

Alina Urbanowicz¹, Grażyna Pietrow², Jolanta Jaworska³, Andrzej Wiśniewski⁴

¹Oddział Onkologii Klinicznej i Hematologii, Szpital Wojewódzki w Suwałkach

²Gabinet Histopatologii i Cytologii w Suwałkach

³Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Szpital Wojewódzki w Suwałkach

⁴Oddział Ortopedyczno-Urazowy, Szpital Wojewódzki w Suwałkach

Mnogie ogniska osteolityczne — trudności diagnostyczne.

Opis przypadku

Multiple osteolytic lesions — diagnostic difficulties. Case report

Adres do korespondencji:

Lek. Alina Urbanowicz
 Oddział Onkologii Klinicznej i Hematologii
 Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
 ul. Szpitalna 60, 16-400 Suwałki
 Tel.: 875 629 521
 e-mail: alinaurbanowicz@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Mnogie ogniska osteolityczne u pacjenta z kacheksją i niedokrwistością sugerują rozpoznanie rozsianej choroby nowotworowej. W pracy przedstawiono przypadek 85-letniej takiej chorej, u której dopiero badanie histopatologiczne zmiany w kości w połączeniu z danymi klinicznymi i biochemicznymi pozwoliło na właściwe rozpoznanie pierwotnej nadczynności przytarczyc.

Słowa kluczowe: osteoliza, nadczynność przytarczyc, guz brunatny

ABSTRACT

Multiple osteolytic foci in patient with cachexia and anaemia strongly suggest the diagnosis of disseminated neoplastic disease. We present the case of an 85-year-old woman in whom only histopathologic examination of a bone lesion in combination with clinical and biochemical data allowed to establish proper diagnosis of primary hyperparathyroidism.

Key words: osteolysis, hyperparathyroidism, brown tumor

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 4: 155–158

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2012, tom 8, nr 4, 155–158
 Copyright © 2012 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Kości — obok wątroby i płuc — należą do narządów, w których najczęściej są umiejscowione przerzuty nowotworowe, przy czym przeżycie chorych z przerzutami wyłącznie w kościach jest zwykle dłuższe niż w przypadku innych lokalizacji zmian odległych. Stąd w przypadku nieznanego ogniska pierwotnego szczególnie celowa wydaje się pogłębiona diagnostyka, która umożliwiłaby bardziej skuteczne leczenie paliatywne. Warto jednak pamiętać, że rozsiane zmiany osteolityczne nie zawsze są pochodzenia nowotworowego. W pracy przedstawiono przypadek chorej, u której zmiany w kościach w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc imitowały przerzuty do kości.

Opis przypadku

Chora w wieku 83 lat została skierowana na Oddział Onkologii Klinicznej i Hematologii Szpitala Wojewódzkiego w Suwałkach ze szpitala rejonowego z podejrzeniem rozsianej choroby nowotworowej z powodu bardzo silnego bólu okolicy podudzia prawego i zmiany osteolitycznej stwierdzonej w badaniu radiologicznym w kości piszczelowej prawej. Pacjentka była obciążona licznymi chorobami — w wywiadzie stwierdzono przewlekłą chorobę nerek w stopniu 3. (w 1986 roku przebyła lewostronną nefrektomię z powodu nawracającej kamicy nerki, w 2010 roku stwierdzono również drobny zółg w nerce prawej), reumatoidalne zapalenie stawów, nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę wieńcową

(w 2003 roku miała wykonany zabieg protezowania tętnic wieńcowych) i nawracającą gastropatię nadżerkową. Ból nogi pojawił się około 3 tygodnie przed hospitalizacją, stopniowo nasilał się i ostatnio uniemożliwiał chodzenie. Chora skarżyła się również na uogólnione bóle kostno-stawowe, brak apetytu, chudnięcie i uporczywą suchość w jamie ustnej.

