

616.447-008.61-036.11

AKUTNÍ HYPERPARATYREOIDISMUS

Prom. lékařka Mirja FUCHSOVÁ, plukovník CSc. MUDr. Jan HAUER, podplukovník MUDr. Miloš VORREITH, Ústřední vojenská nemocnice, Praha, podplukovník MUDr. Josef MOUČKA, Ústav leteckého zdravotnictví, Praha

Hyperparatyreoidismus je obvykle onemocnění vleklé, spojené s Recklinghausenovou fibrosní osteodystrofií (7, 8, 23, 29) nebo tzv. renální rachitidou (3, 4). Jsou však případy, které se projeví náhle nauseou a neztížitelným zvracením, postupující zmateností až komatem, a které končí úmrtím dříve, než je stanovena správná diagnóza. Takovýchto „akutně“ probíhajících hyperparatyreoidismů je v písemnictví dosud popsáno kolem čtyřiceti (15, 16, 19, 24, 25, 32, 34, 43). Většina z nich byla správně rozpoznána až po smrti (19, 43). Při pitvě se v takových případech najde zpravidla adenom nebo hyperplazie příštítného tělíska, vápenná metastáza v ledvinách, plicích a žaludeční sliznici a parenchymatosní nefrokalcinosa a nefrolitiasa (3, 14, 26, 36, 45). Změny na kostře nejsou v těchto případech konstantní. Někdy se najdou ojedinělé obrovskobuněčné nádory (osteoklastomy), jindy je nález negativní. Pavlowski (34) našel „alteraci mesenchymu s lakunární rezorpcí“ a považuje ji za charakteristickou pro akutní hyperparatyreoidismus. Hladina krevního kalcia bývá zvýšena na 18–20 mg%. Brejtman (9) označuje tyto akutní krize jako „otravu hormonem příštítných tělísek“. Jako její projevy se uvádějí zvracení, nechutenství, zácpa, polyurie, polydypsie (3), dvanácterníkové vředy (1), kachexie, astenie, tachykardie, třesavky, spavost a obluženost.

Podobné příznaky se vyskytují při **předávkování parathormonu** (31) i při jeho **pokusném předosování** u zvířat (10, 11, 21).

Patogeneze akutního hyperparatyreoidismu není dosud dostatečně objasněna. Zůstává otázkou, proč se hyperparatyreoidismus projevuje někdy jako fibrosní osteodystrofie a jindy zůstává skryt až do náhlého kritického zvratu. Davydovskij (12) se domnívá, že by vedle odlišné reaktivity organismu a lokálních faktorů mohlo hrát úlohu i to, jak rychle se stupňuje množství vyplavovaného parathormonu. Snad má význam i to, že člověk je schopen vyvinout k parathormonu určitou toleranci (5). O samotných příznacích se většina domnívá, že jsou způsobeny zvýšením hladiny kalcia v krvi, které při hodnotách nad 17 mg % může vést k „chemické smrti“

(23). Proto se nověji označuje tento stav jako **hyperkalcemická krize**.

Jelikož v našem písemnictví nebyl dosud akutní hyperparatyreoidismus popsán a protože jeho správné rozpoznání může za příznivých okolností vést k záchraně života nemocného, považujeme za vhodné popsat případ, který jsme měli příležitost sami pozorovat.

J. T., 66letý zaměstnanec zdravotnického ústavu, měl rodinnou anamnesu bezvýznamnou; sám prodělal během první světové války úplavici, choleru, paratyf, záškrt a malárii. V roce 1954 měl zánět žlučníku a operaci oboustranné tříselné kýly. V lednu 1955 mu byla provedena prostatektomie pro karcinom. Pooperační průběh byl komplikován pneumonií a exsudativní pleuritidou; po té byl celkem bez obtíží a nastoupil opět do zaměstnání. Byl léčen Agostilbenem (celkem asi 340 mg). Téhož roku mu byl rentgenologicky zjištěn polyp žaludku a známky intraselárního expansivního procesu. V roce 1956 byl nemocný prakticky bez obtíží až do začátku nynějšího onemocnění.

