ТЕЖКИ КОСТНИ ДЕФОРМАЦИИ ПРИ ПЪРВИЧЕН ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗЪМ

М. Сидерова[1,2], С. Шишков[1,2]

[1]Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
[2]Втора катедра по вътрешни болести, МУ – Варна

Резюме. *Класическото описание на първичния хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е като заболяване с бъбречни камъни и на костите. Въпреки това клиничната картина на osteitis fibrosa cystica с тежки костни изменения е рядкост в съвременната медицина. Представяме клиничен случай на 30-годишен мъж с тежки костни деформации на дългите кости, сколиоза, кафяви тумори и тежка остеопороза. При диагностициране заболяването е с класическа биохимична и хормонална картина на първичен хиперпаратиреоидизъм: високостепенна хиперкалциемия, хипофосфатемия и значително повишени стойности на паратхормон. Промените се повлияват временно след оперативно лечение на паратиреоидния аденом. След четиригодишна загуба от проследяване пациентът е с влошаване на симптоматиката и хиперкалциемията, вероятно на фона на непълно отстраняване на туморната формация. Костните изменения са инвалидизиращи и предполагат непълно обратно развитие, имайки предвид тяхната тежест и давност. Направени са паралели с други сходни случаи в литературата.*

Ключови думи: *хиперпаратиреоидизъм, костни деформации, osteitis fibrosa cystica*

Въведение

От края на 19 век костното засягане при тежък и персистиращ хиперпаратиреоидизъм е с класическо описание „osteitis fibrosa cystica“ (OFC) [1]. Понятието включва изразена субпериостална костна резорбция, водеща до формиране на кистоподобни кухини и кафяви тумори, повишен фрактурен риск, скелетни деформитети и нарушения в калциево-фосфорната обмяна. OFC може да се развие при постоянно повишени нива на паратхормон (ПТХ) в условията на първичен, вторичен и третичен хиперпаратиреоидизъм [2].

Първичният хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ) е заболяване на паратиреоидните жлези с повишено образуване на ПТХ (автономна хиперсекреция) и висока или високонормална калциемия [3]. Най-чести са спорадичните форми, дължащи се в 85-90% от случаите на аденом на една от паращитовидните жлези [4]. По-редки са множествените аденоми, паратиреоидният карцином, както и фамилните форми в рамките на синдромите на множествена ендокринна неоплазия (MEN I и MEN IIA) и др.

Първичният хиперпаратиреоидизъм е почест при жените и във възрастта над 50 години. През последните десетилетия се бележи промяна в клиничната манифестация на първичния хиперпаратиреоидизъм с превес на асимптоматичните форми, включително и нормокалциемични и нормохормонални. Счита се, че включването на серумния калций в рутинния биохимичен панел е основна причина за промяната в разпространението на ПХПТ от симптоматични към асимптоматични (ранни) форми. В Дания например за периода от 1977 г. до 1990 г. се отчита сравнително постоянна заболяемост от ПХПТ, след което има 3-кратно нарастване при мъжете и 5-кратно при жените до 2010 г. [5]. Шотландско проучване, включващо популация от 400 000 лица (Тейсайдска кохорта), показва стабилно покачваща се честота на ПХПТ от 0.71% през 2007 г. до 1.02% през 2018 г. [6]. Друг фактор за нарастващото разпространение е по-честото изследване на ПТХ, витамин D, калций и фосфор при лица с остеопороза. Нерядко така се откриват нормокалциемичните форми с високи нива на паратхормон и нормален калций [7]. Тези тенденции водят до много по-ранно откриване и лечение на хиперпаратиреоидизма в страните с развито здравеопазване. Именно затова тежки форми на osteitis fibrosa cystica със скелетни деформитети представляват казуистика в наше време.

