



HISTORIA PRZYTARCZYC: OD WCZESNYCH NIEPOROZUMIEŃ DO WSPÓŁCZESNYCH KONCEPCJI

A history of the parathyroid glands: from early misunderstandings to modern concepts



Dorota Anna Brodowska-Kania¹, Natalia Osiał¹, Piotr Zięcina², Grzegorz Kamiński¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Polska
2. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Pracownia Radiologii Zabiegowej, Polska

Natalia Osiał –  0000-0003-2081-5592

Streszczenie

Przysadki są niewielkimi gruczołami, które odpowiadają za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie. Zostały odkryte w 1852 roku przez Richarda Owena, natomiast pełnego ich opisu u ludzi dokonał Sandström w 1880 roku. Kilkanaście lat później Gley zauważył związek między uszkodzeniem przysadki a występowaniem tetany. W 1908 roku MacCallum i Voegtlin zasugerowali wpływ przysadki na metabolizm wapnia, a tetanikę przypisali hipokalcemii spowodowanej ich usunięciem. Związek między patologią przysadki a zmianami kostnymi został stwierdzony w 1906 roku, dzięki badaniom Erdheima. Kolejnym przełomowym wydarzeniem była izolacja ekstraktu przysadki, przeprowadzona niezależnie przez Hansona w 1923 roku i Collipa w 1925 roku. Mandl przeszedł do historii jako pierwszy chirurg, który przeprowadził skuteczną paratyroidektomię z powodu guza przysadki, co miało miejsce w 1925 roku. Najobszerniejsze badania na temat nadczynności przysadki przeprowadził w połowie XX wieku Albright, który różnicował pierwotną, wtórną i trzeciorzędową nadczynność przysadki. Opracowanie hormonu przysadki i opracowanie testów laboratoryjnych do pomiaru jego stężenia we krwi ułatwiło diagnostykę chorób przysadki, co przyczyniło się do znacznego wzrostu liczby operacji pod koniec lat 80. XIX wieku. Przełom XIX i XX wieku był okresem istotnego rozwoju technik obrazowania przysadki i chirurgii małoinwazyjnej. W niniejszym artykule opisano najważniejsze wydarzenia w historii przysadki, które ukształtowały współczesną wiedzę oraz przyczyniły się do opracowania skutecznych metod diagnostyki i leczenia chorób przysadki.

Abstract

The parathyroid glands are small organs responsible for regulating calcium-phosphorus metabolism in the body. They were discovered in 1852 by Richard Owen. A comprehensive description of the parathyroid structure in humans was presented by Sandström in 1880. Several years later, Gley observed a connection between parathyroid damage and tetany. In 1908, MacCallum and Voegtlin suggested the impact of parathyroids on calcium metabolism, attributing tetany to hypocalcaemia following their removal. The link between parathyroid pathology and skeletal changes was noted by Erdheim in 1906. Another pivotal event was the isolation of parathyroid extract, independently accomplished by Hanson in 1923 and Collip in 1925. Mandl made history as the first surgeon to successfully perform parathyroidectomy due to a parathyroid adenoma in 1925. In the mid 20th century, Albright conducted extensive studies on hyperparathyroidism, distinguishing between primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. The purification of the parathyroid hormone and the development of laboratory tests to assess its blood levels facilitated the diagnosis of parathyroid disorders, contributing to a significant increase in surgeries in the late 1980s. The turn of the 19th and 20th centuries marked a period of significant development in parathyroid imaging techniques and minimally invasive surgery. This article delineates key events in the history of parathyroids that have shaped contemporary knowledge and contributed to the development of effective methods for the diagnosis and treatment of parathyroid diseases.

Słowa kluczowe: historia; przysadki; tetanik; chirurgia przysadki; włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości

Keywords: history; parathyroid glands; tetany; parathyroid surgery; osteitis fibrosa cystica

DOI 10.53301/lw/186294

Praca wpłynęła do Redakcji: 04.03.2024

Zaakceptowano do druku: 20.03.2024

Autor do korespondencji:

Dorota Anna Brodowska-Kania
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej,
ul. Szaserów 128, 04-349 Warszawa
e-mail: dbrodowska-kania@wim.mil.pl

Wstęp

Przytarczycy są niewielkimi gruczołami wydzielania wewnętrznego, produkującymi parathormon, który pełni kluczową funkcję w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie. Pierwsze doniesienia na ich temat pochodzą z połowy XIX wieku, co czyni je ostatnimi odkrytymi strukturami anatomicznymi u człowieka. Obecnie dysponujemy szeroką wiedzą na temat przytarczyc oraz zaawansowanymi metodami diagnozowania i leczenia ich dysfunkcji. Historia tych niewielkich gruczołów, mimo że stosunkowo krótka, pełna jest nieporozumień, spekulacji i intrygujących anegdot. W niniejszym artykule podkreślono kluczowe wydarzenia i odkrycia, które znacząco przyczyniły się do zrozumienia roli przytarczyc w organizmie człowieka.

