

Karcinom příštítného tělíska, vzácná příčina hyperkalcémie u pacienta s B-NHL

MUDr. Milan Halenka, Ph.D.¹, MUDr. Natálie Klusová², doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.¹,
MUDr. David Karásek, Ph.D.¹, MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.³, MUDr. Ladislava Kučerová⁴

¹III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

²Hemato-onkologická klinika, FN a LF UP Olomouc

³Klinika nukleární medicíny, FN a LF UP Olomouc

⁴Ústav patologické anatomie, FN a LF UP Olomouc

Hyperkalcémie patří mezi běžné průvodní paraneoplastické jevy. Jednou z méně častých příčin zvýšené hladiny plazmatického vápníku je naopak primární hyperparatyreóza. Současný výskyt další, duplicitní malignity, kterou v našem případě představuje karcinom příštítného tělíska, je v tomto kontextu nutno považovat za zcela raritní záležitost. Podezření na karcinom příštítného tělíska lze vyslovit na základě závažných klinických příznaků, výrazného laboratorního nálezu a velikosti tumoru. V předložené kazuistice je popsána koincidence B-non-Hodgkinova lymfomu a karcinomu příštítného tělíska, který byl neočekávanou příčinou hyperkalcémie.

Klíčová slova: karcinom příštítného tělíska, hyperkalcémie.

Parathyroid carcinoma as a cause of hypercalcemia in patient with B-NHL

In our case is described the finding of large parathyroid carcinoma in patient with B-non-Hodgkin's lymphoma as a cause of hypercalcemia. Hypercalcemia is concomitant paraneoplastic phenomenon. Primary hyperparathyroidism is less common cause of hypercalcemia of malignancy. Coincidental occurrence of another malignancy – parathyroid carcinoma – is rare. The large neck mass, hypercalcemia and high serum level of parathyroid hormone are nonspecific but suspicious.

Key words: parathyroid carcinoma, hypercalcemia.

Interní Med. 2009; 11 (1): 42–44

Úvod

Karcinom příštítného tělíska (PT) je poměrně vzácná příčina primární hyperparatyreózy (PHPT) a je odpovědný 1–3 % všech případů. Hlavní příčinu PHPT představují solitární adenom (85 %) nebo multiglandulární hyperplázie (5–10 %) (1). Raritně byl zaznamenán současný výskyt karcinomu a adenomu PT (2). Karcinom PT se vyskytuje většinou sporadicky, ale byl popsán i familiární výskyt (3).

Hyperkalcémie není u maligních onemocnění vzácným průvodním jevem. Mezi nejobvyklejší komplikace zhoubných chorob, které provází zvýšená hladina plazmatického vápníku, patří kostní metastázy nebo humorální hyperkalcémie u malignit (HHM) vyvolaná tvorbou PTHrP (parathormon related peptide). Podstatně méně často se lze setkat se současným výskytem maligního onemocnění a PHPT, kde zdrojem sekrece parathormonu (PTH) je adenom PT (4). Je zajímavé, že zdrojem nadprodukce PTH nemusí být PT, ale může to být samotný zhoubný nádor. Byly popsány případy ektopické sekrece provázející karcinom plic či ovaria. V těchto případech se vlastně jedná o HHM (5). Ogawa popsal vzácnou koincidence B-non-Hodgkinova lymfomu (B-NHL), který postihl štítnou žlázu

a současnou manifestaci PHPT, jejímž podkladem byl adenom PT (6).

V našem případě lze považovat nález duplicity B-NHL a karcinomu PT za raritní.

