

Haigusjuhu kirjeldus. Harva esineva põhjusega hüperkaltseemia

Ave Minajeva^{1,4}, Ülle Jakovlev¹,
Tiia Jasjukevits², Michal Michal²,
Väino Sinisalu³ – ¹Ida-Tallinna Keskaigla,
²Biopsticka laborator, Tšehhi Vabariik,
³TÜ Kliinikumi närvikliinik,
⁴TÜ patoloogilise anatoomia ja
kohtuarstiteaduse instituut

Võttesõnad: kõrvalkilpnäärmeartsinoom,
hüperkaltseemia, primaarne
hüperparatüreoidism

48aastane mees hospitaliseeriti uuringuteks jõuetuse, lihasnõrkuse ja korduva oksendamise tõttu. Varem oli haigel diagnoositud hüpertooniatõbi, krooniline neerukahjustus, puusa- ja põlveliigese artroos, gastroösofageaalne reflukshaigus. Uuringutel ilmnis väljendunud hüperkaltseemia. Haige suri äkksurma kardiaalsetel põhjustel.

Lahangul ilmnis kõrvalkilpnäärmevähk, mis põhjustas patsiendil kroonilise hüperkaltseemia ning sellest tingitud neeru-, liigese- ja südamekahjustuse.

HAIGUSJUHT

48 a vanune meespatsient hospitaliseeriti uuringuteks siseosakonda, kuna viimaste nädalate vältel oli ta korduvalt oksendanud ja oli süvenenud üldine jõuetus.

Anamneesis selgus, et viimase 5 aasta jooksul oli patsient tundnud üldist väsimust, nõrkust, isutust, periooditi iiveldust ja oksendanud. Haige hakkas kurtma valu puusa- ja põlveliigestes, viimasel ajal ka

õlavöötmes, küünar- ja randmeliigestes. Kirjeldatud vaevused oli süvenenud aastate vältel, eriti kiiresti viimastel nädalatel, kui patsient ei suutnud käia trepil kõrvalise abita ja pidi istuma tõustes kasutama käte abi.

Aasta tagasi diagnoosis reumatoloog kahepoolse koksartroosi ja põlveliigete kondrokaltsinoosi. Raviks määrati metotreksaat, glükoosamiin ja püroksikaam. Olulist tulemust ravi ei andnud. Viimasel kuul enne hospitaliseerimist viibis haige neuroloogi konsultatsioonil, kes pani haige järjekorda statsionaarseks uuringuks progresseeruva lihasedüstroofia kahtluse tõttu.

Poolteist nädalat enne hospitaliseerimist oli patsient kukkunud ja vigastanud paremat põlve, mistõttu tehti talle erakorraline operatsioon parema põlvekedra sideme kinnitamiseks. Anamneesis selgus veel, et viimase 12 aasta vältel on ta kasutanud losartaani ja nebivolooli kõrgvererõhktõve raviks. Peale selle oli tal mõne aasta eest diagnoositud gastroösofageaalne reflukshaigus ja erosiivne gastriit. Aasta tagasi tehtud ultraheliuuringul diagnoositi neerude krooniline kahjustus ja kaltsifikaadid neerudes.

Hospitaliseerimisel oli patsient keskmise raskusega üldseisundis, kahvatu, kergelt kollaka naha ja asteenilise kehahitusega. Haige oli adekvaatselt kontaktne tavalise lihastoonuse ja -jõuga. Kuulatel oli kopsudes vesikulaarne hingamiskahin, südametoonid regulaarsed. Vererõhk oli 120/85 mm Hg. Palpatoorsetl oli kõht pehme ja valutut.

Haigele tehti mitmed biokeemilised vereanalüüsid. Esmase ravina ordineeriti tilkinfusioon füsioloogilise lahusega 1 l ööpäevas, kuhu olid lisatud Na-, K- ja Mg-soolad.