Odkrycie przytarczyc

Pierwszy opis przytarczyc pochodzi z połowy XIX wieku, gdy Richard Owen, wybitny brytyjski chirurg i anatom, podczas sekcji zwłok nosorożca indyjskiego zwrócił uwagę na samodzielne struktury anatomiczne zlokalizowane w okolicy tarczycy [1, 2]. W 1834 roku Londyńskie Towarzystwo Zoologiczne zakupiło nosorożca indyjskiego, który przez 15 lat był główną atrakcją londyńskiego ZOO. Zwierzę padło w listopadzie 1849 roku w wyniku obrażeń wyrządzonych przez słonia. W zimowych miesiącach, na przełomie 1849 i 1850 roku, Owen, jako profesor anatomii porównawczej i ówczesny konserwator Muzeum Huntera w Królewskim Kolegium Chirurgów w Anglii, dokonał szczegółowej sekcji zwłok 2-tonowego zwierzęcia, po czym 12 lutego 1850 roku przedstawił wyniki swoich badań Towarzystwu Zoologicznemu w Londynie [1]. W trzeciej części raportu, zatytułowanej „Wnętrznosci klatki piersiowej”, Owen po raz pierwszy w historii opisał przytarczycę jako „małe, spoiste, ciało gruczołowe, przylegające do tarczycy w miejscu wyjścia żyły” [1]. Nie wykonał badania histologicznego ani nie spekulował na temat funkcji znalezionej struktury, lecz wierząc, że może być ona znacząca, utrwalił ją razem z okolicznymi tkankami. Okaz przedstawiający przytarczycę nosorożca został sklasyfikowany jako RCSHM/L333.1 i nadal znajduje się w Muzeum Huntera w Londynie. Cały raport z sekcji zwłok nosorożca opublikowano w czwartym tomie czasopisma „Transactions of the Zoological Society of London”. Niestety pośród obszernych opisów anatomicznych nosorożca krótka informacja na temat niewielkiej struktury anatomicznej została zignorowana, a odkrycie Owena pozostało niezauważone przez następne 100 lat. Dopiero w 1953 roku brytyjski anatom Alexander Cave podczas analizy zasobów Muzeum Huntera odkrył, że artykuł Owena, opublikowany 2 marca 1852 roku, zawiera pierwszy w historii opis przytarczyc, poprzedzający wszystkie inne doniesienia na temat tych gruczołów [1].

Przed tym wydarzeniem za odkrywcę przytarczyc uważano Ivara Viktora Sandströma, studenta medycyny szwedzkiego pochodzenia, który dokonał pierwszego kompleksowego opisu przytarczyc u ludzi [1, 3]. W 1877 roku, podczas sekcji zwłok psa na wydziale anatomii Uniwersytetu w Uppsali, Sandström odkrył on „mały narząd, niewiele większy od nasion konopi, który był otoczony tą samą tkanką łączną co tarczyca, ale można go było odróżnić po jasnym kolorze”. Następnie Sandström przeprowa-

dził 50 sekcji zwłok ludzkich i w 43 z nich odnalazł cztery gruczoły, po dwa z każdej strony tarczycy. Ze względu na lokalizację nadał im nazwę „*glandula parathyroideae*”, czyli gruczoły przytarczycowe [4]. Licząc na większe rozpowszechnienie odkrycia nowego narządu, wyniki badań Sandströma wysłano do niemieckiego czasopisma, jednak artykuł został odrzucony jako zbyt długi [3]. Ostatecznie pracę opublikowano w 1880 roku w lokalnym szwedzkim czasopiśmie [4]. W 30-stronicowym opracowaniu, zawierającym wiele odręcznych rysunków i schematów, Sandström bardzo szczegółowo opisał położenie, wielkość, kolor, różnorodność kształtów i budowę histologiczną przytarczyc. Z uwagi na ograniczony dostęp do literatury naukowej w ówczesnych czasach przez kilka następnych lat praca Sandströma nie zyskała jednak uznania na arenie międzynarodowej, a obiecującą karierę naukową przerwała tragedia, gdyż w wieku 37 lat Sandström popełnił samobójstwo z powodu przewlekłych problemów depresyjnych [3]. Znaczenie jego badań zostało docenione dopiero dekadę później, dwa lata po jego śmierci, gdy Eugène Gley, francuski fizjolog i endokrynolog, powiązał struktury zidentyfikowane przez szwedzkiego studenta z tężyczką, która była wówczas częstym powikłaniem operacji usunięcia tarczycy [5].

Powiązanie przytarczyc z tężyczką i „teoria detoksykacji”

Wiek XIX był okresem dynamicznego rozwoju chirurgii tarczycy. Pierwsze próby operacji tego narządu wiązały się z ciężkimi powikłaniami i dużą śmiertelnością śródoperacyjną. W połowie XIX wieku dwaj wybitni chirurdzy, Theodor Billroth i Emil Theodor Kocher, niezależnie od siebie opracowali techniki, które zrewolucjonizowały chirurgię tarczycy, co skutkowało istotną poprawą wyników leczenia operacyjnego jej chorób. Sukces w postaci znacznego wzrostu przeżywalności pacjentów po tyreoidektomii wiązał się jednak z pojawieniem się nieznanych dotychczas powikłań pooperacyjnych. U pacjentów operowanych przez Kochera częstym powikłaniem były objawy niedoczynności tarczycy, podczas gdy u wielu pacjentów Billrotha w pierwszych dniach po operacji rozwijała się tężyczka, która zwykle prowadziła do śmierci pacjentów [6].