Kazuistika

Šestašedesátiletý muž byl 5 let léčen pro B-NHL, byla aplikována chemoterapie, ozařován nebyl. V rámci relapsu hematologického onemocnění byla zjištěna výrazná hyperkalcémie 3,41 mmol/l (norma 2,06–2,6) a následně byla potvrzena PHPT s hodnotou iPTH 616 pg/ml (intaktní parathormon, norma 12–65). Z klinických příznaků PHPT dominovala recidivující levostranná nefrolitiáza, poprvé diagnostikovaná asi před 15 lety a opakovaně řešena litotrypsí a nefrolitotomií. Údaje o hodnotách kalcémie z tohoto období nebyly k dispozici, v posledních 5 letech hladina kalcia nebyla stanovena. Palpační nález na krku byl negativní.

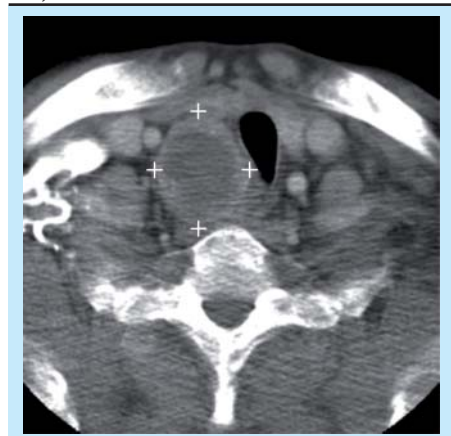
Zobrazovací metodami byl prokázán obrovský tumor v místě dolního příštítného tělíska vpravo. Při ultrazvukovém vyšetření (Philips, Sonos 5500, lineární sonda 10 MHz) byla zobrazena nezvětšená štítná žláza s normální strukturou. Pod dolním polem pravého laloku byl nalezen obrovský, cysticky změněný tumor ve-

likosti cca 5,5 x 4,0 x 4,0 cm (objem 47 ml), který se propagoval směrem dorzálně a retrosternálně. Tumor byl komplexní echostruktury, solidní část měl hyperechogenní, centrálně bylo několik rozpadových dutin s anechogenním obsahem (obrázek 1). CT vyšetření krku a horního mediastina zobrazilo ve zmíněné lokalitě cysticky změněný tumor velikosti 5,3 x 4,1 x 3,8 cm, zřetelně ohraničený od dolního pólu štítné žlázy, propagující se do horního mediastina až k oblouku aorty a způsobující deviaci trachey (obrázek 2). Podél oblouku aorty byly nalezeny drobné lym-

Obrázek 1. Ultrasonografický nález karcinomu příštítného tělíska (podélně) – cysticky změněný tumor pod dolním polem pravého laloku štítné žlázy



Obrázek 2. CT nález karcinomu příštítného tělíska (transverzálně) – cysticky změněný tumor v místě dolního příštítného tělíska vpravo, deviace trachey



fatické uzliny. Zda se jedná o cysticky změněný adenom, nebo karcinom příštítného tělíska, nešlo z CT nálezu uzavřít. Scintigrafie příštítných tělísek s použitím komplexního jednodenního protokolu kombinujícího subtrakční scintigrafii ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$ a $^{99m}\text{TcO}_4^-$) s dvoufázovou scintografií $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ včetně SPECT potvrdila přítomnost zmnožené paratyroidální tkáně v oblasti dolního příštítného tělíska vpravo (obrázek 3).

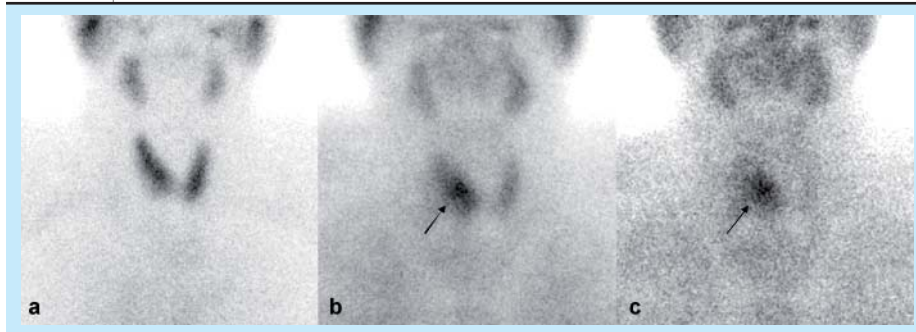
Chirurg provedl kompletní exstirpaci tumoru PT. Patolog popsal makroskopicky nodulárně utvářený tumor s centrální nekrózou. Histologický nález prokázal nepravidelně vazivově ohraničený tumor, který byl tvořen převážně hlavními buňkami bez nápadnější polymorfie, fokálně však byla patrna ložiska zvýšené proliferativní aktivity a nekróza nádorové tkáně. Multifokální invaze do pouzdra a angioinvasze potvrdila malignitu – karcinom PT (obrázek 4).

