

# HIPERPARATIREOIDIZAM-PATOHISTOLOŠKE PROMENE U PARATIREOIDNIM ŽLEZDAMA

*Marija Havelka<sup>1</sup>, Svetislav Tatić<sup>1</sup>, Ivan Paunović<sup>2</sup>, Aleksandar Diklić<sup>2</sup>,  
Ksenija Krgović<sup>2</sup>, Vladan Živaljević<sup>2</sup>, Nevena Kalezić<sup>2</sup>, Milena Kažić<sup>2</sup>*

---

**Sažetak:** U radu je prikazana histopatološka analiza paratireoidnih žlezda 370 bolesnika sa hiperparatireoidizmom, operisanih u Centru za endokrinu hirurgiju Instituta za endokrinologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od 1990. do 2003. godine. Primarni hiperparatireoidizam je dijagnostikovao kod 196 pacijenata, a manifestacije sekundarnog hiperparatireoidizma imala su 174 bolesnika.

U grupi bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom adenom paratireoidne žlezde dijagnostikovano je u 157 slučajeva (80%). Histološki, adenomi su bili građeni od glavnih ili oksifilnih ćelija, mestimično sa fokusima atipije i dvojedarnim ćelijskim oblicima, ali sa malim brojem mitoze i uvek bez prisutnog masnog tkiva u strukturi tumora. Kod 34 pacijenta (17,5%) dijagnostikovana je hiperplazija sve četiri paratireoidne žlezde, i to kao difuzna i nodularna hiperplazija, često sa učešćem svih ćelijskih tipova (glavne, oksifilne i svetle ćelije) i sa prisutnim rezidualnim masnim tkivom. Karcinom paratireoidne žlezde imalo je 5 bolesnika (2,5%). Histološki, kod svih karcinoma zapažao se relativni monomorfizam tumorskih ćelija, naglašene vezivne pregrade između grupa tumorskih ćelija, učestale i aberantne mitoze i infiltracija okolnog tkiva.

Među bolesnicima sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, njih 173 (99,5%) imalo je hiperplaziju paratireoidnih žlezda, a kod jednog (0,5%) dijagnostikovano je karcinom paratireoidne žlezde.

**Ključne reči:** Paratireoidna žlezda, Hiperparatireoidizam, Patohistologija.

**Summary:** In this study histopathological analysis of surgically resected parathyroid glands from 370 patients with hyperparathyroidism was done. They represent surgical material of Center for Endocrine Surgery, Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolism Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade over the period 1990. to 2003. There were 196 patients with primary, and 174 patients with secondary hyperparathyroidism.

Among the patients with primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma was diagnosed in 157 cases (80%). Microscopically, adenomas were composed of chief and oxyphil cells, here and there with foci of discrete atypia, but mitotic figures were rare and adipose tissue was inconspicuous within the adenoma tissue. Parathyroid hyperplasia was diagnosed in 34 cases (17,5%), with presence of all types of cells (chief, oxyphil and water-clear cells) in diffuse and nodular histologic pattern. Five patients (2,5%) had parathyroid carcinoma. These tumors were ill-defined, composed of remarkably uniform cells, separated by dense fibrous stroma and with numerous and aberrant mitoses.

Patients with secondary hyperparathyroidism had hyperplasia of all four parathyroid glands in 173 cases (99,5%), and parathyroid carcinoma in one case (0,5%).

**Key words:** Parathyroid Glands, Hyperparathyroidism, Histopathology.

---

<sup>1</sup> Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd, Dr Subotica 1, tel. 38111 2684942, e-mail: tatic@zeunet.yu

<sup>2</sup> Centar za endokrinu hirurgiju, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd

## *Uvod*

Hiperparatireoidizam predstavlja stanje u organizmu nastalo zbog povećane sekrecije paratireoidnog hormona (PTH). Prema načinu nastanka hiperparatireoidizam može biti: primarni, sekundarni, tercijarni i ektopični (1).

Primarni hiperparatireoidizam nastaje usled primarnog, unutrašnjeg poremećaja u paratireoidnim žlezdama, kod koga nezavisno od potreba organizma i nivoa kalcijuma u serumu dolazi do povećanog stvaranja PTH, što dovodi do hiperkalcemije (2,3).

Sekundarni hiperparatireoidizam je kompenzatorna hiperplazija i hiperfunkcija paratireoidne žlezde, koja nastaje usled promena u tkivima izvan paratireoidne žlezde, koje prouzrokuju hipokalcemiju. Među njima je najčešća hronična bubrežna insuficijencija (4).

Tercijarni hiperparatireoidizam nastaje kada se pri dugotrajnoj stimulaciji i hiperplaziji paratireoidnih žlezda u okviru sekundarnog hiperparatireoidizma razvije tumor paratireoidne žlezde, obično adenom.

Ektopični hiperparatireoidizam se obično javlja u prisustvu tumora izvan paratireoidnih žlezda koji luče PTH i slične supstance (karcinom bronha, dojke, bubrega, ovarijuma) (5,6).