Клиничен случай

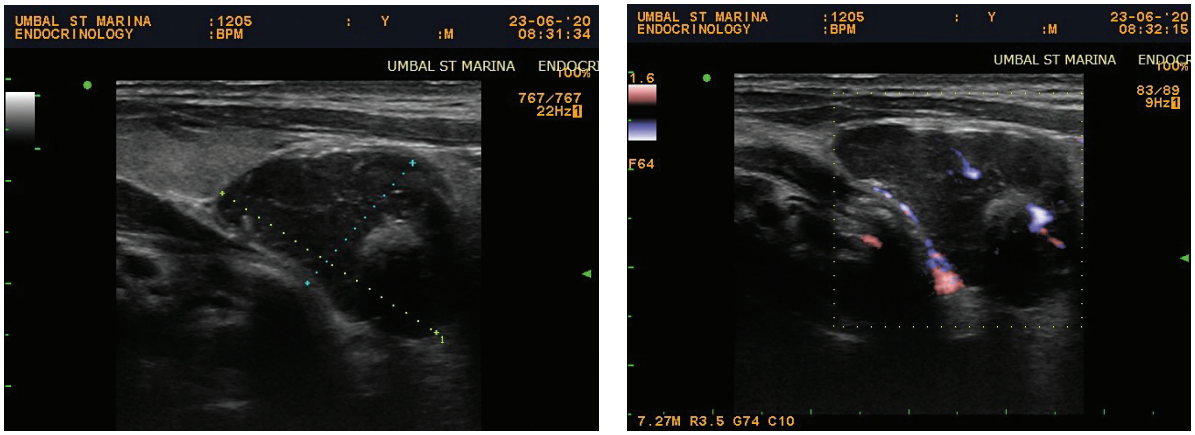
В настоящия клиничен случай представяме мъж на 30-годишна възраст, който през 2020 г. постъпва в УМБАЛ "Св. Марина" – Варна, с оплаквания от поява на туморовидна формация в дясна шийна област, изхождаща от мандибулата, и костни деформации. При щателно сваляне на анамнезата се оказва, че болките в гръбнака и появата на сколиоза датират от 15-годишна възраст, когато преживява и фрактура на лява тибия. На 25-годишна възраст е регистрирано и снижаване в ръста.

Пациентът съобщава за ставни болки от 13-годишна възраст в малки и големи стави на горни и долни крайници, наложили прием на нестероидни противовъзпалителни медикаменти за период от 6 месеца. Вследствие на това е бил с кръвоизлив от стомашна язва, за която е опериран през същата година.

При постъпване в Клиниката по ендокринология от физикалния статус прави впечатление изразената лицево-челюстна деформация вдясно с костна твърдост, неболезнена при палпация. Видима е сколиоза на гръбнака със силно изразен гибус, деформирани коленни и лакътни стави, задебелени гривнени стави. Наблюдава се ограничен обем на движенията. Фалангите са деформирани, особено дисталните – скъсени и разширени двустранно – тип „барабанни пръсти".

От лабораторните изследвания е с констелация, характерна за първичен хиперпаратиреоидизъм (табл. 1), а шийната ехография демонстрира видима лезия с типичен образ на паратиреоиден аденом с размери 15/24 mm, най-вероятно на долна дясна паращитовидна жлеза (фиг. 1). Паралелно с това пациентът е с данни за нефрокалциноза и хронично бъбречно заболяване стадий II по KDIGO. С оглед поставената диагноза, потвърдена и с радиоизотопно изследване (ТС^{99m} SESTAMIBI), е насочен за паратиреоидектомия.

Постоперативно се регистрира значимо понижаване на стойностите на паратхормон (ПТХ), на общия и йонизирания калций, представени на таблица 1, отговарящо на т.нар. „синдром на гладните кости", или криза на рекалцификация, предполагащо успешно лечение.



Фиг. 1. Ехография на шия. Видима е хипоехогенна, васкуларизирана формация с размери 15/24 mm, с неправилна форма и хетерогенна структура, локализирана под долен полюс на десен дял, на типичното място на долна дясна паращитовидна жлеза

Таблица 1. Лабораторни резултати в хода на проследяването

Параметър	2020 г. при диагностициране	2020 г. пост-оперативно	2024 г.	Референтна граница и мерна единица
ПТХ	2049	71	2376	pg/ml (0-87)
β-cross laps	3.63	-	> 6.00	ng/ml (0.093-0.580)
Алкална фосфатаза	1246	1117	682	U/l (< 150)
25-OH-Витамин D	12.3	12.27	27.9	ng / ml
Йонизиран Ca^{2+}	1.9	1.08	2.19	mmol/l (1.12-1.23)
Общ калций	3.57	2.03	4.06	mmol/l (2.12-2.62)
Фосфор	0.93	0.56	0.7	mmol/l (0.77-1.56)
Калциурия	6.10	-	8.62	mmol/24 ч (2.5-7.5)
Фосфатурия	15.2	-	21.11	mmol/24 ч (13-32)
Креатинин	137	141	250	mcmol/l
eGFR (CKD-EPI)	61	56	29	ml/min/1.73 m^2
Пикочна киселина	496	408	777	mcmol/L