Asi 14 dní před přijetím na interní oddělení ústavu do-
stal náhle po námaze bolesti v zádech; při přijetí (28. 7. 1956) si stěžoval na nechutenství, zvracení a celkovou slabost. V posledních dnech se zhubl. Při objektivním vyšetření se nemocný jevil jako podvyživený, se slabou kostrou a se stařecky atrofickou kůží. Jazyk měl suchý, povleklý; na plicích byly známky rozedmy. V žaludeční krajině byla pohmatová bolestivost; puls byl pravidelný, 84/min., krevní tlak 140/90. Z pozitivních laboratorních nálezů byla v moči opalescence bílkoviny, v močovém sedimentu ojedinělé leukocyty a epiteliie. Azotémie 42 mg%. Chloridy v krvi jako NaCl byly 504 mg%, jiná vyšetření minerálních látek nebyla provedena. Kyselá fosfatáza byla 2,1 j. Elektrokardiografické vyšetření svědčilo pro známky difusních sklerotických změn. Při neurologickém vyšetření nebyly nalezeny známky organických změn CNS.

Během pobytu na oddělení nemocný trvale zvracel, čímž se stávající dehydrace stupňovala. Stěžoval si na žízeň, byl malátný a špatně mluvil. Šestý den hospitalizace ztratil orientaci, nepoznával své spolupracovníky, byl spavý a apatický. Nápadná byla značná bolestivost svalstva dolních končetin při pohmatu. Tento stav vyústil 5. 8. 1956 v koma, ve kterém nemocný zemřel.

Během hospitalizace byl nemocný léčen infusemi fyziologického roztoku a glukosy, později se síranem hořečnatým, dále vitaminy a čípky Navyton.

Domnívali jsme se, že těžký stav nemocného byl způsoben poruchou rovnováhy minerálních látek vnitřního prostředí při profusním zvracení, jehož příčinu jsme nebyli s to objasnit. Myslili jsme na metastázy karcinomu prostaty, na maligní přeměnu žaludečního polypu, nebo konečně i na celkovou endokrinní dysfunkci při nádoru hypofýzy. Náš klinický závěr byl: Stav po prostatektomii pro karcinom. Metastázy do lumbosakrální páteře. Tumor hypofýzy. Plicní emfyzém. Arteriosklerosa. Polyp antra žaludku.

Při **pitvě** (č. p. p. 60/56) byla při zevním ohledání mrtvoly zjištěna mírná kachexie a ve střední části v podbřišku nalezena stará pooperační jizva.

Hypofýza byla zvětšena do velikosti vlašského ořechu, kosti tureckého sedla byly silně ztenčené. Ostatní kosti spodiny lební a kalva měly obvyklou konsistenci a byly bez ložiskových změn.

Plíce adherovaly z části plošnými, z části provazcovitými srůsty, hlavně v oblasti hrotů a paravertebrálně. V celém rozsahu byly tuhé, nepoddajné konsistence, tkáň na řezu byla suchá a na pohmat téměř drsná. Parenchym byl nápadně světlý. V obou hrotech byla drobná fibroantrakotická ložiska. Ve ventrálních partiích byl plicní parenchym nadměrně vzdušný, prořídlý, paravertebrálně překrvený a prosáklý. Bronchy obsahovaly velké množství hlenohnisu a jejich sliznice byla překrvená.

Srdce bylo zvětšené, nad pulmonálním konusem byl plošný perikardiální srůst o průměru asi 2 cm. Srdeční svalovina byla zbytnělá, zvláště v oblasti levé komory a obsahovala četnější drobná jizevnatá ložiska. V koronárních arteriích a v hrudní aortě byly arteriosklerotické změny středního stupně.