Patohistološki supstrat kod primarnog hiperparatireoidizma u 75-80% slučajeva predstavlja adenom paratireoidne žlezde, u 15% slučajeva javlja se hiperplazija sve četiri paratireoidne žlezde, a u manje od 5% karcinom paratireoidne žlezde.

Kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, obično se sreće hiperplazija sve četiri paratireoidne žlezde.

## *Materijal i metod rada*

U radu smo analizirali patohistološki supstrat kod 370 bolesnika sa hiperparatireoidizmom, koji su operisani u Centru za endokrinu hirurgiju Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od 1990. do 2003. godine. Posle hirurške intervencije izmerene su dimenzije i težina svih paratireoidnih žlezda, a isečci tkiva su nakon kalupljenja u parafinu tretirani standardnom metodom bojenja – hematoksilin-eozin (HE).

## *Rezultati*

Od ukupno 370 analiziranih bolesnika, njih 196 (52,9%) imalo je kliničke manifestacije primarnog hiperparatireoidizma, a 174 pacijenta (47,1%) su bila sa dijagnozom sekundarnog hiperparatireoidizma.

U grupi bolesnika sa primarnim hiperparatireoidizmom (njih 196), adenom paratireoidne žlezde dijagnostikovao je u 157 slučajeva (80%). Ovaj tumor se 2 puta češće javljao kod žena, sa najvećom učestalošću u IV deceniji života. Makroskopski, radilo se

o solitarnim, jasno inkapsuliranim tumorima, ovoidnog ili loptastog oblika, prečnika 0,5 do 4cm, težine 0,5 do 5g, koji su na preseku bili uglavnom mrkocrvene boje, meke konzistencije i homogene gradje, a redje sa prisutnom cističnom degeneracijom, ognjištima krvavljenja, fibroze i kalcifikacijama. Histološki, sa unutrašnje strane kapsule nalazila se monoklonalna proliferacija, građena najčešće od glavnih ili oksifilnih ćelija. Ćelije su stvarale solidna polja, trake, gredice i formacije slične žlezdama. Mestimično su se uočavali i dvojedarni ćelijski oblici, kao i znaci umereno izražene ćelijske i jedarne atipije, ali su mitoze redovno bile malobrojne. U strukturi adenoma nisu se nalazile masne ćelije. Uz kapsulu adenoma uvek se nalazilo komprimovano tkivo paratireoidne žlezde.

Primarna hiperplazija paratireoidnih žlezda registrovana je kod 34 pacijenta (17,5%), takođe dva puta češće kod žena i sa najvećom učestalošću u IV deceniji života. Povećanje paratireoidnih žlezda je bilo neravnomerno, sa ukupnom težinom od 100 do 200mg, a veličinom od 0,4 do 1,2cm. Hiperplazija je obično u početku bila difuzna, a sa odmićanjem procesa postajala nodularna, pri čemu su nodusi različite veličine delimično bili okruženi vezivom, a u njima su bila zastupljena sva tri ćelijska tipa (glavne, oksifilne i svetle ćelije). U hiperplastičnim žlezdama su se, za razliku od adenoma, uvek uočavali ostaci masnog tkiva.

Karcinom paratireoidne žlezde je kod 5 bolesnika (2,5%) bio uzrok primarnog hiperparatireoidizma. Pacijenti su prosečno bili u V deceniji života. Prečnik karcinoma bio je od 1 do 6cm, a težina preko 10g. Tumori su bili nejasno ograničeni i na preseku sivobeličaste boje i čvrste konzistencije. Mikroskopski, tumorske ćelije bile su mahom uniformne, lako povećane, a ređale su se u nizove i solidna polja, razdvojena debelim acelularnim vezivnim pregradama. Upadljive su učestale i aberantne mitoze. U krvnim sudovima tumora nalazile su se tumorske tromboze, a prisutno je i raslojavanje kapsule tumora, kao i invazija krvnih sudova kapsule i okolnih struktura.

U grupi pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom (174), u 173 slučaja (99,5%) dijagnostikovana je hiperplazija paratireoidnih žlezda, a jedan bolesnik (0,5%) je imao karcinom paratireoidne žlezde.

Hiperplastične žlezde bile veće nego kod primarnog hiperparatireoidizma, prečnika do 3cm i težine do 15g, a histološki sa učešćem glavnih, oksifilnih i svetlih, vodenastih ćelija u difuznom i multinodularnom aranžmanu.

Muškarac, starosti 69 godina, na dijalizi, je osim nodularne hiperplazije tri paratireoidne žlezde, u donjoj desnoj paratireoidi, dimenzija 50x45x35mm i težine 17,6g imao histološki verifikovan karcinom, sa svim prisutnim relevantnim parametrima za ovu dijagnozu.

## *Diskusija*

Učestalost, kao i svi makroskopski i histološki aspekti entiteta u okviru primarnog i sekundarnog hiperparatireoidizma iz ove serije, koreliraju sa podacima iz literature (1,2,3,4).