Przy przyjęciu stan chorej był dość ciężki (pacjentka leżąca, bardzo cierpiąca, z cechami odwodnienia i kacheksji). W badaniu przedmiotowym stwierdzono ponadto bardzo głośny szmer skurczowy nad sercem oraz bolesne zgrubienie w połowie długości kości piszczelowej prawej. Badanie radiologiczne tej okolicy wykazało „w trzonie prawej kości piszczelowej ograniczone ognisko osteolityczne, wielkości 6,5 × 2,6 cm o policyklicznych obrysach z przegrodami i ścięciem warstwy korowej, bez widocznych odczynów okostnowych”. W badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy stwierdzono: OB 17 mm/h, niedokrwistość normocytarną ze stężeniem hemoglobiny 9,9 g/dl, niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny 1,62 mg/dl (143,2 μmol/l), hiperkalcemię ze stężeniem wapnia 3,4 mmol/l, hipoproteinemię ze stężeniem białka 5,3 g/dl oraz podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej — 278 j.m./l. Ponadto w badaniu radiologicznym klatki piersiowej wykazano „niejednorodną strukturę kostną prawego stawu obojczykowo-barkowego z ogniskami litycznymi (podejrznie przerzutów), nierówne obrysy głowy i obwodowej części trzonu lewego obojczyka (podejrznie przerzutów i złamania patologicznego)”.

U pacjentki zastosowano intensywne nawodnienie z poprawą czynności nerek i podano 90 mg pamidronianu dożylnie oraz włączono opioidowe leki przeciwbólowe, a po konsultacji ortopedycznej zastosowano szynę gipsową. Uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego, po czym rozpoczęto diagnostykę rozsianych zmian w kościach. Wykluczono szpiczaka plazmocytozy na podstawie obrazu mielogramu, nieobecności typowych zmian w proteinogramie i ujemnego testu na obecność białka Bence-Jonesa w moczu. W szpiku nie znaleziono również komórek przerzutowych. Ultrasonografia jamy brzusznej wykazała jedynie zmiany o cechach odmiedniczkowego zapalenia w prawej nerce. Stężenia antygenów nowotworowych — CEA, CA 15-3, CA-125 i CA19-9 — mieściły się w granicach prawidłowych. Na gastroskopię chora nie wyraziła zgody — w badaniu wykonanym przed kilkoma miesiącami stwierdzono jedynie nadżerkowe zapalenie żołądka. Badanie kolonoskopowe nie było możliwe ze względu na stan chorej i silne bóle przy najmniejszej zmianie pozycji. Wykonano również ultrasonografię piersi oraz podejrzaną zmianę w piersi prawej nakłuto, ale nie stwierdzono komórek nowotworowych w badaniu cytologicznym. Wynik ultrasonografii tarczycy był prawidłowy.

Ze względu na trudności diagnostyczne zdecydowano o pobraniu wycinka ze zmienionej kości piszczelowej. W czasie zabiegu ortopedycznego wykonano też stabilizację kości piszczelowej za pomocą gwoździa śródszpikowego blokowanego. Wynik badania histopatologicznego brzmiał: „Obraz mikroskopowy odpowiada rozpoznaniu guza olbrzymiokomórkowego — do różnicowania z innymi guzami kości, w których występują komórki olbrzymie (np. torbiel tętniakowata, guz brunatny w naczynności przytarczyc, kostniakomięsak, chrząstkiakomięsak)”. Zgodnie z sugestią patomorfologa oznaczono stężenie parathormonu, które wynosiło 2642 pg/ml (norma 15,0–88,0).

Pacjentka została przekazana pod opiekę endokrynologa. Zgodnie z przewidywaniem potwierdzono hipofosfatemię i hiperkalcymię. W wykonanym ponownie badaniu ultrasonograficznym tarczycy nie stwierdzono zmian sugerujących gruczolaka przytarczyc. Na proponowaną scyntygrafię przytarczyc w najbliższym ośrodku medycyny nuklearnej pacjentka nie wyraziła zgody. Obecnie pozostaje w stanie stabilnym, jest powoli uruchamiana, otrzymuje pamidronian we wlewach co miesiąc. Rozważane jest leczenie cynakalcetem (lek z grupy tzw. kalcymimetyków, które poprzez allosteryczną modulację receptora wrażliwego na wapń powodują zmniejszenie wydzielania parathormonu).

