

PNP — pierwotna nadczynność przytarczyc — patologia najczęściej przeoczana. Dramat w czterech aktach

PHP — primary hyperparathyroidism
— permanently hidden pathology.
A drama in four acts

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono niecodzienny przypadek 66-letniej chorej, u której dopiero po 10 latach od rozpoznania osteoporozy i rozwinięciu się wielu powikłań choroby podstawowej postawiono właściwą diagnozę pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP). Chora została przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu hiperkalcemii. Przy przyjęciu była unieruchomiona tj. od kilku miesięcy leżąca w łóżku; stwierdzono odleżynę okolicy pośladka i kości krzyżowej. Jeszcze 10 miesięcy wcześniej pacjentka była osobą w pełni samodzielną i uważała się za osobę zdrową. W trakcie 10 lat chora była wielokrotnie konsultowana przez kilku lekarzy różnych specjalności, którzy — mimo obecności hiperkalcemii i hipofosfatemii oraz licznych powikłań ogólnoustrojowych — nie wszczęli diagnostyki PNP. Opisany przypadek szokuje z tego powodu, że choć przebieg choroby był klasyczny, to czas od wystąpienia pierwszego udokumentowanego objawu PNP (w tej sytuacji osteoporozy) do postawienia diagnozy wyniósł około 10 lat. W tym czasie rozpoznawano nawrotową kamicę nerkową, złamania patologiczne, niesłusznie rozsianą chorobę nowotworową, aż wreszcie sugerowano opiekę hospicyjną.

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest chorobą stosunkowo rzadko rozpoznawaną, chociaż niedawne doniesienia wskazują, że wśród schorzeń endokrynologicznych PNP ustępuje częstością jedynie cukrzycy, patologiom tarczycy oraz zespołowi policystycznych jajników. Najczęstszą przyczyną jest pojedynczy gruczolak przytarczycy, którego usunięcie powoduje wyleczenie. Objawy PNP, oprócz klasycznych postaci, mogą się manifestować jako różne maski, tj.: nefrologiczna, reumatologiczna, gastroenterologiczna, psychiatryczna, endokrynologiczna, kardiologiczna i hematologiczna.

Izabela Karwacka,
Marta Lewandowska,
Łukasz Obołończyk,
Anna Babińska,
Krzysztof Sworczak

Klinika Endokrynologii i Chorób
Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet
Medyczny

Adres do korespondencji:

dr n. med. Izabela Karwacka
Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel.: (058) 349-28-40, faks: (058) 349-28-41
e-mail: izabelakarwacka@gumed.edu.pl

Podsumowując opisany przypadek, zasadne wydaje się, by — rozpoznając osteoporozę — jednocześnie poszerzyć diagnostykę o podstawową ocenę gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 6, nr 4, 161–167

słowa kluczowe: pierwotna nadczynność przytarczyc, hiperkalcemia, osteoporoza

ABSTRACT

The unusual case of 66-year-old female patient was described in the article; the actual diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT) has been made after progressing osteoporosis for 10 years and developing numerous complications of the primary disease. The patient was admitted to the Endocrinology and Internal Diseases Clinic of the Medical University of Gdansk due to considerable hypercalcaemia. On admission the patient had been recumbent due to strong pain in of the spinal column and decubitus ulcers of the sacrum and gluteal muscles. Only 10 months before, she considered herself as a healthy person, with no comorbidities. Plenty medical consultations has been performed during 10 years and no PHPT diagnostics was undertaken despite presence of hypercalcaemia, hypophosphataemia and multiple organ complications. Although the progression of PHPT was typical, the described case shocks due to the fact that it took 10 years to confirm the diagnosis since the first symptom occurred (in this case-osteoporosis). Bilateral nephrolithiasis, pathological fractures, unverified disseminated neoplastic disease were diagnosed during this time and also the patient was referred to hospice care.

Primary hyperparathyroidism is a rarely recognized disease although the latest studies have shown that only diabetes mellitus type 2, thyroid pathologies and polycystic ovary syndrome are more common in endocrinology. Single parathyroid adenoma is the most common cause of PHPT, which is curable after surgical removal. The clinical picture of the disease include overt and subclinical PHPT that may be manifested by nephrological, rheumatological, gastrointestinal, psychiatric, endocrinological, cardiological and hematological mask.

