

Kalkvakaóhóf vegna kalkkirtilsæxlis í brjóstholi – sjúkratilfelli með umfjöllun

Ágrip

Hrund Pórhallsdóttir¹
deildarlæknir

Kristján Skúli Ásgeirsson¹
skurðlæknir

Ágústa Ólafsdóttir²
lyflæknir

Tómas Guðbjartsson^{1,3}
hjarta- og lungnaskurðlæknir

Lykilorð: kalkvakaóhóf, hækkað kalk í blóði, kalkkirtlar, kalkkirtlaæxli, góðkynja æxli, miðmæti.

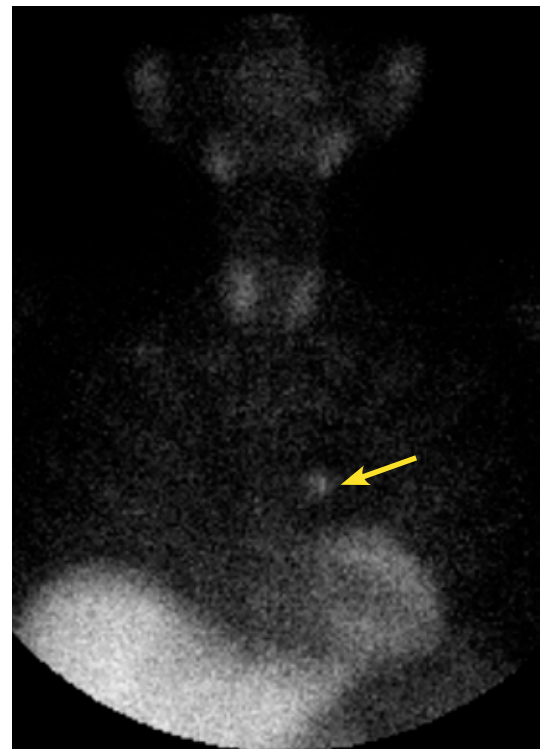
72 ára karlmaður leitaði á bráðamóttöku vegna dreifðra lið- og vöðvaverkja, þreytu og minnisleysis. Bæði kalk í sermi (S-Ca²⁺) og kalkvaki (S-PTH, serum parathyroid hormone) reyndust hækkuð en stækkaðir kalkkirtlar fundust ekki við ómskoðun af hálsi. Á kalkkirtlaskanni sást hins vegar aukin upptaka í fremra miðmæti sem á tölvusneiðmynd reyndist vera 1,5 cm stór fyrirferð. Fyrirferðin var fjarlægð í gegnum bringubeinsskurð og reyndist góðkynja kalkkirtilsæxli (adenoma). Einkenni hurfu á nokkrum vikum. Tilfellið sýnir hversu fjölskrúðug einkenni geta fylgt frumkomnu kalkvakaóhófi og að orsök þess getur verið kalkkirtilsæxli staðsett í brjóstholi.

Tilfelli

Rúmlega sjötugur karlmaður leitaði á bráðamóttöku Landspítala eftir að hafa haft dreifða lið- og vöðvaverki í tvær vikur. Við komu kvartaði hann undan verkjum í mjóbaki, mjöðmum, öxlum, úlnliðum og fingrum beggja handa og átti erfitt með gang. Ættingjar höfðu jafnframt tekið eftir depurð, fannst hann gleyminn og ólíkur sjálfum sér. Hann hafði sögu um háþrýsting en einnig vinstri helftarlömum fjórum árum áður sem að mestu hafði gengið til baka. Hann var á eftirtöldum lyfjum; valsartani, aspiríni og íbúprófen. Hann var hitalaus, gaf óljósa sögu og ekki fyllilega áttaður á stund. Annað markvert við skoðun var bjúgur á höndum og samhverf bólga í smáliðum fingra. Einnig var hreyfigeta skert í öxlum og mjöðmum. Blóðprufur sýndu vægt lækkaðan blóðrauða 123 mg/L (viðmiðunarmörk 134-171 mg/L) en að öðru leyti eðlilegan blóðhag. S-CRP (C reactive protein), var hækkað 140 mg/L (viðmiðunarmörk <6 mg/L), sökk mældist 53 mm/klst (viðmiðunarmörk <15 mm/klst) og kreatínín var 79 µmól/L. Vegna gruns um gigtarsjúkdóm voru mæld gigtarþróf og fengnar röntgenmyndir af liðum sem allar reyndust eðlilegar. Við frekari blóðrannsóknir