Analüüside tulemused. Vere tavaanalüüsil oli hemoglobiini väärtus 110 g/l, verepilt normis. Uriini analüüs oli normis. Vere mineraalide sisalduse uuringul olid Na-, K- ja Mg-sisaldus normis, kuid ilmnis **hüperkaltseemia**: ioniseeritud kaltsiumi väärtus oli 2,57 mmol/l (referentsväärtus 1,17–1,29 mmol/l). Samuti tulid ilmsiks kõrvalekalded maksafunktsiooni proovides: bilirubiini väärtus oli normis, kuid aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) 82 U/l (norm < 37 U/l),alaniini aminotransferaasi (ALAT) 264 U/l (norm < 41 U/l), gammaglutamüültransferaasi 182 U/l (norm 8–61 U/l) väärtused olid normist suuremad. Peale selle olid aluselise fosfataasi 319 U/l (norm 12–66 U/l) ja kreatiiniini 140 µmol/l (norm 120 µmol/l) väärtused suuremad normist. Uuritud hepatiidimarkerid, autoimmuunhaigusega seotud autoantikehad, mitmed kasvaja antigeenid olid normiväärtustes.

Röntgenuuring kopsudest oli patoloogilise leiuata. Ultraheliuuringul kõhukoopast ilmnis tavapärasesst kajarikkam ja tsüste sisaldav neerukude. EKG-uuringul leiti QT aja lühenemine ja difuusne repolarisatsioonihäire.

Elektromüograafia tõi esile neuropaatilise aksonaalse kahjustussündroomi kätel ning jalgadel, enam väljendunud proksiimaalsel.

Haige suri äkksurma 3. haiglapäeva varahommikul ning koolnu suunati lahangule järgmise diagnoosiga:

- Põhihaigus: hüpertooniatõbi südame- ja neerukahjustuse II–III staadiumiga; neerupuudulikkus; kardiaalne äkksurm.
- Kaasuvad haigused: hüperkaltseemia; paraneoplastiline sündroom; polüarterioos; sekundaarne aneemia.

Lahangul leiti põhihaigusena kõrvalkilpnäärme kartsinoom metastasaasidega retroperitoneaalselt. Põhihaiguse tüsistustena fikseeriti äge südamepuudulikkus (avaldus koldelise kopsutursena) ja krooniline neerupuudulikkus (selle patogeneesis mängisid osa nii hüperkaltseemiast tingitud ladesused kui ka hüpertoonia).

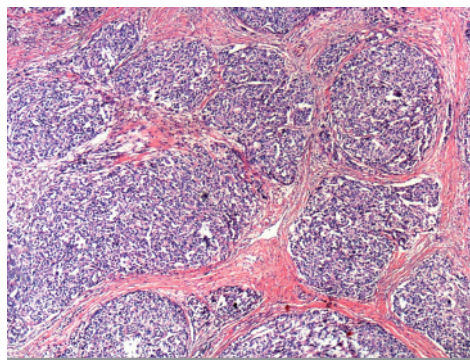
Kaasuvateks haigusteks olid südame- ja neerukahjustusega hüpertooniatõbi, krooniline südame paispuudulikkus ja pärgarterite ateroskleroos (valendikud olid ahenenud 25–30%, WHO aste G2).

Hüpertooniatõvest tingituna esines südame vasaku vatsakese hüpertroofia koos dilatatsiooniga: südame mass 480 g, mõõdukas 14 x 13 x 5 cm, vasaku vatsakese seinapaksus 1,6 cm.

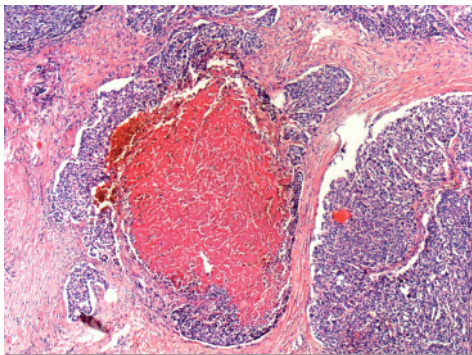
Maksas esines nõrgalt väljendunud difuusne steatoos ja krooniline venoosne pais, mis olid kroonilise südamepuudulikkuse tagajärjeks.

