

Der Wolf im Schafspelz

Claus Wimpfheimer^a, Werner Müller^b, Jan Müller-Brand^c

^a Endokrinologische Privatpraxis, Luzern, ^b Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kantonsspital Luzern,

^c Klinik und Institut für Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel

Summary

A wolf in sheep's clothing – unusual hyperthyroidism

We describe the case of a 61-year-old woman with postoperative hyperthyroidism due to metastatic follicular thyroid carcinoma, missed in the initial histology and only diagnosed on the basis of persistent postoperative hyperthyroidism. We discuss the incidence of hyperthyroidism due to metastatic thyroid carcinoma, the known molecular changes and the therapeutic implications.

Fallbeschreibung


Eine 61jährige Frau sucht mit Dyspnoe, vermehrtem Schwitzen und Tachykardie den Hausarzt auf. Angesichts einer palpablen Struma, eines FT₄-Wertes von 46 pmol/L und eines supprimierten TSH-Wertes wird die Diagnose einer Hyperthyreose bei Struma nodosa gestellt.

Ultrasonographisch misst der rechte Schilddrüsenlappen 26 × 25 × 44 mm. Er wird fast vollständig durch einen zystisch-degenerativ veränderten Knoten mit einem errechneten Volumen von 14 ml eingenommen. Der linke Schilddrüsenlappen misst 17 × 14 × 51 mm und zeigt einen beginnenden knotigen Umbau. Im Tc-99m-Szintigramm lässt sich eine vermehrte Speicherung im Bereich des Knotens im linken Schilddrüsenlappen feststellen.

Die Patientin lehnt eine Operation strikte ab, ist aber mit einer ambulanten Radioiodtherapie von 200 MBq (37 MBq = 1 mCi) einverstanden. Initial kommt es zu einer Besserung der Symptomatik, nach sechs Monaten wird die Patientin mit einem FT₄ von 40 pmol/L erneut hyperthyreotisch. Es wird eine zweite Radioiodtherapie durchgeführt. Auch diesmal kommt es nach einer kurzen Besserung zu einem Wiederauftreten der Hyperthyreose.

Die Patientin ist nun endlich zu einer Operation bereit, so dass nach einer thyreostatischen Vorbehandlung eine totale Thyreoidektomie beidseits durchgeführt wird. Die Histologie ergibt eine multinoduläre Schilddrüsenhyperplasie mit makro- und mikrofollikulären Elementen sowie ausgeprägten regressiven Veränderungen beidseits ohne Nachweis von malignem Gewebe. Die Patientin wird am zweiten postoperativen Tag mit einer Schilddrüsenhormonsubstitution von 1,5 µg/kg KG pro Tag entlassen.

Bei einer Kontrolle nach drei Monaten klagt sie nach wie vor über vermehrtes Schwitzen und Herzklopfen. Der TSH-Wert ist supprimiert, ultrasonographisch sind beide Schilddrüsenlog-

ner. Auch nach dem Absetzen der Substitution bleibt die Patientin klinisch und labormässig hyperthyreotisch. Eine Ganzkörperszintigraphie zeigt nicht das erwartete ektope Schilddrüsen-gewebe, sondern drei radioiodspeichernde Herde in der Lunge und einen Herd im rechten Femurkopf (Abb. 1 )

Bei einer externen Neubeurteilung der Histologie, jetzt allerdings unter Kenntnis der Metastasen, werden vereinzelte Gefässeinbrüche und ein extrakapsuläres Wachstum vereinbar mit einem breit invasiv wachsenden follikulären Schilddrüsenkarzinom beschrieben. Der nun erstmals bestimmte Thyreoglobulinwert beträgt 364 ng/ml, mikrosomale und Thyreoglobulinantikörper sowie schilddrüsenstimulierende Antikörper (TRAK) sind negativ.

Die Patientin erhält in der Folge drei stationäre Radioiodbehandlungen, die Aktivitäten werden, der speziellen Situation angepasst, bewusst tief gewählt (1,6 GBq, 3,7 GBq und 5,5 GBq). Bereits nach der zweiten Radioiodtherapie wird die Patientin substituitionsbedürftig, nach der dritten Behandlung fällt der Thyreoglobulinwert auf 38 ng/ml ab. Das Postablationsszintigramm zeigt dazu passend keine neuen Metastasen und eine abnehmende Speicherung an den bekannten Lokalisationen. Weitere Radioiodtherapien sind vorgesehen.