kom í ljós hækkað jóniserað kalk (S-Ca²⁺) (1,53 mmol/L, viðmiðunarmörk 1,13-1,33 mmol/L) og kalkvaki (S-PTH) (94 ng/L, viðmiðunarmörk 15-65 ng/L). Sólarhringsútskilnaður á kalki í þvagi var eðlilegur. Orsök kalkhækkunar samrýmdist því frumkomnu kalkvakaóhófi. Við ómskoðun af hálsi var ekki hægt að sýna fram á stækkaða kalkkirtla, en kalkkirtlaskann (99 m Tc-sestamibi) sýndi hins vegar aukna upptöku í fremri hluta miðmætis (mynd 1). Við frekari rannsóknir með tölvusneiðmyndum var sýnt fram á 1,5 cm fyrirferð í fremra miðmæti, nánar tiltekið við ósæðarvogann, um það bil 7 cm frá efri kanti bringubeins (mynd 2).

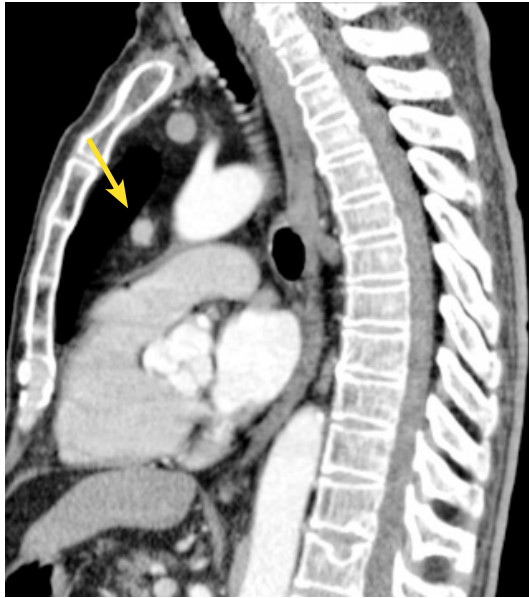
Ákveðið var að gera skurðaðgerð, enda sjúkingur með töluverð einkenni. Byrjað var með hálsskurði en ekki tókst að ná til fyrirferðarinnar



Mynd 1. Kalkkirtlaskann (99m Tc-sestamibi) sem sýnir aukna upptöku í framanverðu miðmæti (ör).

¹Skurðlækningasvið,
²lyflækningadeild
Landspítala, ³læknadeild HÍ.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Tómas Guðbjartsson,
skurðlækningasvið
Landspítala
tomasgud@landspitali.is

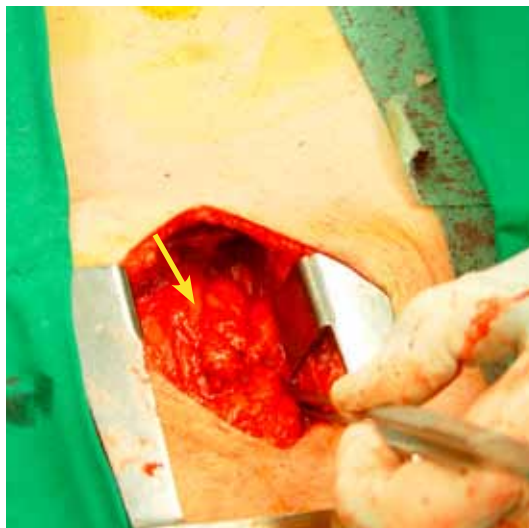
Mynd 2. Tölvasneiðmynd af brjósthóli (þversnið) sem sýnir 1,5 fyrirferð í framanverðu miðmæti (ör), rétt neðan við ósæðarþoga.



þannig. Því var gerður efri bringubeinsskurður (partial sternotomy). Fyrirferðin sást þá greinilega í framanverðu miðmæti, vel afmörkuð frá umlykjandi fituvef (mynd 3). Frystiskurðarsvar í aðgerð gaf til kynna að líklegast væri um góðkynja kalkkirtilsæxli að ræða. Var greininginsíðar staðfest með smásjárskoðun á vefjasýnum (mynd 4). Gangur eftir aðgerð var góður og sjúklingurinn útskrifaðist tveimur dögum eftir aðgerð með eðlileg kalkgildi í blóði. Þremur vikum frá aðgerð voru liðeinkenni horfin og vitsmunageta eðlileg. Sjúklingur er við góða líðan rúmu ári frá aðgerð og bæði kalk- og kalkvakagildi í sermi eðlileg.