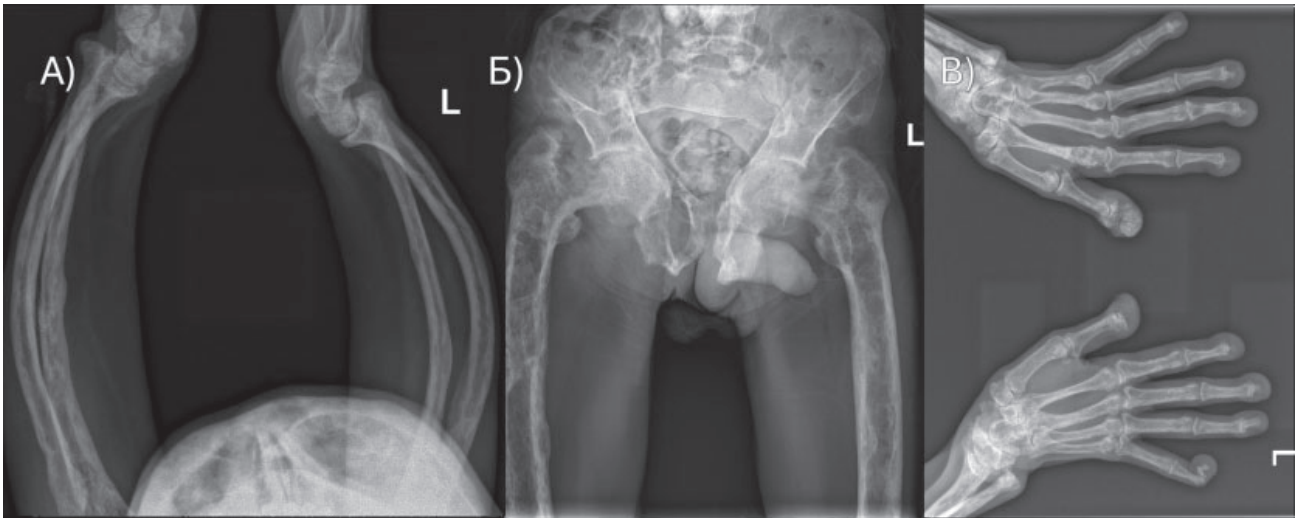
Първоначалното подобрение в биохимичните показатели би предположило пълно коригиране на хиперпаратиреоидизма, с регресия на биохимичните отклонения. След операцията пациентът се изгубва от проследяване за период от четири години. През 2024 г. отново постъпва в Клиниката по ендокринология с прогресия на оплакванията и по-изразени скелетните деформации спрямо 2020 г., с влошаваща се бъбречна функция с eGFR 29 ml/min/1.73 m^2 (стадий IV по KDIGO). Като нова находка се установява и подагрозна тофа на първи пръст на дясна ръка без съпътстваща ставна криза (фиг. 2). Проведените рентгенови изследвания демонстрират тежките промени в костната анатомия (фиг. 3, фиг. 4).

Рентгенографиите показват остеолитични лезии във всички дълги кости по модела на Браунови тумори (фигура 2А и Б). Радиусът и улната са с валгусен деформитет в дисталния си край и варусен – в проксималния (фигура 2А). От рентгенографията на длани се виждат акроостеолиза и сублуксации на дисталните фаланги (фигура 2В). Проведена е и остеометрия със затруднена интерпретация поради силно изразени деформации на гръбнака и дългите кост. Видима е изразена остеопороза с предимно засягане за кортикална кост: Z-score L1-L4 (-1.2); L2 (-1.6); бедрена шийка: Z-score total hip: (-2.2); Z-score femoral neck (-2.2); Z-score дистален радиус: (-4.2).

