

Трудности дифференциальной диагностики первичного гиперпаратиреоза и саркоидоза лимфатических узлов шеи

К.М.Н. Н.В. СЕВЕРСКАЯ*, д.м.н. Д.Ю. СЕМИН, д.м.н. А.А. ИЛЬИН, М.И. РЫЖЕНКОВА, И.В. ЧЕБОТАРЕВА

Филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр им. П.А. Герцена» Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Описан случай изолированного саркоидоза шейных лимфоузлов, который был ошибочно интерпретирован как аденома паращитовидной железы. У 70-летней больной с гиперкальциемией и повышенным уровнем паратгормона при УЗИ выявлено образование 1,5 см в проекции нижней правой паращитовидной железы, которое при скинтиграфии с ^{99m}Tc MIBI накапливало радиофармпрепарат и было расценено как аденома паращитовидной железы. После хирургического иссечения данного образования с прилежащими лимфоузлами уровни кальция и паратгормона нормализовались. При гистологическом исследовании картина саркоидоза лимфатических узлов. Поражения саркоидозом других органов не выявлено. Приведен обзор литературы по проблеме гиперкальциемии при саркоидозе и трудностях ее дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: гиперкальциемия, саркоидоз, гиперпаратиреоз, паратгормон, ^{99m}Tc MIBI, скинтиграфия паращитовидной железы.

Difficulties of differential diagnostics of primary hyperparathyroidism and sarcoidosis of cervical lymph nodes

N.V. SEVERSKAYA, D.YU. SEMIN, A.A. ILYIN, M.I. RYZHENKOVA, I.V. CHEBOTAREVA

Hertsen Federal Medical Research Centre, Obninsk, Russia

A case of isolated sarcoidosis of cervical lymph nodes is reported that was first erroneously interpreted as parathyroid adenoma. The patient was a 70 year-old woman presenting with hypercalcemia and elevated blood parathormone level. The ultrasound study showed the presence of a tissue mass measuring 1.5 cm in the projection of the inferior right parathyroid gland. The scintigraphic study with ^{99m}Tc MIBI demonstrated the accumulation of the radiopharmacological agent in the tissue mass that was identified as an adenoma of the parathyroid gland. The surgical removal of this neoplasm together with the adjacent lymph nodes resulted in the normalization of the blood calcium and parathormone levels. The histological study revealed sarcoidosis of lymph nodes in the absence of lesions in other organs. A literature review of the problem pertaining to hypercalcemia associated with sarcoidosis of cervical lymph nodes is presented with special reference to the difficulties encountered in differential diagnostics of this condition.

Key words: hypercalcemia, sarcoidosis, hyperparathyroidism, parathormone, ^{99m}Tc MIBI, parathyroid scintigraphy.

Одной из наиболее частых причин гиперкальциемии в практике эндокринолога является гиперпаратиреоз, обусловленный опухолью или гиперплазией паращитовидных желез. В онкологической практике гиперкальциемия может отражать метастатическое поражение скелета или так называемую гуморальную гиперкальциемию, связанную с секрецией паратгормонподобных пептидов (PTHrP), эктопической продукцией паратгормона (PTH), и реже — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [1–3]. Более редкими причинами гиперкальциемии могут быть наследственный дефект Ca-чувствительных рецепторов (CaSR) [4], молочнокислотный синдром (milk-alkali syndrome) [5] и гранулематозное воспаление, в том числе саркоидоз.

Саркоидоз — системное заболевание неясной природы, сопровождающееся формированием эпителиоидных неказеозных гранул в различных органах. Наиболее часто поражаются легкие и лимфоузлы корней легких и средостения, но воспали-

ние может затрагивать любые органы. Из экстрапульмональных проявлений саркоидоза чаще всего встречается поражение кожи и глаз. Наиболее угрожающим для жизни является саркоидоз сердца и ЦНС [6].

Изолированный саркоидоз шейных лимфоузлов встречается редко и, как правило, клинически не проявляется. Диагноз устанавливается при гистологическом исследовании, при исключении других причин гранулематозного воспаления (инфекция, инородные тела и др.).

