% slučajeva jedna obolela paratiroidna žlezda uzrokuje PHPT i ona je najčešće benigna neoplazma ili adenom, a retko karcinom. Prikazan je muškarac star 57 godina koji je za 20 godina smanjio telesnu visinu za 15 cm, i kod koga je 3-4 godine pred prijem došlo do intenziviranja bolova u kičmenom stubu, ispoljavanja deformiteta na grudnom košu i kičmenom stubu i spontane frakture vrata desne butne kosti. Učinjene biohemijske analize pokazale su serumski kalcijum u rasponu od 2.19-3.01 mmol/l i fosfor od 0.68-1.0 mmol/l, kao i visoku vrednost iPTH (1289.4 pg/ml). Rendgenskim snimcima je verifikovana izrazita osteoporoza snimljenih kostiju lobanje, grudnog koša, karlice i femura, a ultrazvučni nalaz je ukazao na promenu veličine 15 mm u projekciji paraštitaste žlezde. Hirurški je odstranjen karcinom desne donje paratiroidne žlezde promera 25mm koji je srastao sa okolnim strukturama (desni režanj štitaste žlezde, rekurentni nerv, jednjak). Kod bolesnika se uspostavlja normokalcemija u serumu upotrebom 6.4 g elementarnog kalcijuma. Osmog postoperativnog dana bolesnik ispoljava akutno popuštanje srca koja se koriguje uz pomoć simptomatske terapije. Ispoljavanje akutne slabosti srca je najverovatnije uzrokovano delovanjem PTH ili PTH-srodnog peptida, i serumskog kalcijuma na različite celularne mehanizme kao što su aktivacija protein kinaze A i C ili povećanom simpatičkom stimulacijom srca preko oslobađanja noradrenalina.

Ključne reči: Primarni hiperparatiroidizam, karcinom, osteoporoza, kardiovaskularno oboljenje, srčana slabost.

Abstract: It was shown that patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) have higher prevalence for development of various cardiovascular diseases. In 80% of the cases, one abnormal parathyroid gland causes PHPT, and usually it is benign neoplasm, or adenoma, or rarely carcinoma. We present a 57-year old man that for 20 years decreased his body height for 15 cm, and that aggravated pain in the spine, developed deformities in the chest and spine, and performed spontaneous fracture of the right hip. Performed biochemical analyses revealed serum calcium and phosphorus that ranged from 2.19 to 3.01 and from 0.68 to 1.0 mmol/l,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,
Klinički centar Srbije, Beograd
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Telefon: 011/3616317; Telefax: 011/685357
E-mail: macut@EUnet.yu

respectively, and a high concentration of iPTH (1289.4 pg/ml). X-ray examination verifies advanced osteoporosis of the bones of the skull, chest, pelvis and hip while ultrasound examination pointed on the 15 mm formation in the projection of the parathyroid gland. A carcinoma of the 25 mm in diameter originated from the right lower parathyroid gland was surgically removed. This tumor infiltrated the surrounding structures as right thyroid lobe, recurrent nerve, and oesophagus. Patient established normal calcium levels using 6.4 grams of the elementary calcium. On the eight postoperative day, patient developed an acute heart failure that was treated symptomatically. Development of the acute heart failure was the most probably due to the action of PTH or PTH-related peptide, and serum calcium on the different cellular mechanisms as it is activation of the protein kinase A and C, or by increased sympathetic heart stimulation due to the release of norepinephrine.

Key words : Primary hyperparathyroidism, carcinoma, osteoporosis, cardiovascular disease, heart failure.

Uvod

Pokazano je da bolesnici sa primarnim hiperparatiroidizmom (PHPT) imaju veću prevalencu za nastanak različitih kardiovaskularnih oboljenja u odnosu na zdravu populaciju. Bolesnici sa PHPT često ispoljavaju kardiovaskularne poremećaje kao što su hipertenzija, hipertrofija leve komore srca, odlaganje kalcijuma u miokard i valvule i srčane aritmije (1,2). Odnos između paratiroidnog hormona (PTH), hiperkalcemije i arterijske hipertenzije u PHPT nije u potpunosti rasvetljen (3,4).