W 1891 roku Eugène Gley odkrył, że przyczyną tężyczki jest śródoperacyjne uszkodzenie przytarczyc. W doświadczeniach na zwierzętach wykazał, że napady tężyczkowe po operacji tarczycy występowały tylko wtedy, gdy wycięty materiał obejmował gruczoły przytarczycowe, opisane wcześniej przez Sandströma. Pozaustawienie podczas tyreoidektomii nienaruszonych przytarczyc zapobiegało wystąpieniu tężyczki. Gley wierzył, że przytarczycy są funkcjonalnie związane z tarczycą i tylko ich jednoczesne usunięcie skutkuje rozwinieniem się objawów tężyczki. Ponadto uważał, że przytarczycy odpowiadają za usuwanie toksyn z organizmu i zaproponował teorię, według której przyczyną tężyczki pooperacyjnej jest zatrucie, wynikające z zaburzenia funkcji detoksykacyjnej gruczołów [5]. Choć jego teoria była błędna, Gley był pierwszą osobą, która przypisała przytarczycom, wcześniej uważanym za нефункционалне, niezbędną do życia rolę.

W tym samym okresie badania nad gruczołami przytarczycowymi prowadzili również włoscy chirurdzy Giulio

Vassale i Francesco Generali. W doświadczeniach na kotach i psach zidentyfikowali po cztery przytarczycy u każdego osobnika i w 1896 roku wykazali, że do tężyczki dochodzi także po selektywnym usunięciu wszystkich gruczołów z zachowaniem tarczycy [7]. Na tej podstawie udowodnili, że przytarczycy nie stanowią części tarczycy, lecz odgrywają odrębną rolę w organizmie. Mimo braku dowodów naukowych Vassale i Generali poparli „teorię detoksykacji” zaproponowaną przez Gleya, w którą wierzone przez następne 10 lat.

Powiązanie tężyczki z hipokalcemią

W 1909 roku amerykańscy patolodzy William MacCallum i Carl Voegtlin, pracujący w Johns Hopkins Hospital, dowiedli, że tężyczka nie jest spowodowana zatruciem organizmu, lecz wynika z zaburzenia metabolizmu wapnia. Zaobserwowali oni, że resekcja przytarczyc u zwierząt powodowała spadek stężenia wapnia w tkankach oraz nadmierne wydalenie tego jonu z moczem i kałem, co korelowało z nasileniem objawów tężyczki. Następnie przeprowadzili badania, które polegały na podawaniu soli wapnia, sodu i potasu psom z tężyczką wywołaną usunięciem przytarczyc. Spośród badanych substancji tylko sole wapnia łagodziły objawy i zapobiegały śmierci zwierząt. Na podstawie tych obserwacji udowodnili, że przytarczycy odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu właściwego stężenia wapnia we krwi, a tężyczka jest wynikiem hipokalcemii spowodowanej niedostateczną czynnością wydzielniczą tych gruczołów [8]. W ten sposób po 10 latach obalili błędne przekonanie o funkcji detoksykacyjnej przytarczyc.

Powiązanie przytarczyc z chorobami kości i „teoria kompensacyjnego przerostu”

Guzy brunatne – zmiany kostne wynikające z patologii przytarczyc – zostały opisane jeszcze przed zidentyfikowaniem funkcji tych gruczołów i ich roli w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. W 1891 roku niemiecki patolog Friedrich Daniel von Recklinghausen opublikował serię przypadków klinicznych pacjentów, których kości zostały objęte nieznanymi wówczas chorobami. U jednego z opisanych pacjentów zaobserwowano typowe cechy kliniczne i patologiczne nadczynności przytarczyc. Był to mężczyzna z wieloma bolesnymi deformacjami kostnymi, po mnogich, trudno gojących się złamaniach patologicznych, który zmarł w wyniku powikłań po pęknięciu trzonu kości udowej. Podczas sekcji zwłok Recklinghausen zaobserwował typowe cechy choroby kości, która towarzyszy nadczynności przytarczyc: uogólnione zwłóknienia, torbiele kostne i brązowe guzy, zbudowane z olbrzymich komórek wielojądrzastych. Ze względu na morfologię zmian nazwał ją *osteitis fibrosa cystica*, czyli włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości [9], dziś znane także jako choroba kości von Recklinghausena. Mimo że choroba do dziś nazywana jest jego nazwiskiem, wówczas nie dostrzegł on związku między opisanymi zmianami kostnymi a dysfunkcją przytarczyc.

Dopiero kilkanaście lat później, w czasie gdy MacCallum i Voegtlin badali związek przytarczyc z tężyczką, wiedeński patolog Jacob Erdheim skupił swoje zainteresowanie na korelacji między gruczołami przytarczycowymi a chorobami kości. W 1906 roku zauważył, że po usunię-

ciu przytarczyc u szczurów ich siekacze odwapniały się, a po ponownym wszczepieniu gruczołów stały się znów uwapnione [10]. Następnie Erdheim prowadził sekcje zwłok pacjentów zmarłych na skutek chorób kości, podczas których dokładnie analizował przytarczycy. U wielu chorych gruczoły okazały się znacznie powiększone [11]. Erdheim błędnie stwierdził, że przerost przytarczyc jest zjawiskiem kompensacyjnym, wtórnym do pierwotnej choroby kości, mającym na celu zwiększenie stężenia wapnia w zajętej chorobowo tkance kostnej. Na tej podstawie zasugerował, że przeszczep gruczołów i ekstrakt z przytarczyc mogą stanowić potencjalne środki terapeutyczne w leczeniu chorób kości [11]. Ponieważ Erdheim był w tamtym okresie wysoko ceniony w środowisku medycznym, mimo że nigdy nie potwierdził swojej teorii naukowo, została ona powszechnie zaakceptowana, a pacjentów z chorobami kości przez następne lata niewłaściwie leczono ekstraktem z przytarczyc [12].