PATOANATOMILISE LEIU KIRJELDUS

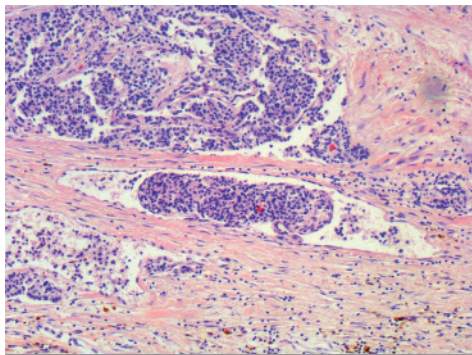
Lahangul leiti kilpnäärme vasaku saagaraga liitunud, kõva, valkjaskollast värvust, tihke, sõlmelise löikepinnaga ovaalne kasvaja mõõtudega 4 x 3 cm. Kasvaja koosnes histoloogiliselt pearakulist tüüpi rakkude soliidsetest struktuuridest ja pesadest (vt joonis 1A). Paljude rakupesade keskosas oli nekroosikoldeid (vt joonis 1B). Kasvaja mitootiline aktiivsus oli väga suur: seda



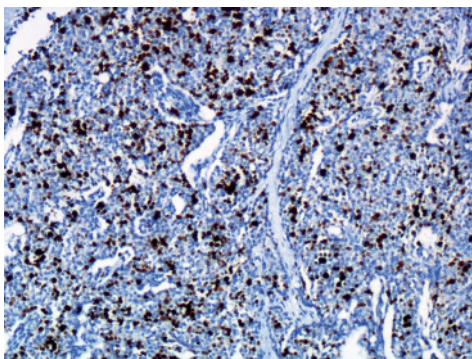
Joonis 1A. Kõrvalkilpnäärme kartsinoom: sidekoeliste septiga eraldatud pearakulist tüüpi rakkude pesad (hematoksüliin-eosinivärving (H&E), 40kordne suurendus).



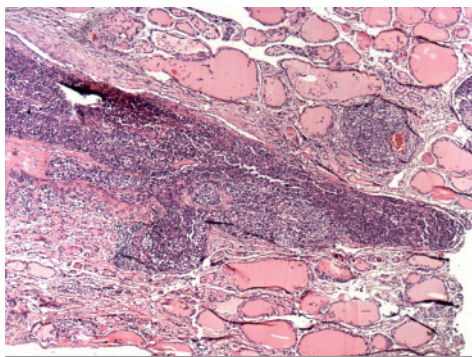
Joonis 1B. Koagulatsioonnekroosikolle kasvaja pesa keskosas (H&E, 40kordne suurendus).



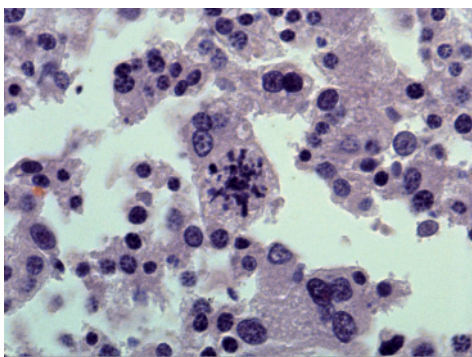
Joonis 1E. Kasvajarakkude kogumik endoteeliga vooderdatud veresoonevalendikus (H&E, 100kordne suurendus).



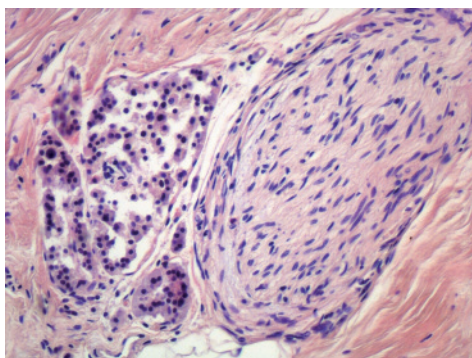
Joonis 1C. Immunohistokeemia Ki67 (100kordne suurendus)



Joonis 1F. Kõrvalkilpnäärme kartsinoomi invasiivne kasv kilpnäärme koes (H&E, 40kordne suurendus).



Joonis 1D. Väljendunud rakuline atüüpism ja atüüpilised mitoosid (H&E, 600kordne suurendus).

