

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 1(87), p. 18–25.

Prieskydinių liaukų adenoma – reta pankreatito priežastis: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Sandra Strainienė^{1,2}
Anastasija Zuzo¹
Agnė Dikčiūtė^{1,2}
Benediktas Kurlinkus^{2,3}
Ieva Stundienė^{2,3}
Ilona Savlan^{2,3}
Tomas Strainys^{1,4}
Jonas Valantinas^{2,3}

Santrauka

Įvadas. Dažniausiai pankreatitas išsivysto dėl tulžies pūslės ir latakų akmenligės bei lėtinio alkoholio vartojimo. Retesniais atvejais pankreatitą gali sukelti kitos priežastys, pvz. hiperkalcemija. Dažniausia hiperkalceminio pankreatito priežastis – pirminis hiperparatiroidizmas. Tikslus hiperkalceminio pankreatito išsivystymo mechanizmas nėra žinomas. Manoma, kad padidėjusi kalcio koncentracija kraujyje aktyvuoja kasos fermentus, prasideda savų kasos audinių virškinimas, kalcis kaupiasi kasos latakuose. Be to, tam tikrų genų mutacijų ir hiperkalcemijos sąveika padidina pankreatito išsivystymo riziką. Specifinių klininių simptomų, būdingų hiperkalceminiam pankreatitui, nėra. Jį galima įtarti diagnozavus pankreatitą ir nustačius kalcio bei parathormono koncentracijų padidėjimą kraujyje. Svarbu išsiaiškinti hiperkalceminio pankreatito priežastį ir skirti tinkamą gydymą, siekiant išvengti tiek paties pankreatito komplikacijų, tiek pavojingo hiperkalcemijos poveikio organizmui.

Klinikinis atvejis. Straipsnyje yra aprašomas 72 metų vyro, kuris kreipėsi į ligoninę dėl besikartojančių lėtinio pankreatito paūmėjimo priepuolių bei širdies ritmo sutrikimų, klinikinis atvejis. Pradinė pankreatito etiologinė priežastis buvo alkoholio vartojimas, tačiau atlikus laboratorinius tyrimus buvo nustatyti ne tik padidėję uždegimo rodikliai ir lipazės koncentracija, bet ir smarkiai padidėjusios kalcio, jonizuoto kalcio ir parathormono koncentracijos. Radiologiniai tyrimai parodė lėtinio pankreatito požymius bei prieskydinės liaukos padidėjimą. Pacientui buvo diagnozuotas hiperkalceminis pankreatitas, išsivystęs pirminio hiperparatiroidizmo fone dėl prieskydinės liaukos adenomos. Taikytas standartinis pankreatito gydymas, koreguota hiperkalcemija ir atlikta dešinė paratiroidektomija. Paciento būklė po gydymo labai pagerėjo.

Išvados. Hiperkalcemija yra reta ir gyvybei grėsminga pankreatito priežastis. Nustačius hiperkalceminį pankreatitą, svarbu skirti tiek standartinį pankreatito gydymą, tiek koreguoti hiperkalcemiją, siekiant išvengti komplikacijų.

Reikšminiai žodžiai: hiperkalcemija, prieskydinių liaukų adenoma, pirminis hiperparatiroidizmas, pankreatitas.

ĮVADAS

Ūminis pankreatitas (ŪP) – tai kasos uždegimas, kuriam būdingas pilvo

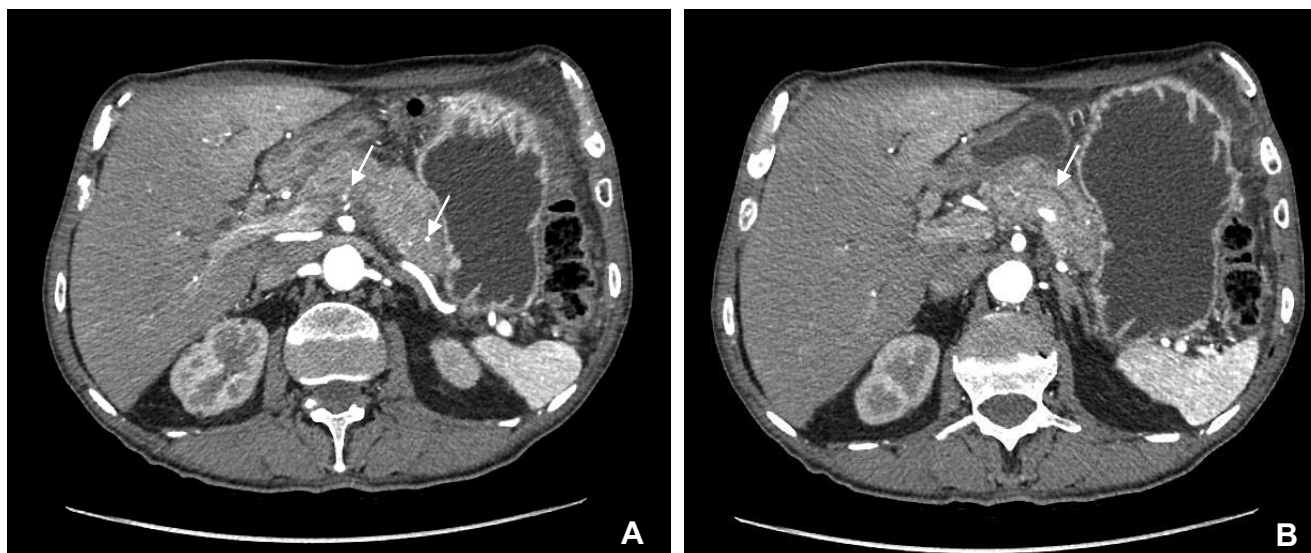
skausmas epigastriumo srityje, padidėjęs kasos fermentų aktyvumas kraujyje ir tipiniai pakitimai atlikus vaizdinius instrumentinius tyrimus

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: sandra.strainiene@santa.lt

²Vilniaus universiteto Santaros klinikų Gastroenterologijos, hepatologijos ir dietologijos centras
Vilnius University Santaros Clinics, Centre of Gastroenterology, Hepatology and Dietology

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika
Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery

⁴Vilniaus universiteto Santaros klinikų Anestezilogijos, intensyviosios terapijos ir skausmo gydymo centras
Vilnius University Santaros Clinics, Centre of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management



1 pav. Pilvo kompiuterinės tomografijos tyrimas.

Lėtinio kalkulinio pankreatito vaizdas, kalcinatai kasos parenchimoje (rodyklės) (A), prasiplėtęs iki 4 mm kasos latakas (rodyklė) (B)

Fig. 1. Abdominal computed tomography images.

