

УДК 616-07

Остеодистрофия при аденоме паращитовидной железы. Сложности диагностики на клиническом примере

Л.П. Яковлева¹, В.З. Доброхотова², Т.Т. Кондратьева², М.А. Кропотов¹, А.И. Паловская²,
Е.Л. Дронова²

¹ ГБУЗ Московский клинический научный центр

² ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, г. Москва

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидной железы, распространенная остеодистрофия, дифференциальный диагноз

Статья посвящена описанию клинического случая первичного гиперпаратиреоза с распространенной остеодистрофией вследствие аденомы паращитовидной железы. Описаны трудности дифференциальной диагностики остеодистрофических изменений, имитирующих массивное опухолевое поражение, с метаболическими нарушениями вследствие эндокринной патологии. Представлены результаты комплексного цитологического, рентгенологического и биохимического обследования и результаты лечения пациента.

Обсуждение диагностических ошибок в плоскости онкологических диагнозов, как правило, затрагивает проблему недостаточной онкологической настороженности, несвоевременной оценки имевшихся у больного признаков злокачественного поражения, приведших к поздней постановке диагноза злокачественной опухоли, и упущенных вследствие этого лечебных возможностей. В представляемом клиническом случае речь идет об обратной для онкологов ситуации, когда проявления метаболического нарушения (гиперпаратиреоза) длительное время расценивались как опухолевые и в конечном итоге как множественные метастатические, а истинная и легко устранимая их причина (аденома паращитовидной железы) не была распознана.

Первичный гиперпаратиреоз является диагнозом сугубо эндокринологическим, вместе с тем данная патология имеет достаточно специфичную клиническую картину и при длительном анамнезе приводит к генерализованным опухолеподобным изменениям в костной ткани. Именно по этой причине зачастую пациенты с впервые выявленными костными изменениями исходно попадают в поле зрения онкологов, а отсутствие ориентированности специалистов данной категории в отношении

первичного гиперпаратиреоза нередко приводит к диагностическим и лечебным ошибкам.

Паратиреоидная остеодистрофия (генерализованная фиброзная остеодистрофия, болезнь Реклингаузена, первичный гиперпаратиреоз) — заболевание, характеризующееся избыточной остеокластической резорбцией, фиброзным перерождением костного мозга и генерализованным остеопорозом. Встречается в любом возрасте, но преимущественно у женщин 40–50 лет.

Это заболевание эндокринного характера, возникающее на фоне гиперфункции паращитовидных желез, как первичного, так и вторичного (в результате длительной гипокальциемии, хронической почечной недостаточности, гиперфосфатемии, недостатке витамина D и синдроме мальабсорбции) гиперпаратиреоза.

При этом различные виды гиперпаратиреоза характеризуются схожими изменениями костной ткани. Повышенный синтез паратгормона при первичном гиперпаратиреозе вызывает усиленную мобилизацию кальция и фосфора из костей, при этом наблюдается гиперкальциемия и гипофосфатемия, что обусловлено уменьшением тубулярной реабсорбции фосфатов и увеличением реабсорбции солей кальция. Увеличивается активность остеобластов и остеокластов, приводящая к интенсивной перестройке ткани с усиленным остеокластическим рассасыванием кости и одновременным фиброзированием костномозговых пространств.

Адрес для корреспонденции

Лилия Павловна Яковлева
E-mail: lpopkova@mail.ru

Клиническая картина складывается из жалоб на боли и припухание мягких тканей вокруг пораженных костей, мышечную слабость, патологические переломы, полидипсию, полиурию. Заболевание зачастую в течение многих лет протекает незаметно для больного. Рентгенологически отмечают распространенный остеопороз, расширение костномозгового канала длинных костей, субпериостальную деминерализацию, пятнистый рисунок костей черепа, субпериостальную резорбцию дистальных отделов ногтевых фаланг. Лабораторно обнаруживают повышение содержания в крови кальция, щелочной фосфатазы, паратгормона, снижение показателей фосфатов. Клинически заболевание имеет сходство с фиброзной остеодисплазией, миеломной болезнью, системным остеопорозом, остеомалацией.

Если при обследовании пациента устанавливается, что костные изменения связаны с первичным гиперпаратиреозом, то необходимо решение вопроса о хирургическом лечении опухоли паращитовидной железы.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГ) обусловлен избыточной секрецией паратгормона, сопровождается первичной гиперкальциемией и зачастую протекает бессимптомно. Его распространенность составляет примерно 42:100 000, а среди женщин старше 60 лет достигает 4:1000. У женщин первичный гиперпаратиреоз встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин [1, 2].