To conclude the case report, it seems essential to extend the diagnostic procedures to elementary evaluation of calcium-phosphate metabolism simultaneously to diagnosing osteoporosis.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol 6, no 4, 161–167

key words: primary hyperparathyroidism, hypercalcaemia, osteoporosis



Pacjentka pozostawała pod stałą opieką specjalistyczną, była konsultowana przez specjalistów z różnych dziedzin medycyny, jednak prawidłowego rozpoznania dokonano i leczenie wdrożono z wieloletnim opóźnieniem

PROLOG

W artykule przedstawiono niecodzienny przypadek 66-letniej chorej, u której dopiero po prawie 10 latach od rozpoznania osteoporozy i rozwinięciu się wielu powikłań choroby podstawowej postawiono właściwą diagnozę pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP). Pacjentka pozostawała pod

stałą opieką specjalistyczną, była konsultowana przez specjalistów z różnych dziedzin medycyny, jednak prawidłowego rozpoznania dokonano i leczenie wdrożono z wieloletnim opóźnieniem.

Poniższy opis historii choroby przedstawia żmudną, krętą i wyboistą drogę dochodzenia do prawdy...

Chorą w wieku 66 lat przyjęto do Kliniki Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu hiperkalcemii. Została tam skierowana przez lekarza medycyny paliatywnej. Przy przyjęciu do Kliniki chora była unieruchomiona, tj. od kilku miesięcy leżąca w łóżku; stwierdzono odleżynę okolicy pośladka i kości krzyżowej. Ponadto występowały u niej silne dolegliwości bólowe kręgosłupa i infekcja dróg moczowych. Jeszcze 10 miesięcy wcześniej pacjentka była osobą w pełni samodzielną i uważała się za osobę zdrową. W przeszłości była operowana jedynie z powodu łagodnej zmiany w lewej piersi (histopatologicznie brodawczak). Dramat w czterech aktach rozpoczyna się w 2003 roku...

AKT PIERWSZY

Błądzenie — rzecz ludzka,
trwanie w błędzie — diabelska.
św. Augustyn

W 2003 roku chora z własnej inicjatywy podała się dentyometrii, na podstawie której rozpoznano osteoporozę. Była wówczas 57-letnią osobą, nieobciążoną innymi niż menopauza czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby. Nie wszczęto diagnostyki wtórnych postaci osteoporozy. Lekarz rodzinny leczył chorą preparatami wapnia i witaminy D₃; odnotowano jedynie krótki okres podawania bisfosfonianów. Od 2003 do 2008 roku regularnie wykonywano u niej dentyometrię, w której obserwowano postępującą osteoporozę (tab. 1). Przez 5 lat nieskutecznego leczenia nie wszczęto żadnej diagnostyki.

W 2008 roku, z powodu bólów kostnych i obrzęków stawów skokowych, chora zgłosiła się do reumatologa. **W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperkalcemię, hipofosfatemię oraz podwyższoną aktywność fosfatazy alkalicznej (tab. 2). Na podstawie uzyskanych wyników nie wszczęto diagnostyki PNP.** Natomiast

Tabela 1

Wyniki badań dentyometrycznych

SD	Gęstość szyjki udowej	Gęstość kręgosłupa lędźwiowego L2-L4
2003 rok	-3,2	-4,3
2008 rok	-4,9	-4,88

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 2

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w 2008 roku

Surowica krwi	Wynik	Wartość referencyjna
Wapń całkowity [mmol/l]	3,34	2,12–2,50
Fosforany nieorganiczne [mg/dl]	1,9	2,3–4,7
Fosfataza alkaliczna [U/l]	233	40–150

chorą skierowano do onkologa z podejrzeniem rozsianego procesu nowotworowego.

AKT DRUGI

Kłamstwo nie staje się prawdą tylko dlatego, że wierzy w nie więcej osób.