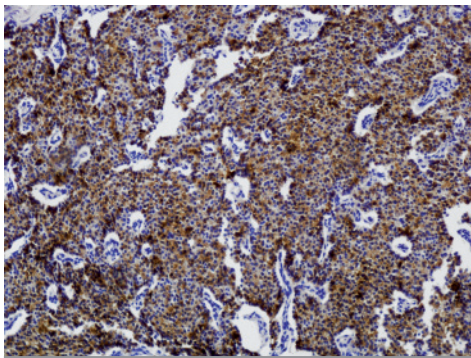


Joonis 1G. Kasvaja perineuraalne invasioon (H&E, 200kordne suurendus).

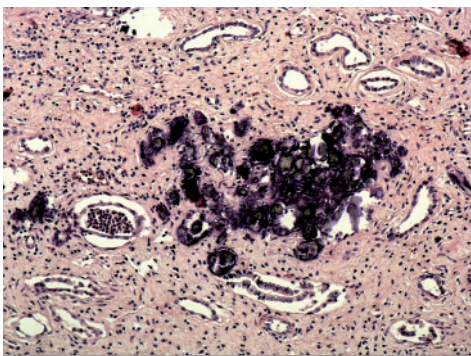
kinnitas immunohistokeemiline uuring Ki-67 (vt joonis 1C). Esines atüüpilisi mitoose ning lisaks suure tuumaga ja väljendunud atüüpismiga rakke (vt joonis 1D).

Täidetud olid kõik kõrvalkilpnäärme kartsinoomi histoloogilised diagnoosikriteer-

riumid: esines rohkelt intravaskulaarse invasiooni koldeid kasvaja kihnus (vt joonis 1E); histoloogiliselt leidis tõestust invasiivne kasv kilpnäärme koes (vt joonis 1F); siirdeid leiti retroperitoneaalsetest pehmetest kude-



Joonis 1H. Immunohistokeemia parathormooni antikehaga (100kordne suurendus).



Joonis 1I. Kaltsifikaadid neerutoruketes ja interstitsiaalses koes (H&E, 100kordne suurendus).

dest ning neis oli perineuraalne invasioon eriti selgesti näha (vt joonis 1G). Kasvaja lähtumist kõrvalkilpnäärme kinnitas positiivne immunohistokeemiline uuring parathormooni (PTH) antikehaga (vt joonis 1H). Hüperkaltseemiaga seotud muutusena esines rohkelt kaltsifikaate neerutoruketes ja neeru interstitsiaalses koes (vt joonis 1I). Puusaliigese liigesepinnad olid omavahel liitunud ja sisaldasid kaltsifikatsioonikoldeid, kuid histoloogiliselt põletikutunnused puudusid.

ARUTELU

Oluliseks sümptomiks kirjeldatud haigel oli hüperkaltseemia, mida varasematel uuringutel polnud avastatud. Paraku jäi haige äkksurma tõttu diagnoosi täpsustamiseks vajalikud uuringud pooleli. Kuna

jäi tegemata analüüs parathormooni sisalduse määramiseks veres, ei olnud olemasolevate kliiniliste andmete alusel võimalik kindlaks teha hüperkaltseemia põhjust – kas primaarne hüperparatüreos (PHP) või esines muu, eelkõige pahaloomulisest kasvajast põhjustatud hüperkaltseemia vorm.

Lahangul ilmnis suhteliselt harva esinev haigus – kõrvalkilpnäärmevähk – ja seega oli tegu primaarse hüperparatüreosiga. Hinnanguliselt on kõrvalkilpnäärmevähk vaid 1%-l juhtudest PHP-põhjuseks (1, 2).

Healoomulise PHP korral on hüperkaltseemia tavaliselt möödudakt väljendunud ja sageli avastatakse see juhuslikult vereanalüüsil. Kõrvalkilpnäärmevähi korral on tavaliselt vere kaltsiumisisaldus markantselt suurenenud ja patsiendil esinevad mitut liiki kaebused: väsimus, lihasnõrkus, kaalulangus, anoreksia, polüuuria ja polüdipsia (2).

Sagedamini on kahjustatud neer ja skelett. Kirjanduse andmeil esineb neerupuudulikkus ja/või luude kahjustus enam kui pooltel kilpnäärmevähihaigetel (3).