Chronic calcifying pancreatitis, pancreatic calculi in the parenchyma (arrows) (A), dilated pancreatic duct to 4 mm (arrow) (B)

[1]. Dažniausiai pankreatitą sukelia tulžies pūslės ir latakų akmenligė (30–60 %) bei ilgalaikis alkoholio vartojimas (15–30 %) [2, 3]. Retais atvejais ūminis ir lėtinis pankreatitas yra toksinų ir vaistų poveikis, piktybinių ligų sukelta tulžies pūslės obstrukcija, trauma, išemija, infekcija, autoimuninės ligos, jautrogeniniai pažeidimai (po endoskopinės retrogradinės cholangiopankreatografijos – ERCP) bei metaboliniai sutrikimai, pvz. hipertrigliceridemija ir hiperkalcemija [4, 5].

Pacientai, kuriems nustatoma hiperkalcemija, turi didesnę ūminio išsivystymo riziką, palyginti su bendra populiacija. Tačiau tik apie 2 % tokių pacientų pasireiškia ūminis hiperkalcemijos sindromas [4]. Hiperkalcemija – tai būklė, kai kalcio koncentracija kraujyje padidėja virš nustatytos normos ribos ($> 2,6$ mmol/l) dėl jo patekimo į užląstelinį skystį, kuris viršija jo panaudojimą arba pašalinimą [6, 7]. Pirminis hiperparatiroidizmas (PHPT) yra pati dažniausia hiperkalcemijos priežastis [5]. Kitos hiperkalcemijos priežastys yra piktybiniai navikai, tиротоксикозė, granulominės ligos, tiazidinių diuretikų vartojimas, vitamino D perdozavimas [6, 7].

Hiperkalcemijos sukeltas pankreatitas yra labai reta ir pavojinga gyvybei organizmo būklė tiek dėl paties pankreatito ir jo komplikacijų, tiek dėl hiperkalcemijos poveikio – kalcis kaupiasi širdies skilveliuose, vainikinėse arterijose, inkstuose, dėl to vystosi širdies veiklos sutrikimai, nefrolitiazė, ūminis ar lėtinis inkstų nepakankamumas [7, 8]. Greta standartinio pankreatito gydymo svarbu skirti ir specifinį, nuo hiperkalcemijos laipsnio ir etiologijos priklausančią hiper-

kalcemijos gydymą: infuzinę terapiją, bisfosfonatus, kalcitoniną ir operacinį prieskydinių liaukų patologijos gydymą.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Šiame straipsnyje apžvelgsime hiperkalceminio pankreatito, kuris išsivystė PHPT fone, klinikinį atvejį. Aptarsime šios patologijos etiologiją, patogenezę, kliniką, diagnostiką, gydymą. Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojant *PubMed*, *UpToDate*, *ScienceDirect* bei *Google Scholar* informacijos paieškos sistemas.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

72 metų vyras kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas dėl ūminio skausmo epigastriume srityje ir po dešiniuoju šonkaulių lanku, pykinimo, vėmimo, svorio kritimo (3 kg per mėnesį). Būklei negerėjant, pacientas išsikvietė greitąją medicinos pagalbą.

Toks pilvo skausmų ir vėmimo epizodas kartojasi jau ne pirmą kartą. Pacientui buvo diagnozuotas ūminis alkoholio sukeltas pankreatitas, dėl kurio jis buvo gydytas ligoninėje kelis kartus. Paskutinį kartą dėl panašaus skausmų priepuolio su gelta jis buvo gydytas prieš kelis mėnesius. Tuo metu atlikus kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą nustatytas lėtinio kalkulinio pankreatito paūmėjimas (paren-

chimoje matyti keletas kalcinātų, iki 4 mm prasiplėtęs kasos latakas galvos srityje), bendrojo tulžies latakų distalinės dalies striktūra, intrahepatinė ir ekstrahepatinė cholestazė (1 pav., A, B). Bandyta atlikti ERCP, tačiau procedūros metu pacientui sutriko širdies ritmas (supraventrikulinės tachikardijos paroksizmai) ir procedūra nutraukta. Konservatyviai gydomo paciento būklė pagerėjo, gelta sumažėjo, kepenų fermentų ir bilirubino rodikliai normalizavosi, vyras buvo išrašytas ir toliau gydomas ambulatoriškai.

Pacientas serga vainikinių širdies kraujagyslių liga, nuolatiniu prieširdžių virpėjimu. Prieš 19 metų pacientas persirgo miokardo infarktu, prieš 9 metus jam atlikta aortokoronarijų jungčių operacija, o prieš 6 metus dėl sinusinio mazgo silpnumo implantuotas elektrokardiostimuliatorius. Anksčiau pacientas piktnaudžiaudavo alkoholiu, šiuo metu alkoholio nevartoja jau daugiau nei metus. Nuolat vartoja metoprololį (47,5 mg ryte ir 23,75 mg vakare), atorvastatiną (40 mg vakare), varfariną (5 mg vakare), pankreatiną (10 000–25 000 VV pagrindinių valgymų metu) bei omeprazolį (20 mg ryte).

Atvykusio į ligoninę paciento būklė buvo vidutinio sunkumo. Širdies veikla aritmiška, pulsas 80 kartų per minutę, arterinis kraujospūdis 130/80 mmHg. Pilvas minkštas, nedaug papūstas, neskausmingas. Palpuojant skydliaukę įtarta difuzinė mazginė IB stadijos struma.

Atlikus pradinį laboratorinį tyrimą nustatyta neutrofilinė leukocitozė (leukocitų skaičius $18,63 \times 10^9/l$, neutrofilų $15,30 \times 10^9/l$), labai padidė-

1 lentelė. Atlikti laboratoriniai tyrimai ir jų dinamika (prieš operaciją)

Table 1. Dynamics of the performed laboratory testing

Tyrimas	Norma	Atvykus	Dinamika	
			Po 3 dienų	Po 6 dienų
Leukocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	4,0–9,8	18,63	11,80	6,40
Neutrofilų skaičius ($\times 10^9/l$)	1,5–6,0	15,30	9,90	4,00
Hemoglobinas (g/l)	130–170	125	109	105
CRB (mg/l)	5	0,59	43,1	6,43
AST (U/l)	40	222	85	25
ALT (U/l)	40	139	156	63
ŠF (U/l)	40–150	198	158	160
GGT (U/l)	36	–	285	279
Alfa amilazė (U/l)	25–125	2099	1478	–
Lipazė (U/l)	8–78	–	3433	563
Albuminas (g/l)	39,7–49,4	36,6	–	–
Kalis (mmol/l)	3,8–5,3	4	4	4,2
Natris (mmol/l)	135–145	140	136	138
Kalcis (mmol/l)	2,10–2,55	–	3,45	2,54
Jonizuotasis kalcis (mmol/l)	0,98–1,13	–	1,88	1,56
Fosforas (mmol/l)	0,74–1,52	–	0,69	0,67
TTH (mU/l)	0,27–4,2	–	0,888	–
PTH (pmol/l)	1,2–5,3	–	67,17	–

CRB – C reaktyvusis baltymas, AST – aspartato aminotransferazė, ALT – alanino aminotransferazė, ŠF – šarminė fosfatazė, GGT – gama gliutamilttransferazė, TTH – tirotropinis hormonas, PTH – parathormonas.