Гиперкальциемия встречается у 2–63% больных саркоидозом, гиперкальциурия — у 30–50%. [3, 7]. Считается, что основной причиной гиперкальциемии при саркоидозе является повышенная экспрессия макрофагами 1α -гидроксилазы, ответственного за гидроксирование 25-OH D с превращением его в активную форму $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [8, 9]. Гиперпродукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приводит к повышению абсорбции кальция из кишечника в кровь. Однако случаи

гиперкальциемии у больных саркоидозом описаны и при нормальном уровне $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови при гиперпродукции PTHrP, а также при сопутствующей аденоме паращитовидной железы [3, 7, 10].

Клинический случай

Больная К., 70 лет, обратилась к эндокринологу в марте 2014 г. с жалобами на общую слабость, боли в костях и суставах. При обследовании выявлен субклинический гипотиреоз (ТТГ — 6,5 мкЕ/мл), повышенный уровень общего кальция до 2,8 ммоль/л (норма 2,20—2,55 ммоль/л), ионизированного кальция до 1,34 ммоль/л (норма 1,03—1,23 ммоль/л), паратгормона до 8,9 пмоль/л (норма 1,6—6,9 пмоль/л), при нормальном уровне креатинина 73 мкмоль/л (норма 18—110 мкмоль/л) и фосфора до 1,04 ммоль/л (норма 0,90—1,32 ммоль/л) в сыворотке. УЗИ шеи выявило изменение структуры щитовидной железы (ЩЖ) по типу хронического тиреоидита; ниже нижнего полюса правой доли ЩЖ, в проекции нижней правой паращитовидной железы — гипоехогенное образование размером 15×10 мм.

При скинтиграфии с MIBI через 70 мин после введения препарата отмечалось его накопление в проекции выявленного образования («горячий узел»). При рентгенографии патологии легких и средостения не выявлено. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь более 10 лет, холецистэктомия по поводу желчекаменной болезни 6 лет назад.

Состояние было расценено как первичный гиперпаратиреоз, обусловленный аденомой паращитовидной железы, и пациентке предложено хирургическое лечение.

Во время операции у нижнего полюса ЩЖ найдено плотное овальное образование серо-красного цвета, размером 1,5×1 см, рядом с ним — несколько лимфоузлов до 5 мм. Образование удалено единым блоком с прилежащими лимфоузлами. При гистологическом исследовании иссеченных тканей обнаружены характерные для саркоидоза множественные гранулемы, состоящие из групп эпителиоидных клеток с единичными гигантскими клетками типа Пирогова—Лангханса.

В послеоперационном периоде произошла нормализация уровня кальция и паратгормона. Углубленное обследование не выявило других проявлений саркоидоза в органах грудной клетки, брюшной полости, коже и глазах.

Обсуждение

Изолированный саркоидоз шейных лимфоузлов встречается довольно редко. По данным многоцентрового исследования ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis, 1969—1999), включавшего

736 пациентов, у 699 выявлено поражение легких и средостения, у 368 — других органов и только у 6 имелся изолированный саркоидоз шейных лимфоузлов [11].

Гиперкальциемия встречается у 2—63% больных саркоидозом [12]. Гиперкальциемия при саркоидозе впервые описана в 1939 г. [13]. К факторам риска гиперкальциемии при саркоидозе относят почечную недостаточность, повышенное потребление витамина D, обезвоживание, повышенное потребление кальция или замедленное его выделение, инсоляцию [7, 9, 14]. Причиной гиперкальциемии при саркоидозе считается повышение активности 1α -гидроксилазы в макрофагах гранулем, катализирующей превращение $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [8], что сопровождается повышением всасывания кальция в кишечнике [8, 9]. Предполагают, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обладает иммунорегуляторными свойствами, подавляя, в частности, синтез IL-2 и γ -интерферона, участвующих в формировании саркоидных гранулем и тем самым сдерживая неконтролируемое гранулематозное воспаление [15]. Другие авторы [16] считают, что внепочечная гиперпродукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ потенцируется цитокинами (в частности, γ -интерфероном) и повышенный уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ отражает хроническое течение саркоидоза. Описаны также случаи гиперкальциемии при саркоидозе на фоне нормального уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и повышенной концентрации PTHrP [3, 10, 17].

Сочетание саркоидоза и гиперпаратиреоза встречается редко [18]. В физиологических условиях гиперкальциемия, обусловленная гиперпродукцией $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, должна подавлять продукцию PTH [19]. Повышенный уровень PTH при саркоидозе может свидетельствовать либо о сопутствующем гиперпаратиреозе вследствие аденомы или гиперплазии паращитовидных желез, либо о вторичном гиперпаратиреозе вследствие почечной недостаточности [18, 19].