Kroonilise hüperkaltseemia korral võivad esineda mitmed mitterspetsiifilised sümptomid ja kliinilised leiud (4):

- 1) arteriaalne hüpertensioon ja bradükardia;
- 2) seedetraktivaevuste ja uuringute alusel võib leida pankreatiidile või haavandtõvele iseloomulikke sümptomeid;
- 3) lihasnõrkus, enam väljendunud alajäsemeis;
- 4) jäsemetel hüperrefleksia, fastsikulatsioonid keeles;
- 5) anoreksia või oksendamine;
- 6) polüuuria ja dehüdratsioonihäud.

Retrospektiivselt, lahanguleidu teades võib järeldada, et haigel oli tegu varem diagnoosimata kroonilise hüperkaltseemiaga – esinesid ebatüüpilised vaevused nagu üldine väsimus, lihasnõrkus, isutus, valud liigestes, mis mitme aasta vältel süvenesid. Varem olid uuringutel leitud kaltsifikaadid neerudes, diagnoositud koksartroosi ja konartroosi, gastroösofageaalset reflukshaigust, kõrgvererõhktoõbe, kahtlustatud

lihasnõrkuse tõttu neuropaatiat või lihasdüstroofiat. Paraku käsitleti haiget varem mingi konkreetse elundisüsteemi patoloogia kontekstis, pööramata piisavalt tähelepanu rohketele kaebustele ja mitme elundisüsteemi patoloogia olemasolule. Põhjusi selleks oli ilmselt palju, võimalik et haige ei esitanud oma vaevusi piisava põhjalikkusega, eriarstidel polnud piisavalt adekvaatset infot eelnevate konsultatsioonide ja otsuste kohta. Kindlasti peab arvestama seda, et tänapäeval tuleb harva ette raskeid hüperkaltseemia vorme ja arstide valmidus neid diagnoosida ei ole piisaval tasemel. Seoses sagedama vere kaltsiumisisalduse rutiinse määramisega diagnoositakse PHP tänapäeval üha sagedamini asümptomaatilises faasis (5).

Raske on ühemõtteliselt hinnata, kas patsiendil esinenud arteriaalne hüpertensioon ja vasaku vatsakese hüpertroofia ning sellest tulenev krooniline kardiovaskulaarne puudulikkus oli seotud kroonilise hüperkaltseemiaga. Kirjanduses on andmeid, et hüperkaltseemia võib soodustada arteriaalse hüpertensiooni teket, südame vasaku vatsakese hüpertroofiat, südame rütmihäirete kujunemist (6). Ravimata hüperkaltseemia on südamesurma oluline riskitegur. Südame vasaku vatsakese hüpertroofiat on leitud 81%-l hüperparatüroidismiga patsientidest, seda peetakse oluliseks kardiovaskulaarsete häirete ja suremuse põhjuseks (6). On leitud, et ravitud PHP-juhtudel hiljem vasaku vatsakese hüpertroofia taandub. Samas uuringus on andmeid, et 55%-l vasaku vatsakese hüpertroofiaga PHP-patsientidest on anamneesis kõrgvererõhktõbi ning neil PHP ravi järel vasaku vatsakese hüpertroofia ei taandu (6). Hüperkaltseemia korral kujunevad südame rütmihäired või vatsakeste fibrillatsioon võivad neil haigeil olla kardiale äkksurma põhjuseks (7).

Kirjeldatud haigusjuhu korral peeti südamepuudulikkust ja müokardi muutusi seotuks hüpertooniatõvega.

Kindlasti ei olnud haige otseseks surmapõhjuseks pahaloomulise kasvaja levik

organismis, vaid äge südamepuudulikkus, põhjustatud ilmselt hüperkaltseemiast tingitud rütmihäiretest.