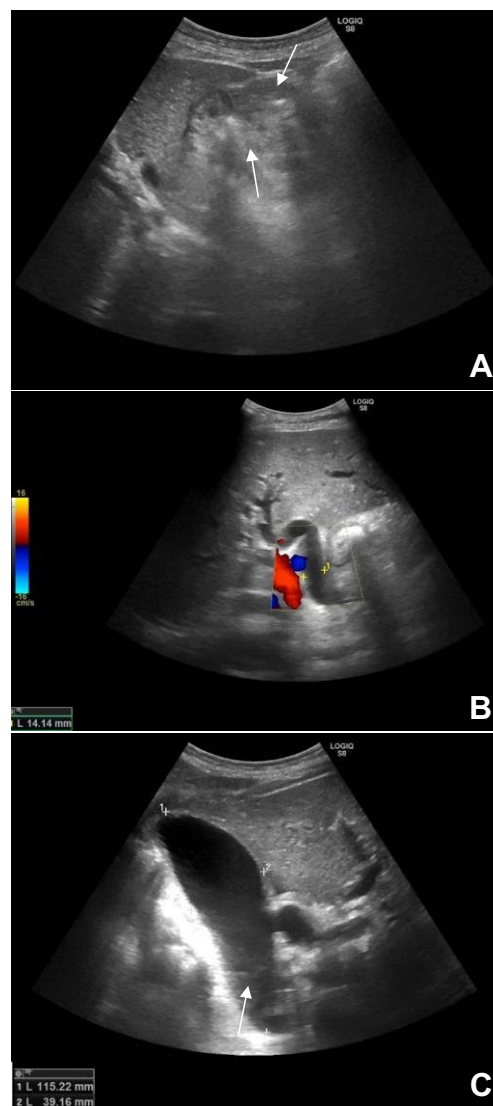
jės lipazės aktyvumas (3433 U/l) (1 lentelė).

Pilvo ultragarsinis tyrimas pakartotinai parodė esant intrahepatinę ir ekstrahepatinę cholestazę, lėtinio pankreatito požymius (2 pav., A), išsiplėtusį bendrąjį tulžies lataką (2 pav., B) ir padidėjusią tulžies pūslę su stazės požymiais (2 pav., C).

Hospitalizacijos laikotarpiu pacientui kelis kartus sutriko širdies ritmas. Atsižvelgiant į ligos anamnezę (atliekant ERCP įvykęs širdies ritmo sutrikimas) buvo nuspręsta pakartotinai ištirti elektrolitus (įtraukiant kalcį ir jonizuotąjį kalcį). Nustačius ženkliai hiperkalcemiją (3,45 mmol/l), joni-

zuotojo kalcio (1,88 mmol/l) ir parathormono (PTH) (67,17 pmol/l) koncentracijų padidėjimą (1 lentelė), buvo įtarta endokrininė patologija.

Pacientą konsultavo endokrinologas, jis rekomendavo atlikti skydliaukės ir prieskydinių liaukų ultragarsinį tyrimą. Šiuo tyrimu dešinėsios skydliaukės skilties medialinėje dalyje aptiktas vaskuliarizuotas mažesnio echogeniškumo mazgas (12,4 × 10,6 mm dydžio) (3 pav., A), šalia dar keli 5 mm ir 3 mm mazgeliai bei kelios cistos iki 6,5 mm dydžio. Už dešinėsios

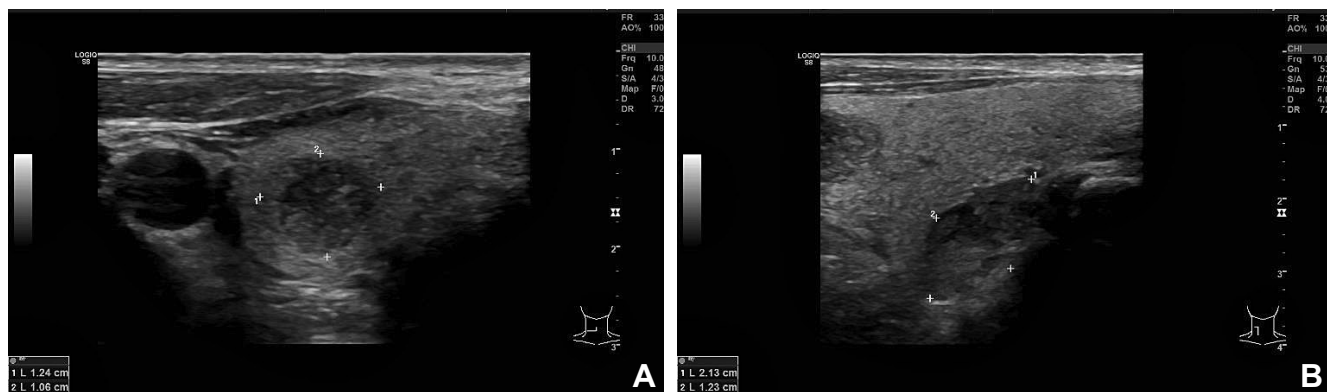


2 pav. Pilvo ultragarsinio tyrimo vaizdai.

Pankreatito paūmėjimo vaizdas: netolygus kasos parenchimos audinys ir aplinkinių audinių infiltracija (rodyklės) (A); bendrojo tulžies latako išsiplėtimas iki 14 mm (B); padidėjusi tulžies pūslė su stazės požymiais (C)

Fig. 2. The ultrasound imaging of the abdomen.

Signs of exacerbation of pancreatitis: irregular parenchymal pancreatic tissue and infiltration of the surrounding tissue (A); dilated common bile duct to 14 mm (B); enlarged gallbladder with stasis (C)



3 pav. Skydliaukės ir prieskydinių liaukų ultragarsinio tyrimo vaizdai.