Izolacja ekstraktu z przytarczyc

Pierwsze próby leczenia tężyczki za pomocą surowego ekstraktu, pochodzącego bezpośrednio z przytarczyc zwierzęcych, podejmowano już w pierwszej dekadzie XX wieku, jednak nie zawsze przynosiły oczekiwane rezultaty [13]. Przełom nastąpił dzięki Adolphowi Hansonowi i Jamesowi Collipowi, którzy niezależnie od siebie w podobnym czasie opracowali oczyszczone, stabilne ekstrakty, które wykazały skuteczność w leczeniu tężyczki [14].

Adolph Hanson był amerykańskim neurochirurgiem, który po I wojnie światowej powrócił do swego miasta rodzinnego, założył prywatną praktykę lekarską i wybudował własne laboratorium. W 1923 roku, po serii eksperymentów wykorzystujących przytarczycy bydłace, samodzielnie opracował stabilny ekstrakt z przytarczyc, zawierający nieznaną dotąd aktywny związek organiczny, który nazwał „hydrochloric X”. W warunkach domowych dalsze badania nad wyizolowaną substancją okazały się niemożliwe, dlatego Hanson nawiązał współpracę z Uniwersytetem Północnej Dakoty. W laboratorium akademickim przeprowadził badania na psach poddanych paratyreoidektomii, które w ciągu 24 godzin od operacji otrzymywały *hydrochloric X*. Tężyczka ustąpiła u wszystkich psów w ciągu sześciu godzin od podania, a efekt był utrzymywany, gdy zwierzęta otrzymywały kolejne, mniejsze dawki substancji [15]. Po tym odkryciu, w 1924 roku, Hanson skontaktował się z firmą farmaceutyczną Eli Lilly w celu nawiązania współpracy przy produkcji nowego leku na tężyczkę. Jako samodzielny badacz, pracujący w przydomowym laboratorium, spotkał się jednak z odmową. Jak się później okazało, w tym czasie firma Eli Lilly współpracowała już z innym naukowcem, Jamesem Collipem [14].

Collip był profesorem biochemii na Uniwersytecie Alberta, gdzie zarządzał dobrze prosperującym laboratorium akademickim. W 1925 roku wyizolował i oczyścił białka, zawarte w tkance przytarczyc, uzyskując ekstrakt, który nazwał „parathyrin”. Następnie, podobnie jak Hanson, wykonał serię udanych eksperymentów wykorzystujących *parathyrin* jako lek na tężyczkę wywołaną resekcją przytarczyc u psów [16]. Metody ekstrakcji Hansona i Collipa były dość podobne. Obydwaj traktowali gruczoły przytarczyc wołowych rozcieńczonym kwasem solnym, stę-

zając następnie roztwór przez odparowanie i miareczkując do osiągnięcia obojętnego pH [14]. W związku z tym, że Collip miał do dyspozycji dużo większe zasoby finansowe i lepsze wyposażenie techniczne, jego eksperymenty były bardziej szczegółowe, usystematyzowane i przeprowadzone na dużo większej liczbie zwierząt. Chociaż zyskał szersze uznanie w świecie naukowym, nie należy zapominać o Adolphie Hansonie, który dzięki swojej pasji i zaangażowaniu jako pierwszy samodzielnie wyizolował ekstrakt z przytarczyc. Dzięki osiągnięciom obu naukowców stabilny ekstrakt z przytarczyc zaczęto produkować na szeroką skalę, co przyczyniło się do istotnej poprawy w leczeniu pacjentów z tężyczką [14]. W związku z teorią Jacoba Erdheima, dotyczącą kompensacyjnego przerostu przytarczyc w odpowiedzi na choroby kości, ekstrakt z przytarczyc stosowano również u pacjentów ze schorzeniami kostnymi [12].

Dwa przełomowe przypadki kliniczne pierwotnej nadczynności przytarczyc

Po doniesieniach Erdheima, dotyczących zależności między przytarczycami i chorobami kości, włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości traktowano jako pierwotną chorobę tkanki kostnej. Dopiero 20 lat później wykazano, że rzeczywista zależność między tymi schorzeniami jest zupełnie odwrotna, a patologia przytarczyc stanowi zmianę pierwotną, prowadzącą do wtórnego uszkodzenia kości [12].

Pierwszym pacjentem z udokumentowaną pierwotną nadczynnością przytarczyc był Albert Gahne, który w 1924 roku z powodu złamania kości udowej został przyjęty do szpitala w Wiedniu pod opiekę rezydenta chirurgii Felixa Mandla. Podczas hospitalizacji rozpoznano włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości. Zgodnie z wcześniejszymi postulatami Erdheima włączono leczenie ekstraktem z przytarczyc, a następnie przeszczepiono mężczyźnie cztery przytarczycę pochodzące od zmarłego. W związku z niepowodzeniem terapii Mandl podjął decyzję o usunięciu przerosniętego gruczołu. 30 lipca 1925 roku usunął lewą dolną przytarczycę o wymiarach 25 × 15 × 12 mm, którą opisał jako żółtobrazową, powiększoną, ściśle przylegającą do nerwu krtaniowego wstecznego. Pozostałe trzy przytarczycy były w normie. Po operacji stan pacjenta znacznie się poprawił, ustąpił ból kości, a stężenie wapnia w surowicy unormowało się [17, 18]. Niestety kilka lat później u pacjenta wystąpił nawrót choroby, któremu towarzyszyły objawy ciężkiej kamicy nerkowej. Podczas reoperacji nie stwierdzono guza w okolicy szyi i śródpiersia, a mężczyzna zmarł w 1936 roku, prawdopodobnie w skutek przerzutowego raka przytarczyc. Poza stwierdzonymi zmianami kostnymi sekcja zwłok ujawniła ciężką nefrokalcynozę w obu nerkach [17, 18]. Mandl jako pierwszy udowodnił, że *osteitis fibrosa cystica* jest zaburzeniem wtórnym do pierwotnej patologii przytarczyc, i przeszedł do historii jako pierwszy chirurg, który dokonał paratyreoidektomii z powodu guza przytarczycy.