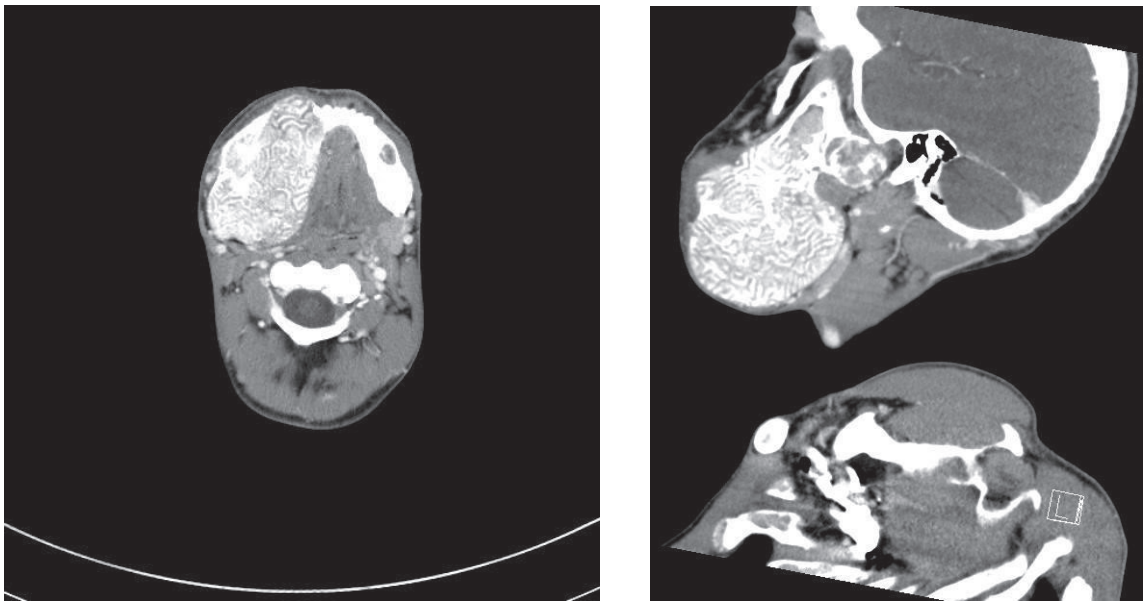
От биохимичните и хормоналните показатели е налице перисистираща хиперкалциемия с повишени стойности на ПТХ, хипофосфатемия и ехографски данни за персистираща/рецидивирала паратиреоидна формация под долен полюс на десен тиреоиден дял. Направен бе опит за повлияване на високостепенната хиперкалциемия с рехидратация, форсирана диуреза, приложение на деносумаб и калцимиметика синакалцет като подготовка за реоперация. Резултатът е краткотрайно и недостатъчно подобрение – на пети ден след приложението на деносумаб е отчетен спад на йонизирания калций до 1.52 mmol/l от изходен 2.19 mmol/l. Допълнително е включен урикоинхибитор (алопуринол) заедно с краткосрочен ниско-



Фиг. 2. Множество скелетни деформации при физикалния преглед



Фиг. 3. Рентгенография на: А) радиус и улна; Б) бедрени кости и таз; В) китки и длани



Фиг. 4. КТ образ на костна формация, произлизаща от дясната половина на мандибулата. Впечатление прави костната ѝ структура. Видими са и остеолитични лезии по типа на osteitis fibrosa cystica контралатерално в мандибулата

дозиран колхицин (0.5 mg през ден за 10-дневен период).

Обсъждане

Представеният от нас пациент е с класическо за далечното минало протичане на първичен хиперпаратиреоидизъм, с много тежки костни и ставни изменения, несрещани в съвремието ни. Въпреки че случаят не представлява диагностичен проблем, е интересен за клинициста поради големия спектър на патологичните изменения и неочаквания рецидив след първоначалната паратиреоидектомия.

Костите, наред с бъбреците и стомашно-чревния тракт са основните прицелни органи, засегнати при ПХПТ и обуславящи клиничната симптоматика. Пораженията от ПХПТ в таргетните органи и тъкани се опосредстват от свързването на ПТХ със специфичния му рецептор РТН рецептор тип 1 (PTHR1), експресиран върху клетъчната повърхност на голям брой клетки. Катаболните ефекти на ПТХ в костта са явни при пациентите с класически ХПТ и са доказани с постоянна инфузия на ПТХ при гризачи [8]. Обратно, интермитентното приложение на ПТХ (1-34) има анаболно действие и се използва през т.нар. „анаболен прозорец“ в лечението на остеопорозата [9].

