

Konrad Tałasiewicz, Aleksandra Czachowska, Katarzyna Śmiałek-Kania, Beata Jagielska

Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mnogie guzy brunatne w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc imitujące zmiany przerzutowe w kościach — opis przypadku

Multiple brown tumours in the course of primary hyperparathyroidism mimicking bone metastases — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tałasiewicz K, Czachowska A, Śmiałek-Kania K, Jagielska B. Multiple brown tumours in the course of primary hyperparathyroidism mimicking bone metastases — case report. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 156–159. DOI: 10.5603/OCP.2018.0020.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Konrad Tałasiewicz
 Klinika Diagnostyki Onkologicznej,
 Kardiologii i Medycyny Paliatywnej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: ktalasiewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Guzy brunatne, a szczególnie ich mnoga postać, są rzadką manifestacją kliniczną pierwotnej nadczynności przytarczyc (PHPT) w krajach uprzemysłowionych. Mimo że PHPT powoduje różnorodne objawy, obecność zmian kostnych może sugerować rozpoznanie uogólnionej choroby nowotworowej. Pierwotna nadczynność przytarczyc, choć sama w sobie jest uleczalna, może prowadzić do poważnych powikłań i niepełnosprawności. W pracy przedstawiono przypadek 65-letniego chorego z mnogimi guzami brunatnymi w kościach, które były pierwszym objawem normokalcemicznej nadczynności przytarczyc spowodowanej olbrzymim gruczolakiem przytarczyc.

Słowa kluczowe: guzy brunatne, olbrzymi gruczolak przytarczyc, pierwotna nadczynność przytarczyc

ABSTRACT

Brown tumours (especially multiple) are uncommon manifestations of primary hyperparathyroidism (PHPT) in developed countries. Although PHPT can cause various symptoms, it can often be mistaken for malignancy. The disease itself (although curable) can lead to disabilities and other serious complications. Herein we report the case of a 65-year-old patient with multiple brown tumours as a very rare first manifestation of normocalcaemic form of primary hyperparathyroidism caused by a giant parathyroid adenoma.

Key words: brown tumours, giant parathyroid adenoma, primary hyperparathyroidism

Tłumaczenie: lek. Maciej Kawecki
 Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PHPT, *primary hyperparathyroidism*) spowodowana jest nadmierną produkcją parathormonu (PTH) w gruczolach przytarczycznych. Najczęstszą przyczyną tej choroby jest sporadyczny gruczolak (85–95%). Mniej częste przyczyny PHPT to: rak przytarczyc, mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza, wrodzone zespoły genetyczne oraz choroby metaboliczne [1, 2].

Długotrwałe podwyższone stężenie PTH odpowiada za aktywację receptorów dla kalcytriolu w różnych na-

rzędach, takich jak nerka, jelito cienkie oraz kości. Podwyższone stężenie wapnia powoduje charakterystyczne skutki, w tym kamicę nerkową, nefrokalcynozę, zwężenie naczyń oraz zastawek serca, ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki czy chondrokalcyozę. Pojedyncze lub mnogie zmiany kostne, a w skrajnych przypadkach przełom przytarczycowy, mogą być pierwszymi objawami PHPT [2].

Mimo że u większości chorych (do 70–80%) nie występują objawy kliniczne, zazwyczaj obserwuje się podwyższone stężenie zjonizowanego wapnia w surowicy już w chwili diagnozy [3].

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest jedyną przyczyną hiperkalcemii z obecnością wysokiego stężenia PTH w surowicy (> 55 pg/ml) [2].

Opis przypadku

Chory w wieku 65 lat został przyjęty do regionalnego ośrodka urazowego z powodu nasilonego bólu prawego ramienia, który pojawił się podczas wysiadania z samochodu. Rentgenogram prawej kończyny górnej wykazał złamanie patologiczne kości ramiennej (ryc. 1). Z uwagi na towarzyszący ból obu kolan wykonano rentgenogramy tych okolic, w których uwidoczniło się obecność mnogich ognisk osteolitycznych obustronnie w kościach udowych (ryc. 2).

Złamanie kości ramiennej zaopatrzono zachowawczo za pomocą unieruchomienia. Chory został skierowany do ośrodka onkologicznego z podejrzeniem przerzutowego charakteru zmian kostnych, ze złamaniem patologicznym kości ramiennej.