W podobnym okresie pierwotną nadczynność przytarczyc zdiagnozowano także u amerykańskiego oficera marynarki wojennej, Charlesa Martella, który również cierpiał na włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości. W 1926 roku Martell trafił do Massachusetts General

Hospital pod opiekę endokrynologa Josepha Charlesa Auba, specjalizującego się w metabolizmie wapnia. Po wielu dodatkowych badaniach i konsultacjach Aub wraz ze swoimi współpracownikami Fullerem Albrightem oraz Walterem Bauerem ustalili ostateczne rozpoznanie pierwotnej nadczynności przytarczyc i podjęli decyzję o chirurgicznym usunięciu tych gruczołów. W latach 1926–1931 kapitan Martell przeszedł sześć operacji w obrębie szyi, podczas których wycięto dwa zdrowe gruczoły, ale niestety nie zidentyfikowano zmienionej chorobowo przytarczycy. Dopiero w 1932 roku Edward Churchill, szef chirurgii w Johns Hopkins Hospital, wraz z rezydentem Oliverem Copem przeprowadzili sternotomię w nadziei odnalezienia chorej przytarczycy w lokalizacji śródpiersiowej. Podczas siódmej operacji z powodu nadczynności przytarczyc i pierwszej eksploracji śródpiersia u kapitana Martella chirurdzy przeprowadzili subtotalną resekcję gruczolaka przytarczycy śródpiersiowej o wymiarach 3 × 3 cm, co skutkowało poprawą stanu pacjenta. Niestety 6 tygodni po udanej operacji u kapitana Martella doszło do niedrożności moczowodu i pacjent zmarł z powodu powikłań po zabiegu urologicznym. Ciężkie dolegliwości ze strony układu moczowego pojawiły się u mężczyzny dużo wcześniej. W przebiegu choroby udokumentowano kilka ostrych napadów kolki nerkowej i zastoje moczu, a rentgenogramy ujawniły zaawansowaną kamicę i wapnicę nerek, co zostało potwierdzone w badaniu pośmiertnym [19, 20].

W ciągu następnych kilku lat w Massachusetts General Hospital prawidłowo zdiagnozowano kilkanaście innych przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc, co stanowiło początek nowego, prawidłowego podejścia do fizjologii i patofizjologii przytarczyc [21, 22].

Początek nowego, prawidłowego podejścia

Fuller Albright, wybitny endokrynolog wchodzący w skład zespołu specjalistów opiekujących się kapitanem Charlesem Martellem, niemal całą swoją karierę poświęcił zgłębianiu wiedzy na temat przytarczyc oraz zaburzeń metabolizmu wapnia i fosforu. Jego przełomowe badania stanowiły podstawę rozwoju współczesnych koncepcji dotyczących gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz chorób przytarczyc. Jako młody lekarz odbył szkolenie u boku Auba. To właśnie w tym okresie Albright brał udział w obszernej diagnostyce kapitana Martella, który wówczas po raz pierwszy trafił do Massachusetts General Hospital. Następnie odbył staż w Johns Hopkins Hospital oraz spędził rok w Wiedniu, pracując z Erdheimem. W 1929 roku powrócił do Massachusetts General Hospital, gdzie rozpoczął własne badania. W kolejnych latach Albright wraz ze swoim zespołem opublikował obszerne artykuły na temat metabolizmu wapnia i fosforu oraz pierwotnej nadczynności przytarczyc, jej patofizjologii, biochemii, diagnozy, leczenia i rokowania [23]. Albright wykazał, że hormon przytarczyc, poza wpływem na stężenie wapnia, zmniejsza stężenie fosforu we krwi oraz zwiększa jego wydalanie z moczem [24]. Ponadto jako pierwszy powiązał nadczynność przytarczyc z kamica i wapnicą nerek. Na tej podstawie wdrożył badania w kierunku nadczynności przytarczyc w grupie pacjentów z kamica nerkową, ale bez choroby kości, co przyczyniło się do zwiększenia liczby zdiagnozowanych przypadków [21]. Wówczas wszystkie patologie przytarczyc przebiegające

z nadczynnością gruczołów były uznawane za tę samą jednostkę chorobową, pierwotną nadczynność przytarczyc, którą utożsamiano z pojedynczym gruczolakiem i leczono operacyjnie [22, 23]. Albright zauważył, że u podłoża nadczynności przytarczyc może leżeć rozsiaany rozrost wszystkich przytarczyc, a nie tylko gruczolak jednej z nich [25]. Dzięki temu zrozumiał, że nadczynność przytarczyc może mieć różną etiologię. Jako pierwszy dokładnie opisał pierwotną, wtórną i trzeciorzędową nadczynność przytarczyc. Jego odkrycia zostały podsumowane w obszernym opracowaniu, opublikowanym w 1948 roku w książce „The parathyroid glands and metabolic bone disease” [26].