В нашем случае у пациентки функция почек была сохранена (уровень креатинина 73 мкмоль/л, расчетный клиренс креатинина 75,8 мл/мин). Скитиграфия с MIBI выявила очаг накопления препарата в проекции правой нижней паращитовидной железы, что в сочетании с другими клиническими данными послужило поводом для хирургического вмешательства.

Скитиграфия с MIBI широко используется для топической диагностики опухолей паращитовидной железы, однако этот метод не является специфичным для данной патологии. MIBI накапливается и в гиперметаболических узлах ЩЖ, опухолях из оксифильных клеток, метастазах рака ЩЖ, раке молочной железы, а также в лимфатических узлах при туберкулезе и саркоидозе [20—25]. Учитывая разное накопление MIBI при саркоидозе до начала и в про-

цессе лечения, предлагалось использовать данный метод для оценки эффективности терапии [26].

Морфологическое исследование удаленного образования, накапливающего МІВІ, вывило картину гранулематозного воспаления в лимфатическом узле. Ткани парашитовидной железы в препарате не обнаружено. Остается неясным, почему произошла нормализация уровня паратгормона и кальция в послеоперационном периоде. Возможно, это связано с гемодилюцией или продукцией гранулемой РТНгР, перекрестно реагирующего с антителами РТН.

Для лечения гиперкальциемии у больных саркоидозом применяют глюкокортикоиды [15]. Высокую чувствительность к стероидным гормонам предлагалось использовать для дифференциальной диагностики гиперкальциемии при саркоидозе и первичном гиперпаратиреозе [27]. Гиперкальциемия при саркоидозе обычно быстро поддается коррекции глюкокортикоидами, однако иногда стероиды могут снижать концентрацию кальция и у больных первичным гиперпаратиреозом [28]. Гиперкальциемия вследствие гиперпродукции РТНгР

при саркоидозе также поддается лечению глюкокортикоидами [18]. С другой стороны, иногда с помощью стероидов не удается нормализовать уровень кальция.

Мы не проводили пробу с глюкокортикоидами, так как не предполагали наличие саркоидоза. Учитывая умеренно повышенный уровень кальция до операции (менее 3 ммоль/л), его нормализацию в послеоперационном периоде и отсутствие данных за поражение саркоидозом других органов, лечение стероидами в настоящий момент не показано.

Таким образом, при дифференциальной диагностике состояний, связанных с гиперкальциемией, даже в случае визуализации накапливающего МІВІ образования в проекции парашитовидной железы необходимо учитывать возможность гранулематозного воспаления шейных лимфоузлов, сопровождающегося повышением уровня кальция и паратгормона в сыворотке.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanaji N. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer Nobuhiro Kanaji, Naoki Watanabe, Nobuyuki Kita, Shuji Bando, Akira Tadokoro, Tomoya Ishii, Hiroaki Dobashi, Takuya Matsunaga. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014;5(3):197. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
2. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(9):838-854. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
3. Krikorian A, Shah S, Wasman J. Parathyroid Hormone-Related Protein: An Unusual Mechanism for Hypercalcemia in Sarcoidosis. *Endocrine Practice*. 2011;17(4):e84-e86. doi: 10.4158/ep11060.cr.
4. Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, et al. Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell*. 1993;75(7):1297-1303. doi: 10.1016/0092-8674(93)90617-y.
5. Patel A, Adeseun G, Goldfarb S. Calcium-Alkali Syndrome in the Modern Era. *Nutrients*. 2013;5(12):4880-4893. doi: 10.3390/nu5124880.
6. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary Manifestations of Sarcoidosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2013;39(2):277-297. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.007.
7. Sharma OP. Vitamin D, Calcium, and Sarcoidosis. *CHEST Journal*. 1996;109(2):535. doi: 10.1378/chest.109.2.535.
8. Adams JS, Singer FR, Gacad MA, et al. Isolation and Structural Identification of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Produced by Cultured Alveolar Macrophages in Sarcoidosis*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;60(5):960-966. doi: 10.1210/jcem-60-5-960.
9. Adams JS. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18(3):765-778.
10. Falk S, Kratzsch J, Paschke R, Koch CA. Hypercalcemia as a result of sarcoidosis with normal serum concentrations of vitamin D. *Med Sci Monit*. 2007;13(11):CS133-136.
11. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(12):1324-1330. doi: 10.1164/rccm.200402-249OC.
12. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(10):1885-1889. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046.
13. Harrell GT, Fisher S. Blood Chemical Changes in Boeck's Sarcoid with Particular Reference to Protein, Calcium and Phosphate Values. *Journal of Clinical Investigation*. 1939;18(6):687-693. doi: 10.1172/jci101084.
14. Joglekar SP, Hudson RL, Logasundaram R, Pereira JH. 'Surgical cure' for non-parathyroid hypercalcemia. *World Journal of Surgical Oncology*. 2009;7(1):23. doi: 10.1186/1477-7819-7-23.
15. Ackermann D. Die Hyperkalzämie im Verlauf der Sarkoidose – Fallbeispiel, Prävalenz, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. *Therapeutische Umschau*. 2007;64(5):281-286. doi: 10.1024/0040-5930.64.5.281.
16. Kavathia D, Buckley JD, Rao D, et al. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2010;104(4):564-570. doi: 10.1016/j.rmed.2009.12.004.
17. Zeimer HJ, Greenaway TM, Slavin J, et al. Parathyroid hormone related protein in sarcoidosis. *Am J Pathol*. 1998;152:17-21.
18. Lim V, Clarke BL. Coexisting Primary Hyperparathyroidism and Sarcoidosis Cause Increased Angiotensin-Converting Enzyme and Decreased Parathyroid Hormone and Phosphate Levels. *The*