Vaskuliarizuotas, hipoechogeniškas mazgas skydliaukėje (A); nedaug vaskuliarizuotas, hipoechogeniškas mazgas ir padidėjusi prieskydinė liauka (B)

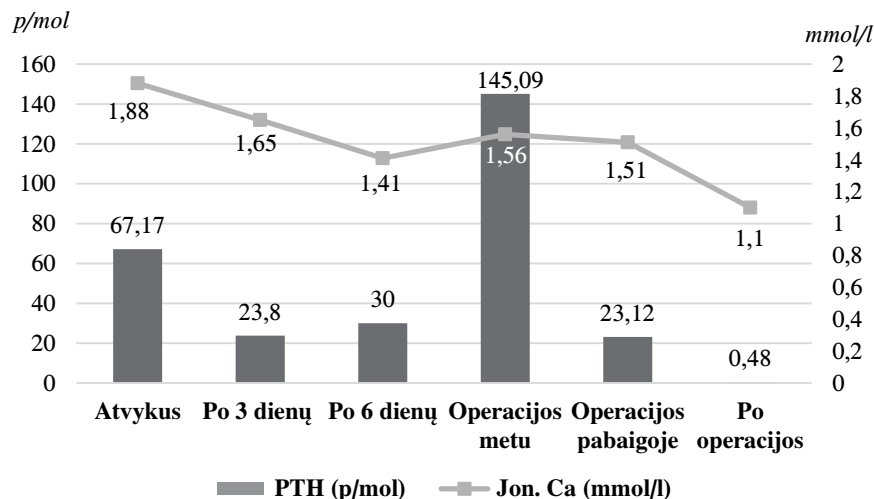
Fig. 3. Ultrasound images of the thyroid and parathyroid glands.

Vascularized, hypoechogenic node in the thyroid gland (A); slightly vascularized, hypoechogenic node and enlarged parathyroid gland (B)

skilties, šalia trachėjos, nustatytas į padidėjusią prieskydinę liauką panašus, hipoechogeniškas, nedaug vaskuliarizuotas mazgas (21 × 12 mm dydžio) (3 pav., B).

Išvertinus paciento nusiskundimus (priešlaikinio pobūdžio pilvo skausmai, svorio kritimas, pykinimas), gyvenimo anamnezę (gydytas stacionare kelis kartus dėl kalkulinio pankreatito), laboratorinių tyrimų duomenis (neutrofilinė leukocitozė, lipazės aktyvumo ir CRB koncentracijos padidėjimas bei hospitalizacijos metu pirmą kartą nustatyta hiperkalcemija bei PTH koncentracijos padidėjimas), radiologinių tyrimų išvadas (lėtiniam pankreatitui būdingi pakitimai atlikus pilvo ultragarsinį ir KT tyrimus, prieskydinės liaukos padidėjimas, nustatytas ultragarsinio tyrimo metu), diagnozuota prieskydinių liaukų adenoma PHPT fone, pasireiškus hiperkalceminiu pankreatitu.

Pacientui paskirtas standartinis pankreatito gydymas (dieta, infuzinė skysčių terapija, analgetikai, pakaitinė kasos fermentų terapija, protonų pompos inhibitoriai (PPI) ir paciento būklė pagerėjo – išnyko pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, sumažėjo uždegimi-



4 pav. Parathormono ir jonizuotojo kalcio koncentracijų pokyčiai

Fig. 4. Dynamics of the parathormone and ionized calcium concentrations

niai rodikliai ir kasos fermentų aktyvumas kraujyje. Taip pat koreguota hiperkalcemija, skiriant 90 mg pomidronato į veną bei infuzinę skysčių terapiją. Stabilizavus paciento būklę, atlikta dešinėsios prieskydinės liaukos ekscizija. Operacijos metu iš vidinės jungo venos paimtas kraujas PTH koncentracijai nustatyti. Pašalinus viršutinę prieskydinę liauką, po 10 minučių iš vi-

dinės jungo venos buvo paimtas antras kraujo mėginys PTH koncentracijai nustatyti. PTH koncentracija prieš šalinant prieskydinę liauką adenomą buvo 145 pmol/l, po operacijos – 23 pmol/l. Antrame kraujo mėginyje, palyginti su pirmuoju, PTH koncentracija sumažėjo daugiau nei 50 %. Po atliktos operacijos normalizavosi laboratoriniai bendrojo kalcio rodikliai (3,45 2,54 mmol/l) ir sumažėjo jonizuotojo kalcio koncentracija (1,88 1,56 mmol/l). PTH ir jonizuotojo kalcio dinamika vaizduojama 4 paveiksle.

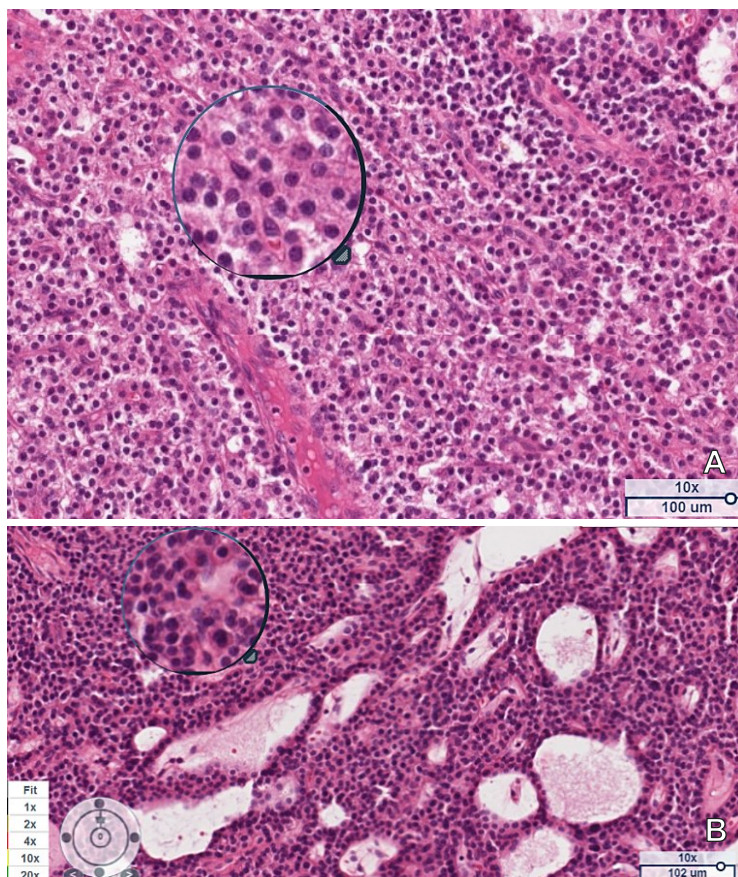
Histologinis operacijos būdu pašalinto darinio ištirimas parodė aiškių ribų, inkapsuliuotą prieskydinę liauką mazgą, sudarytą iš vyraujančių pagrindinių prieskydinės liaukos ląstelių. Ląstelės sudarė solidinius plotus, gausias tubulines struktūras (5 pav., A, B). Histologinis tyrimas patvirtino prieskydinės liaukos pagrindinių ląstelių adenomos diagnozę.