Примерно в 80% случаев причиной ПГ является аденома одной из паращитовидных желез и в 15% случаев — первичная гиперплазия этих желез. На долю рака приходится не более 1–2% случаев. Метастатическое поражение паращитовидных желез при опухолях других органов встречается еще более редко [3].

Радикальным методом лечения ПГ является паратиреоэктомию при доброкачественном поражении паращитовидных желез, которая должна сочетаться с гемитиреоэктимией при выявлении рака паращитовидной железы [1, 4]. В связи с этим для клинициста необходимо четкое топическое определение гиперфункционирующей паратиреоидной ткани, которая может локализоваться как на передней поверхности шеи паратрахеально, так и в области верхней грудной апертуры и в средостении [5]; клинически изменения паращитовидных желез могут проявляться в виде узлового образования [4]. Стандартно для топической диагностики гиперплазированных или опухолево-измененных паращитовидных желез применяется ультразвуковая томография шеи, радиоизотопное сканирование с технецием-99m, рентгеновская компьютерная томография, комбинированное SPECT/КТ, ПЭТ/КТ [6–8]. Цитологическая диагностика патологии паращитовидных желез затруднена в связи с трудностями интерпретации пункционного материала.

Это связано как с редкостью данной патологии, так и с тем, что число публикаций, касающихся цитопатологии паращитовидных желез, весьма ограничено [9].

В целом первичный гиперпаратиреоз, развивающийся на фоне первичных гиперпластических и опухолевых изменений в паращитовидных железах, является достаточно редкой патологией. При анализе публикаций, посвященных этой проблеме, встречаются, как правило, лишь описания единичных наблюдений. Это обуславливает определенные трудности в диагностике и определении тактики лечения данной патологии, что и послужило для нас поводом к описанию представленного ниже клинического наблюдения.

Представляемый нами случай первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента, обратившегося в нашу клинику по поводу злокачественного поражения верхней челюсти с метастазами в кости скелета, на наш взгляд, может представлять интерес именно с точки зрения дифференциальной диагностики опухолевой и эндокринологической патологии, в том числе с морфологической точки зрения.

Пациент, мужчина 37 лет, был направлен в Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина к специалистам по опухолям головы и шеи из регионального онкодиспансера с диагнозом: «злокачественное новообразование верхней челюсти, состояние после хирургического лечения. Прогрессирование заболевания в виде местного рецидива и метастатического поражения костей скелета. IV стадия. II кл. группа».

Из истории заболевания известно, что впервые пациент оперирован стоматологами в 2000 г. по поводу неуточненного новообразования в области нижней челюсти. Морфологические препараты после данной операции недоступны для пересмотра, точный характер операции неизвестен — не сохранилась первичная медицинская документация. Через 14 лет (в 2014 г.) пациент оперирован повторно в объеме краевой резекции правой верхней челюсти в отделении челюстно-лицевой хирургии по месту жительства с диагнозом: «остеобластокластома верхней челюсти справа». Через 4 мес после хирургического лечения опухоли верхней челюсти у пациента появились жалобы на боли в костях таза. При обследовании по данным МРТ выявлены признаки опухолевого поражения костей таза, крестца и верхней трети правого бедра. При сцинтиграфии костей выявлено также поражение правой верхней челюсти, грудины и передних отделов ребер с обеих сторон. При обследовании у онколога по месту жительства была исключена миеломная болезнь. При цитологическом исследовании пунктата опухоли правой верхней челюсти было высказано предположение о гигантоклеточной опухоли (остеокласто-

ме). С диагнозом «остеобластокластома верхней челюсти, состояние после хирургического лечения; продолженный рост, множественные метастазы в костях» пациент был направлен в РОНЦ.

При первичном осмотре пациента обращала внимание специфическая «утиная» походка, характерная для дегенеративно-дистрофических изменений суставов. Пациент предъявлял жалобы на боли в ногах, костях таза, жажду. Цитологическое заключение по представленному с места жительства пунктату опухоли верхней челюсти было малоинформативным: обнаружены немногочисленные остеокластоподобные многоядерные и фибробластические клетки, что делало необходимым проведение повторного цитологического исследования. Дифференциальный диагноз проводился между гигантоклеточной гранулемой, аневризмой костной кисты и другими неопухолевыми процессами. При пересмотре представленных готовых гистологических препаратов удаленной по месту жительства опухоли верхней челюсти также не удалось получить однозначного ответа: были обнаружены срезы слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием, и срезы образования, которое было трудно дифференцировать между гигантоклеточной опухолью и гигантоклеточной репаративной гранулемой.