Oscar Wilde

We wrześniu 2009 roku doszło do zaklinowanego złamania kości ramiennej ze zwknięciem w stawie barkowym — uraz wystąpił podczas przekładania kartki (rozwiązywanie krzyżówki). Złamanie zaopatrzone; nie wszczęto diagnostyki PNP. W 2010 roku pacjentkę hospitalizowano z powodu napadu kolki nerkowej — rozpoznano obustronną kamicę nerkową i założono cewnik JJ do lewego moczowodu; nie wszczęto diagnostyki PNP. W lipcu 2011 roku, podczas wymiany cewnika JJ, przy odwiedzeniu kończyny doszło do złamania szyjki prawej kości udowej; ponownie nie wszczęto diagnostyki PNP. Na karcie wypisowej podano, że dalsze leczenie



W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperkalcemię, hipofosfatemię oraz podwyższoną aktywność fosfatazy alkalicznej. Na podstawie uzyskanych wyników nie wszczęto diagnostyki PNP

kamicy będzie kontynuowane po zakończeniu leczenia onkologicznego!? Od tego czasu chora pozostaje unieruchomiona, z silnymi dolegliwościami bólowymi, które uniemożliwiają jej samodzielne funkcjonowanie. Z powodu obserwowanej hiperkalcemii lekarz reumatolog zlecił wykonanie scyntygrafii kości w celu „potwierdzenia” przerzutów do kości. Podejrzenie takie wysunięto tylko na podstawie obserwowanej hiperkalcemii oraz faktu, że w 2002 roku pacjentce usunięto z lewej piersi łagodną zmianę. Obraz wykonanej scyntygrafii sugerował, że złamania mogą mieć charakter nienowotworowy, a obraz czaszki wskazywał na zaburzenia metabolizmu wapniowo-fosforanowego, mimo to nie wszczęto diagnostyki w kierunku PNP; kontynuowano trop onkologiczny. Wyniki kolejnych kontrolnych badań mammograficznych były prawidłowe. Wyłącznie na podstawie hiperkalcemii pacjentka została skierowana na dalszą diagnostykę. **Wiosną 2011 roku w poradni chirurgii onkologicznej wykluczono nowotwór piersi.** Tym niemniej w sierpniu 2011 roku, z uwagi na silne dolegliwości bólowe oraz „graniczące z pewnością” podejrzenie rozsianej choroby nowotworowej, lekarz POZ w związku z rozszanym rakiem piersi skierował pacjentkę do hospicjum stacjonarnego. Po konsultacji z lekarzem medycyny paliatywnej rozszerzono diagnostykę zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej (tab. 3). Po uzyskaniu wyników laboratoryjnych chorą z podejrzeniem nadczynności przytarczyc skierowano w trybie pilnym do Kliniki Endokrynologii

Tabela 3

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w 2011 roku

Surowica krwi	Wynik	Wartość referencyjna
Wapń całkowity [mg/dl]	12,06	8,9–10,0
Parathormon [pg/ml]	1239	10–62

i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

AKT TRZECI

Wszystko trzeba robić tak prosto, jak to tylko jest możliwe, ale nie prościej.

Albert Einstein

Przy przyjęciu do Kliniki w badaniu przedmiotowym spośród odchyłeń odnotowano: przymusową pozycję ciała, deformacje kostne z towarzyszącymi silnymi bólami, wdowi garb, prawą kończynę dolną ułożoną w rotacji i odwiedzeniu, znaczne obrzęki kończyn dolnych, odleżyny w okolicy krzyżowej, pośladkowej oraz brody. Obie piersi bez patologii.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zaburzenia typowe dla PNP (tab. 4).

W wykonanym badaniu rentgenowskim (RTG) dłoni obserwowano nasiloną osteoporozę ze ścięciem warstwy korowej