Prikazan je bolesnik sa visokim vrednostima PTH uzrokovan karcinomom paratiroidne žlezde, kod koga se posle hirurškog uklanjanja onovnog uzroka ispoljilo akutno srčano popuštanje.

Prikaz slučaja

Bolesnik star 57 godina, primljen je u Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, radi daljeg ispitivanja, a zbog sumnje na hiperparatiroidizam.

U okviru anamnestičkih podataka se saznaje da je bolesnik poslednjih 20 godina smanjio telesnu visinu za oko 15 cm, da je lečen u Institutu za reumatologiju zbog lumbalne diskopatije i gonartroze uz terapiju nesteroidnim antireumaticima i sprovođenje režima fizikalne terapije. Navodi da je pre 3-4 godine došlo do dalje progresije bolova u kičmenom stubu, ispoljavanja deformiteta na grudnom košu i kičmenom stubu. Zbog bola u desnom zglobu kuka i kičmenom stubu, oktobra 2001.g. rendgenskim pregledom je potvrđeno stanje nastalo nakon frakture vrata desne butne kosti čime se objašnjava bolesnikovo otežano hodanje. Ambulantno u našem Institutu učinjene biohemijske analize pokazale su visok serumski kalcijum (2.98 mmol/l) uz nizak fosfor (0.45 mmol/l).

Na fizikalnom pregledu pri prijemu u Institut bolesnik svestan, orjentisan, eupnoičan, afebrilan, acijanotičan, aktivno pokretan uz ispoljavanje gegavog hoda. Slabije ostemuskulne građe sa deformisanim grudnim košem, gibusom, skoliozom i "O" nogama, TV= 151 cm, BMI= 22.8 kg/m². Ostali fizikalni nalaz je bio u granicama normale.

Biohemijske analize uzete u više navrata tokom hospitalizacije su pokazale u pretežno povišene vrednosti korigovanog serumskog kalcijuma, snižen serumski fosfor, visoku alkalnu fosfatazu, niže ukupne serumske proteine i normalne albumine, uz kalciurezu do 464 mg/dan i klirens fosfora do 26.5 ml/min. Ostale biohemijske analize su bile u granicama normale. Hormonske analize su pokazale normalan tiroidni status i visoku vrednost iPTH. Ukupne laboratorijske analize su prikazane u Tabeli 1.

Rendgenskim pregledom lobanje se otkriva plića sela, osteoporotičnog dorzuma, a pregled grudnog koša ukazao na desnokonveksnu skoliozu sa naglašenim plućnim crtežom bez znakova aktivnog patološkog procesa. Srčana senka izmenjena zbog deformiteta kičmenog stuba. Rendgenski snimci karličnih kostiju i zglobova kuka su ukazali na izrazitu osteoporozi sa stanjem posle frakture hirurškog vrata desnog femura i sa formiranjem lažnog zgloba. U projekciji ishiadičnih kostiju uočavaju se rasvetljenja koja bi odgovarala mogućoj osteolizi.

Ultrazvučnim pregledom štitaste i paraštitastih žlezda dobijen normalan nalaz na levom lobusu i istmusu, i uvećanjem desnog lobusa sa nodusom promera oko 9 mm pri bazi lobusa. Posteriorno u projekciji paraštitaste žlezde zapaža se nodusna promena veličine oko 15 mm koja bi mogla pripadati paraštitastoj žlezdi. Nisu uočene regionalne limfne žlezde. Na ultrazvučnom pregledu abdomena se u donjem polu desnog bubrega uočava cista promera oko 17 mm, a u donjem polu levog bubrega cista promera oko 10 mm. Ostali nalaz na jetri, žučnoj kesi, slezini i pankreasu je bio u granicama normale. Ultrazvučnim pregledom male karlice se uočava povećana prostata (oko 35 cm³) sa po nekom sitnom kalcifikacijom.