С онкологической точки зрения, клинические проявления заболевания не укладывались в более или менее закономерное понимание опухолевого процесса. Дифференциальный диагноз гигантоклеточной опухоли не относится к числу простых. Ее нужно отличать прежде всего от гигантоклеточной репаративной гранулемы и «бурой опухоли» при гиперпаратиреозе. Это новообразование необходимо также дифференцировать от неосифицирующей фибромы, доброкачественной фиброзной гистиоцитомы, фиброзной дисплазии, остеосаркомы с большим количеством гигантских клеток и аневризматической костной кисты. В целом, по заключениям патологов и гистологов, именно этот дифференциально-диагностический ряд выстраивался в данном случае.

При пересмотре представленных КТ и МРТ исследований помимо множественного поражения костей скелета было обнаружено наличие узлового образования пониженной плотности с четкими ровными контурами размером 3×2 см, расположенного в нижней трети шеи слева на уровне Th1, под задней поверхностью левой доли щитовидной железы, что позволило заподозрить неопухолевую природу поражения костей (рис. 1).

При пункции выявленного узлового образования под левой долей щитовидной железы были получены клетки, которые, по мнению цитологов, вероятнее всего соответствовали раку паращитовидной железы (рис. 2–4).



Рис. 1. Компьютерная томография шеи. Определяется узловое образование до 3 см в диаметре по задней поверхности левой доли щитовидной железы

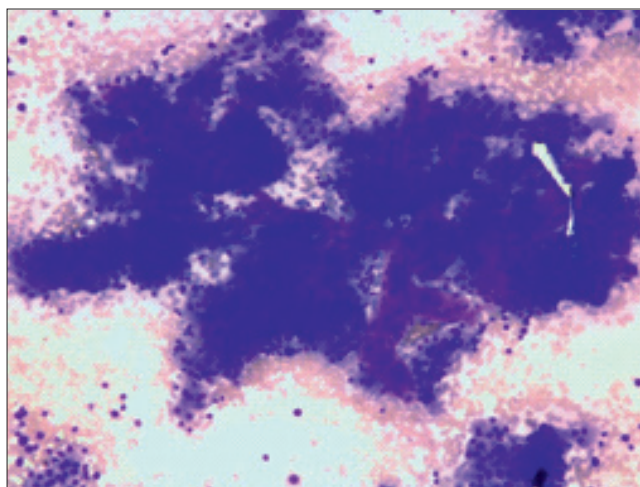


Рис. 2. Пунктат опухоли паращитовидной железы. Пунктат отличается высокой клеточностью с наличием тканевых клочков и обилием сосудов. Окраска по Лейшману. Ув. ×10

В плане комплексного обследования пациенту было выполнено двухфазное скintiграфическое исследование щитовидной и паращитовидных желез с технетрилом. При отсроченном исследовании через 180 мин — паратиреоидная фаза — на скintiграммах выявляется очаг повышенного накопления в проекции нижнего полюса левой доли щитовидной железы. Кроме того, отмечаются множественные очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в видимых отделах скелета, которые могут быть обусловлены паратиреоидной остеодистрофией (рис. 5).

Повторная пункция опухоли в области правой верхней челюсти выявила немногочисленные клетки типа остеокластов, единичные фибропластические элементы, которые не исключали, при учете клинко-рентгенологических данных, наличие дисплазии (рис. 6, 7).

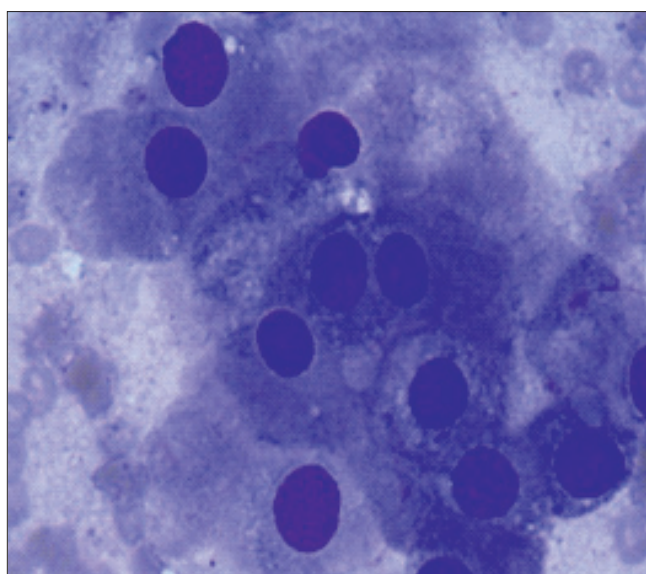
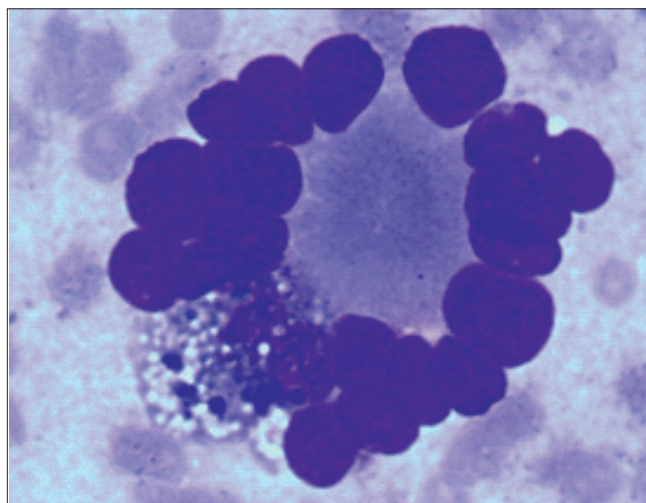