Po operacijos pacientas buvo toliau stebimas endokrinologo. Jam paskirta vitamino D papildų (25 000 TV po 2 ampules kartą per savaitę 4 savaites, po 1 ampulę kartą per savaitę 4 savaites ir po 1 ampulę kas 2 savaites) ir bisfosfonatų. Pacientui periodiškai yra tiriamos jonizuotojo, bendrojo kalcio, fosforo ir PTH koncentracijos. Praėjus 1,5 metų po operacijos, pankreatito paūmėjimo epizodai nesikartojė.

DISKUSIJA

Hiperkalceminio pankreatito ir PHPT etiologija

ŪP dėl PHPT išsivysto retai. Literatūros duomenimis, hiperkalceminis pankreatitas PHPT fone nustatytas tik 1–12 % pacientų, tačiau dažnai duome-



5 pav. Histologinis operacinės medžiagos ištirimas.

Pašalintos prieskydinės liaukos audinys (HE ×10) (A), inkapsuliuotas prieskydinės liaukos mazgas, sudarytas iš proliferavusių pagrindinių prieskydinės liaukos ląstelių (HE ×10) (B) Fig. 5. Histological images of the postoperative material. Removed parathyroid gland tissue (HE ×10) (A), encapsulated parathyroid node consisting of the main parathyroid cells (HE ×10) (B)

nys įvairuoja, kadangi trūksta didesnės apimties tyrimų [9]. Manoma, kad PHPT dažniau serga moterys po menopauzės [10, 11]. PHPT – endokrininė liga, kuria sergant dėl perteklinio PTH išsiskyrimo iš vienos iš prieskydinių liaukų išsivysto hiperkalcemija. Viena dažniausių PHPT priežasčių yra prieskydinių liaukų adenoma, kuri sudaro 80–85 % atvejų. PHPT taip pat sukelia dvigubos adenomos ir vienos ar kelių prieskydinių liaukų hiperplazija (apie 10 % atvejų). Piktybiniai prieskydinių liaukų navikai sudaro apie 3 % PHPT atvejų [5, 10, 12]. Remiantis kohortinio tyrimo duomenimis, didesnę riziką susirgti PHPT turi pacientai, kuriems yra ilgalaikis kalcio trūkumas, ir dėl to atsiranda ilgalaikė prieskydinių liaukų stimuliacija, tačiau papildomų tyrimų vis dar trūksta [13]. Taip pat buvo pastebėta, kad genų ar chromosomų anomalijos, esančios *MEN1* ar *CDC73* genuose, lemia prieskydinių liaukų sporadinių ir šeiminių navikų vystymąsi [14, 15]. PHPT yra pati dažniausia hiperkalcemijos priežastis esant normaliai ar padidėjusiai PTH koncentracijai serume [5].

Ličio preparatų ir tiazidinių diuretikų vartojimas taip pat padidina riziką susirgti PHPT. Literatūroje aprašoma, kad ličio vartojimas gali sutrikdyti kalcio-PTH reguliacinę sistemą [16]. Maždaug 10–20 % pacientų išsivysto hiperkalcemija ir hipokalcemija, kiek rečiau padidėja PTH koncentracija kraujo serume. Nustatyta, kad skiriant gydymą tiazidiniais diuretikais sumažėja kalcio išsiskyrimas su šlapimu, dėl to vystosi trumpalaikė lengva hiperkalcemija (iki 2,9 mmol/l). Taip pat manoma, kad gydymas tiazidais gali paslėpti PHPT simptomus [17, 18].

Kita hiperkalcemijos priežastis yra piktybiniai navikai – metastazės kauluose, mielominė liga, prieskydinių liaukų karcinomos ir kitos etiologijos navikai. Kiek rečiau hiperkalcemiją sukelia tiroksikozė, granulominės ligos, ličio preparatų vartojimas bei kitos priežastys, išvardytos 2 lentelėje [6].

Pankreatito požymiai pasireiškia esant pažengusiai prieskydinių liaukų ligos stadijai [19]. Tai paaiškina, kodėl anksti diagnozuotas PHPT retai yra susijęs su pankreatito išsivystymu. Didelė kalcio koncentracija kraujo serume 1,3 karto padidina ūminio pankreatito išsivystymo riziką [20]. Taip pat pastebėta, kad didesnė kalcio koncentracija serume nustatoma tiems pacientams, kuriems ŪP išsivystė PHPT fone, palyginti su tais, kurie serga tik PHPT [9].

PHPT dažniausiai būdinga lengva hiperkalcemija. Didesnė nei

2 lentelė. Hiperkalcemijos etiologija [6]

Table 2. Etiology of hypercalcemia [6]

Padidėjusi arba normali parathormono sintezė	Supresuota parathormono sintezė
Pirminis hiperparatiroidizmas • Prieskydinės liaukos adenoma • Prieskydinės liaukos daugybinės adenomos • Prieskydinės liaukos hiperplazija • Prieskydinės liaukos karcinoma	Piktybiniai navikai • Humoraliniai mediatoriai (pvz. su parathormonu susijęs baltymas) • Vitamino D mediatoriai • Dauginė mieloma • Metastazės kauluose
Tretinis hiperparatiroidizmas • Pažengusi lėtinė inkstų liga • Didelio laipsnio vitamino D trūkumas • Kalcio malabsorbcija (pvz. sergant celiakija)	Vaistų sukelta • Kalcio papildai • Pieno ir šarmų sindromas • Intoksikacija vitaminu D • Intoksikacija vitaminu A • Tiazidiniai diuretikai • Gydymas ličio preparatais
Kitos priežastys • Šeiminė hipokalcemurinė hiperkalcemija	Endokrinopatijos • Tiroksikozė • Adisono liga • Feochromocitoma • VIPoma
	Imobilizacija
	Granulomatoziniai sutrikimai, įskaitant sarkoidozę

VIP – vazoaktyvus žarnyno peptidas (angl. *vasoactive intestinal peptide*)

3 lentelė. Hiperkalcemijos sunkumo laipsniai [6]

Table 3. Hypercalcemia severity grading [6]

Hiperkalcemijos laipsnis	Kalcio koncentracija serume (mmol/l)	Jonizuotojo kalcio koncentracija serume (mmol/l)
Normokalcemija	2–2,5	1–1,4
Lengva hiperkalcemija	2,5–3	1,4–2
Vidutinio sunkumo hiperkalcemija	3–3,5	2–2,5
Sunki hiperkalcemija	> 3,5	> 2,5

3,25 mmol/l kalcio koncentracija dažniausiai nustatoma sergant piktybinėmis ligomis [21]. Hiperkalcemija pagal sunkumo laipsnius klasifikuojama į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią (3 lentelė) [6].

