

Persistierender primärer Hyperparathyroidismus und rezidivierende Pankreatitis nach der Resektion eines Parathyroidea-Adenoms

Anita Kurmann^a, Adrian Schmassmann^b, Alessandro Wildisen^a

Kantonales Spital Sursee-Wohlhusen, Sursee

^a Allgemein- und Viszeralchirurgische Klinik, ^b Medizinische Klinik

Summary

Persistent primary hyperparathyroidism and recurrent pancreatitis after resection of a parathyroid adenoma

A 58-year-old man was hospitalised for severe acute pancreatitis and severe hypercalcaemia (4.86 mmol/L) due to primary hyperparathyroidism. After standard therapy the patient's condition improved and one adenoma (2.25 g) and one enlarged parathyroid gland (0.217 g) were enucleated. The remaining three parathyroid glands were surgically and histologically normal, and intraoperative parathormone levels decreased significantly. Postoperatively both parathormone and serum calcium rose again, suggesting an additional ectopic parathyroid adenoma. ^{99m}Tc-technetium-sestamibi scintigraphy and MRI repeatedly failed to identify an additional ectopic adenoma. With hypercalcaemia persisting, a second severe attack of pancreatitis occurred. The hypercalcaemia was therefore treated with the oral calcimimetic drug cinacalcet. Under this therapy normal calcium levels were restored and the patient recovered completely. 16 months later a further severe attack of pancreatitis occurred during a transient episode of hypercalcaemia. This is the first case report in which, despite therapy with cinacalcet, persistent primary hyperparathyroidism caused further severe attacks of pancreatitis after resection of a parathyroid adenoma.

Fallbeschreibung

Ein 58-jähriger Mann wurde wegen seit drei bis vier Wochen zunehmender Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Leistungsschwäche und starker epigastrischer Schmerzen hospitalisiert. Eine vollständige Anamneseerhebung ergab insbesondere bezüglich Alkohol, Medikamente und familiäre Erkrankungen unauffällige Befunde. Der Eintrittsstatus zeigte einen verlangsamten, exsikkierten Patienten mit ausgeprägter Druckdolenz im Oberbauch und Aszites. Im Eintrittslabor fanden sich eine Erhöhung der Serumamylase (900 U/L [N: 28–100 U/L]) und des CRP (33 mg/L [N: <5 mg/L]), welches im Verlauf bis auf maximal 192 mg/L anstieg. Bei deutlich erniedrigtem Serumalbumin (23 g/L [N: 34–38 g/L]) war das gesamte Serumkalzium mit 4,86 mmol/L (N: 2,15–2,55 mmol/L) stark erhöht (Abb. 1 ) . Computertomographisch dokumentierte sich eine akute Pankreatitis (Abb. 2 ) bei sonographisch fehlendem Nachweis von Gallensteinen. Die starke Erhöhung des intakten Parathormons im Serum (494 pg/ml [N: <65 pg/ml]) führte zur Diagnose eines primären Hyperpara-

thyroidismus (pHPT) (Abb. 1). Die Ultraschalluntersuchung der Halsregion zeigte neben dem linken Unter- und dem rechten Oberpol der Schilddrüse kugelige, rund 2 cm grosse Knoten, die den Verdacht auf Parathyroidea-Adenome nahelegten. Nach einer konservativen Therapie der Pankreatitis und der Hyperkalzämie sank das Serumkalzium auf rund 3 mmol/L ab (Abb. 1). Weitere endokrine Abklärungen auf Gastrinome und Hypophysentumoren ergaben unauffällige Befunde. Eine akute Arrosionsblutung im Pankreasschwanz erforderte eine notfallmässige laparoskopische Blutstillung und Drainage, wobei Nekrosen im Pankreasschwanzbereich nachgewiesen wurden.