U **dolního pólu pravého laloku štítné žlázy**, která byla nezměněná, byl uzel polotuhé konsistence, solidní, velikosti 30×15×15 mm, váhy 7 g, na řezu šedohnědě zbarvený. Nádorek byl dobře ohraničený, hladkého povrchu, byl kryt jemným pouzdem a nesouvisel s parenchymem štítné žlázy.

Žlučník byl svrašťelý, s vazivově ztluštělou stěnou a obsahoval větší množství smíšených kaménků, z nichž jeden byl zaklíněn v ductus cysticus. Ve sliznici **žaludku** byl asi 3 cm nad pylorickou řasou na povrchu exulcerovaný polypoidní útvar velikosti bobu.

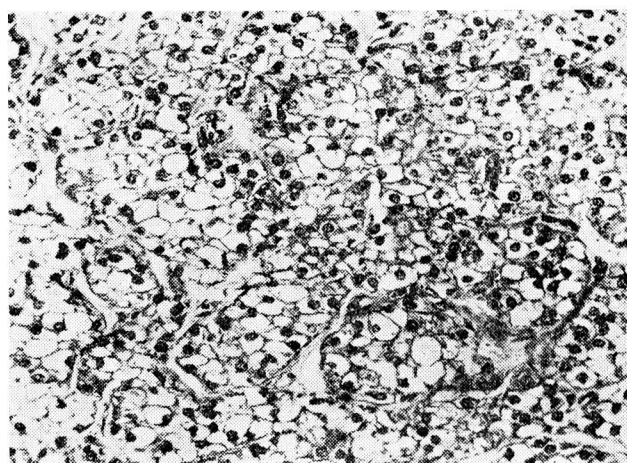
Ledviny byly mírně zvětšené, měly jemně granulovaný povrch a obsahovaly v kůře drobné serosní cystičky a několik žlutavých nádorků velikosti nejvýše hrášku. Močový měchýř měl zhrubělou a překrvenou sliznici, jeho stěna byla prorostlá tuhou nádorovou tkání, která vycházela z lůžka prostaty a tvořila u začátku uretry ložisko velikosti lískového oříšku, které promínovalo do lumen. Tato tkáň infiltrovala i peritoneum malé pánve.

V tělech **lumbálních obratlů** bylo několik drobných osteolytických nádorových ložisek průměrně velikosti hrášku.

Ostatní orgány a viditelné části kostry byly bez hrubších patologických změn.

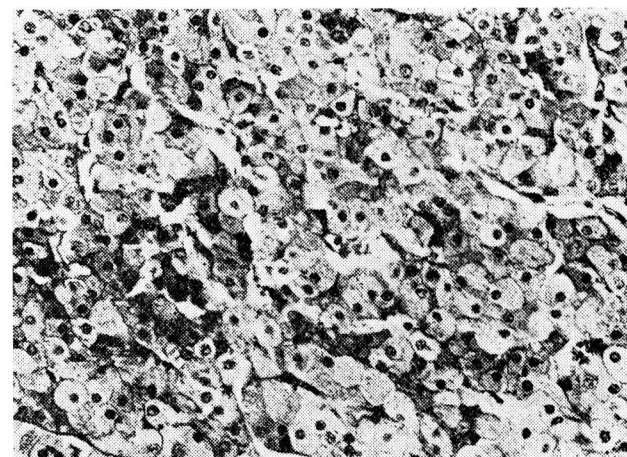
Mikroskopické vyšetření (A 53):

Nádorový útvar ze sousedství pravého laloku štítné žlázy má strukturu **typického adenomu příštítného tělíska**. Stroma je tvořeno jemnými vazivovými septy, kterými probíhají sinusoidní cévy. Septa oddělují nepravidelné alveoly, které jsou tvořeny jasnými buňkami. Jsou to většinou