Mūsų aptariamo paciento atveju hiperkalceminis pankreatitas išsivystė PHPT fone dėl dešinėsios prieskydinės liaukos adenomos. Nėra žinoma, dėl kokių priežasčių pacientui išsivystė adenoma, nes rizikos veiksnių jis neturėjo arba jie yra nežinomi.

Hiperkalceminio pankreatito patogenezė

Tikslus hiperkalceminio pankreatito patogenezės mechanizmas vis dar nėra žinomas, tačiau manoma, kad jis yra glaudžiai susijęs su hiperkalcemija:

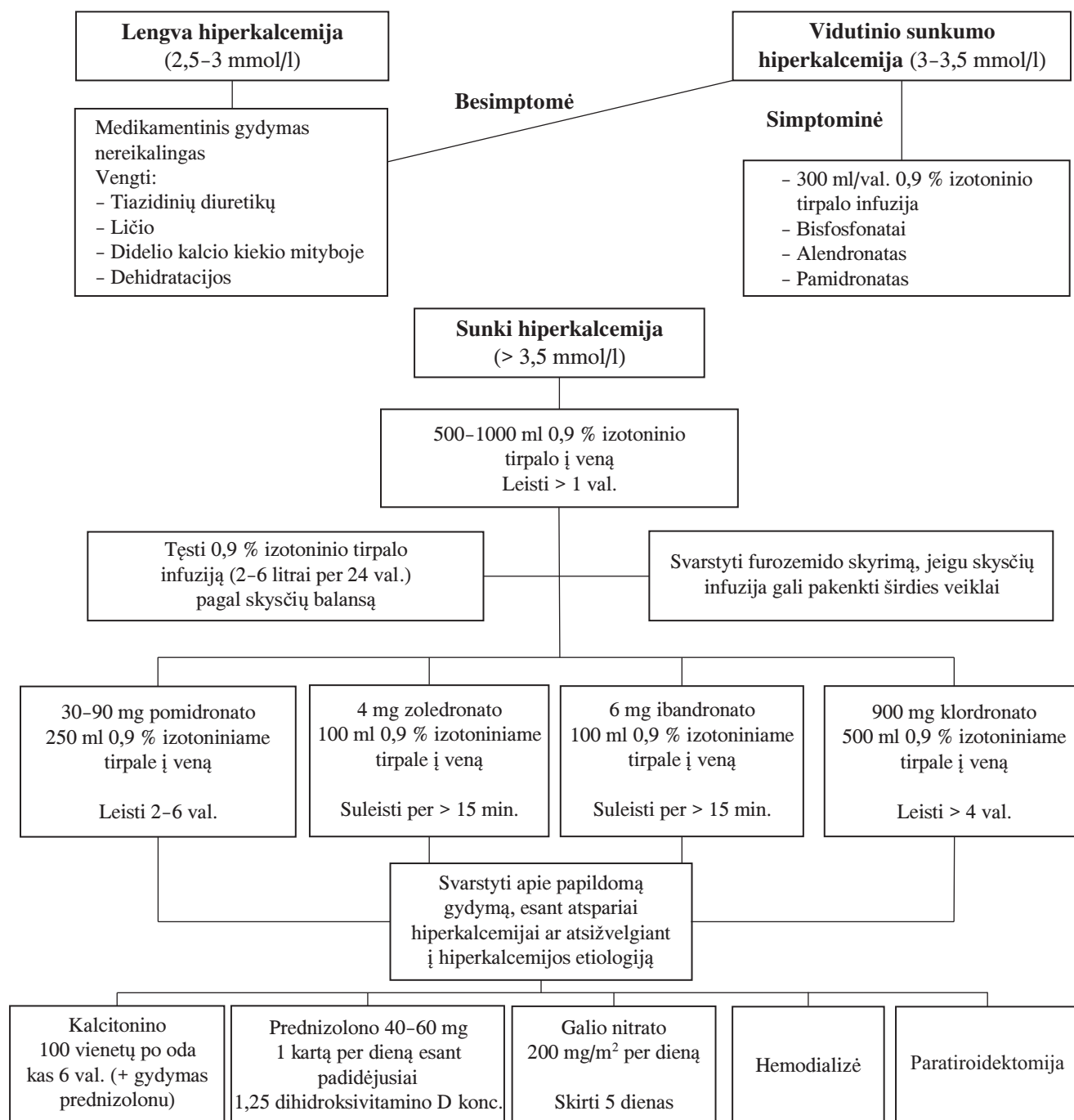
1. PHPT sukelia PTH hiperprodukciją, dėl kurios vystosi hiperkalcemija. Dėl ilgalaikės hiperkalcemijos padidėja kalcio koncentracija kasos sultyse, susidaro kalcio san-

kaupos kasos latakuose, kurios gali sukelti ŪP priepuolius.

2. Didelis kalcio kiekis kraujyje aktyvuoja kasos fermentus – tripsinogenas virsta tripsinu ir pradeda virškinti savus kasos audinius, todėl vystosi pankreatitas.
3. CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ir SPINK1 (angl. *serine peptidase inhibitor Kazal type 1*) genų mutacijos ir sąveika su hiperkalcemija labai padidina ŪP išsivystymo riziką pacientams, sergantiems PHPT [4, 5, 22].

Klinika ir diagnostika

Hiperkalceminio pankreatito, kurį sukelia PHPT, nustatymo dažnis laikui bėgant sumažėjo, kadangi PHPT vis dažniau diagnozuojamas ankstesniaje ligos etape [5, 9, 23]. Kliniškai hiperkalceminis pankreatitas yra panašus į kitos kilmės pankreatitą: pacientai skundžiasi skausmu epigastriumo plote, pykinimu, vėmimu, kartais jie karščiuoja.