Рис. 3, 4. Пунктат опухоли паращитовидной железы. Аденоматозная структура из эпителиальных клеток с гиперхромными неправильными, атипичными ядрами. Клетки опухоли с широкой цитоплазмой, похожие на онкоциты

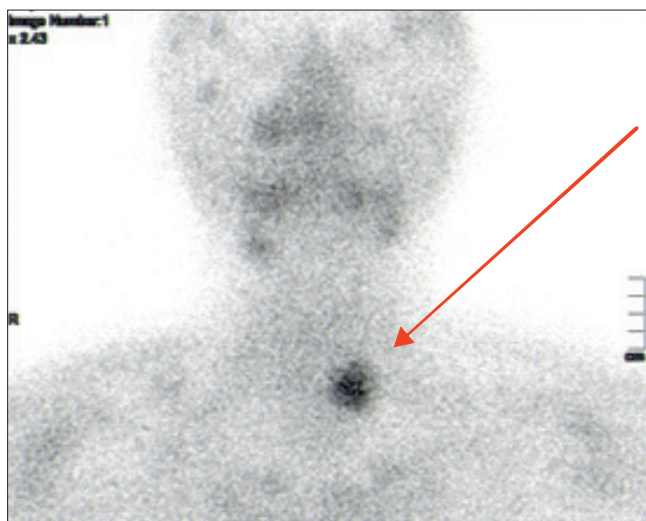


Рис. 5. Радиоизотопное исследование щитовидной и паращитовидных желез

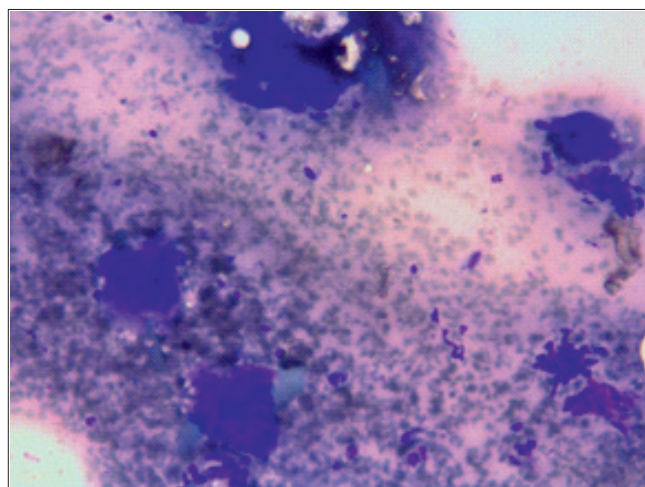


Рис. 6. Цитологическое исследование пунктата верхней челюсти: единичные многоядерные клетки типа остеокластов, скопления остеобластов, фибро-гистиоцитарные элементы, участки фиброза. Окраска по Лейшману. Ув. $\times 10$

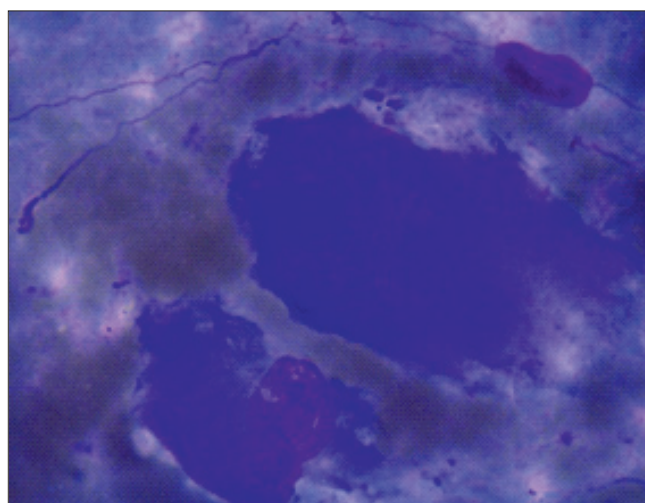


Рис. 7. Многоядерный остеокласт, двухъядерный остеобласт. В ядрах заметны нуклеолы. Ув. $\times 10$