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):1939-1945. doi: 10.1210/jc.2012-4197.
19. Cushard WG, Simon AB, Canterbury JM, Reiss E. Parathyroid Function in Sarcoidosis. *New England Journal of Medicine*. 1972;286(8):395-398. doi: 10.1056/nejm197202242860803.
 20. Boi F, Lombardo C, Cocco MC, et al. Thyroid diseases cause mismatch between MIBI scan and neck ultrasound in the diagnosis of hyperfunctioning parathyroids: usefulness of FNA-PTH assay. *European Journal of Endocrinology*. 2012;168(1):49-58. doi: 10.1530/eje-12-0742.
 21. Gommans GMM, van der Zant FM, van Dongen A, et al. 99mTc-technetium-sestamibi scintimammography in non-palpable breast lesions found on screening X-ray mammography. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2007;33(1):23-27. doi: 10.1016/j.ejso.2006.10.025.
 22. Олейник Н.А., Румянцев П.О., Ильин А.А., и др. Применение технетрила (MIBI) в диагностике опухолей щитовидной железы и метастазов папиллярного рака щитовидной железы. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. — 1999. — Т. 44. — №1 — С. 35-43. [Oleynik NA, Rumyantsev PO, Il'in AA, et al. Primenenie tekhnetrila (MIBI) v diagnostike opukholey shchitovidnoy zhelezy i metastazov papillyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 1999;44(1):35-43.]
 23. Klieger P, O'Mara R. A Case of Active Sarcoid Mimicking a Mediastinal Parathyroid Adenoma on Tc-99m Sestamibi Imaging. *Clinical Nuclear Medicine*. 1998;23(8):534-535. doi: 10.1097/00003072-199808000-00011.
 24. Calo, Pisano G, Tatti A, et al. Cervical Lymph Node Sarcoidosis Mimicking a Parathyroid Adenoma: A Clinical Case. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2013;159. doi: 10.4137/CCRep.S13026.
 25. Nabriski D, Bendahan J, Shapiro MS, et al. Sarcoidosis masquerading as a parathyroid adenoma. *Head & Neck*. 1992;14(5):384-386. doi: 10.1002/hed.2880140508.
 26. Fröberg AC, De Herder WW, Bonjer HJ, et al. Tc-99m Sestamibi Before and During Treatment in a Patient With Sarcoidosis and Persistent Hyperparathyroidism. *Clinical Nuclear Medicine*. 2000;25(5):351-353. doi: 10.1097/00003072-200005000-00006.
 27. Dent CE. Cortisone Test for Hyperparathyroidism. *Bmj*. 1956;1(4960):230-230. doi: 10.1136/bmj.1.4960.230-a.
 28. Gwinup G. Cortisone Responsive Hypercalcemia in Proved Hyperparathyroidism. *Annals of Internal Medicine*. 1961;55(6):1001. doi: 10.7326/0003-4819-55-6-1001.