Diskussion

Hyperthyreosen infolge differenzierter metastasierender Schilddrüsenkarzinome sind selten, aber gut bekannt. Weit häufiger lassen sich allerdings als Zufallsbefund kleine okkulte Schilddrüsenkarzinome beim Morbus Basedow oder in einer hyperthyreotischen multinodulären Struma feststellen. Eine Arbeit von Oertli et al. [1] zeigte in Übereinstimmung mit anderen Studien in einem Kollektiv von 86 wegen einer Hyperthyreose thyreoidektomierten Patienten in 2,3%, beim Morbus Basedow sogar in 4,1% der Fälle ein hochdifferenziertes papilläres Schilddrüsenkarzinom. In der Literatur schwanken die Angaben beim Morbus Basedow allerdings erheblich zwischen 1,1 und 9,8%.

Echte Hyperthyreosen infolge eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wie im vorliegenden Fall sind bedeutend seltener. In einer Literaturübersicht fanden Paul und Sisson [2] nur 48 Fälle von durch differenzierte Schilddrüsenkarzinome bedingten Hyperthyreosen. Bei den follikulären Karzinomen [3] liegt meist eine beträchtliche

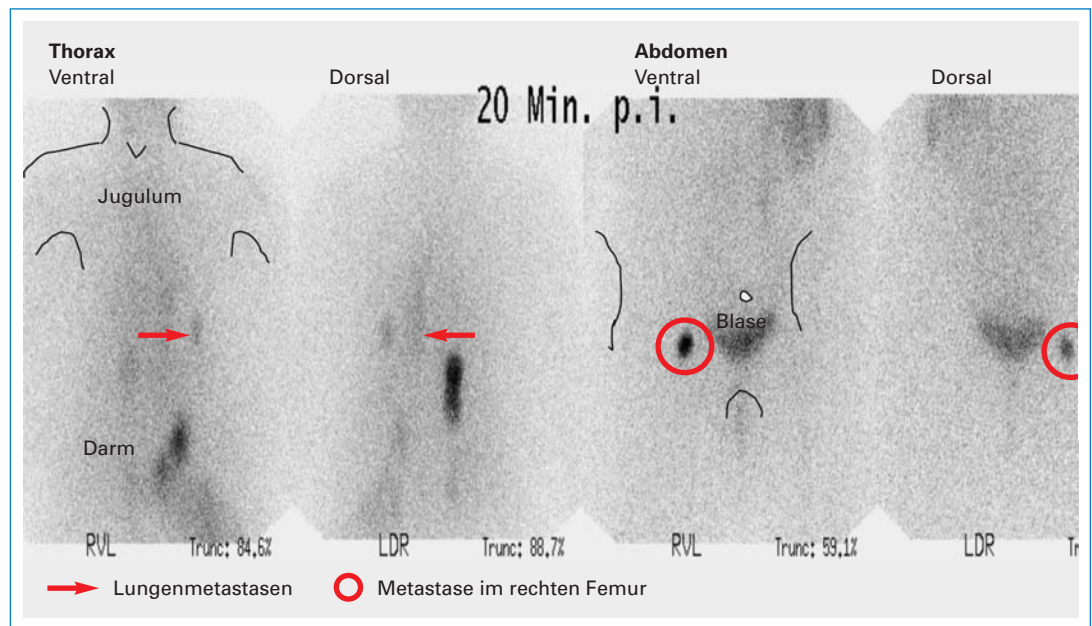


Abbildung 1

Ganzkörperzintigraphie bei Hypothyreose mit 37 MBq Iod-123.

Tumormasse als Quelle der Hormonüberproduktion vor. Die Prognose der hyperthyreotischen follikulären Schilddrüsenkarzinome erscheint primär mit einem relativen Risiko von 4,8 bedeutend schlechter ($p = 0,01$) als jene der nicht-hormonproduzierenden follikulären Schilddrüsenkarzinome. Allerdings sinkt unter Berücksichtigung der Ausdehnung der Metastasen das Risiko auf 1,8 ($p = 0,08$) und ist damit nicht mehr signifikant erhöht [3].

Selten und schwieriger zu erklären sind Hyperthyreosen bei nichtmetastasierten papillären Schilddrüsenkarzinomen. Hier werden Rezeptormutationen vermutet. Molekulargenetische Untersuchungen konnten bei toxischen Adenomen Mutationen am TSH-Rezeptor oder der Alphauntereinheit (alpha subunit) des stimulierenden Guanin-Nukleotid-Bindungsproteins ($G_s\alpha$) als Ursache der Hyperthyreose nachweisen. Eine kürzlich publizierte Arbeit weist nun erstmals bei einem hyperthyreotischen follikulären Schilddrüsenkarzinom zwei verschiedene Mutationen nach, neben der aktivierenden Rezeptormutation am Kodon 620 wurde beim Kodon 12 des Ki-RAS-Onkogens eine weitere Mutation nachgewiesen. Die Autoren postulieren, dass die Mutation am Kodon 620 für die Überfunktion, die Mutation am Kodon 12 für die Karzinogenese verantwortlich sein könnte [4]. Nach der Reduktion der Tumormasse ist auch bei den metastasierenden hyperthyreotischen Schilddrüsenkarzinomen eine Radioiodelimination angezeigt. Allerdings unterscheidet sich die Radioiodtherapie erheblich von der Therapie der nicht-hyperthyreotischen Schilddrüsenkarzinome. Der Unterschied liegt einerseits in der Radioiodaufnahme, diese liegt bei den nichthormonproduzierenden differenzierten Schilddrüsenkarzinomen