KÕRVALKILPNÄÄRMEKARTSINOOMI PATOMORFOLOOGIA

Makroskoopiliselt võib kõrvalkilpnäärme kartsinoom sarnaneda adenoomiga, kuid erinevalt pehmetest ja punakaspruuni värvust adenoomidest on kartsinoomid sageli tihkema ja kollakasvalged. Liitumine naaberkudedega näitab kahtlust pahaloomulisuse suhtes, kuid ei ole diagnoosikriteerium, sest liitumise põhjuseks võib olla periglandulaarne fibroos (8).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoomi diagnostikakriteeriumid on operatsioonijärgne retsidiiv, kaugmetastaasid, histoloogiliselt naaberkudede (kilpnäärme, kõri) invasioon ja perineuraalne invasioon (8). Kartsinoomile viitab ka veresoonte invasioon, eriti kui see esineb kasvaja kihnus. Kui üldjuhul pahaloomuliste kasvujate diagnostikas on olulise tähtsusega mitootiline aktiivsus, siis kõrvalkilpnäärme puhul see näitaja varieerub ning mõnikord võivad adenoomid olla mitootiliselt aktiivsemad kui kartsinoomid. Pahaloomulisusele viitavaks triaadiks peetakse nekroosikoldeid, kõrget mitootilist aktiivsust ja suure tuumaga rakke (9, 10).

Immunohistokeemilised uuringud on mitespetsiifilised ega võimalda täie kindlusega eristada kartsinoomi adenoomist. Kasvaja lähtumist kõrvalkilpnäärme tõeab immunohistokeemiline uuring PTH antikehaga (9).

Kõrvalkilpnäärme kartsinoom annab kõige sagedamini siirdeid kaelapiirkonna ja keskseinandi lümfisõlmedesse, kopsudesse, luudesse ja maksa.

KOKKUVÕTE

Kirjeldatud haigusjuht peaks kolleegide tähelepanu juhtima sellele, et hüperkaltseemia kulgeb enamasti mitespetsiifiliste kaebuste ja sümptomitega ning selle diagnoosimine ning põhjuste leidmine võib olla

keerukas. Ebaselge põhjusega kaebuste – väsimus, lihasnõrkus, isutus, kaalulangus, iiveldus, oksendamise – korral peaks arst mõtlema hüperkaltseemia võimalusele ja

uurima patsiendi vere kaltsiumi ning parathormooni sisaldust.

ave.minajeva@ut.ee

KIRJANDUS

1. Shane E. Clinical review 122. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485–93.
2. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;89:136–42.
3. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, et al. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. *Cancer* 2004;100:900–5.
4. Hemphill RR. Hypercalcemia. Saadaval <http://emedicine.medscape.com/article/766373-print>.
5. Eglit T, Rajasalu T. Primaarne hüperparatüreoos – mitmepalgeline haigus. Nelja haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade. *Eesti Arst* 2010;89:54–61.
6. Stefanelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism, implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:106–12.
7. Kiewet RM, Poussen HH, Janssens EN, et al. Ventricular fibrillation in hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med* 2004;62:94–6.
8. Välimäki M, Sane T, Dunkel L. *Endokrinoloogia*. Tallinn: AS Medicina. 2003.
9. Bondeson L, Grimelius L, DeLellis RA, et al. Parathyroid carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *World Health Organization Classification of Tumours, tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004. p. 124–7.
10. Fletcher DM. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Philadelphia: Elsevier, 2007.

SUMMARY

Case history: rare cause of hypercalcaemia

Key words: parathyroid carcinoma, primary hyperparathyroidism, hypercalcemia

A 48-year-old man was hospitalised with general weakness, progressing muscle fatigue over the past 5 years, pain in the joints and muscles, muscle waisting, loss of appetite, nausea, vomiting and weight loss. The patient had a history of hypertension for 12 years. A year before, he had been diagnosed with coxarthrosis. Ultrasound examination indicated chronic renal damage. Laboratory tests revealed anaemia, elevated serum alkaline phosphatase level and hypercalcaemia. Tests for autoantibodies and tumour markers appeared negative.

Three days after hospitalisation the patient had sudden death, and postmortem

examination revealed yellow-white, hard, ovoid tumour fixed to the left thyroid lobe and measuring 3 X 4 cm in diameter. Histologically, all criteria for the diagnosis of malignancy in the parathyroid neoplasm were fulfilled: there were vascular and neural invasion, thyroid invasion and distant retroperitoneal metastases. The parathyroid nature of the neoplasm was confirmed by positive immunostaining for parathyroid hormone. As a result of hypercalcaemia, there were abundant renal calcificates. Sudden death occurred most probably due to hypercalcemia-related cardiac dysrhythmia.