Am rechten Oberpol der Schilddrüse zeigte sich ein 2 cm grosser Knoten. Dieser wurde enukleiert, wobei es sich histologisch um ektopisches, intaktes Schilddrüsengewebe handelte. Daneben fand sich zusätzlich eine vergrösserte Nebenschilddrüse, die ebenfalls enukleiert wurde (Gewicht: 0,217 g). Der intraoperative Parathormonspiegel sank anschliessend nicht relevant. In der daraufhin durchgeführten chirurgischen Halsexploration liessen sich ein solitäres Parathyroidea-Adenom (maximaler Durchmesser: 2,3 cm; Gewicht: 2,25 g) am linken Unterpol der Schilddrüse nachweisen, das gleichfalls enukleiert wurde (Abb. 3 ) , sowie drei morphologisch und histologisch unauffällige Nebenschilddrüsen (Probeexzisate!). Darauf fiel der intraoperative Parathormonspiegel um über 50% auf 130 pg/ml ab. Postoperativ stellte sich dann unerwartet ein erneuter Anstieg des Parathormonspiegels ein (Abb. 1). Eine Tc-99m-Sestamibi-Szintigraphie konnte jedoch kein ektopisches Parathyroidea-Adenom nachweisen. Der Kalziumspiegel stabilisierte sich unter fortgesetzter konservativer Therapie um 3 mmol/L, und der Patient wurde in gebessertem Allgemeinzustand entlassen.

Fünf Tage nach dem Spitalaustritt wurde der Patient wegen eines zweiten Pankreatitisschubes erneut hospitalisiert. Eine im Verlauf durchgeführte endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie zeigte im Kaudabereich eine Pankreasgangfistel. Unter konservativer Therapie trat eine deutliche Linderung der Beschwerden ein. Weder eine zweite Tc-99m-Sestamibi-Szintigraphie noch ein MRI der Hals-/Thorax-

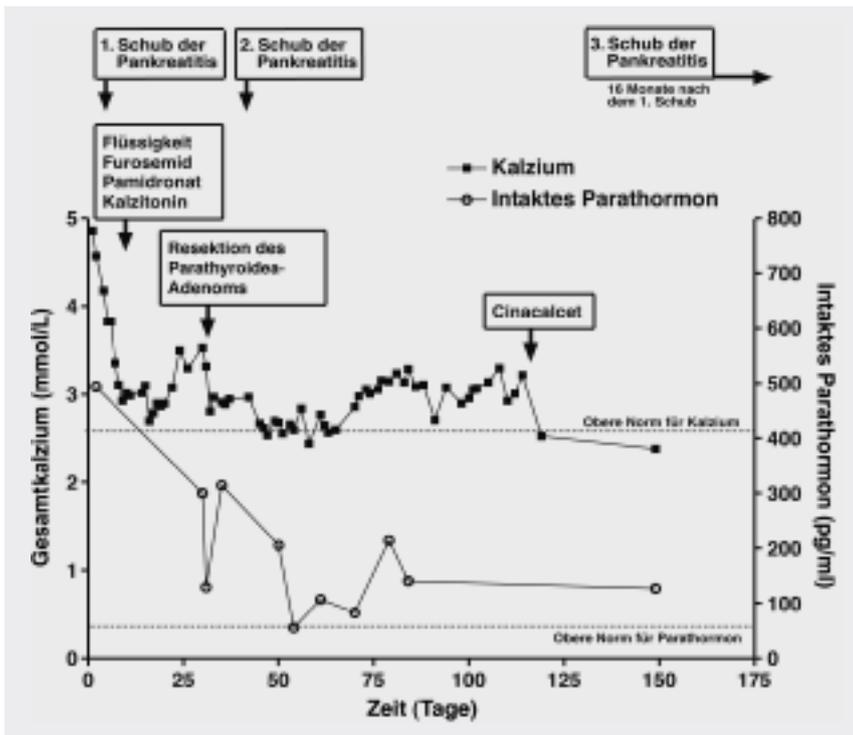


Abbildung 1
Gesamtkalzium und intaktes Parathormon im Serum. Flüssigkeit, Furosemid, Kalzitonin und Pamidronat reduzierten das Gesamtkalzium von initial 4,86 auf rund 3 mmol/L. Die Resektion des Parathyroidea-Adenoms führte nur zu einer passageren Senkung des Parathormonspiegels. Cinacalcet normalisierte das Kalzium im Serum. Insgesamt traten drei schwere Pankreatitisschübe auf.