Obr. 1. Adenom příštítného tělíska úsek z chromofobních buněk (Mifo 0106, barv. HE, zvětš. neg. 250×)

polyedrické elementy s dobře ohraničeným plasmatem, které se nebarví ani kyselými ani bazickými barvivy. Jádro je poměrně malé, kulaté, uložené u většiny buněk uprostřed, jen u některých více či méně excentricky. Svým vzhledem odpovídají hlavním (chromofobním) buňkám příštítných tělísek (obr. 1). Úseky nádoru tvořené těmito buňkami připomínají svým vzhledem silně Grawitzův nádor ledvin. Mezi těmito buňkami jsou nepravidelně rozhozeny elementy v podstatě stejného charakteru, jejichž plasma se však slabě difusně přibarvuje kyselými barvivy. Někdy jsou poněkud menší než vodojasné buňky. I tyto buňky patří k buňkám hlavním. Mezi těmito strukturami, které tvoří převážnou část adenomu jsou větší i menší ostře ohraničené skupiny zcela odlišných elementů. Jsou to velké buňky s bohatým, oxyfilním granulovaným protoplasmem. Jejich jádra jsou malá, tmavá, většinou excentricky uložená. Oxyfile není ve všech elementech stejná, ale je vždy dobře vy-



Obr. 2. Adenom příštítného tělíska, úsek z oxyfilních buněk (Mifo 0107, barv. HE, zvětš. neg. 250×)



Obr. 3. Vápenná metastáza v plicích (Mifo 026, barv. podle Kossy, zvětš. neg. 250×)

značená. Tyto buňky odpovídají oxyfilním (chromofilním) buňkám příštítných tělísek (obr. 2). Celkově je struktura celého nádoru poměrně monotónní. Mitózy ani buněčné atypie nebyly nalezeny.

Hypofýza obsahuje chromofobní adenom s nazonáčenou cystopapilární strukturou.

Plíce jeví v četných úsecích obraz vápenné metastázy (obr. 3).

V **ledvinách** jsou rovněž četná ložiska vápenné metastázy (obr. 4). Místy je intersticiální vazivo zmnoženo a je prostoupeno smíšeným zánětlivým infiltrátem. Proximální úseky nefronů jsou rozšířené. Změny cévní jsou přiměřené věku. V jednom úseku jsou v kůře zastíženy tři drobné adenomy, z nichž jeden je bazofilní a má cystopapilární strukturu, druhý se skládá z větších světlých buněk. Třetí adenom je tvořen eozinofilními buňkami.

Žaludek obsahuje typický eozinofilní granulom a drobná ložiska vápenné metastázy (obr. 5).

Ve **slezině** jsou ve stěně cév ložiska kalcifikace (obr. 6).

Lůžko a zbytek **prostaty** jsou prostoupeny z části disociovaným adenokarcinomem z malých světlých buněk s dosti četnými jadernými a buněčnými atypii. Mitózy nejsou příliš četné.

V tělech **obratlů** jsou osteolytické metastázy karcinomu stejné struktury.

Pítevní diagnóza:

Hlavní choroba: Adenom příštítného tělíska. Generalizovaná vápenná metastáza.

Komplikace: Pemzové plíce. Recidiva karcinomu prostaty po prostatektomii před 19 měsíci. Osteolytické metastázy karcinomu v tělech bederních obratlů. Adenom hypofýzy. Eozinofilní granulom žaludku. Povšechná arterioskleróza středního stupně. Dispersní myofibróza levé komory srdeční. Koncentrická hypertrofie srdce,

zvláště levé komory. Hlenohnisavá bronchitis. Terminální edém plicní.

Vedlejší nálezy: Atrofický vezikulární emfyzém plic. Oboustranné pleurální srůsty. Ohraničený perikardiální srůst. Cholelitiáza a svrštění žlučníku se srůsty v jeho okolí. Drobné korové adenomy ledvin.