Trzy lata wcześniej chory był hospitalizowany z powodu obustronnego zerwania ścięgien mięśni czworogłowych ud, co stało się przyczyną przewlekłego bólu i trwałej niepełnosprawności. W tym samym okresie u chorego wystąpił ostry zespół wieńcowy spowodowany wielonaczyniową chorobą naczyń wieńcowych (MCD, *multivessel coronary disease*). Pomimo podjęcia próby przeszłokórnej koronarografii, ostatecznie wykonano po-



Rycina 1. Patologiczne złamanie kości ramiennej



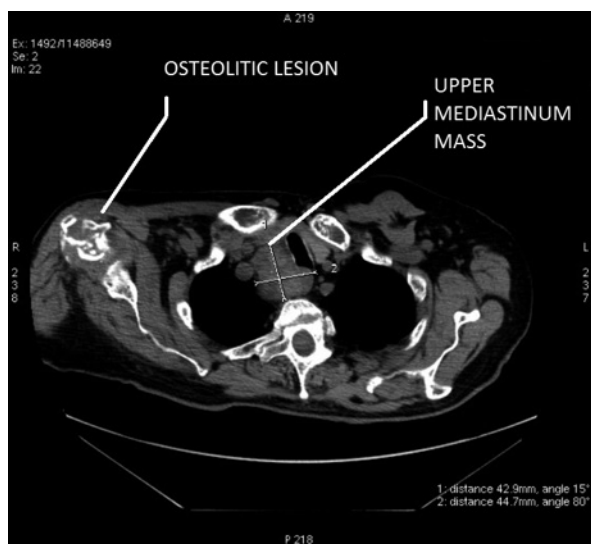
Rycina 2. Mnogie guzy brunatne w kościach udowych

mostowanie aortalno-wieńcowe. Stwierdzono wówczas spowodowaną podanym kontrastem przewlekłą chorobę nerek w stadium 3B. Chory wymagał dalszego nadzoru ze strony lekarza rodzinnego, nefrologa, kardiologa, ortopedy, lekarza rehabilitacji medycznej oraz fizjoterapeuty.

Pacjent w momencie przyjęcia do szpitala pozostawał w średnim stanie sprawności, jak i średnim stanie psychicznym z powodu niepełnosprawności oraz diagnozy uogólnionej choroby nowotworowej. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: stężenie fosfatazy alkalicznej wynoszące 1069 IU/l (norma 5–136 IU/l); beta-2-mikroglobuliny — 8,18 mg/l (0,7–1,8); wapnia — 2,49 mmol/l (2,1–2,6); albuminy — 39,6 g/l (38,3–46,9); kreatyniny — 2,85 mg/dl (0,6–1,3); LDH — 122 IU/l (85–227).

Tomografia komputerowa całego ciała (bez kontrastu) uwidoczniła liczne zmiany podejrzewane o charakter przerzutowy w praktycznie wszystkich kościach objętych badaniem, stwarzające ryzyko kolejnych złamań patologicznych. W obrazowaniu klatki piersiowej stwierdzono ponadto obecność niejednorodnego guza o wymiarach 45 × 43 mm w górnym śródpiersiu, za prawym płatem tarczycy (ryc. 3). W wykonanej scyntygrafii kości uwidocznił się zwiększony wychwyt ^{99m}Tc -MDP we wszystkich kościach, co także sugerowało obecność licznych zmian przerzutowych.

Ze względu na podejrzenie szpiczaka mnogiego wykonano biopsję szpiku oraz dodatkowe badania laboratoryjne, wykluczając takie rozpoznanie. Z uwagi na lokalizację guza w śródpiersiu zdecydowano o wykonaniu endoskopowego badania ultrasonograficznego z biopsją cienkoigłową oraz tnącą. Niestety, wyniki badania histopatologicznego były niejednoznaczne (negatywne barwienie na tyreoglobulinę). Patomorfolog był w stanie zasugerować jedynie możliwość różnicowania



Rycina 3. Masa guzowata śródpiersia górnego i zmiany osteolityczne (guzy brunatne)

pomiędzy ektopowym ogniskiem gruczołu tarczowego oraz gruczolakiem lub rakiem tarczycy.

Decyzją zespołu wielodyscyplinarnego chory został zakwalifikowany do paliatywnej tyroidektomii, radioterapii z pól zewnętrznych na zmiany w kościach i ewentualnego podania radiojodu (gdyby został rozpoznany rak tarczycy).