Для верификации костных изменений была выполнена трепан-биопсия из измененного крыла подвздошной кости под контролем компьютерной томографии. Цитологическая картина более всего соответствовала болезни Реклингаузена (паратиреоидной остеодистрофии). Морфологами также была диагностирована паратиреоидная остеодистрофия, которая носит название «бурая опухоль» (рис. 8–10).

В комплексном обследовании у пациента первоочередно был выполнен анализ крови на определение уровня паратгормона, который составил 192,1 пг/мл. В биохимическом анализе крови выявлены электролитные нарушения в виде повышения уровня кальция до 3,3 ммоль/л, снижения уровня фосфора до 0,6 ммоль/л, отмечено значительное повышение уровня щелочной фосфатазы до 2645 Ед/л, снижение уровня общего белка до 63,6 г/л. В анализе мочи отмечалась пониженная относительная плотность — 1009 и наличие белка до 0,1 г/л.

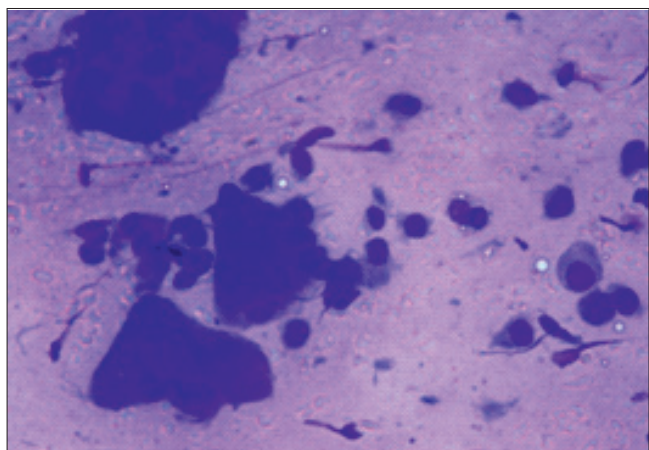


Рис. 8. Цитологическая картина пунктата изменений в подвздошной кости. Множественные остеокласты и полуразрушенные остеобласты. Ув. $\times 20$

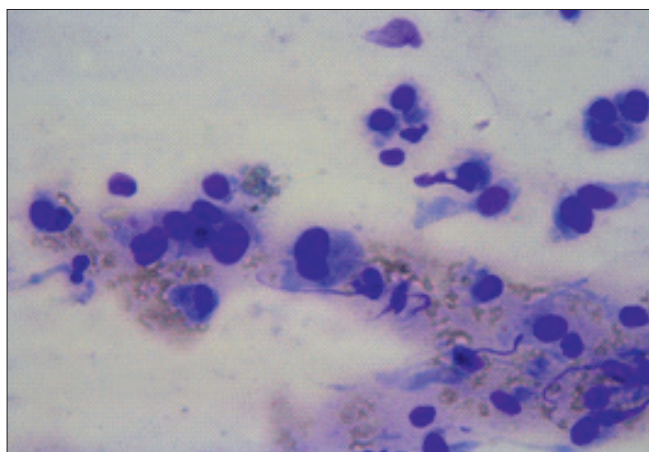


Рис. 9. Цитологическая картина пунктата изменений в подвздошной кости. Участок дисплазии с остеобластами и фиброгистиоцитарными элементами. Ув. $\times 20$

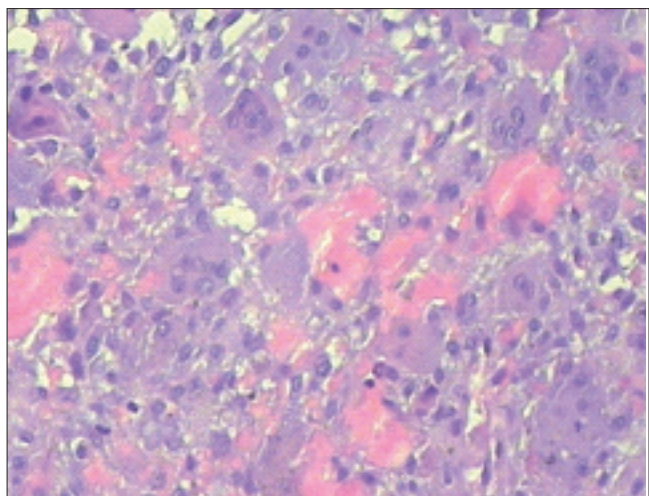


Рис. 10. Гистологическое исследование пунктата подвздошной кости: полосовидной формы участки кости с очаговыми скоплениями в межбалочных пространствах гигантских многоядерных клеток типа остеокластов среди волокнистой соединительной ткани

При дополнительном КТ-исследовании лицевого скелета помимо очага поражения в области правой верхней челюсти аналогичные изменения определялись и в правой половине тела нижней челюсти, области твердого неба, сошника, лобной кости и стенках основной пазухи (рис. 11–13).