Prace Albrighta wskazały kierunek dalszych badań w Massachusetts General Hospital, który stał się wiodącym ośrodkiem w leczeniu chorób przytarczyc i zaburzeń metabolizmu wapnia. W latach 1930–1965 zdiagnozowano w nim 343 przypadki nadczynności przytarczyc. Poza chorobami kości i nerek u pacjentów zauważono współistnienie innych zaburzeń, takich jak wrzody żołądka, zapalenie trzustki, osłabienie mięśni oraz nadciśnienie tętnicze [22].

Izolacja czystego parathormonu i odkrycie testów do pomiaru jego stężenia we krwi

Znaczenie stabilnej formy ekstraktu z przytarczyc stało się oczywiste po pierwszych ustaleniach Hansona i Collipa [14–16]. Mimo to minęło kolejne 40 lat zanim opracowano hormon o wystarczającej czystości i określono jego skład chemiczny.

Czysty parathormon został wyizolowany w 1959 roku przez Howarda Rasmussena i Lymana Craiga z Instytutu Rockefellera w Nowym Jorku. Kilka lat później, w 1962 roku, zdefiniowali oni strukturę peptydową hormonu [27], za co Craig otrzymał w 1963 roku Nagrodę Alberta Laskera i 29 razy był nominowany do Nagrody Nobla w dziedzinie chemii.

W 1963 roku Solomon A. Berson i Rosalyn Yalow odkryli właściwości antygenowe proteohormonów i skuteczną metodę radioimmunologiczną do pomiaru ich stężenia we krwi, co zrewolucjonizowało diagnostykę endokrynologiczną [28]. W uznaniu znaczenia tego przełomowego osiągnięcia w 1977 roku Yalow otrzymała Nagrodę Nobla.

Postępy w chirurgii przytarczyc i diagnostyce obrazowej

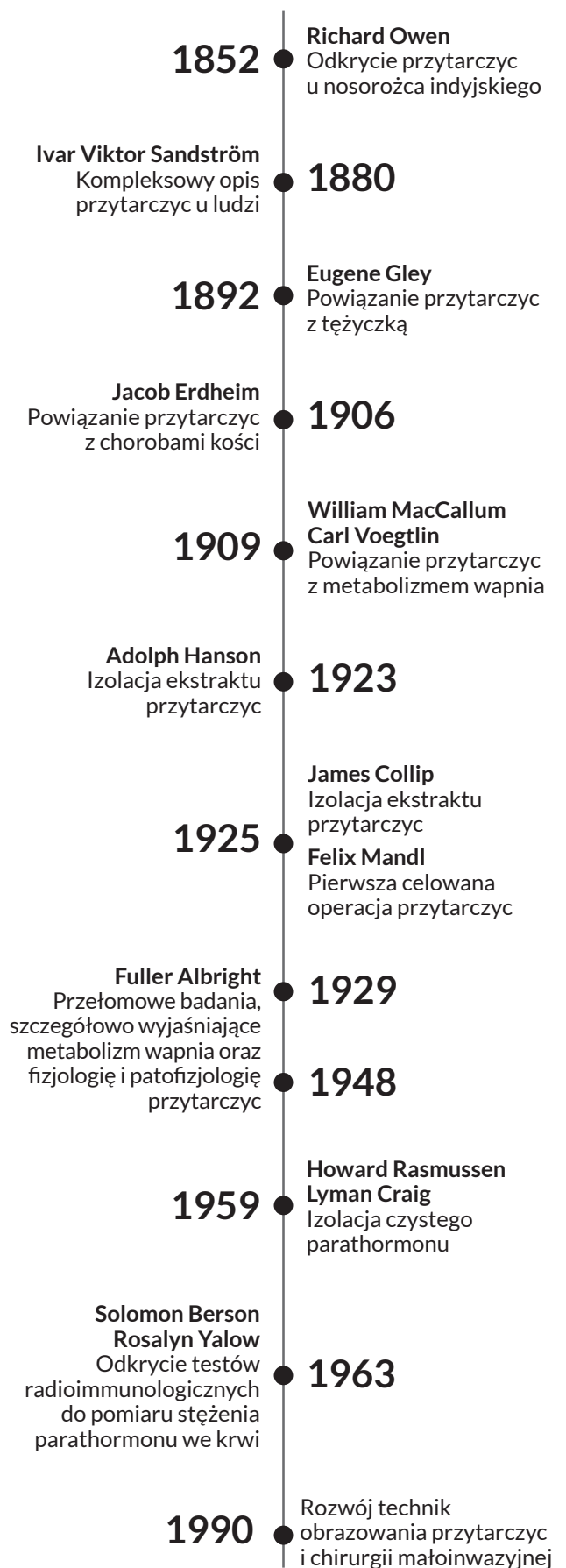
Od pierwszej celowanej operacji usunięcia guza przytarczycy, przeprowadzonej przez Felixa Mandla w 1925 roku, chirurgia przytarczyc rozwija się w kierunku coraz mniej inwazyjnych procedur. Początkowo zalecano szerokie odślonięcie szyi w celu wizualnej identyfikacji wszystkich czterech przytarczyc i resekcji jedynie zmienionych chorobowo gruczołów [22].