Abbildung 2
Abdomen-CT mit intravenös appliziertem Kontrastmittel am dritten Hospitalisationstag: kaudal betonte Pankreatitis mit peripankreatischer Flüssigkeit (Pfeile) und Aszites (*).



Abbildung 3
Parathyroidea-Adenom.

region konnten ein ektopisches Adenom nachweisen. Trotz fortgesetzter konservativer Therapie mit Flüssigkeit, Furosemid und Pamidronat blieb der Kalziumspiegel mit 3–3,2 mmol/L erhöht. Erst unter zusätzlicher Therapie mit dem neuen Kalzिमimetikum Cinacalcet (Startdosis: 2× 30 mg/d) normalisierte sich der Kalziumwert (Abb. 1). Unter dieser Therapie erholte sich der Patient sehr gut von den zwei schweren Pankreatitisschüben, und der Kalziumspiegel konnte während 16 Monaten weitgehend im oberen Normalbereich stabilisiert werden, wobei intermittierend erhöhte Kalziumwerte eine Erhöhung von der täglichen Cinacalcetdosis auf 2× 60 mg bzw. auf 2× 90 mg erforderten. Im weiteren Verlauf musste der Patient wegen eines dritten schweren Pankreatitisschubes wiederum hospitalisiert werden. Neben einer erneut kaudal betonten Pankreatitis wurden computertomographisch zusätzlich vier 4–5 cm grosse Pseudozysten nachgewiesen, die als Residuen der früher abgelaufenen Pankreatitis interpretiert wurden. Das gesamte Serumkalzium (2,7 mmol/L) sowie das ionisierte Kalzium (1,35 mmol/L [N: 1,17–1,29 mmol/L]) waren leicht erhöht. Unter konservativer und kalzium-

senkender Therapie einschliesslich Cinacalcet (2× 90 mg/d) konnten das Serumkalzium normalisiert und eine deutliche Beschwerdebesserung erzielt werden.

Diskussion

Eine akute Pankreatitis in Zusammenhang mit einer Hyperkalzämie ist eine seltene Erstmanifestation beim pHPT [1, 2]. In der Literatur wird das gemeinsame Auftreten von Pankreatitis und pHPT mit 1,5% angegeben; der Kausalzusammenhang ist allerdings umstritten [1]. Der pHPT mit erhöhtem intaktem Parathormon ist die häufigste Ursache für eine Hyperkalzämie bei ambulanten Patienten, von denen ungefähr 80% asymptomatisch sind. Differentialdiagnostisch muss eine malignominduzierte Hyperkalzämie mit supprimiertem intaktem Parathormon ausgeschlossen werden. Der pHPT ist in 80% durch ein solitäres Adenom, in 15% durch eine Hyperplasie aller Epithelkörperchen, in 2–4% durch multiple Adenome und in 1–2% durch ein Nebenschilddrüsenkarzinom bedingt [1–3]. In 90–95% der Fälle sind die Adenome im

Halsbereich, in 5–10% ektopisch im Mediastinum wie beispielsweise im Thymus, im Retrotrachealraum oder im Perikard lokalisiert [1, 2]. Beim pHPT muss zudem ein Screening auf die genetisch bedingten multiplen endokrinen Neoplasien vom Typ I und II durchgeführt werden. Der symptomatische pHPT wird chirurgisch saniert, der asymptomatische gemäss standardisierten Richtlinien entweder chirurgisch oder konservativ behandelt [3]. Nach alleiniger präoperativer Ultraschalluntersuchung der Halsregion erfolgt die meist bilaterale Exploration aller vier Epithelkörperchen mit intraoperativer Dokumentation der geforderten Senkung des Parathormonspiegels nach der Adenomenukleation um 50%. Die chirurgische Erfolgsrate liegt bei 95%. Bei 5% der Patienten tritt postoperativ ein persistierender bzw. rezidivierender pHPT auf [3].