Během nejasného krátkého onemocnění, pro které byl náš nemocný s neobyčejně pestrá anamnesou hospitalizován pouhých 9 dní, převládaly v klinickém obrazu anorexie, nausea, zvracení a pokračující stupor až koma. Tyto příznaky, jak jsme již uvedli, jsou charakteristické pro tzv. akutní hyperparatyreoidismus. Část vyličených příznaků mohla být ovšem způsobena deplací kalia s hypokalémií a snad také i zjištěnou hypochlorémií.

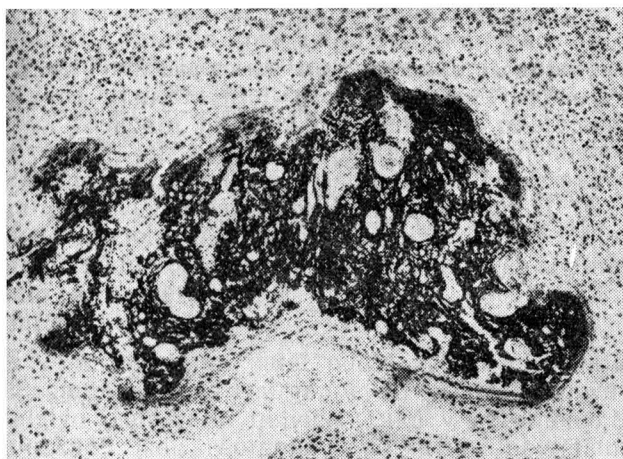
Patologickoanatomický nález je zcela typický a je v souladu s dosud popsanými případy. Nález generalizované vápenné metastázy je **projevem hyperkalcémie**, která byla zřejmě vyvolána hormonálně aktivním adenomem příštítného tělíska. Pokud běží o mikroskopické změny kostí popisované při akutním hyperparatyreoidismu (25), nelze nález v našem případě pro přítomnost osteolytických metastáz jednoznačně hodnotit.

I když absolutní rozměry a váha námi nalezeného nádoru jsou poměrně malé (30×15×15 mm, 7 g), jsou značné proti rozměrům normálního příštítného tělíska, které dosahuje obvykle rozměrů 1,5×3,5×6,5 mm a váží průměrně 30 mg (4). Byly sice výjimečně popsány adenomy o průměru několika centimetrů (25), ale obvykle jejich průměr nepřesahuje 1 až 1 a půl cm (39), a nebývají větší než lískový ořech nebo třešeň (42). Je známo, že hormonální aktivita těchto adenomů nezávisí na jejich velikosti.

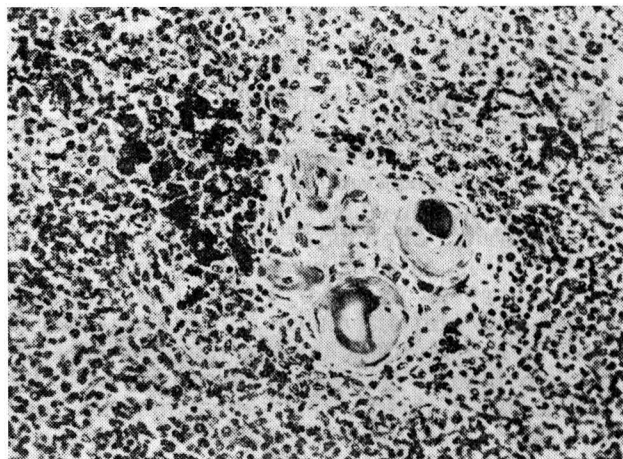
V uvedeném případě je možno vyloučit **jiné příčiny hyperkalcémie**, mezi nimiž se vedle hyperparatyreoidismu uvádí hypervitaminóza D (35, 44) a procesy vedoucí k rozsáhlé resorpci kostí, jako jsou především osteolytické nádory, např. plasmocytom, metastázy karcinomu do kostí (41) a rozsáhlá zánětlivá onemocnění kostí,



Obr. 4. Vápenná metastáza v ledvině (Mifo 022, barv. podle Kossy, zvětš. neg. 250×)