EKG na prijemu je registrovao sinusni ritam, frekvence od 100/min i uz postojanje q u D3 i aVF.

Kod bolesnika je zatim u Centru za endokrinu hirurgiju učinjena operacija i "... nađen tumor desne donje paratiroidne žlezde dijametra 25mm koji je velikim delom priljubljen uz desni režanj štitaste žlezde i rekurentni nerv, a svojim donjim polom, smeštenim u zadnjem medijastinumu je prirastao uz jednjak. Načinjena je ekstirpacija tumora zajedno sa desnom hemitiroidektomijom. Rekurentni nerv je identifikovan i sačuvan, gornja desna paratiroidna žlezda nije sa sigurnošću identifikovana ...".

Makroskopski patohistološki nalaz je pokazao desnu paratiroidnu žlezdu mase 8 g, promera 30x30x25 mm, lobularne građe, žućkasto-smeđe boje, solidnog izgleda, elastične konzistencije. Mikroskopska patohistološka dijagnoza; na desnom lobusu: Struma colloides cystica glandulae thyroideae sa znacima urastanja karcinoma paratiroidne žlezde; desna paratiroidna žlezda: Carcinoma glandulae parathyroideae.

Postoperativni tok na hirurškom odeljenju je protekao uredno, i uvedena je supstitucija kalcijumom *per os*. U tom periodu bolesnik navodi samo povremeno osećaj trnjenja u rukama.

Pri prevodu na Odeljenje za endokrine i metaboličke poremećaje sa metaboličkom jedinicom, bolesnik je bio svestan, eupnoičan, disfoničan, sa negativnim Chvosteckovim i Troussaeuovim znakom, normalnim auskultatornim nalazom na plućima i srcu, TA 120/80 mmHg, fr 84/min, bez palpabilne jetre i slezine i bez otoka na donjim ekstremitetima. Prema postoperativnom nivou korigovanog serumskog kalcijuma od 1.84 mmol/l, korigovana je ukupna supstitucija kalcijumom uz primenu vitamina D (Alpha D3). Osmog postoperativnog dana bolesnik primećuje da mu noge otiču u predelu potkolenica i stopala. Objektivnim pregledom se pored pretibijalnih otoka verifikuju i mestimični kasnoinspirijumski pukoti pri bazama pluća. Uvedena terapija furosemidom, prvo i.v, potom *per os*, čime dolazi do normalizacije nalaza na plućima i potkolenicama.

Kontrolni rendgenski snimak pluća i srca ukazao je na povećanje srčane senke sa voluminoznijim hilusima. Ultrazvučni pregled je pokazao normalan nalaz na parenhimskim organima i odsustvo ascita. Color-Duplex scan je ukazao na normalan morfološki nalaz i funkciju arterija i vena donjih ekstremiteta. Ehokardiografski pregled (22. postoperativni dan) je pokazao normalan nalaz na levoj pretkomori, levoj komori (LK) uz očuvanje globalne sistolne funkcije (dijastolni promer: 4.0 cm, sistolni promer: 3.0 cm, debljina septuma: 0.8 cm, debljina zadnjeg zida: 0.7 cm, e젝ciona frakcija: 50%), normalnu širinu aorte koja je debljeg sklerotičnog zida i debljih veluma uz očuvanu separaciju, normalnu funkciju mitralnih listića i anulusa, normalnu funkciju desnog srca, i malu raslojenost perikarda iza zadnjeg zida LK.

Kod bolesnika je uspostavljena normokalcemija u serumu upotrebom 6.4 g elementarnog kalcijuma. Postoperativno dobijen normalan iPTH (Tabela 1). Otorinolaringološka konzultacija je ukazala na paralizu desnog n. recureusa i dogovorena intenzivna fonijatrijska rehabilitacija.