Pooperačně se objevila tranzitní hypokalcémie s nutností substituce kalcia a vitamínu D. Došlo k normalizaci hladiny iPTH, která při následných kontrolách (poslední lab. kontrola 24 měsíců od operace) stále trvá. Rovněž po roce provedené kontrolní MIBI a PET byly negativní.

Obrázek 4. Histologický nález karcinomu příštítného tělíska – angioinvasze (šipka); HE 400x



Obrázek 3. Scintigrafie – akumulace v místě dolního příštítného tělíska vpravo (šipka). 3a – $^{99m}\text{TcO}_4^-$, 3b – časná $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, 3c – pozdní $^{99m}\text{Tc-MIBI}$



Diskuze

Předoperační diagnostika karcinomu PT je obtížná, příznaky a laboratorní nálezy jsou nespecifické. Navíc v popsané kazuistice byla, situace modifikována současně dlouhodobě přítomným a léčeným maligním hematologickým onemocněním B-NHL, kdy se jako o příčině hyperkalcémie uvažovalo především o HHM.

U hematologických onemocnění je hyperkalcémie častá především u myeloma multiplex (30 %) a T-buněčné leukémie nebo lymfomu (40 %). Naopak u pacientů s B-NHL je mnohem vzácnější (8,5 %), z toho koincidence PHPT jako příčina hyperkalcémie u B-NHL se popisuje pouze u 3 % pacientů (4). Rovněž byl popsán raritní současný výskyt adenomu PT a kožní formy lymfomu (7). Součástí léčby lymfomu je vysokodávkovaná supradiafragmatická plášťová radioterapie, která je z hlediska poškození PT považována za bezpečnou, jak dokazuje soubor Miltényiho z r. 2004, kdy po 2letém sledování 104 pacientů s Hodgkinovým lymfomem nedošlo k poruše funkce PT v souvislosti s ozařováním (8). Pouze Karstrup popsal v r. 1984 jako pozdní komplikaci této terapie (po 13 letech) nález fibrotizovaného adenomu PT (9).

Podezření na karcinom PT lze vyslovit na základě závažnosti klinických příznaků PHPT, velikosti PT a laboratorního nálezu. PHPT, jejíž příčinou je benigní léze, tedy adenom nebo hyperplázie, má většinou mírnější, často oligosymptomatický nebo i asymptomatický průběh. Klinické příznaky a laboratorní nálezy u karcinomu bývají výrazné.

Wynne v souboru 43 pacientů s karcinomem, diagnostikovaných na Mayo klinice za období 70 let, našel kostní nemoc u 91 %, nefrolitiázu u 56 % a obě postižení u 53 % pacientů, jen 7 % pacientů bylo asymptomatických (10). Ovšem může dojít i k nekontrolovatelné hyperkalcemické krizi, až ve 12 % případů (3).