Umræður

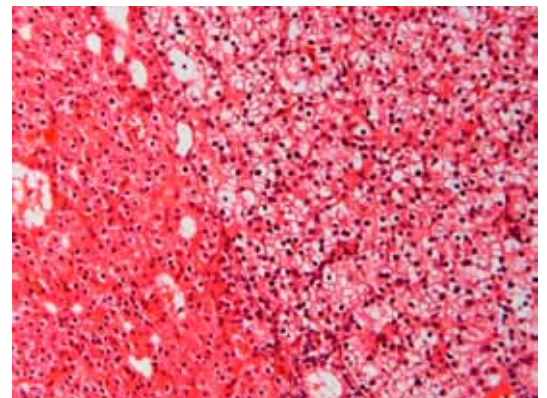
Einkenni sjúklingsins má rekja til blóðkalkshækkunar vegna frumkomins kalkvakaóhófs. Er þá um að ræða óeðlilega mikla seytrun á kalkvaka (parathyroid hormone), sem ásamt



Mynd 3. Mynd úr aðgerð. Í gegnum efri bringubeinsskurð má greinilega sjá æxlið í miðmætinu (ör). Neðst á myndinni sést í hálskurðinn.

hormónunum kalsítónín og kalsítriól (1,25-(OH)₂-cholecalciferol) stýra magni kalks í blóði.¹ Tilfellið sýnir ágætlega hversu fjölbreytileg sjúkdómsmyndin getur verið, sem rekja má til víðtæks hlutverks kalks í líkamanum. Kalk er til dæmis nauðsynlegt fyrir boðskipti frumna, taugaboð, vöðvasamdrátt, storkun blóðs auk þess að vera eitt helsta byggingarefni beina.^{1, 2} Engu að síður er frumkomið kalkvakaóhóf í dag oftast en ekki greint án einkenna, eða í allt að 80% tilfella.³ Er þá hækkun á kalki oftast greind í blóðprófum sem tekin eru við eftirlit vegna óskyldra sjúkdóma.^{4, 5}

Einkenni kalkvakaóhófs má rekja til hækkunar á kalki og kalkvaka í blóði. Einkenni nýrnasteina eru algengust og sjást hjá um 15-30% sjúklinga.^{1, 4} Í þessu tilfelli var þvagskoðun eðlileg og sjúklingur ekki með sögu um nýrnasteina. Kraftleysi og þreyta voru hins vegar áberandi, en slík einkenni sjást hjá stórum hluta sjúklinga.^{3, 6-8} Stirðleiki í liðum og jafnvel liðbólgur koma fyrir³ og eru þessir sjúklingar því stundum taldir hafa gigtsjúkdóma. Beinþynning er þekktur fylgikvilli frumkominnar kalkvakaofseytingar og beinbrot sem afleiðing hennar.^{1, 3, 6} Geðræn einkenni eru vel þekkt, sérstaklega þunglyndi og kvíði.^{3, 10} Einnig hefur verið lýst geðrofa og ruglástandi, og eins og í þessu tilfelli skertri vitsmunagetu og gleymni.^{3, 10} Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt fram á hærri dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá sjúklingum með alvarlegt frumkomið kalkvakaóhóf.¹¹ Ástæðan er ekki að fullu þekkt en frumkomið kalkvakaóhóf hefur verið tengt áhættuþáttum fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Ber þar helst að nefna háþrýsting en einnig hefur í sumum rannsóknum verið sýnt fram á aukna tíðni skerts sykurlöps og blóðfituraskana.¹¹ Stækkun vinstri slegils er einnig algengari hjá þessum sjúklingum.¹²



Mynd 4. Frumuríkur kalkkirtilsvefur sem er gerður af höfuðfrumum (chief cells) hægra megin á myndinni og sýrusæknum frumum (oxyphil cells) sem litast rauðar vinstra megin á myndinni.

Kalkvaka er seytt af kalkkirtlum sem yfirleitt eru fjórir talsins og staðsettir þétt upp við skjaldkirtilinn aftanverðan. Magn kalkvaka eykst þegar kalk í blóði lækkar og hormónið hvetur beinátufrumur (osteoclasta) til niðurbrots á beini sem losa þannig kalk út í blóðið. Einnig hvetur kalkvaki til endurupptöku á kalki í nýrum og meltingarvegi og hindrar endurupptöku fosfats í nýrum.¹

Þegar kalkvakaóhóf er tilkomið vegna sjúkdóms í kirtlunum sjálfum kallast það frumkomið kalkvakaóhóf (primary hyperparathyroidism). Hækkun á kalkvakagildum getur einnig sést sem afleiðing lækkunar kalks í blóði (secondary hyperparathyroidism), til dæmis við langvarandi nýrnabilun. Meðal annarra algengra orsaka er D-vítamín skortur.¹