häufig unter 1%, kann bei den hyperthyreotischen Karzinomen aber problemlos 50–80% betragen [5]. Andererseits sezernieren Tumor und Metastasen auch radioaktives Thyroxin, das mit einer Serumhalbwertszeit von drei bis vier Tagen viel länger zirkuliert als das ungebundene Radioiod und zudem an die Thyroxinrezeptoren der Gewebe gebunden wird, so dass eine weitgehend unberechenbare Strahlenbelastung resultiert.

Bei einer üblichen Standarddosierung ist deshalb neben einer akuten Strahlenreaktion auch mit Knochenmarkschädigungen und einer Strahlenpneumonitis zu rechnen. Zur Minimierung der Nebenwirkungen muss die Radioiodmenge bei postoperativer Hyperthyreose oder Euthyreose von einer Dosimetrie nach 48 Stunden und der im Blut akkumulierten Radioaktivitätsdosis abhängig gemacht werden [5]. Da besonders die Dosimetrie der akkumulierten Dosis im Blut aufwendig und mit Fehlern behaftet ist, wird zur Vereinfachung für die tägliche Praxis vorgeschlagen, die verabreichende Dosis bei einer Hyperthyreose auf 50%, bei einer Euthyreose auf 60% und bei einer nur leichten Hypothyreose auf 75% zu reduzieren [5]. Selbstverständlich ist auch der Versuch einer Stimulation der Schilddrüsenzellen durch das heute verfügbare rekombinante TSH in dieser Situation nicht sinnvoll, weil dadurch ein ungewollter weiterer Proliferationsstimulus gesetzt und die Serumhalbwertszeit verändert wird.

Schlussfolgerung

Echte hyperthyreote Schilddrüsenkarzinome sind zwar selten, kommen aber vor. Man muss beim Fortbestehen einer Eu- oder Hyperthyreose nach

einer totalen Thyreoidektomie unbedingt daran denken. Es ist zu empfehlen, nach einer Thyreoidektomie infolge Hyperthyreose die postoperative Substitution erst zu beginnen, wenn ein ansteigender TSH-Wert dokumentiert ist. Viel häufiger werden inzidentelle differenzierte Schilddrüsenkarzinome beim Morbus Basedow oder bei hyperthyreotischen multinodulären Strumen gefunden, deren Prognose nicht von derje-

nigen der nichthormonproduzierenden Schilddrüsenkarzinome abweicht. Da es unterdessen allgemein akzeptiert ist, dass eine Hyperthyreose nicht vor einem Karzinom schützt und besonders grosse knotig umgewandelte Basedow-Strumen eine erhöhte Inzidenz für kleine Schilddrüsenkarzinome aufweisen, sollte in diesen Fällen eher eine Operation als eine Radioiodtherapie angestrebt werden.

Korrespondenz:
Dr. med. Claus Wimpfheimer
Facharzt für Endokrinologie-
Diabetologie FMH
Museggstrasse 3
CH-6004 Luzern
c.wimpfheimer@freesurf.ch

Literatur

- 1 Oertli D, Harder F, Oberholzer M, Staub JJ. Hyperthyreose und Schilddrüsenkarzinom-Koinzidenz oder Assoziation. *Schweiz Med Wochenschr.* 1998;128:1940–4.
- 2 Paul SJ, Sisson JC. Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:593–612.
- 3 Als C, Gedeon P, Rösler H, Minder C, Netzter P. Survival analysis of 19 patients with toxic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4122–7.
- 4 Niepomniszcze H, Suárez H, Pitoia F, Pignatta A, Danilowicz, Manavela M, et al. Follicular carcinoma presenting as autonomous functioning thyroid nodule and containing an activating mutation of the TSH receptor (T6201) and a mutation of the Ki-RAS (G12C) genes. *Thyroid.* 2006;16(5):497–503.
- 5 Sisson JC, Carey JE. Thyroid carcinoma with high levels of function: treatment with ¹³¹I. *J Nucl Med.* 2001;42:975–83.