Przyczyną pierwotnej nadczynności przytarczyc w przedstawionej sytuacji jest prawdopodobnie gruczolak ektopowo położonej przytarczycy. Raka przytarczyc raczej nie bierze się pod uwagę ze względu na wieloletni wywiad wskazujący na przewlekłą chorobę (np. kamica nerkowa od ponad 20 lat, bóle kostno-stawowe występujące od wielu lat, mylnie interpretowane jako reumatoidalne zapalenia stawów).

Dyskusja

Mnogie ogniska osteolityczne sugerują rozsianą chorobę nowotworową. Przerzuty w kościach występują najczęściej w przebiegu nowotworów piersi, gruczołu krokowego, płuca, tarczycy, nerki i czerniaka [1]. W szpiczaku plazmocytozy stwierdza się je nawet u 80% chorych w klasycznych badaniach radiologicznych, a odsetek jest większy w przypadku wykorzystania nowoczesnych metod obrazowania [tomografia komputerowa — TK, magnetyczny rezonans — MR i pozytonowa emisyjna tomografia — PET (*positron emission tomography*)] [2]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów są kolejno: kręgosłup, miednica, kość udowa, kości czaszki, kości kończyny górnej. Przerzuty w kościach są przyczyną dolegliwości bólowych, złamań patologicznych i ucisku rdzenia (*SRE, skeletal-related event*). W badaniach biochemicznych towarzyszy zwykle podwyższona aktywność fosfatazy

zasadowej (głównie — frakcja kostna) i hiperkalcemia. Wyjątek stanowią chorzy na szpiczaka plazmocytozowego, u których zwykle poziom fosfatazy zasadowej pozostaje w normie, co odzwierciedla zahamowanie aktywności kościotwórczej osteoblastów.

Warto zauważyć, że podobne wyniki badań dodatkowych oraz ból kostny występują w nadczynności przytarczyc. Pierwotna nadczynność przytarczyc jest stanem wzmoczonego wydzielania parathormonu w następstwie pierwotnego zaburzenia w komórkach przytarczyc, które są niewrażliwe na hamujący efekt hiperkalcemii [3]. Przyczyną pierwotnej nadczynności przytarczyc jest najczęściej pojedynczy gruczolak przytarczyc (85%), rzadziej mnogie gruczolaki lub przerost przytarczyc (15%), a bardzo rzadko — rak przytarczyc (poniżej 1%). Radiogramy kości pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc ujawniają zwykle uogólniony zanik kości i resorpcję podokostnową, szczególnie środkowych palców drugiego i trzeciego palca ręki [4]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się zwiększoną liczbę osteoklastów i towarzyszącą im erozję kości. Należy podkreślić, że zmiany kostne należą do późnych objawów pierwotnej nadczynności przytarczyc. W części przypadków nagromadzone osteoklasty, reaktywne komórki olbrzymie, silnie unaczyniona tkanka łączna i złogi hemosyderyny (pochodzące ze zmian krwotocznych powstałych w trakcie mikrozłamań osłabionej kości) wypełniają jamę powstałą w wyniku resorpcji kości. Powstaje nieprawidłowa masa zwana guzem brunatnym. Guzy brunatne występują w około 3% przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc [5]. Najczęściej umiejscawiają się w kościach żuchwy, miednicy, żebrach i kości udowej. Radiologicznie przedstawiają się jako ogniska osteolityczne o krętym zarysie, ostrych granicach i bez odczynu podokostnowego. Są zwykle pojedyncze i mogą sugerować pierwotny nowotwór kości, a w rzadkich przypadkach mnogich zmian wymagają różnicowania — między innymi — z przerzutami nowotworowymi do kości [6, 7].