Diskusija

Primarni hiperparatiroidizam (PHPT) predstavlja generalizovani poremećaj metabolizma kalcijuma, fosfata i kostiju uzrokovan povećanom sekrecijom paratiroidnog hormona (PTH). Procenjuje se da godišnja incidenca oboljenja iznosi 0.2% u bolesnika preko 60 godina. Manifestacije mogu biti diskretne i bolest može imati benigni tok duži niz godina ili tokom celog života.

Postoji tradicionalno mišljenje da u 80% slučajeva jedna abnormalna žlezda uzrokuje PHPT. Poremećena žlezda obično predstavlja benignu neoplazmu ili adenom, a retko karcinom paratiroidne žlezde. U oko 15% slučajeva postoji hiperfunkcija paratiroidnih žlezda koja je hereditarna i često udružena sa drugim endokrinim

abnormalnostima čineći multiple endokrine neoplazije (MEN). Za razliku od adenoma, u bolesnika sa karcinomom paratiroidne žlezde izgleda da postoji drugačiji genetski mehanizam nastanka bolesti. Stoga, za razliku od nekih karcinoma koji u svojoj patogenezi progrediraju od benigne do maligne neoplazme kako se ćelijski genetski defekt akumulira, izgleda da paratiroidni adenomi ne predstavljaju prekursore paratiroidnog karcinoma.

Paratiroidni karcinom obično nema agresivan karakter. Često je dugogodišnje preživljavanje bez recidiva ukoliko je uklonjena celokupna žlezda bez rupture kapsule. Čak je i kod rekurentnog paratiroidnog karcinoma koji sporo raste moguća hirurška korekcija recidiva. Međutim, nekada je karcinom agresivniji sa udaljenim metastazama u plućima, jetri i kostima, a koje se otkrivaju u vreme incijalne operacije. Kod postojanja karcinoma često se sreću koncentracije serumskog kalcijuma od 3.5-3.7 mmol/l što treba da upozori hirurga na potrebu da odstrani abnormalnu žlezdu uz izbegavanje rupture kapsule (5).

Danas postoje podeljena mišljenja o tome da li PHPT uzrokuje povećanje mortaliteta, prevashodno zbog cirkulatornih oboljenja (6,7). Procenjuje se da prevalenca obolevanja od kardiovaskularnih bolesti iznosi od 44-61%. Hipertenzija i aritmije su često udružene sa PHPT ali bez udruženosti sa ispoljavanjem klasičnih simptoma PHPT. Zbog toga se može očekivati da i u asimptomatskih bolesnika sa PHPT postoji poremećaj srčane funkcije. Ehokardiografska procena mase leve komore smatra se najznačajnijim nezavisnim prediktorom kardiovaskularnog mortaliteta u bolesnika sa hipertenzijom ili u opštoj populaciji, kao i da hipertrofija leve komore može imati ulogu u kardiovaskularnom morbiditetu bolesnika sa PHPT. Smatra se da su hiperkalcemija i povišeni nivo PTH uključeni u razvoj hipertrofije LK, direktni pozitivni hronotropni efekat i posredovani inotropini efekat (6). Naime, PTH aktivira protein kinazu C (PKC) kardiomiocita preko PKC aktivišućeg domena na hondrocitima. Aktivacija PKC vodi hipertrofiji i re-ekspresiji fetalnog tipa proteina u kardiomiocitima što bi moglo doprineti hipertrofiji LK. Sa druge strane, efekat PTH-srodnog peptida (PTH-rP) se ispoljava na kardiovaskularne ćelije endotela i glatkih mišića aktivacijom protein kinaze A preko C-terminalnog domena različitog od onog kod PTH. PTH i PTH-rP na glatkim mišićnim ćelijama smanjuju uticaj ekstracelularnog kalcijuma preko cAMP zavisnih mehanizama. Ovi inhibicioni efekti na naponski-zavisne kalcijumske kanale L-tipa glatkih mišića uzrokuju vazorelaksaciju (8).