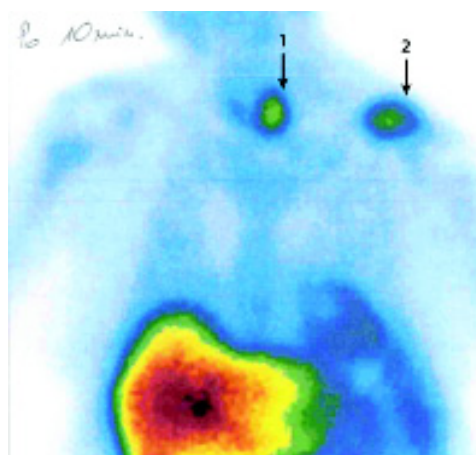
Tabela 4

Wyniki badań laboratoryjnych w pierwszej dobie hospitalizacji

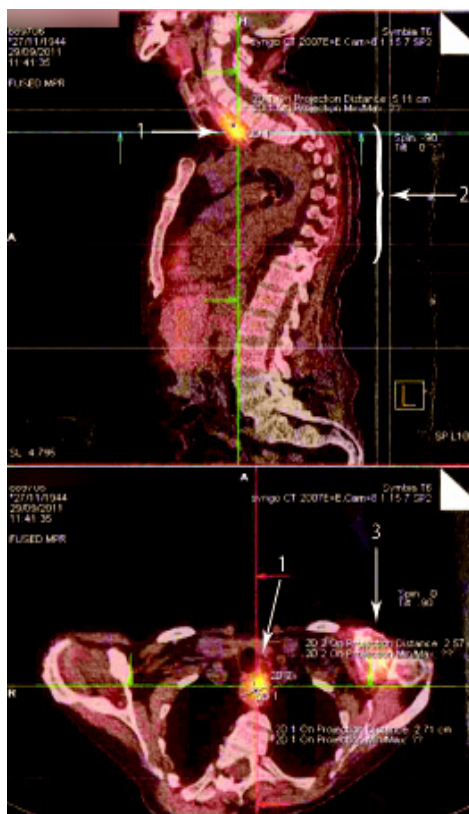
Badanie	Wynik	Wartości referencyjne
Wapń całkowity [mg/dl]	12,98	8,9–10,0
Wapń zjonizowany [mmol/l]	1,73	0,98–1,21
Fosforany nieorganiczne [mg/dl]	1,7	2,3–4,7
25-OH-witamina D ₃ [ng/ml]	< 4,0	4,8–52,8
Parathormon [pg/ml]	1889,0	10–62
Osteokalcyna [ng/ml]	116,0	3,1–13,7
Dezoksypirydynolina [mM/mM kreatyniny]	56,7	0–7,4
Wydalenie wapnia całkowitego z moczem [mg/24 h]	201	100–300
Wydalenie fosforanów nieorganicznych z moczem [mg/24 h]	243	400–1300



Rycina 1. Badanie RTG dłoni z typowymi radiologicznymi objawami pierwotnej nadczynności przytarczyc; 1 — akroosteoiza; 2 — resorpcja podkostnowa; 3 — guz brunatny



Rycina 2. Scyntygrafia przytarczyc Tc 99m MIBI metodą SPECT/CT; 1 — obszar średnicy ~5 cm, pośrodkowo między tchawicą a kręgosłupem — guz przytarczycy; 2 — obszar o średnicy ~6 cm, guz brunatny



Rycina 3. Scyntygrafia przytarczyc Tc 99m MIBI metodą SPECT/CT. Fuzja obrazów scyntygraficznych i CT; 1 — obszar odpowiadający guzowi przytarczycy; 2 — liczne złamania kompresyjne kręgów piersiowych; 3 — guz brunatny

kości i jej sklerotyzacją oraz podejrzeniem obecności guzów brunatnych (ryc. 1).

W badaniu ultrasonograficznym (USG) szyi nie udało się zobrazować powiększonej przytarczycy. Natomiast w badaniu scyntygraficznym przytarczyc (SPECT/CT MIBI) uwidoczniło guz o wymiarach 51 × 27 × 26 mm leżący pośrodkowo między tchawicą a kręgosłupem, na wysokości C6 i Th2 (ryc. 2, 3), liczne złamania kompresyjne kręgów piersiowych oraz kilka ognisk guzów brunatnych.

Zważywszy na całość obrazu klinicznego oraz z uwagi na pogarszający się stan ogólny chorej zdecydowano o konieczności wykonania zabiegu operacyjnego w trybie przy-

spieszonym. Pacjentkę operowano w trakcie urosepsy w osłonie antybiotykowej. Ze względu na duże ryzyko złamań chora, bez wcześniejszej premedykacji, na stole operacyjnym przyjęła najbezpieczniejszą pozycję. Ostatecznie była operowana w pozycji siedzącej z nieznacznym odgięciem głowy. Usunięto guz wielkości 9 × 4,5 × 1,5 cm oraz prawy płąt przebudowanej guzkowo tarczycy (ryc. 4). W badaniu histopatologicznym opisano zmianę o charakterze gruczolaka przytarczycy.