Bei persistierendem pHPT wird eine Tc-99m-Sestamibi-Nebenschilddrüsenszintigraphie empfohlen. Die Sensitivität liegt präoperativ bei >86%, postoperativ jedoch nur gerade bei 62%. Die Aussagekraft dieser Szintigraphie wird durch Störfaktoren wie der Aufnahme von Tc-99m-Sestamibi im Wundheilungsgebiet verringert [4]. Bei unserem Patienten konnte weder mit vorgenannter Szintigraphie noch mit einem MRI ein ektopisches Parathyroidea-Adenom nachgewiesen werden, weshalb das neue Kalziummimetikum Cinacalcet eingesetzt wurde. Dieses bindet sich an den kalziumsensibilisierenden Rezeptor der Parathyroidea-Adenom-Zellen und senkt dadurch die Parathormonsekretion sowie das Serumkalzium [3, 5].

Durch unseren Fall wird der mögliche Kausalzusammenhang zwischen einem pHPT und einer Pankreatitis weiter erhärtet. Die Hyperkalzämie bei persistierendem pHPT war bei unserem Patienten nach zwei Monaten mit einem zweiten und nach 16 Monaten, selbst unter einer Cinacalcettherapie, mit einem dritten schweren Pankreatitisschub assoziiert.

Aufgrund der vielfältigen Symptomatik beim pHPT müssen auch seltene Erstmanifestationen wie eine akute Pankreatitis bedacht werden. In 95% der Fälle lässt sich der pHPT operativ sanieren. Bei persistierendem pHPT mit relevanter Symptomatik wie einer rezidivierenden Pankreatitis ist eine Normalisierung des Serumkalziums entweder erneut operativ oder medikamentös anzustreben.

Unser Patient wurde infolge der Komplexität des Falles im Verlauf von 16 Monaten an drei verschiedenen Tertiärzentren vorgestellt, wobei alle Verantwortlichen der betreffenden Zentren mit der durchgeführten Diagnostik und Therapie einverstanden waren. Es besteht nämlich ein Konsens darüber, dass ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg des pHPT die Zusammenarbeit mit einem auf diesem Gebiet erfahrenen Tertiärzentrum ist.

Bei unserem Patienten wurde aufgrund des fehlenden morphologischen Nachweises eines ektopischen Adenoms sowie einer bereits durchgeführten Exploration aller Nebenschilddrüsen die Cinacalcettherapie einer erneuten operativen Exploration vorgezogen. Wie unser besonderer Fall zeigt, normalisiert Cinacalcet den Parathormon- und Kalziumregelkreis nicht vollständig und kann somit auch nicht alle pHPT-assoziierten Komplikationen verhindern.

Literatur

- 1 Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association. *JAMA*. 1980;243:246–7.
- 2 Foroulis DN, Rousogiannis S, Lioupis C, Koutarellos D, Kassi G, Lioupis A. Ectopic paraesophageal mediastinal parathyroid adenoma, a rare cause of acute pancreatitis. *World J Surg Oncol*. 2004;2:41–5.
- 3 Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005;257:6–17.

- 4 Nguyen BD. Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy. *Radiographics*. 1999;19:601–14.
- 5 Peacock M, Bilezikian JP, Preston S, Klassen PS, Matthew DG, Turner SA, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:135–41.

Korrespondenz:
Dr. med. Alessandro Wildisen
Allgemeine und
Viszeralchirurgische Klinik
Kantonales Spital Sursee
Spitalstrasse 16
CH-6210 Sursee
alessandro.wildisen@kssw.ch