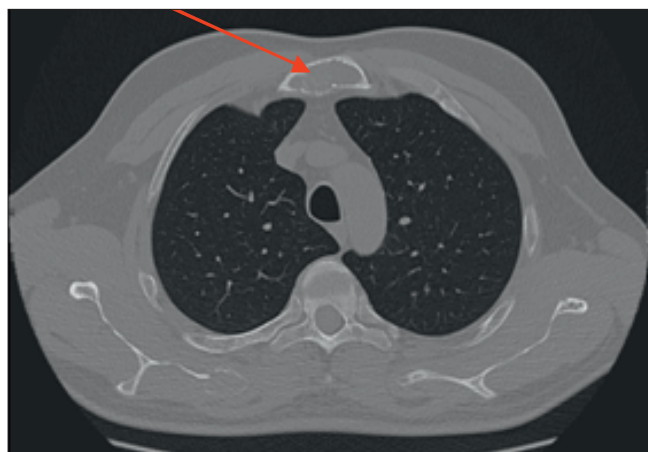


Рис. 11. КТ органов грудной клетки. Выявлено поражение грудины

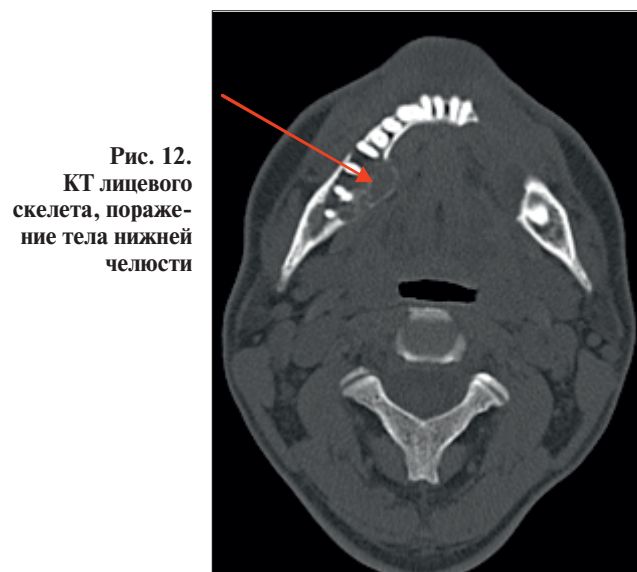


Рис. 12. КТ лицевого скелета, поражение тела нижней челюсти

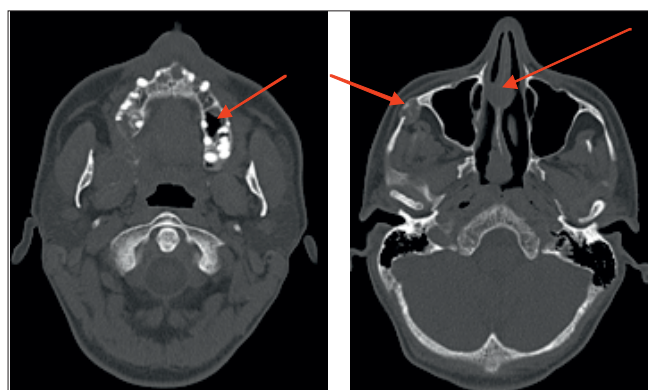


Рис. 13. КТ лицевого скелета. Изменения в костной ткани верхней челюсти, в области скуловой дуги

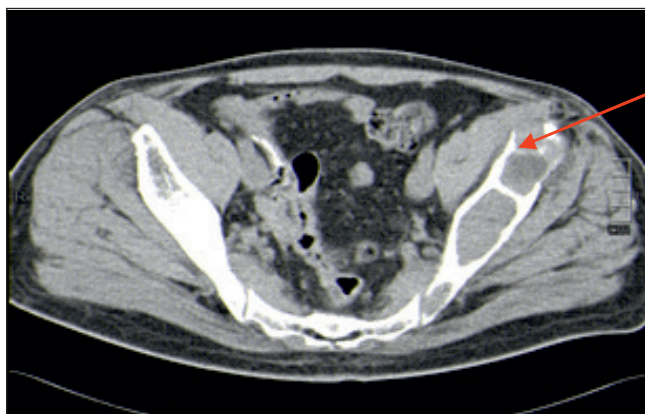


Рис. 14. Срезы КТ. Отмечается дистрофическая перестройка костной ткани костей таза

Помимо этого при обследовании у пациента были выявлено поражение костей таза [14].