Po zabiegu przez około 3 tygodnie pacjentka, z powodu zespołu „głodnych kości”, wymagała dożylnego podawania dużych dawek preparatów wapnia (w maksymalnej dawce 15 g/24 h) i doustnie witaminy D. W dniu wypisania ze szpitala pozostawała na suplementacji wapnia w dawce dobowej 3 g oraz 4 μg alfakalcydolu. Po 4 tygodniach

”
W badaniu ultrasonograficznym (USG) szyi nie udało się zobrazować powiększonej przytarczycy. Natomiast w badaniu scyntygraficznym przytarczyc (SPECT/CT MIBI) uwidoczniło guz o wymiarach 51 × 27 × 26 mm leżący pośrodkowo między tchawicą a kręgosłupem



Najczęstszą przyczyną jest pojedynczy gruczolak



Typowy obraz kliniczny obejmuje zmiany kostne (resorpcja podokostnowa, akroosteoliza, guz brunatny i prowadząca do złamań patologicznych osteoporoza) oraz zaburzenia czynności nerek pod postacią kamicy nerkowej (najczęściej obustronnej, nawrotowej)



Podjęzrenie może być wysunięte na podstawie szeroko dostępnych i tanich badań biochemicznych krwi i moczu (stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi), które można wykonać w ramach opieki lekarza rodzinnego, oraz charakterystycznych objawów zgłaszanych przez pacjenta



Rycina 4. Zdjęcie śródoperacyjne — guz przytarczycy oraz rozfragmentowany płat tarczycy z cechami przebudowy guzkowej

rozpoczęto rehabilitację z bardzo dobrym efektem, tj. pacjentka w dniu wypisu samodzielnie chodziła za pomocą chodzika. Usunięto również cewnik JJ, upatrując w tym źródło nawracających infekcji dróg moczowych. Uzyskano pełne wygojenie odleżyny okolicy kości krzyżowej i brody. W 8. tygodniu po wypisaniu chorej chirurgicznie opracowano odleżynę okolicy pośladkowej. Obecnie pacjentka oczekuje w domu na zabieg alloplastyki prawego stawu biodrowego.

AKT CZWARTY

Błądzić to rzecz ludzka, przebaczać — boska
Aleksander Pope

Chora, mimo licznych cierpień, których doznała na skutek błędów ze strony ochrony zdrowia, nigdy nie zdecydowała się na dochodzenie swoich praw drogą sądową. Uznała, że powikłania, które ją spotkały, są dobrem, dzięki któremu udało się rozpoznać chorobę i zdjąć z niej odium choroby nowotworowej.

EPILOG

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest chorobą stosunkowo rzadko rozpoznawaną, chociaż występuje z częstością około 30 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Niedawne doniesienia wskazują, że wśród scho-

rzeń endokrynologicznych PNP ustępuje częstością jedynie cukrzyca, patologiom tarczycy oraz zespołowi policystycznych jajników [1, 2]. **Najczęstszą przyczyną jest pojedynczy gruczolak.** Pierwotna nadczynność przytarczyc jest nierzadko przyczyną wielu trudności diagnostycznych, głównie z uwagi na jej wieloletni, bezobjawowy przebieg. Pełnoobjawowa postać PNP występuje jedynie u 20% chorych. **Typowy obraz kliniczny obejmuje zmiany kostne (resorpcja podokostnowa, akroosteoliza, guz brunatny i prowadząca do złamań patologicznych osteoporoza) oraz zaburzenia czynności nerek pod postacią kamicy nerkowej (najczęściej obustronnej, nawrotowej)** [4]. W pozostałych 80% przypadków występuje skąpo- lub bezobjawowa PNP [5, 6]. Objawy hiperkalcemii w tej grupie pacjentów występują jako tak zwane maski, między innymi kardiologiczna, nefrologiczna czy reumatologiczna, mimo że wyniki badań laboratoryjnych są podobne, jak w przypadku pełnoobjawowej postaci PNP (tab. 5).

Opisany przypadek pacjentki pokazuje, że droga od wystąpienia pierwszego udokumentowanego objawu PNP (w tej sytuacji osteoporozy) do postawienia diagnozy trwała około 10 lat. W tym czasie obserwowano postępowanie zmian osteoporotycznych, ujawnienie się obustronnej kamicy nerkowej, liczne złamania i deformacje układu kostno-stawowego oraz ból, które uniemożliwiły chorej samodzielne funkcjonowanie. Wcześniejsze dokonanie rozpoznania PNP, zlokalizowanie guza i leczenie operacyjne uchroniłoby tę pacjentkę przed licznymi powikłaniami i kalectwem.