Postęp w diagnostyce laboratoryjnej związany z odkryciem testów radioimmunologicznych do pomiaru parathormonu przyczynił się do znacznego wzrostu liczby rozpoznanych przypadków nadczynności przytarczyc. Badanie populacyjne przeprowadzone w regionie Rochester w stanie Minnesota dokumentuje istotny wzrost zachorowalności na nadczynność przytarczyc w latach

1965–1975. W tym okresie wskaźnik zachorowalności wzrósł z 15 do 112 przypadków na 100 000 osób [29]. Z tego względu pod koniec lat 80. XX wieku wielu pacjentów, także bezobjawowych, było poddawanych chirurgicznej resekcji gruczołów [22]. Ostatecznie pojawiły się wątpliwości dotyczące konkretnych wskazań do leczenia chirurgicznego. Obecne zalecenia obejmują wszystkie objawowe przypadki pierwotnej nadczynności przytarczyc. U pacjentów bezobjawowych na konieczność operacji wskazują: stężenie wapnia w surowicy przekraczające górną granicę normy o 1 mg/dl, dobowe wydalenie wapnia z moczem >400 mg/24 godz., obniżony współczynnik przesączania kłębuszkowego, kamica nerkowa, osteoporoza i wiek poniżej 50 lat. Wtórna i trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc jest natomiast leczona zachowawczo, a paratyroidektomię zaleca się dopiero w przypadku odpornej na leczenie farmakologicznie hiperkalcemii, hiperfosfatemii lub ciężkich objawów klinicznych [30].

W latach 90. XX wieku udowodniono, że scyntygrafia dwufazowa ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT (ang. *2-metoksyizobutyloizonitryl labeled with technetium-99m scintigraphy single photon emission computed tomography*) jest skuteczną i precyzyjną metodą lokalizacji nadczynnych przytarczyc [30, 31]. Zastosowanie tej metody obrazowania przedoperacyjnego w połączeniu ze śródoperacyjnym pomiarem parathormonu umożliwiło stopniowe ograniczenie zasięgu operacji [32].

Obecnie dąży się do wykorzystania małoinwazyjnych technik operacyjnych, metod endo- i wideoskopowych. Zalety chirurgii o minimalnej inwazyjności to krótszy pobyt w szpitalu, niższe koszty, szybsza rekonwalescencja i lepszy efekt estetyczny zabiegu [33]. Dokładne obrazowanie przedoperacyjne jest niezbędne do ustalenia optymalnej strategii operacji. W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w diagnostyce obrazowej, dzięki czemu są dostępne coraz precyzyjniejsze i czulsze techniki przedoperacyjnej oceny przytarczyc. Obecnie preferowaną metodą lokalizacji patologicznej tkanki przytarczyc jest połączenie ultrasonografii i scyntyografii dwufazowej ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT. Techniki te charakteryzują się dużą czułością, gdy przyczyną nadczynności przytarczyc jest pojedynczy gruczolak. Ich czułość zmniejsza się jednak w przypadku patologicznych zmian przytarczyc o charakterze wielogruczolistym lub ektopowym. Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. *positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT), czterowymiarowa tomografia komputerowa (ang. *four-dimensional computed tomography*, 4D-CT) i rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI) to badania obrazowe, które w niektórych sytuacjach mogą zapewnić lepszą lokalizację. Zastosowanie PET/CT z [¹⁸F]-fluorocholiną ([¹⁸F]-FCH PET/CT) okazało się badaniem o niemal 100-procentowej skuteczności wizualizacji nadczynnych przytarczyc [34]. Z kolei w dużym badaniu obejmującym 19 pacjentów z trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc, leczonych nerkoza-
stępczo, wykazano dużą skuteczność PET/CT z użyciem [¹¹C]-metioniny ([¹¹C]-MET PET/CT) [35]. Badania PET/CT, z uwagi na małą inwazyjność i wysoką skuteczność w obrazowaniu nadczynnych przytarczyc, zajmują czołowe miejsce w diagnostyce lokalizacyjnej. U chorych z przetrwałą lub nowotworową nadczynnością przytarczyc, u których metodami obrazowania nie określono ich



Rycina 1. Oś czasu przedstawiająca najważniejsze wydarzenia z historii rozwoju badań na temat przytarczyc

położenia, pojawiają się wskazania do oznaczenia stężeń parathormonu w próbkach krwi pobranych podczas wybiórczego cewnikowania żył szyjnych. Stale badane są także nowe metody, takie jak operacje robotyczne czy techniki obrazowania śródoperacyjnego, które w przyszłości mogą przyczynić się do jeszcze większego udoskonalenia opieki nad pacjentami z chorobą przytarczyc.

W historię przytarczyc wpisuje się także ośrodek macierzysty autorów, gdzie w ostatnim czasie wykonano kilka nowatorskich zabiegów selektywnej embolizacji tętnic przytarczycznych zaopatrujących gruczołaka przytarczyc, z dobrym klinicznie skutkiem. Na wyniki odległe i ocenę skuteczności tej małoinwazyjnej metody należy poczekać.