Często postawienie prawidłowej diagnozy (szczególnie u pacjentów z wcześniejszym wywiadem nowotworowym) jest trudne, ale jest ono konieczne ze względu na zupełnie inne metody leczenia [8]. W piśmiennictwie podkreśla się, że nie ma pewnej metody obrazowej dobrze różnicującej te dwa stany. Tomografia komputerowa ujawnia zwykle nieprawidłową masę, która wzmacnia się po podaniu kontrastu, ale nie nacieka tkankę miękkich [5].

Scyntygrafia kości przy użyciu technetu ($Tc-99m$ MDP), a także $Tl-201$ nie różnicuje zmian przerzutowych z licznymi guzami brunatnymi. Szczególnym problemem jest skojarzenie raka przytarczyc ze zmianami kostnymi. Do diagnostyki przytarczyc używana jest scyntygrafia przy użyciu $Tc-99m$ -MIBI (sestamibi) [8]. Również ten radioznacznik może gromadzić się w guzach brunatnych,

za co odpowiadają prawdopodobnie ich zwiększone unaczynienie oraz podwyższony obrót kostny. Scyntygramy mogą sugerować przerzuty raka przytarczyc w kościach [6, 7, 9]. Kości — obok sztywnych węzłów chłonnych, płuc i wątroby — są najczęstszym miejscem przerzutów tego nowotworu. Gdy po usunięciu guza przytarczyc w badaniach scyntygraficznych wykonywanych po kilku miesiącach widoczne jest stopniowe zmniejszanie się wychwytu znacznika w układzie kostnym, można uznać, że obserwowane zmiany nie miały charakteru przerzutowego. Jest to o tyle znaczące, że w badaniu histopatologicznym często trudno różnicować łagodnego gruczolaka i raka przytarczyc [7, 8]. Pewne rozpoznanie raka jest możliwe jedynie w przypadku naciekania otaczających tkanek lub wykrycia przerzutów odległych. Opisano również przypadki, kiedy scyntygrafia przy użyciu $Tc-99m$ MIBI nie ujawnia zmian w kościach mimo ich obecności w innych badaniach obrazowych [10, 11]. Tłumaczy się to faktem, że w ciężkiej nadczynności przytarczyc w guzach brunatnych dochodzi do zmniejszania liczby komórek i braku zwiększonego przepływu krwi w ich obszarze. Z kolei nieprawdopodobnie ujemne wyniki scyntygrafii przy użyciu $Tc-99m$ MDP wiążą się z wcześniejszym zastosowaniem bifosfonianów, które hamują czynność osteoklastów.

Podobnie niejednoznaczne są wyniki rezonansu magnetycznego w obrazach T1- i T2-zależnych. Zwykle guzy brunatne wzmacniają się po podaniu gadolinium [7, 12]. Również obrazowanie za pomocą badania PET nie różnicuje obu wymienionych stanów [13, 14]. Autorzy zwykle podkreślają potrzebę ostrożnej interpretacji wyników tych badań.

W związku z tymi trudnościami zwraca się uwagę na wartość badania histopatologicznego wycinka ze zmienionej kości [4, 5, 15–17]. Jednak ze względu na nagromadzenie wielojądrowych osteoklastów i reaktywnych komórek olbrzymich w preparatach zwykle konieczne jest różnicowanie z innymi stanami, szczególnie z pierwotnymi nowotworami kości (w tym z guzem olbrzymiokomórkowym). Postawienie prawidłowej diagnozy wymaga starannego połączenia danych klinicznych i obrazu radiologicznego z cechami histologicznymi. W przedstawionym przypadku obraz kliniczny pozwolił na wykluczenie innych rozpoznań sugerowanych przez patomorfologa i skłonił do oznaczenia stężenia parathormonu.

Warto zaznaczyć, że zalecenia Polskiej Unii Onkologii dotyczące nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym podkreślają znaczenie możliwie dokładnego badania histologicznego [18].

Na zakończenie autorzy pragną zwrócić uwagę na fakt, że symptomatologia pierwotnej nadczynności przytarczyc jest bardzo bogata i wśród wielu objawów (głównie ze strony nerek, układu kostno-stawowego i układu pokarmowego) mogą występować również ogólne osłabienie, brak łaknienia, utrata masy ciała

czy oporna na leczenie niedokrwistość — wymienione objawy mogą mylnie sugerować zaawansowaną chorobę nowotworową [3, 8].