Pierwotna nadczynność przytarczyc to często występująca endokrynopatia, która jednocześnie wydaje się najczęściej przeoczoną chorobą endokrynologiczną. **Podjęzrenie może być wysunięte na podstawie szeroko dostępnych i tanich badań biochemicznych krwi i moczu (stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi), które można wykonać w ramach opieki lekarza rodzinnego,**

Tabela 5

Maski pierwotnej nadczynności przystalczyc

Symptomatologia	Objawy
Nefrologiczna	Polidypsja, poliuria, nykturia, odmiedniczkowe zapalenie nerek, przewlekła choroba nerek
Reumatologiczna	Bóle kostno-stawowo-mięśniowe
Gastroenterologiczna	Nawrotowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, kamica dróg żółciowych, zaparcia
Psychiatryczna	Depresja, zaburzenia snu, labilność emocjonalna, drażliwość, zaburzenia poznawcze, ograniczona sprawność w codziennych zadaniach w pracy lub w domu oraz obniżone funkcjonowanie społeczne
Endokrynologiczna	Cukrzyca, moczówka prosta nerkopochodna
Kardiologiczna	Nadciśnienie tętnicze, wapnienie zastawek i mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca
Hematologiczna	Oporna na leczenie niedokrwistość

oraz charakterystycznych objawów zgłaszanych przez pacjenta. Diagnostyka laboratoryjna, badania obrazowe wykonane w celu lokalizacji guza oraz wczesna interwencja chirurgiczna dają pełne wyleczenie, a tym samym nie dopuszczają do rozwinięcia ciężkich ogólnoustrojowych powikłań [7].

Warto pamiętać o wdrożeniu diagnostyki w kierunku PNP u pozornie pozbawionych objawów osób po 60. roku życia, u których ryzyko zachorowania znacząco się zwiększa [2, 7, 8]. Prawidłowe postępowanie

terapeutyczne poprawia komfort życia tych pacjentów oraz obniża śmiertelność spowodowaną chorobami układu sercowo-naczyniowego, których ryzyko wzrasta o ponad 20% w porównaniu z populacją osób zdrowych [4, 8]. **Zasadne wydaje się, by w przypadku rozpoznania osteoporozy jednocześnie poszerzyć diagnostykę o podstawową ocenę gospodarki wapniowo-fosforanowej.**

Jednak pamiętajmy...: „Kto cudze błędny gani, winien sam unikać tych błędów” (Arthur Schopenhauer).



Zasadne wydaje się, by w przypadku rozpoznania osteoporozy jednocześnie poszerzyć diagnostykę o podstawową ocenę gospodarki wapniowo-fosforanowej

PIŚMIENNICTWO

1. Śliwa K., Marciniak I., Obotończyk Ł. i wsp. Epidemiologia pierwotnej nadczynności przystalczyc w populacji osób w wieku 55 lat i więcej. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2010; 91: 248–255.
2. Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S. Pierwotna nadczynność przystalczyc. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 4: 1016–1023.
3. Niedźwiedzki S., Kuzdak K., Kaczka K. i wsp. Prospektywna ocena częstości występowania pierwotnej nadczynności przystalczyc u chorych z wolem guzowatym. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 125: 469–473.
4. Chudziński W., Nawrot I. Obraz kliniczny i diagnostyka nadczynności przystalczyc. *Med. Sci. Rev. Chir. Endo.* 2006; 1: 27–33.
5. Taniegra E. Hyperparathyroidism. *Am. Fam. Physician* 2004; 69: 333–339.
6. Conroy S., Moulis S., Wassif W.S. Primary hyperparathyroidism in the older person. *Age Ageing* 2003; 32: 571–578.
7. Orlo C.H., Grant C.S., Hodgson S.F. i wsp. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons Position Statement on the Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol. Pract.* 2005; 11: 49–54.
8. Coker L.H., Rorie K., Cantley L. i wsp. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann. Surg.* 2005; 242: 642–650.