Karcinomy bývají velikostně větší než adenomy, může být hmatná tuhá masa na krku. Ale jelikož postihují především dolní PT a propagují

se do mediastina, nemusí být hmatné. Dle údajů National Cancer Data Base z r. 2000 na souboru 286 případů karcinomu PT referovaných za 11leté období byla průměrná velikost tumoru 3,3 cm, přítomnost zvětšených regionálních uzlin byla popsána v 36,7 % případů, ale pouze v 15 % z nich byly nalezeny metastázy (11). V jiném souboru 17 pacientů byla popsána velikost karcinomu 2–7 cm (12). Velké tumory PT bývají většinou karcinomy, např. Chiofalo našel karcinom o velikosti 12x9x8 cm a váze 450 g (13). Ale například Power popsal raritní nález obrovského adenomu o velikosti 8x5x5 cm a váze 110 g (14).

Vyhodnocení velkých souborů pacientů operovaných pro PHPT vyznívají podobně. Castillo měl za 20 let sledování v souboru 179 pacientů 5 karcinomů, Pelizzo za stejné období u 478 pacientů 17 karcinomů. Shodují se, že základní znaky pro podezření na karcinom PT jsou výrazně zvýšená hladina kalcia a iPTH, těžká klinická manifestace PHPT a často hmatná tumorózní rezistence na krku (15, 16). U karcinomu je hladina iPTH v séru zvýšena 3–10x nad normu oproti průměrnému znásobnému zvýšení u adenomu. Hodnoty kalcia v séru se v případě karcinomu často pohybují v rozmezí 3,5–3,75 mmol/l, zatímco u adenomu nebývají hladiny tak vysoké a jedná se většinou o zvýšení o 0,25–0,5 mmol/l nad normu (17). Poněkud překvapivé a kontroverzní jsou výsledky v souboru Changa, který za 12leté sledování měl v souboru 168 pacientů 8 karcinomů a jejich hladiny kalcia a iPTH byly ve srovnání s benigními lézemi mírně nižší, navíc pacienti neměli žádné klinické symptomy hyperkalcémie a velikost tumorů u 5 z nich byla pod 3 cm (18). Stran udávané incidence karcinomu mezi 1–3 %, někdy až 5 % jako příčiny PHPT, je zajímavý postřeh, že po zavedení rutinního screeningu kalcémie a zvýšení zachytu PHPT nedošlo k současnému zvýšení incidence karcinomu PT (19).

Z porovnání výsledků citovaných velkých klinických sestav jasně vyplývá, že obecně přijímané známky malignity (abnormálně vysoká

humorální aktivita, velikost tumoru nad 3 cm, závažná klinická manifestace) je třeba považovat za nálezy sice alarmující, ale opravdu ryze nespecifické. Maligní nález potvrdí až histologické vyšetření s nálezem zvýšené mitotické aktivity, širokých proužků fibrózy a především s průkazem angioinvasí a porušení kontinuity pouzdra PT a invaze do okolních struktur, eventuálně postižení regionálních mízních uzlin. Ovšem ani prvotní histologické vyšetření nemusí maligní postižení PT odhalit a až vznik recidivy tumoru, regionálních nebo vzdálených metastáz, nejčastěji do plic a jater určí správnou diagnózu. Pro malignitu hovoří rovněž časná recidiva tumoru a příznaků PHPT, v průměru do 3 let po provedené iniciální resekci (1, 3).

Základním léčebným prostředkem je radikální operační výkon. Podle rozsahu postižení se může jednat buď o pouhou exstirpaci tumoru nebo o en block resekci s odstraněním tumoru, včetně stejnostranného laloku štítné žlázy a přilehlých svalových a měkkotkáňových struktur a lymfatických uzlin (11, 20). Zdá se, že adjuvantní radioterapie podaná ihned po chirurgickém zákroku by mohla snižovat riziko recidivy karcinomu (20, 21). Bez ohledu na velikost tumoru nebo postižení lymfatických uzlin přežívá 5 let od stanovení diagnózy 85 % pacientů (11).