Nedavna studija bolesnika sa blagom kliničkom formom primarnog hiperparatiroidizma kod kojih je procenjivana kardiovaskularna funkcija, ukazala je da postoji značajno kraće izovolumetrijsko relaksaciono vreme leve komore i izostanak cirkadijarnog ritma srčane frekvence u odnosu na zdrave osobe. Na ovaj način je ukazano na povećanu simpatičku stimulaciju srca, odnosno na posredničku ulogu PTH u stimulaciji oslobađnja noradrenalina uzrokovanog akutnom hiperkalcemijom (7).

Nasuprot delovanju visokih koncentracija PTH, studija bolesnika sa terminalnom bubrežnom bolešću na programu hronične dijalize, pokušala je da ukaže na moguć

udruženi uticaj PTH, kalcijuma i vitamina D na srčanu funkciju. Multipla logistička regresiona analiza ove grupe bolesnika je ukazala da dijabetes i hipoparatiroidizam (iPTH <60) predstavljaju kardiovaskularne faktore rizika. Hiperkalcemija i hipoparatiroidizam uz sadejstvo sa upotrebom vitamina D₃ može imati značajan uticaj na ispoljavanje kardiovaskularnih komplikacija bolesnika na hroničnoj dijalizi (9).

Kod našeg bolesnika se radilo o spororazvijajućoj formi karcinoma paratiroidne žlezde sa pratećom simptomatologijom, a koji je po uklanjanju doveo do ispoljavanja akutne slabosti srca najverovatnije uzrokovane delovanjem PTH (PTH-rP) i serumskog kalcijuma na navedene celularne mehanizme.

Tabela 1. Pregled laboratorijskih analiza

<i>Parametar</i>	<i>Preoperativno</i>	<i>Postoperativno</i>
Hemoglobin (g/l)	116	98-105
Eritrociti (x 10 ¹² /l)	4.25	3.69-3.71
Leukociti (x 10 ⁹ /l)	4.5	5.4-5.5
Trombociti (x 10 ⁹ /l)	199	186-179
Sedimentacija	10/24	18/30
Fibrinogen (g/l)	3.4	3.4
Glikemija (mmol/l)	4.7	4.8
Urea (mmol/l)	5.1	6.1
Kreatinin (mmol/l)	67	90
Alkalna fosfataza (U/l)	419	835-846
Ukupni proteini (g/l)	55	53
Albumini (g/l)	35-36	28-39
Kalijum (mmol/l)	4.6	3.9-5.1
Natrijum (mmol/l)	141	140-143
Kalcijum, korigovani (mmol/l)	2.19-3.01	1.84-2.32
Kalciureza (mg/dan)	170-464	
Fosfor (mmol/l)	0.68-1.0	
Klirens fosfora (ml/min)	10-26.5	
T4 (nmol/l)	78.2	56.3
TSH (mU/l)	1.1	1.72
iPTH (pg/ml)	1289.4	68.6

Literatura

1. Stefanelli T, Mayr H, Bergler Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B: Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95, 197-202.
2. Dalberg K, Brodin L, Juhlin-Dannflet A, Farnebo L: Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. *Eur J Surg* 1996; 162, 171-176.
3. Richards A M, Espiner E A, Nicholls M G, Ikram H, Hamilton E J, Maslowski A.H.: Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J. Hypertens.* 1988; 6, 747-752.
4. Nickols G A, Nana A D, Nickols M A, Dipette D J, Asimakis G K: Hypotension and cardiac stimulation due to the parathyroid hormone-related proteins, humoral hypercalcemia of malignancy factor. *Endocrinology* 1989; 125, 834-854.
5. Potts J T Jr: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. U: *Harrison's Principles of Internal Medicine – 14th Edition*, Fauci A S i sar. (ured.), The McGraw-Hill Companies, Inc, New York, 1998.
6. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al: Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50, 321-328.
7. Barletta G, De Feo M L, Del Bene R, et al: Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1815-21.
8. Schluter K.D, Piper H.M.: Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37, 34-41.
9. Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, et al: Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D(3) analog administration in dialysis patients with end-stage disease. *Nephron* 2000; 84, 13-20.