Árlegt nýgengi frumkomins kalkvakaóhófs er um 20-30/100 000 og sjúkdómurinn allt að fimm sinnum algengari hjá konum.^{13, 14} Góðkynja æxli (adenoma) í einum kalkkirtli af fjórum er algengasta orsök frumkomins kalkvakaóhófs, eða hjá 80-88% sjúklinga.¹⁵⁻¹⁷ Stundum eru góðkynja æxli í fleiri en einum kirtli, eða í 5-12% tilfella, og í 5-15% tilfella er orsök in ofvöxtur (hyperplasia) í þeim öllum.¹⁵⁻¹⁷ Mun sjaldgæfara er að krabbamein í kirtlunum valdi kalkvakaóhófi, eða í 1-2% tilfella. Í okkar tilfelli reyndist einn kirtill stækkaður en staðsetning hans í miðju brjóstholi er óvenjuleg. Er talið að slík staðsetning sjáist í 5% tilfella af frumkomnu kalkvakaóhófi.¹⁸ Annars eru 20% kalkkirtla staðsettir utan skjaldkirtilsvæðis, til dæmis í grófinni milli barka og vélinda, á bak við vélinda eða kok (retropharyngeal) eða í aftan- eða framanverðu miðmæti.¹⁹ Skýringuna á breytilegri staðsetningu kalkkirtla má rekja til fósturskeiðs. Líkt og hóstarkirtillinn myndast neðri kalkkirtlarnir frá þriðja fósturboga í 5. viku fósturskeiðs²⁰ og ferðast þeir saman umtalsverða vegalengd áður en endanleg staðsetning ræðst.

Hækkun kalks í blóði án bælingar kalkvakagildis (PTH) er oftast tilkomin vegna frumkomins kalkvakaóhófs. Mismunagreining er *Familial Hypocalciuric Hypercalcemia* (FHH), en með mælingu kalks í sólarhringsþvagi eða útreikningum á svokölluðu $\text{kalk}_{\text{Ct}}/\text{kreatínin}_{\text{Ct}}$ hlutfalli ($>0,01$) má útiloka þann sjúkdóm. Frekari rannsóknir miða að því að staðsetja kalkkirtilsæxlið og er oftast gerð bæði ómskoðun (næmi 42-82% og sértæki 90-92%)²¹ og kalkkirtlaskann (allt að 90% næmi þegar um eitt æxli er að ræða).^{21, 22} Ef kalkkirtlaskann sýnir grun um æxli í brjóstholi er ennfremur mælt með tölvusneiðmynd eða segulómskoðun. Þannig fást nákvæmari upplýsingar um staðsetningu²³ og var slíkt gert í þessu tilfelli.

Tafla 1. Ábendingar fyrir skurðaðgerð hjá sjúklingum með kalkvakaóhóf. Byggt er á leiðbeiningum frá National Institutes of Health (1992 og 2002).²⁶

Einkenni frá beinum, nýrum, meltingarfærum, vöðva- og taugakerfi eða lífshættuleg einkenni kalkhækkunar í blóði.
Kalkmagn í blóði $>0,25$ mmól/L ofan við efri viðmiðunarmörk.
Kalkmagn í þvagi >100 mmól/L eða nýrnasteinar til staðar
Lág beinþéttni (T-gildi $<-2,5$)
Nýrnaskiljuþróf (creatinine clearance) $<30\%$
Aldur <50 ár
Sjúklingur óskar sjálfur eftir aðgerð, litlar líkur á að sjúklingur sinni eftirliti.

Meðferð kalkvakaóhófs er skurðaðgerð þar sem kirtilæxlið er fjarlægt, oftast í gegnum háls-skurð.²⁵⁻²⁶ Nær undantekningarlaust er mælt með aðgerð ef sjúklingar hafa einkenni sjúkdómsins, eins og í þessu tilfelli. Í mörgum tilvikum er einnig mælt með aðgerð hjá einkennalausum sjúklingum. Á það til dæmis við hjá einstaklingum með beinþynningu, versnandi nýrnastarfsemi eða blóðkalkshækkun $>0,25$ mmól/l yfir efri viðmiðunarmörkum.^{11, 24} Í töflu I eru sýndar helstu ábendingar skurðaðgerðar.^{6, 24} Árangur aðgerðar er mjög góður og tíðni fylgikvilla lág (2-3%),²⁶ sérstaklega ef hún er framkvæmd af reyndum skurðlækni. Má gera ráð fyrir að 98% sjúklinga læknist með skurðaðgerð²³ eins og sást í þessu tilfelli. Í aðgerðinni er hægt að staðfesta að um kalkkirtil sé að ræða með frystiskurði eða stundum PTH-mælingu í aðgerð. Helstu fylgikvillar eru tímabundin lækkun á kalki í blóði, hæsi vegna áverka á raddbandataugar (*n. laryngeus recurrence*) og blæðing í kjölfar aðgerðar.²⁶ Í um 2% tilfella er þörf á bringubeinsskurði til að fjarlægja þessi æxli.²⁷ Þar sem fylgikvillar og legutími eru hærri eftir bringubeinsskurð, er yfirleitt reynt að ná til æxlisins í gegnum hálsskurð, sé það mögulegt. Er þá stundum miðað við að æxlið liggja ekki dýpra en 6 cm frá bringubeinskantinum.²⁸ Í þessu tilfelli var reynt að ná til æxlisins í gegnum hálsskurð en ekki náðist í æxlið og var því gerður efri bringubeinsskurður.