Piśmiennictwo

1. Badzio A. Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do kości. *Współczesna Onkologia* 2001; 5: 182–184.
2. Kraj M. Choroba kostna. W: Dmoszyńska A. (red.). *Szpiczak plazmocytowy*. Anmedia 2009: 81–99.
3. Kokot F., Franek E. Choroby przytarczyc. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005; 1085–1095.
4. Burns D.K., Kumar V. Układ mięśniowo-szkieletowy. W: Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. (red.). *Patologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2005; 868–880.
5. Jouan A., Zabraniecki L., Vincent V., Poix E., Fournié B. An unusual presentation of primary hyperparathyroidism: severe hypercalcemia and multiple brown tumors. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 200–211.
6. Pai M., Park C.H., Kim B.S., Chung Y.S., Park H.B. Multiple brown tumors in parathyroid carcinoma mimicking metastatic bone disease. *Clin. Nucl. Med.* 1997; 22: 691–694.
7. Miyakoshi M., Kamoi K., Takano T. i wsp. Multiple brown tumors in primary hyperparathyroidism caused by an adenoma mimicking metastatic bone disease with false positive results on computed tomography and Tc-99m sestamibi imaging: MR findings. *Endocr. J.* 2007; 54: 205–210.
8. Krysiak R., Okopień B. Rak przytarczyc. *Pol. Merk. Lek.* 2007; XXIII, 134: 145–150.
9. Pianou N., Housianakou I., Papatheanasiou N., Karampina P., Giannopoulou C. Brown tumors in the technetium-99m methyl-diphosphonate bone scan mimicking metastases of parathyroid carcinoma. *Hell. J. Nucl. Med.* 2006; 9: 146–148.
10. Zanglis A., Andreopoulos D., Zissimopoulos A., Bazioyis N. Multiple Brown Tumors with Tc-99m MDP Superscan Appearance and Negative Tc-99m MIBI Uptake. *Clin. Nucl. Med.* 2006; 31: 640–643.
11. Ohnishi H., Abe M., Miyagawa M., Nishimura K. Tl-201, Tc-99m Sestamibi, and Tc-99m HMDP Uptake in Multiple Brown Tumors. *Clin. Nucl. Med.* 2003; 28: 601–603.
12. Mustonen A.O., Kiuru M.J., Stahls A., Bohling T., Kiviola A., Koskinen S.K. Radicular lower extremity pain as the first symptom of primary hyperparathyroidism. *Skeletal. Radiol.* 2004; 33: 467–472.
13. Hsu C.H., Liew P.L., Wang W., Leung T.K., Yang K.M. Enhanced FDG uptake in Brown tumors mimics multiple skeletal metastases in a patient with primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol.* 2008; 49: 949–950.
14. Demir H., Halac M., Gorur G.D., Sonmezoglu K., Uslu I. FDG PET/CT findings in primary hyperparathyroidism mimicking multiple bone metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. I* 2008; 35: 686.
15. Thorwarth M., Rupperecht S., Schlegel A., Neureiter D., Kessler P. Central giant cell granuloma and osteitis fibrosa cystica of hyperparathyroidism. A challenge in differential diagnosis of patients with osteolytic jawbone lesions and history of cancer. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004; 8: 316–321.
16. Morano S., Cipriani R., Gabriele A., Medici F., Pantellini F. Recurrent brown tumors as initial manifestation of primary hyperparathyroidism. An unusual presentation. *Minerva Med.* 2000; 91: 117–122.
17. Cicconetti A., Matteini C., Piro F.R. Differential diagnosis in case of brown tumor caused by primary hyperparathyroidism. *Minerva Stomatol.* 1999; 48: 553–558.
18. Krzakowski M. (red.). Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. *Nowotwory Journal of Oncology* 2003; 6: 660–665.