Obr. 5. Vápenná metastáza ve sliznici žaludku (Mifo 023, barv. podle Kossy, zvětš. neg. 125×)



Obr. 6. Kalcifikace ve stěně cév sleziny (Mifo 020, barv. HE, zvětš. neg. 250×)

jako jsou tuberkulóza a sarkoidóza (40) a konečně i atrofie kostí z různých příčin (2, 13). Je popisována i hyperkalcémie při terapii karcinomu androgény nebo estrogény. (18). V našem případě mohly mít tudíž na vznik hyperkalcémie vliv teoreticky i metastázy karcinomu prostaty do kostí a podávání Agostilbenu po operaci prostaty. Metastatické poškození kostí mělo však malý rozsah, že stěží mohlo být příčinou tak rozsáhlé vápenné metastázy. Přitom je známo, že hyperkalcémie chybí často i při rozsáhlé nádorové destrukci kostí (39).

Z naší kazuistiky je zřejmé, že nemocný nebyl za živa z hlediska akutního hyperparatyreoidismu dostatečně vyšetřen, protože se na toto poměrně vzácné onemocnění nepomýšlelo. Hladina kalcia v séru nebyla vyšetřena ani za živa, ani při pitvě, jelikož správná diagnóza vyplynula až z histologického vyšetření. Z našeho pozorování vyplývá, že u podobného komplexu příznaků je třeba myslet na akutní hyperparatyreoidismus a diagnózu upřesnit pomocí laboratorních vyšetření, z nichž jsou nejdůležitější: hladina kalcia a fosforu v krvi a moči a podrobné vyšetření ledvin, včetně rentgenologického. Tato základní vyšetření možno doplnit stanovením hladiny kyseliny citronové v krvi (7, 28), arteriovenosního rozdílu kalcia, tabulární resorpce kalcia a fosforu, clearance fosfátů (22, 30), tolerance kalcia (36) a imunoelktroforézou séra (28). Je vždy záhodno provést několik těchto biochemických vyšetření současně (17, 36).

Jediným kauzálním léčením je včasné chirurgické odstranění adenomu příštítných tělísek. Po jeho exstirpaci může nastat rychle uzdravení z tohoto jinak těžko ovlivnitelného a často letálně končícího stavu, pokud ovšem nejsou změny v ledvinách již ireversibilní (6, 20, 27, 33, 36, 38).

Souhrn

Popsáno nejasné onemocnění 66letého muže s velmi složitou anamnézou, který zemřel za 19

měsíců po vynětí prostaty pro karcinom, po devítidenní hospitalizaci za příznaků anorexie, nauzey, zvracení, postupujícího stuporu až komatu.

Při pitvě byla nalezena recidiva karcinomu prostaty s drobnými metastázami v kostech, adenom příštítného tělíska, chromofobní adenom hypofýzy, adenomy ledvin a vápenná metastáza v ledvinách, plicích a žaludku.

Klinický obraz i pitevní nález jsou zcela typické pro akutní hyperparatyreoidismus.