На основании проведенного обследования пациент госпитализирован в отделение опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей с диагнозом: «опухоль паращитовидной железы слева; генерализованная фиброзная остеодистрофия».

В клинике после проведения предоперационной подготовки (снижение уровня сывороточного кальция до 2,8 ммоль/л за счет предварительного введения бифосфонатов) пациенту была выполнена паратиреоидэктомия слева (рис. 15, 16).

При выполнении патоморфологического исследования установлено, что опухоль представляет собой онкоцитарную аденому паращитовидной железы (рис. 17).

В послеоперационном периоде отмечено снижение уровня кальция до 1,98 ммоль/л, у пациента отмечались выраженные клинические проявления паратиреоидной недостаточности, требовавшие активной коррекции электролитного баланса. Тем

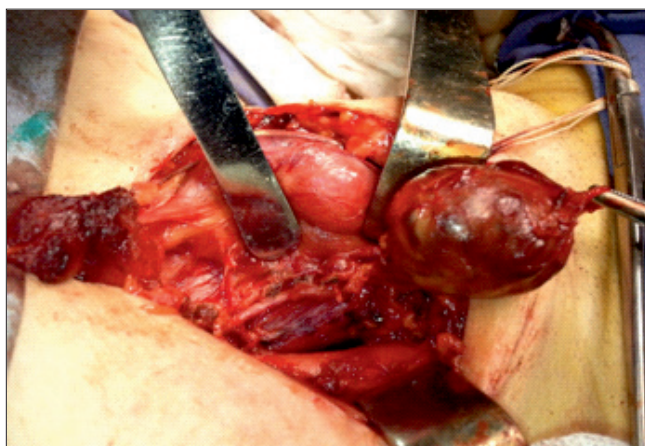


Рис. 15. Вид операционной раны. Выполнены мобилизация и медиальная ротация левой доли щитовидной железы, под которой располагался опухолевый узел до 4 см в диаметре. Произведено выделение узла с прослеживанием и сохранением возвратного нерва слева



Рис. 16. Макропрепарат в виде продолговатого образования в тонкой капсуле 3×2,5×1,5 см, на разрезе серо-белесоватого цвета, гомогенного вида

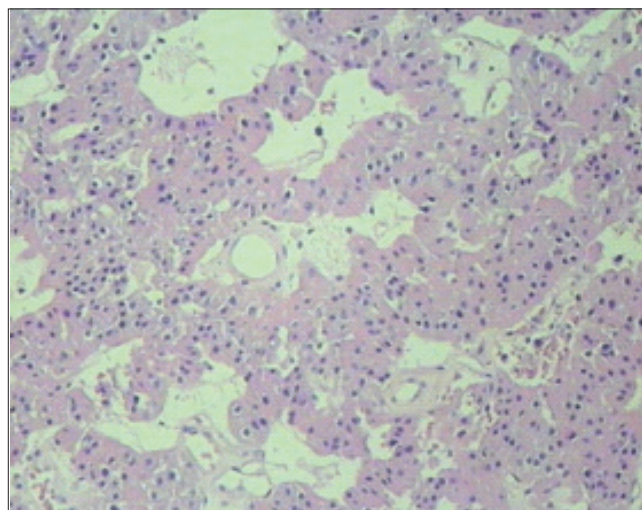


Рис. 17. Гистологическая картина опухоли паращитовидной железы — онкоцитарная аденома. Доброкачественная опухоль состоит из светлых клеток — онкоцитов. Именно эти клетки и отражают гистогенетический характер новообразования, его морфологические особенности. Онкоциты принято рассматривать как клетки, утратившие свою функциональность, которые претерпели существенные дистрофические изменения. Появление онкоцитов может быть вызвано патологическими процессами в организме, с которыми пациент сталкивался ранее. Чаще всего онкоциты, образовавшиеся в щитовидной железе и в эпителии органов внутренней секреции, неактивны

не менее данные клинические проявления практически полностью купировались в течение 10 дней. Помимо снижения уровня кальция до нормальных показателей отмечена практически полная нормализация уровня фосфора (0,7 ммоль/л). Уровень паратгормона снизился до 17,3 пмоль/л.