Tilfellið sýnir að einkenni frumkomins kalkvakaóhófs geta verið margvísleg og sjúkdómsmyndin óljós. Kalkkirtilsæxli geta fundist utan hálssvæðis, meðal annars í brjóstholi eins og hér er lýst. Frumkomið kalkvakaóhóf er hægt að lækna með skurðaðgerð en sjaldgæft er að grípa þurfi til bringubeinsskurðar til að fjarlægja æxlið eins og í þessu tilfelli.

Þakkir

Þakkir fá lækarnir Vigdís Pétursdóttir meinafræðingur og Marianna Garðarsdóttir röntgenlæknir fyrir aðstoð við gerð myndefnis.

Heimildir

- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-58.
- Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 35-70.
- Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg* 1995; 222: 402-12.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2036-40.
- Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PH, Streja L, Duh QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Ann Surg* 2004; 239: 528-35.
- Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Arch Surg* 2008; 143: 260-6.
- Lundgren E, Ljunghall S, Akerstrom G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J. Case-control study on symptoms and signs of „asymptomatic“ primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998; 124: 980-5.
- Mallette LE, Bilezikian JP, Heath DA, Aurbach GD. Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 127-46.
- McAllion SJ, Paterson CR. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 1989; 65: 628-31.
- Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg* 2005; 242: 642-50.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998; 104: 115-22.
- Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Nissborg A, Smedgard P, Svensson SE. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1126-32.
- Sitges-Serra A, Bergenfelz A. Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet* 2007; 370:468-70.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-7.
- Salti GI, Fedorak I, Yashiro T, et al. Continuing evolution in the operative management of primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1992; 127: 831-6.
- Szabo E, Lundgren E, Juhlin C, Ljunghall S, Akerstrom G, Rastad J. Double parathyroid adenoma, a clinically nondistinct entity of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; 22:708-13.
- Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
- Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006; 191: 418-23.
- Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1982; 92: 814-21.
- Lew JL, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1205-25.
- Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-72.
- Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 131: 149-57.
- Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665-70.
- Caron NR, Pasiaka JL. What symptom improvement can be expected after operation for primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 2009; 33: 2244-55.
- Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2005; 140: 472-8.
- Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2007; 31: 2075-80.
- Lunca S, Stanescu C, Bouras G, Vix M, Marescaux J. A difficult case of mediastinal parathyroid adenoma: theoretical and clinical considerations. *Chirurgia (Bucur)* 2004; 99: 563-6.
- Callender GG, Grubbs, Vu T, Hofstetter WL, et al. The fallen one: the inferior parathyroid gland that descends into the mediastinum. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 887-95.

Primary hyperparathyroidism due to an intrathoracic parathyroid adenoma. - A case report and review of the literature

A 72 year old gentleman presented to the emergency department with symptoms of diffuse joint and muscular pain, fatigue and diminished memory. Serum calcium and parathyroid hormone levels were raised, consistent with primary hyperparathyroidism. No abnormality was found on an ultrasound scan of the neck. However, a sestamibi scan suggested a possible adenoma in the anterior mediastinum, which on computed tomography

(CT) scan was 1.5 cm in size. A partial upper sternotomy was performed in order to excise the adenoma and his symptoms disappeared within several weeks. This case highlights the variable and commonly nonspecific symptoms of primary hyperparathyroidism and the less well known fact that parathyroid adenoma may occasionally be found intrathoracically.

Thorhallsdottir H, Asgeirsson KS, Gudbjartsson T.

Primary hyperparathyroidism due to an intrathoracic parathyroid adenoma. - A case report and review of the literature. *Icel Med J* 2010; 96: 469-72.

Key words: Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid adenoma, mediastinum, surgery, case report.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is