6 pav. Hiperkalcemijos gydymo algoritmas [6]
Fig. 6. Algorithm for the treatment of hypercalcemia [6]

Lengvai hiperkalcemijai dažnai būdinga besimptomė eiga arba ji pasireiškia tokiais nespecifiniais simptomais, kaip nuovargis, vidurių užkietėjimas ir depresija. Klinikiniai simptomai gali nepasireikšti ir esant lėtinei vidutinio sunkumo hiperkalcemijai. Tačiau ūminis kalcio koncentracijos kraujyje padidėjimas gali sukelti poliuriją, polidipsiją, dehidrataciją, pykinimą, raumenų silpnumą, anoreksiją. Sunki hiperkalcemija gali lemti šių simptomų sustiprėjimą, taip pat širdies ritmo sutrikimus, sukelti mieguistumą, sumišimą, komą bei kitus nervų ir psichikos sutrikimus [7].

Apie 45 % viso kalcio kraujyje yra susijungusio su albuminiais. Bendrojo kalcio koncentracija (esant normaliai jonizuotojo kalcio koncentracijai) gali padidėti dėl hiperalbuminemijos arba dauginės mielomos, tokiu būdu sukelia pseudohiperkalcemiją. Įtariant hiperkalcemiją, būtina tirti jonizuotojo kalcio kiekį, kadangi jo reguliacija priklauso nuo PTH, vitamino D ir kitų veiksnių.

PHPT fone išsivysčius hiperkalceminiam pankreatitui, laboratoriniai tyrimai rodo hiperkalcemiją, hipofosfatemiją, hiperkalciuriją ir padidėjusią PTH koncentraciją kraujyje [12].

Pankreatito diagnozę patvirtina instrumentiniai tyrimai: vidaus organų echoskopija, pilvo KT, magnetinio rezonanso tomografija (MRT) [24]. PHPT patvirtinti yra atliekama skydliaukės ir prieskydinių liaukų echoskopija, MRT ir Tc-99m scintigrafija. Paašikėjo, kad Tc-99m-MIBI scintigrafija turi didelį jautrumą prieskydinių liaukų audinio mitochondrijoms, todėl yra vienas iš dažnesnių diagnostinių metodų pakitimų lokalizacijai nustatyti [4, 25].

Mūsų aprašytu atveju pacientas skundėsi skausmu epigastriume ir po dešiniojo šonkaulio lanku, pykinimu

ir daugkartiniu vėmimu. Jam buvo nustatyta neutrofilinė leukocitozė, kasos ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, vidutinio sunkumo hiperkalcemija (3,45 mmol/l) ir lengva hipofosfatemija (0,69 mmol/l). Pilvo ultragarsinis ir KT tyrimai parodė pankreatito požymius, o skydliaukės ultragarsinis tyrimas – mažai vaskuliarizuotą, hipoechogenišką darinį, panašų į padidėjusią prieskydinę liauką.

gydymas

Hiperkalceminis pankreatitas yra uždegiminė liga, kuri gali nulemti kasos disfunkciją ir (ar) nekrozę, todėl svarbu kuo greičiau užtikrinti tinkamą gydymą bei koreguoti hiperkalcemiją. Pradiniam pankreatito gydymui skiriama adekvati infuzinė skysčių terapija, malšinamas skausmas, ribojamas maisto ir skysčių vartojimas per burną, taikoma kasos fermentų pakaitinė terapija ir PPI pradėjus valgyti [24].

Hiperkalcemija yra gyvybei grėsmingas metabolinis sutrikimas [10]. Nekoreguojant hiperkalcemijos vystosi psichikos sutrikimai, širdies ritmo sutrikimai, inkstų funkcijos nepakankamumas, metabolinė encefalopatija ir gastrointestiniai simptomai [10, 22, 27]. Hiperkalcemijos korekcijai skiriama infuzinė skysčių terapija, bisfosfonatai, kilpiniai diuretikai, kalcitoninas, gliukokortikoidai [7, 10]. Hiperkalcemijos gydymo algoritmas pateikiamas 6 paveiksle [6].

Hiperkalcemija gali dekompensuotis į organizmui pavojingą būklę – hiperkalceminę krizę, kuri dažniausiai išsivysto dėl PHPT. Esant kritiškai aukštai kalcio koncentracijai kraujyje

(> 3,5 mmol/l) labiausiai pažeidžiami du organai – inkstai ir smegenys. Išituks hiperkalceminei krizei, sutrinka inkstų veikla, poliurinė inkstų nepakankamumo stadija pereina į oligurinę, o vėliau į anurinę stadiją. Negydomas hiperkalceminis inkstų nepakankamumas gali baigtis paciento mirtimi. Tokiems pacientams atsiranda elgesio pokyčių, somnolencija, kuri galiausiai pereina į komą [26].

Efektyviausias PHPT gydymas yra chirurginė prieskydinių liaukų rezekcija. Svarbu anksti nustatyti ir koreguoti hiperkalcemiją (iki operacinio gydymo). Paratiroidektomija ne tik palengvina ūminio pankreatito požymius, bet ir užkerta kelią hiperkalcemijos bei hiperkalceminio pankreatito pasikartojimui [10]. Po paratiroidektomijos PTH koncentracija dažniausiai sumažėja iškart (jau operacijos metu) ir kalcio kiekis kraujyje grįžta į normos ribas. Pacientai daugiau nebenurodo pilvo skausmų ar kitų pankreatitui būdingų simptomų [5, 23, 28]. Dažniausiai paratiroidektomijos baigtys ir efektyvumas yra geras, tačiau V. Egea ir bendraautorai aprašė ir mirtimi pasibaigusio hiperkalceminio pankreatito atvejį pacientui, kuriam buvo nustatyta kritiškai sunki hiperkalcemija (3,87 mmol/l) ir didelė PTH koncentracija (33 pmol/l) prieš operaciją. Šis pacientas buvo gydytas reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje, hiperkalcemijos gydymas vaistais buvo neveiksmingas, PTH koncentracija pasiekė 201,5 pmol/l ir pacientui buvo atlikta skubi paratiroidektomija. Po operacijos jo PTH koncentracija siekė 34,4 pmol/l ir grįžo į normos ribas per kelias valandas. Kalcio koncentracija kraujyje taip pat

normalizavosi. Nepaisant taikyto gydymo ir laboratorinių rodiklių pagerėjimo, išsivystė metabolinė acidozė, refrekterinis šokas ir pacientas mirė [4]. Literatūroje yra aprašyta ir atvejų, kuomet kreatinino ir šlapalo rodikliai padidėjo prieš operaciją ir po jos. Šiuo atveju gydytojai naudojo nuolatinę inkstų pakaitinę terapiją stabiliai inkstų funkcijai užtikrinti, kuri buvo būtina simptominės hiperkalcemijos kontrolei [10].