При динамическом наблюдении отмечено, что болевой синдром в костях скелета сохранялся и постепенно регрессировал в течение 4–5 мес. Через 5 мес после оперативного вмешательства жалобы отсутствовали, пациент полностью вернулся к активной жизни.

Заключение

Являясь третьей по частоте эндокринной патологией, первичный гипопаратиреоз благодаря современным возможностям ранней первичной диагностики редко встречается в настоящее время в клинически реализованных формах с развитием множественных костных изменений.

Гиперпаратиреоидная остеодистрофия представляет собой специфическую перестройку костной ткани, которая может стать причиной диагностической ошибки и требует дифференциального диагноза с доброкачественными костными поражениями (фиброзная дисплазия) и со злокачественными новообразованиями — миеломной болезнью, первичными опухолями костной ткани, метастатическим поражением скелета при первичных опухолях иных локализаций.

Приведенный клинический пример демонстрирует серьезную клиническую ошибку в первичной трактовке выявленных костных изменений — начиная от некорректно выставленного морфологического диагноза при первом хирургическом вмешательстве в области верхней челюсти до необоснованных повторных вмешательств и длительно нераспознанного первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), обусловленного наличием парааденомы, приведшего к реализации системного поражения скелета и инвалидизации больного.

Вместе с тем постановка диагноза ПГПТ не представляет сложностей, и исследование уровня ПГТ в алгоритме обследования пациентов с впервые выявленным повышением уровня кальция сыворотки крови и признаками паратиреоидной остеодистрофии позволяет не только своевременно предположить диагноз парааденомы и выполнить необходимое лечение, но и избежать дальнейшего

прогрессирования обменных нарушений и необоснованных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга вторая. Заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией. М., Издательство БИНОМ. 2011, с. 402.
2. Vandendukle O., Dylaere P., Vander Poorten, Debruyne F. Incident of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. B-ENT. 2014, v. 10 (1), p. 1-6.
3. Shifrin A., LiVolsi V., Shifrin-Douglas S., Zheng M., Erler B., Matulewicz T., Davis J. Primary and Metastatic Parathyroid Malignancies: A Rare or Underdiagnosed Condition? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, jc20142760 [Epub ahead of print].
4. Karras S.N., Koutelidakis I., Anagnostis P., Mintziori G., Pontikides N., Goulis D.S. A rare case of parathyroid adenoma inside a parathyroid cyst. Arg. Bras. Endocrinol. Metabol. 2014, v. 58 (7), p. 776-778.
5. Wirowski D., Wicke C., Bohner H., Lammers B.J., Pohl P., Schwarz K., Goretzki P.E. Presentation of 6 cases with parathyroid cysts and discussion of the literature. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008, v. 116 (8), p. 501-506. doi: 10.1055/s-2008-1058084. Epub 2008 Apr 1.
6. Tao X., Liu C., Bai M., Wang Y. et al. Diagnosis and treatment of primary parathyroid occupying lesions. 2014, v. 28 (6), p. 369-372.
7. Van Raalte D.H., Vlot M.C., Zwijnenburg A., Ten Kate R.W. F18-Choline PET/CN: a novel tool to localize parathyroid adenoma? Clin. Endocrinol (Oxf). 2014 Nov 20. Doi 10.1111/cen.12681 (Epub ahead of print).
8. Payne S.J., Smucker J.E., Bruno M.A., Winner L.S., Saunders B.D., Goldenberg D. Radiographic evaluation of non-localizing parathyroid adenomas. Am. J. Otolaryngol. 2014 Nov 6. Pii: S0196-0709(14)00266-X. doi:10.1016/j.amajoto.2014.10.036 (Epub ahead of print).
9. Kimberly J. Absher, Truong L.D., Khurana K.K., Ramzy J. Head and Neck. 2002, v. 24, p. 157-164.

Статья поступила 18.11.2016 г., принята к печати 02.11.2016 г.

Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

OSTEODYSTROPHY IN PATIENTS WITH PARATHYROID ADENOMA. CLINICAL CASE OF PROBLEMS IN DIAGNOSTICS

Yakovleva L.P.¹, Dobrohotova V.Z.², Kondratieva T.T.², Kropotov M.A.¹, Pavlovskaya A.I.², Dronova E.L.²

¹ Moscow clinical scientific center

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: primary hyperparathyroidism, adenoma parathyroid gland, osteodystrophy, differential diagnosis

The article contains description of the clinical case of primary hyperparathyroidism and osteodystrophy due to parathyroid adenoma. Difficulties of the differential diagnosis of osteodystrophy in the setting of metabolic disorders and massive pseudo-tumor lesions in bones are discussed. Results of the complex cytological, radiographic and biochemical tests of the patient are also presented.