Przed przystąpieniem do leczenia zdecydowano o ponownej analizie dostępnych wyników badań oraz uwzględnieniu dodatkowej dokumentacji chorego z poprzednich hospitalizacji, w której stwierdzono obecność podwyższonego stężenia wapnia oraz obniżonego stężenia fosforu nieorganicznego na przestrzeni minionych lat. Z tego względu wykonano dodatkowo oznaczenie stężenia PTH, które było znacząco podwyższone do 1528 pg/ml (norma 14–72 pg/ml).

Uwzględniając powyższe dane, najbardziej prawdopodobne stało się rozpoznanie PHPT spowodowanej obecnością gruczolaka przytarczyc (przy mniej prawdopodobnym rozpoznaniu raka przytarczyc lub innych rzadkich przyczyn PHPT).

Wysunięte podejrzenie zostało potwierdzone podczas zabiegu chirurgicznego, w trakcie którego usunięto guz o średnicy 6 cm. Po operacji u chorego obserwowano „zespół głodnych kości”, wymagający dodatkowej suplementacji wapniem i witaminą D. Stężenie PTH obniżyło się wkrótce po zabiegu. Po kilku miesiącach rehabilitacji oraz dodatkowego leczenia na oddziale endokrynologicznym chory został uznany za wyleczonego z PHPT.

Dyskusja

Dystrofia przytarczyczkowa kości (znana także jako *osteitis fibrosa cystica*; *osteodystrophia fibrosa* lub kostna

choroba von Recklinhausena) jest łagodną chorobą układu kostnego, wywołaną podwyższonym stężeniem PTH w przebiegu PHPT, które prowadzi do nadmiernej aktywacji osteoklastów. Aktywowane osteoklasty powodują powstawanie ognisk osteolitycznych w kościach, które mogą być widoczne w scyntygrafii (jako zwiększony wychwyty $^{99m}\text{Tc-MDP}$) [4], na rentgenogramach oraz w tomografii komputerowej [5]. Zmiany te mogą zostać mylnie zinterpretowane jako guz wielokomórkowy kości, liczne zmiany przerzutowe lub ogniska szpiczaka mnogiego [4, 6–8]. Należy podkreślić, że zmiany kostne spowodowane podwyższonym stężeniem PTH czy kamica nerkowa są rzadko spotykanymi pierwszymi objawami PHPT. Obecnie w większości krajów uprzemysłowionych PHPT jest zwykle rozpoznawana u chorych zgłaszających najczęściej zaburzenia psychiczne i psychiatryczne, bez innych objawów klinicznych [9, 10].

W opisanym przypadku ostateczne rozpoznanie było szczególnie trudne z uwagi na prawidłowe wartości stężenia wapnia oznaczone w trakcie wstępnej diagnostyki szpitalnej. To zjawisko może być wytłumaczone współistnieniem niskiego stężenia witaminy D, które wyniosło u chorego 3,67 ng/ml (> 20). Problem deficytu witaminy D u chorych na PHPT jest powszechnie znany [11], przy czym ostatnie doniesienia podkreślają możliwość jego związku z normokalcemiczną postacią PHPT [12]. W większości przypadków PHPT stężenia wapnia mogą przejściowo się normalizować, tak jak miało to miejsce u opisanego chorego [13]. Kolejnym problemem był niejednoznaczny wynik badania histopatologicznego oraz fakt, że gruczolaki przytarczyc zazwyczaj są niewielkich rozmiarów (waga od 70 mg do 1 g). Jedynie pojedyncze doniesienia opisują występowanie olbrzymich gruczolaków przytarczyc [14]. Guzy brunatne (zwłaszcza mnogie) są rzadkim objawem PHPT w krajach uprzemysłowionych ($< 1\%$) [15]. Opisany przypadek jest skrajnie rzadkim przykładem zaawansowanej choroby spowodowanej przewlekłą hipersekrecją PTH.

Podsumowując, w przedstawionym przypadku występowały liczne choroby powiązane z PHPT, takie jak zerwanie ścięgien (w przypadkach mnogich/nawrotowych zerwań należy zawsze uwzględnić PHPT w diagnostyce), niewydolność nerek, zmiany lityczne w kościach, choroby naczyniowo-sercowe oraz zaburzenia psychiczne, których powodem był brak właściwego rozpoznania PHPT na przestrzeni wielu lat.