Mūsų aprašytu atveju pacientui buvo paskirtas standartinis pankreatito gydymas (infuzinė terapija, dieta, analgetikai, kasos fermentų pakaitinė terapija ir PPI), koreguota hiperkalcemija (infuzinė terapija ir pomidronato 90 mg į veną). Kai būklė buvo stabilizuota, pacientui paskirta planinė paratiroidektomija. Po operacijos paciento būklė labai pagerėjo, pankreatito epizodai nebesikartojė.

Visais atvejais gydymo efektyvumui pasiekti būtinas glaudus gastroenterologų, endokrinologų ir pilvo chirurgų bendradarbiavimas.

IŠVADOS

Klinikinė PHPT sukkelto pankreatito išraiška mažai kuo skiriasi nuo kitos kilmės pankreatito, todėl diagnozuoti hiperkalceminį pankreatitą gali būti sudėtinga. Svarbu pagalvoti apie visus kasos uždegimą sukeliančius veiksnius bei nepamiršti, kad pankreatito kilmė gali būti daugiaveiksnė. Nustačius hiperkalcemiją, reikia išsiaiškinti jos priežastis ir nedelsiant skirti tinkamą gydymą. ♦

Gauta: 2021 02 15
Priimta spaudai: 2021 03 30

Summary

PARATHYROID ADENOMA – A RARE CAUSE OF PANCREATITIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Sandra Strainienė, Anastasija Zuzo, Agnė Dikčiūtė, Benediktas Kurlinkus, Ieva Stundienė, Ilona Savlan, Tomas Strainys, Jonas Valantinas

Background. Pancreatitis usually develops due to gallbladder and bile duct stones and chronic alcohol consumption. In rare cases, pancreatitis can be a result of other causes, such as hypercalcemia. Primary hyperparathyroidism is the main cause of hypercalcemia-induced pancreatitis. The exact mechanism of hypercalcemia-induced pancreatitis is unknown. It is estimated that hypercalcemia activates pancreatic enzymes, leading to pancreatic autodigestion and calcium accumulation in the pancreatic ducts. The interaction between gene mutations and hypercalcemia might also in-

crease the risk of pancreatitis. There are no specific clinical symptoms associated with hypercalcemia-induced pancreatitis. It is suspected when pancreatitis is diagnosed along with elevated calcium and parathyroid hormone levels in the blood. It is important to determine the cause of hypercalcemia-induced pancreatitis and provide the appropriate treatment, avoiding both – the complications of pancreatitis and the dangerous effects of hypercalcemia.

Clinical case. This article presents a clinical case of a 72-year-old man who was admitted to the hospital due to recurrent exacerbation of chronic pancreatitis and

arrhythmias. The primary cause of pancreatitis was alcohol consumption. However, laboratory tests revealed elevated total and ionized calcium and parathormone concentrations. Radiological examinations indicated chronic pancreatitis and an enlarged parathyroid gland. The patient was diagnosed with hypercalcemia-induced pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma. Standard treatment of pancreatitis and hypercalcemia was applied along with the right parathyroidectomy. The patient's condition significantly improved.

Conclusions. Hypercalcemia is a rare and potentially fatal cause of pancreatitis. It is important to initiate standard pancreatitis therapy and manage hypercalcemia to avoid complications.

Keywords: hypercalcemia, parathyroid gland adenoma, primary hyperparathyroidism, pancreatitis.

LITERATŪRA

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102–11.
2. Conwell DL, Banks P, Greenberger NJ. Harrison's principles of internal medicine. Vol. 19. New York: McGraw-Hill, 2014.
3. Sunkara T, Caughey ME, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. Severe acute pancreatitis as an index clinical manifestation of parathyroid adenoma. *Cureus* 2018; 10(4): e2445.
4. Egea Valenzuela J, Belchí Segura E, Sánchez Torres A, Carballo Alvarez F. Acute pancreatitis associated with hypercalcemia. A report of two cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(1): 65–9.
5. Tun-Abraham ME, Obregón-Guerrero G, Romero-Espinoza L, Valencia-Jiménez J. Acute pancreatitis associated with hypercalcaemia. *Cirugía y Cir* 2015; 83(3): 227–31.
6. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010; 1(5): 225–34.
7. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. *Prim Metab Bone Dis Disord Miner Metab* 2006; 176–80.
8. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 132–7.
9. Jacob JJ, John M, Thomas N, Chacko A, Cherian R, Selvan B, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg* 2006; 76: 740–4.
10. Ma YB, Hu J, Duan YF. Acute pancreatitis connected with hypercalcemia crisis in hyperparathyroidism: a case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(16): 2367–73.
11. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Mod Pathol* 2011; 24(Suppl 2): S78–93.
12. Lanitis S, Sivakumar S, Zaman N, Westerland O, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Recurrent acute pancreatitis as the first and sole presentation of undiagnosed primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92(2): e29–31.
13. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 17(345): e6390.
14. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349(18): 1722–9.
15. Westin G, Björklund P, Åkerström G. Molecular genetics of parathyroid disease. *World J Surg* 2009; 33: 2224–33.
16. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(3): 654–60.
17. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ 3rd. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med* 2007; 120(10): 911.e9–15.
18. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician* 2014; 60(12): 1081.
19. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi A, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(8): 656–61.
20. Shah VN, Bhadada SK, Bhansali A, Behera A, Bhattacharya A, Nahar U, et al. Effect of gender, biochemical parameters and parathyroid surgery on gastrointestinal manifestations of symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res* 2014; 139(2): 279–84.
21. Shane E. Etiology of hypercalcemia. UpToDate, Waltham MA [žiūrėta 2021-03-08]. Internetinė prieiga: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypercalcemia>
22. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Horn T, Lebert R, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 368–74.
23. Shimonov M, Leibou L, Shechter P, Judich A. Pancreatitis due to hypercalcemia in a young adult. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 267–8.
24. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14(1): 27.
25. Gao Y, Yu C, Xiang F, Xie M, Fang L. Acute pancreatitis as an initial manifestation of parathyroid carcinoma: a case report and literature review. *Medicine* 2017; 96(44): e8420–e8420.
26. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(Suppl 17): S3–9.
27. Edelson GW, Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 79–92.
28. Misgar R, Mathew V, Pandit K, Chowdhury S. Primary hyperparathyroidism presenting as recurrent acute pancreatitis: a case report and review of literature. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15(1): 54–6.