Ipak, pri mikroskopskoj analizi uvećanih paratireoidnih žlezda ostaju i brojne ne-doumice. Ponekad je teško jasno razlikovati hiperplastični od neoplastičnog procesa u paratireoidi (7). Pojedina istraživanja ukazuju na značaj P53 proteina, kao markera hiperplazije paratireoidne žlezde, dok marker proliferacije Ki67 nema diskriminativnu vrednost u razlikovanju hiperplastične žlezde od adenoma (8). S druge strane, Ki67 pokazuje značajno veću ekspresiju u karcinomu paratireoidne žlezde, nego u adenomatozno ili hiperplastično izmenjenoj paratireoidi (9).

Posebnu ulogu među imunohistohemijskim metodama, osim dokazivanja PTH ima i hromogranin A. Ovaj marker se u normalnoj paratireoidnoj žlezdi i adenomu kod primarnog hiperparatireoidizma redovno koekspresira sa PTH (10). Pritom, u fokusi-ma koekspresije PTH i hromogranina A, imunopozitivnost PTH je grubo granulirana, a u ćelijama gde je samo PTH prisutan, a nema hromogranina A, pozitivnost za PTH je tačkasta (10).

Sa patohistološkog gledišta je interesantno da hiperplastične paratireoidne žlezde kod bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom pokazuju značajno veće prisustvo oksifilnih ćelija (11).

Isto tako, zanimljivo je da se u okviru primarnog adenoma paratireoidne žlezde najčešće nalaze sva tri tipa ćelija, ali se opisuju i paratireoidni adenomi građeni isključivo od svetlih, vodenastih ćelija (12), kao i ekstremno retki, nesekretujući adenomi, koji ne dovode do hiperkalcemije (13).

### ***Zaključak***

Kod primarnog hiperparatireoidizma daleko najčešći patohistološki supstrat u paratireoidnim žlezdama predstavlja adenom, i to najčešće jedne žlezde, potom hiperplazija, koja karaktersistično zahvata sve četiri paratireoidne žlezde, a veoma retko nastaje karcinom.

Sekundarni hiperparatireoidizam obično dovodi do hiperplazije sve četiri paratireoidne žlezde.

Za patohistološko dijagnostikovanje ovih entiteta postoje jasno definisani kriterijumi.

### ***Literatura***

1. Proctor MD, Sofferan RA. Intraoperative parathyroid hormone testing: what have we learned? *Laryngoscope* 2003; 113(4): 706-14.
2. Melhus H, Li Q, Nordlinder H, Farnebo LO, Grimelius L. Expression of cellular retinal- and retinoic acid-binding proteins in normal and pathologic human parathyroid glands. *Endocr Pathol* 2001; 12(4): 423-7.

3. Cetani F, Picone A, Cerrai P et al. Parathyroid expression of calcium-sensing receptor protein and in vivo parathyroid hormone-Ca(2+) set-point in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4789-94.
4. Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K et al. Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 1999; 55(4):1375-83.
5. Uchimura K, Mokuno T, Nagasaka A et al. Lung cancer associated with hypercalcemia induced by concurrently elevated parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein levels. *Metabolism* 2002; 51(7):871-5.
6. Sanders JL, Chattopadhyay N, Kifor O, Yamaguchi T, Butters RR, Brown EM. Extracellular calcium-sensing receptor expression and its potential role in regulating parathyroid hormone-related peptide secretion in human breast cancer cell lines. *Endocrinology* 2000; 141(12):4357-64.
7. Thomopoulou GE, Tseleni-Balafouta S, Lazaris AC, Koutselini H, Kavantzias N, Davaris PS. Immunohistochemical detection of cell cycle regulators, Fhit protein and apoptotic cells in parathyroid lesions. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(1):81-7.
8. Ricci F, Mingazzini PL, Sebastiani V, D'Erasmo E, Letizia C, De Toma G, Alo PL. P53 as a marker of differentiation between hyperplastic and adenomatous parathyroids. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6(4): 229-35.
9. Erickson LA, Jin L, Wollan P, Thompson GB, van Heerden JA, Lloyd RV. Parathyroid hyperplasia, adenomas, and carcinomas: differential expression of p27Kip1 protein. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(3): 288-95.
10. Tanaka R, Umemura S, Kakuta T, Fujisaki T, Sakai H, Saitoh A, Osamura RY. Co-expression of parathyroid hormone and chromogranin A in secondary hyperparathyroidism: a functional marker for secretory activity of hyperplastic nodules. *Pathol Res Pract* 2003; 199(2): 93-9.
11. Tseleni-Balafouta S, Thomopoulou G, Lazaris ACh, Koutselini H, Davaris PS. A comparative study of the int-2 gene product in primary and secondary parathyroid lesions. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(1): 57-60.
12. Dundar E, Grenko RT, Akalin A, Karahuseyinoglu E, Bildirici K. Intrathyroidal water-clear cell parathyroid adenoma: a case report. *Hum Pathol* 2001; 32(8): 889-92.
13. Poppe K, Pipeleers-Marichal M, Flamen P, Bossuyt A, Lamote J, Vanhaelst L, Velkeniers B. Non-secreting atypical parathyroid adenoma. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(2): 107-10.