Vzhledem k mnohaleté (15leté) anamnéze recidivující nefrolitiázy lze u našeho nemocného předpokládat preexistenci adenomu PT, který se v dalším průběhu spontánně transformoval v karcinom. Údaje o vyšetření iPTH či kalcémie z té doby chybí. Přítomnost závažné hyperkalcémie, vysoké hladiny iPTH (10x přesahující normu) v kontextu s UZ a CT průkazem velkého, cysticky

degenerovaného tumoru v lokalitě dolního PT nás vedl k vyslovení podezření na karcinom. Histologie nález duplicitní malignity potvrdila.

Závěr

Méně častou příčinou paraneoplastické hyperkalcémie je PHPT a zcela vzácná je duplicita. Karcinom PT se neohlašuje specifickými klinickými či laboratorními příznaky. Klinické podezření na něj by měl vyvolat nález výrazné, progresivně rostoucí hladiny sérového kalcia a iPTH. Zobrazovacími metodami se většinou prokáže velký tumor, často s degenerativními změnami. Pro definitivní stanovení diagnózy má klíčový význam histologické vyšetření a sledování dalšího vývoje v čase.

Literatura

1. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485–93.
2. Pai SJ, Goldstein BJ, Studeman KD, et al. Concurrent sporadic parathyroid adenoma and carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 346–8.
3. Cheah WK, Rauff A, Lee KO, et al. Parathyroid carcinoma: a case series. *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 443–6.
4. Schöttker B, Heinz W, Weissinger F, et al. Parathyroid-hormone-related-protein-associated hypercalcemia in a patient with CLL-type low-grade leukemic B-cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91 (12 Suppl): ECR45.
5. Motellón JL, Javort Jiménez F, de Miguel F, et al. Parathyroid hormone-related protein, parathyroid hormone, and vitamin D in hypercalcemia of malignancy. *Clin Chim Acta* 2000; 290: 189–197.
6. Ogawa T, Kanauchi H, Kammori M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the thyroid gland associated with primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 48–51.
7. Owen CM, Blewitt RW, Harrison PV, et al. Two cases of primary hyperparathyroidism associated with primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2000; 142: 120–123.
8. Miltényi Z, Keresztes K, Lakos G, et al. Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyroid gland? *Acta*

Haematol 2004; 112: 148–151.

9. Karstrup S, Sehested M, Hegedüs L. Hyperparathyroidism after high-voltage irradiation of the neck. *Ugeskr Laeger* 1985; 147: 2917.
10. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, et al. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 197–205.
11. Stewart AK, Bland KI, McGinnis LS Jr, et al. Clinical highlights from the National Cancer Data Base, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 171–183.
12. Moran CA, Suster S. Primary parathyroid tumors of the mediastinum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 17 cases. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 749–154.
13. Chiofalo MG, Scognamiglio F, Losito S, et al. Huge parathyroid carcinoma: clinical considerations and literature review. *J Surg Oncol* 2005; 3: 39.
14. Power C, Kavanagh D, Hill AD, et al. Unusual presentation of a giant parathyroid adenoma: report of a case. *Surg Today* 2005; 35: 235–237.
15. Castillo L, Poissonnet G, Haddad A, Guevara N, Santini J, Demard F. Parathyroid carcinoma: diagnosis and treatment. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2000; 121: 169–173.
16. Pelizzo MR, Piotto A, Bergamasco A, et al. Parathyroid carcinoma. Therapeutic strategies derived from 20 years of experience. *Minerva Endocrinol* 2001; 26: 23–29.
17. Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA, et al. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998; 175: 52–55.
18. Chang YJ, Mittal V, Remine S, et al. Correlation between clinical and histological findings in parathyroid tumors suspicious for carcinoma. *Am Surg* 2006; 72: 419–426.
19. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, et al. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *Br J Surg* 2007; 94: 566–570.
20. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, et al. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer* 2004; 100: 900–905.
21. Anderson BJ, Samaan NA, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Parathyroid carcinoma: features and difficulties in diagnosis and management. *Surgery* 1983; 94: 906–915.

MUDr. Milan Halenka, Ph.D.

III. interní klinika, FN a LF UP

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

milan.halenka@fnol.cz