Podsumowanie

Endokrynologia przytarczyc rozwijała się powoli na przestrzeni XIX i XX wieku, tworząc fascynującą historię, w którą zaangażowanych było wielu wybitnych naukowców (ryc. 1). Owen, Sandström, Gley, MacCallum, Voegtlin, Erdheim, Hanson, Collip, Mandl, Albright, Craig i Yalow to tylko nieliczni, spośród tych, którzy przyczynili się do postępu w anatomii, fizjologii, biochemii i chirurgii przytarczyc. Ich przełomowe odkrycia ukształtowały współczesną wiedzę na temat tych gruczołów oraz przyczyniły się do opracowania skutecznych metod diagnozy i leczenia zaburzeń wynikających z ich dysfunkcji.

Piśmiennictwo

1. Cave AJE. Richard Owen and the discovery of the parathyroid glands. In: Underwood EA, ed. Science, medicine and history, essays of the evolution of scientific thought and medical practice, written in honour of Charles Singer. London, Oxford University Press, 1953: 217–222
2. Owen R. On the anatomy of the Indian Rhinoceros (*Rh. unicornis*, L.). Trans Zool Soc Lond, 1852; 4: 31–58
3. Breimer L, Sourander P. The discovery of the parathyroid glands in 1880: triumph and tragedy for Ivar Sandström. Bull Hist Med, 1981; 5: 558–563
4. Sandström IV. Om en ny körtel hos menniskan och åtskilliga däggdjur. Ups Läk Förh, 1880; 15: 441–471
5. Gley E. Sur les fonctions du corps thyroïde. CR Soc Biol (Paris), 1891; 43: 841–847
6. Halsted WS. The operative story of goiter. The author's observations. The Johns Hopkins Hospital Report, 1920; 19: 71–257
7. Vassale G, Generali F. Sugli effetti delle stirpazione delle ghiandole paratiroides. Riv Patol Nerv Ment, 1896; 1: 249–252
8. MacCallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. J Exp Med, 1909; 11: 118–151
9. von Recklinghausen FD. Die fibrose oder deformative ostitis, die osteomalacie und die osteoplastische karzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. In: Festschrift für Rudolph Virchow. Berlin, Riemeier, 1891: 1–89
10. Erdheim J. Tetania parathyreopriva. Mitt Grenzgeb Med Chir, 1906; 16: 632–744
11. Erdheim J. Über Epithelkörperbefunde bei Osteomalacie. Sitzungsber d kais Akad d Wissensch in Wien, math naturw. Klasse Abt. III, 1907; 116: 311–370
12. Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology. How Erdheim misunderstood parathyroids. Virchows Arch, 2010; 457: 283–290. doi: 10.1007/s00428-010-0953-1

13. Halsted WS. Hypoparathyreosis, status parathyreoprivus, and transplantation of the parathyroid glands. *Am J Med Sci*, 1907; 134: 1–12
14. Li A. J. B. Collip, A. M. Hanson and the isolation of the parathyroid hormone, or endocrines and enterprise. *J Hist Med Allied Sci*, 1992; 47: 405–438. doi: 10.1093/jhmas/47.4.405
15. Hanson AM. The standardization of parathyroid activity. *JAMA*, 1928; 90: 747–748
16. Collip JB. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J Biol Chem*, 1925; 63: 395–438
17. Mandl F. Therapeutischer versuch bein einem falls von otitis fibrosa generalisata mittles. Exstirpation eines epithelkorperchentumors. *Wien Klin Wochenschr Zentral*, 1926; 53: 260–264
18. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, et al. Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*, 2006; 202: 181–190. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.036
19. Bauer W, Albright F, Aub JC. A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies. *Metabolic Study II. J Clin Invest*, 1930; 8: 229–248. doi: 10.1172/JCI100262
20. Spence HM. The life and death of captain Charles Martell and kidney stone disease. *J Urol*, 1984; 132: 1204–1207. doi: 10.1016/s0022-5347(17)50098-1
21. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism – a common and polymorphic condition, as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *J Am Med Assoc*, 1934; 102: 1276–1287
22. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*, 1966; 274: 1174–1182. doi: 10.1056/NEJM196605262742105
23. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1948; 8: 637–657. doi: 10.1210/jcem-8-8-637
24. Albright F, Ellsworth R. Studies on the physiology of the parathyroid glands: I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Invest*, 1929; 7: 183–201. doi: 10.1172/JCI100224
25. Albright F, Bloomberg E, Castleman B, et al. Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one. *Arch Intern Med*, 1934; 54: 314–329
26. Albright F, Reifenstein EC. *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1948
27. Rasmussen H, Craig LC. The parathyroid polypeptides. *Recent Progr Hormone Res*, 1962; 18: 269–295
28. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1963; 49: 613–617. doi: 10.1073/pnas.49.5.613
29. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism, a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992. *Ann Intern Med*, 1997; 126: 433–440. doi: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003
30. Wang Y, Ladie DE. Parathyroidectomy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2024
31. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, et al. ⁹⁹Tcm sestamibi – a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*, 1989; 10: 791–794. doi: 10.1097/00006231-198911000-00003
32. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery*, 1999; 126: 1016–1022. doi: 10.1067/msy.2099.101433
33. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*, 2011; 253: 585–591. doi: 10.1097/SLA.0b013e318208fed9
34. Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, et al. The utility of ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in the imaging of parathyroid adenomas. *Endokrynol Pol*, 2022; 73: 43–48. doi: 10.5603/EP.a2021.0107
35. Kołodziej M, Saracyn M, Lubas A, et al. Usefulness of PET/CT with carbon-11-labeled methionine in the diagnosis of tertiary hyperparathyroidism. *Nutrients*, 2022; 15: 188. doi: 10.3390/nu15010188