Wnioski

Niezależnie od różnorodności objawów w przebiegu PHPT, choroba może być mylna także z nowotworami złośliwymi. Pierwotna nadczynność przytarczyc, choć zasadniczo uleczalna, może prowadzić do niepełnosprawności oraz innych poważnych powikłań. Wczesne

rozpoznanie stanowi podstawowe zabezpieczenie przed rozwojem pełnoobjawowej choroby. Należy zawsze uwzględniać PHTP w diagnostyce różnicowej u chorych z licznymi zmianami litycznymi w kościach, nawet przy prawidłowych stężeniach wapnia. Pozwoli to zaoszczędzić czas oraz zasoby i umożliwi szybkie wdrożenie prawidłowego leczenia.

Źródła finansowania

Autorzy nie otrzymali żadnego grantu publicznego, komercyjnego lub od organizacji pożytku publicznego na opublikowanie tej pracy.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Mackenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, et al. Primary hyperparathyroidism: an overview. *Int J Endocrinol*. 2011; 2011: 251410, doi: [10.1155/2011/251410](https://doi.org/10.1155/2011/251410), indexed in Pubmed: [21747852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747852/).
- Sitges-Serra A, Bergenfelz A. Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet*. 2007; 370(9586): 468–470, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61213-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61213-6), indexed in Pubmed: [17693163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17693163/).
- Fraser W. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374(9684): 145–158, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60507-9), indexed in Pubmed: [19595349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19595349/).
- Rubin MR, Livolsi VA, Bandeira F, et al. Tc99m-sestamibi uptake in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(11): 5138–5141, doi: [10.1210/jcem.86.11.7994](https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.7994), indexed in Pubmed: [11701666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701666/).
- Sandoval MA, Paz-Pacheco E. Primary hyperparathyroidism with classic and severe skeletal involvement. *BMJ Case Rep*. 2010; 2010, doi: [10.1136/bcr.04.2010.2929](https://doi.org/10.1136/bcr.04.2010.2929), indexed in Pubmed: [22767476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22767476/).
- Lee JaH, Chung SM, Kim HSu. Osteitis fibrosa cystica mistaken for malignant disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013; 6(2): 110–113, doi: [10.3342/ceo.2013.6.2.110](https://doi.org/10.3342/ceo.2013.6.2.110), indexed in Pubmed: [23799171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23799171/).
- Hsieh MC, Ko JY, Eng HL. Pathologic fracture of the distal femur in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic disease. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004; 124(7): 498–501, doi: [10.1007/s00400-004-0697-y](https://doi.org/10.1007/s00400-004-0697-y), indexed in Pubmed: [15168133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15168133/).
- Ullah E, Ahmad M, Ali SA, et al. Primary hyperparathyroidism having multiple Brown tumors mimicking malignancy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(6): 1040–1042, doi: [10.4103/2230-8210.103037](https://doi.org/10.4103/2230-8210.103037), indexed in Pubmed: [23226663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23226663/).
- Walker MD, Rubin M, Silverberg SJ. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013; 16(1): 40–47, doi: [10.1016/j.jocd.2012.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.008), indexed in Pubmed: [23374740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374740/).
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, et al. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(2): 335–339, doi: [10.1210/jc.2008-1763](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1763), indexed in Pubmed: [19193908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193908/).
- Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, et al. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1999; 107(6): 561–567, doi: [10.1016/s0002-9343\(99\)00294-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00294-6), indexed in Pubmed: [10625024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625024/).
- Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clin Chim Acta*. 2006; 366(1-2): 81–89, doi: [10.1016/j.cca.2005.10.010](https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.010), indexed in Pubmed: [16310759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310759/).
- Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013; 16(1): 33–39, doi: [10.1016/j.jocd.2012.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.12.001), indexed in Pubmed: [23374739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374739/).
- Power C, Kavanagh D, Hill ADK, et al. Unusual presentation of a giant parathyroid adenoma: report of a case. *Surg Today*. 2005; 35(3): 235–237, doi: [10.1007/s00595-004-2902-6](https://doi.org/10.1007/s00595-004-2902-6), indexed in Pubmed: [15772795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772795/).
- De Crea C, Traini E, Oragano L, et al. Are brown tumours a forgotten disease in developed countries? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012; 32(6): 410–415, indexed in Pubmed: [23349562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349562/).