Интерес представлява фактът, че въпреки основната експанзия на остеокластите при ПХПТ, водеща до костна резорбция, фрактури, деформации и образуването на кафяви тумори, самите остеокласти не експресират рецептори за ПТХ (PTH). Последният оказва своето действие, опосредстван от остеобластите, по чиято повърхност има PTHR1. Свързването на PTH-PTHR1 в костта води до повишена остеобластна експресия на RANKL (рецепторен активатор на лиганда на ядрения фактор карра-B). RANKL се свързва с рецептора си RANK върху прекурсорите на остеокластите, стимулирайки фузията, диференциацията и активацията им, водещи до костна резорбция [8, 10].

Заболяването при представения случай започва още в юношеска възраст със сколиоза, костни болки и фрактури. Подобни тежки скелетни деформации при случаи, стартирали в детството и юношеството, докладват и други автори [11, 12]. Неспецифичната първоначална изява и симптомите, припокриващи се с рахит при ниски нива на 25-OH-витамин D, биха могли да забавят поставянето на правилната диагноза.

Обичайно, към момента на диагностициране на първичния хиперпаратиреоидизъм той е с безсимптомно или олигосимптомно протичане. Това важи най-вече за Европа и САЩ [13]. За разлика от това симптоматичните форми с изразени костни промени и деформитети са по-характерни за здравните системи с по-лошо покритие, при които липсва повсеместен скрининг със серумен калций [14].

В общия случай наличието на таргетно органно засягане (кост или бъбрек) и ранната възраст на изява изискват хирургично лечение

и отстраняване на паратиреоидния аденом. В представения случай са налице всички показания за извършването му [15]. След отстраняване на свръхпродуциращия паратхормон тумор се очаква подобрение в костната плътност и костните изменения, вкл. и на "кафявите тумори". В серия от случаи Agarwal и сътрудници [16] проследяват 51 пациенти след паратиреоидектомия. Техните резултати демонстрират реминерализация още на първата седмица постоперативно и подобрение в костната плътност през първите 3 месеца. При серийни рентгенографии авторите показват първоначално абнормно повишаване на плътността на кафявите тумори през първите 3 месеца, с последващо „изсветляване" и частична регресия в размера на костните лезии. Това е съпроводено от корекция на костните деформитети при 6 от 27 пациенти (22%).

Имайки предвид изключително тежките костни и ставни изменения при представения от нас случай, вероятно би могло да се очаква значимо подобрение в костната плътност. От друга страна, обратно развитие на гибуса, костните деформации и голямата челюстна лезия изглежда малко вероятно с оглед тежестта и давността им.

Друг важен момент в описания случай е постоперативната криза на рекалцификация, която би следвало да настъпи след успешно отстраняване на паратиреоидния аденом. В случая е отчетен такъв рязък спад в калциемията, както и в нивата на ПТХ постоперативно. Бързото снижаване на серумния калций е резултат от функционалната инхибиция на останалите здрави паращитовидни жлези. В случаи на тежък хиперпаратиреоидизъм може да се очаква развитието на „синдрома на гладните кости". По тази причина заместването с активен витамин D и калций са от съществена важност [17]. Тези първоначални промени предполагат пълното излекуване на тумора, но последващата еволюция на заболяването при нашия пациент подсказва непълното му отстраняване.

Предприемането на повторна операция изисква определена подготовка на пациента. Съществената в случая е, че високостепенната хиперкалциемия (> 4 mmol/l) е рисков фактор за развитие на сърдечни аритмии и съответно за по-висок оперативен риск. Предприетата стратегия за снижаване на калциевите нива с оводняване, бримков диуретик, калцимиметик и денозумаб може да бъде само частично ефективна до постигане на пълно излекуване чрез хирургия.

Заключение

Съвременните и широкоразпространени методи за диагностика на състоянията, свързани с хиперкалциемия, предполагат лесното и навременно диагностициране на първичния хиперпаратиреоидизъм. Въпреки това единични случаи с тежки костни и ставни изменения се срещат в клиничната практика. Настоящият случай подчертава важността на костните симптоми като първа, макар и понякога неспецифична, изява на заболяването. Първичният хиперпаратиреодизъм би следвало да е част от диференциалната диагноза при рентгенографски данни за остеолитични и кистозни костни лезии.