Písemnictví

1. Agna, J. W., Goldsmith, R. E.: Ann. intern. Med. 48: 163, 1958.
2. Albright, F. a spol.: J. clin. Endocrin. 1: 711, 1941.
3. Allen, A. C.: The Kidney. Grune & Stratton, New York 1951.
4. Anderson, W. A. D.: Pathology. Mosby, St. Louis 1948.
5. Best, M. H., Taylor, N. B.: The Physiological Basis of Medical Practice. Bailliere, Tindall & Cox, London 1945.
6. Bleha, O., Pacovský, V., Komárková, A., Vítková, E., Vostál, J.: Sborník lék. 61, 3: 53–59, 1959.
7. Bleha, O., Komárková, A., Vostál, J., Pacovský, V., Dubovský, J.: Čas. Lék. čes. 97: 1335, 1958.
8. Bogdanoff, M. D. a spol.: Amer. J. Med. 21: 583, 1956.
9. Brejtman, M. A.: Semiotika i diagnostika endokrinných zabojevanij. Leningrad 1946.
10. Cantarow, A., Stewart, H. L., Housel, E. L.: Endocrinology 22: 13, 1938.
11. Collip, J. B.: Medicine (Baltimore) 5: 1, 1926.
12. Davydovskij, V. V.: Patologičeskaja anatomija i patogeněz boleznej čelověka, II. díl. Medgiz, Moskva 1958.
13. Dodd, K. a spol.: Pediatrics 6: 124, 1950.
14. Donocik, A., Pacovský, V.: Vnitřní Lék. 4: 750, 1958.
15. Dowlatabadi, H.: J. clin. Endocr. 19: 1381, 1959.
16. Gassmann, R., Haas, H. G.: Schweiz. med. Wschr. 90: 67, 1960.
17. Goldzieher, J. W., Fairweather, M. J.: J. Amer. med. Ass. 164: 1054, 1957.
18. Herrmann, J. B. a spol.: J. clin. Endocr. 9: 1, 1949.
19. Hewson, J. S.: Arch. Int. Med. 102: 199, 1958.
20. Hradec, E., Lhotka, J., Pacovský, V.: Přednášky na Spolku čes. lék., všeobecná sekce v Praze 24. 11. 1958.
21. Hueper, W.: Arch. Path. 3: 14, 1927.
22. Chambers, E. L. a spol.: J. clin. Endocr. 16: 930, 1956.
23. Charvát, J.: Příštítná těliska. SZN, Praha 1954.
24. James, P. R., Richards, P. G.: Arch. Surg. 72: 553.
25. Karpel, G. G.: Arch. Pat. (Moskva) 21: 69, 1959.
26. Keating, F. R. jr.: J. Urol. 79: 663, 1958.
27. Kerchov, V. J.: Vestn. Chir. 78: 58, 1957.
28. Komárková, A., Vostál, J., Pacovský, V., Bleha, O., Vítková, E.: Sborník lék. 61, 3: 60–90, 1959.
29. Krook, L.: Acta path. microbiol. scand. Suppl. 122, vol. 41, 1957.
30. Kyle, L. H. a spol.: Amer. J. Med.: 24: 240, 1958.

31. Lowenburg, H., Ginsburg, T. M.: J. Amer. med. Ass. 99: 1166, 1932.
32. Oliver, W. A.: Lancet 237: 240, 1939.
33. Pacovský, Vl., Vítková, E., Komárková, A., Vostál, J., Dubovský, J., Bleha, O.: Sborník lék. 61, 3: 82—90, 1959.
34. Pawlowski, H.: Zbl. allg. Path. 99: 245, 1959.
35. Pazderka, V.: Univ. Carolina Medica 1: 423, 1955.
36. Pinsker, P., Erben, J., Černoch, Z., Háva, O., Fingerland, A.: Přednášky na internistické sekci lék. spol. J. Ev. P. v Praze 29. 5. 1958.
37. Rich, L. a spol.: Ann. intern. Med. 48: 5, 1958.
38. Rienhoff, W. F. jr.: Amer. J. Surg. 131: 917, 1950.
39. Robbins, S. L.: Textbook of Pathology. Saunders, Philadelphia 1957.
40. Shulman, R. a spol.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 91: 371, 1952.
41. Swyer, C. a spol.: Amer. J. Med. 8: 729, 1950.
42. Šíkl, H.: Přednášky z onkologie, Učební texty, SPN, Praha 1955.
43. Thomas, W. C., Wiswell, J. G., Connor, T. B., Howard, J. E.: Amer. J. Med. 24: 229, 1958.
44. Tumulty, J. a spol.: J. Amer. med. Ass. 119: 223, 1942.
45. Uhlíř, K.: Z. Urol. 47: 633, 1954.