

## Ungewöhnliche Manifestation eines primären Hyperparathyreoidismus

## Steinharte Waden

Matthias Birrer<sup>a</sup>, Robert Escher<sup>b</sup>, Ivo Bergmann<sup>b</sup>, Rupert Langer<sup>c</sup>, Bernard Chappuis<sup>b</sup><sup>a</sup> emme-praxis, Kirchberg; <sup>b</sup> Klinik für Innere Medizin, Spital Emmental, Burgdorf; <sup>c</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern**Zusammenfassung**

Wir berichten über eine Patientin mit hyperkalzämischer Krise bei primärem Hyperparathyreoidismus. Der Fall ist aufgrund der Initialsymptome, der klinischen Befunde – insbesondere den subkutanen Kalzifikationen – und dem Verlauf mit rascher Progredienz einer Niereninsuffizienz bei Nephrokalzinose aussergewöhnlich.

**Einleitung**

Subkutane Verkalkungen sind bei sekundärem Hyperparathyreoidismus und terminaler Niereninsuffizienz im Rahmen einer Kalziphylaxie (*calcific uremic arteriopathy*) [1] oder einer urämisch-tumorösen Kalzinose [2] bekannt. Nicht so beim primären Hyperparathyreoidismus. Vielmehr werden hier Weichteilverkalkungen unter anderem der Niere sowie peri- und intraartikulär beschrieben [3].

**Fallbericht****Anamnese und klinische Befunde**

Eine 73-jährige Patientin wurde uns notfallmässig durch ihren Hausarzt zugewiesen mit der Verdachtsdiagnose einer zerebrovaskulären Durchblutungsstörung bei akut aufgetretener Dysarthrie, Falltendenz und generalisierter Schwäche mit konsekutiver Immobilisation. Die Angehörigen berichteten zudem über Vomitus und Polyurie seit fünf Tagen.

Bei Eintritt zeigte sich eine afebrile, normotensive Patientin in reduziertem Allgemeinzustand, mit verwaschener Sprache, benommener Bewusstseinslage und zeitlicher Desorientiertheit. Im Status konnten keine fokale-neurologischen Ausfälle erhoben werden. Auffällig waren Zeichen der Dehydratation, eine vergrösserte Schilddrüse sowie palpatorisch steinharte flächige Verhärtungen des subkutanen Gewebes der unteren Extremitäten, vor allem der rechten Wade, die sich wie Kalkplatten anfühlten. Diese waren auf Druck indolent. Die darüber liegende Haut war intakt und ohne Hinweise für Läsionen wie Ulzerationen oder Nekrosen. Sensibilität und Durchblutung waren unauffällig, ebenso die Lymphknotenstationen.

Der hausärztlichen Dokumentation war zu entnehmen, dass bei der Patientin vor elf Jahren wegen Urolithiasis

eine ureterorenoskopische Steinentfernung rechts erfolgt war. Folgende weitere Diagnosen waren vermerkt: Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 (unter Biguanid und Sulfonamid), arterielle Hypertonie (unter ACE-Hemmer und Thiaziddiuretikum) und Dyslipidämie (unter Statin). Die Patientin wurde zudem primärprophylaktisch mit Acetylsalicylsäure behandelt.

**Diagnostik**

Laborchemisch fanden sich bei Eintritt ein korrigiertes Kalzium von 6,01 mmol/l (Norm 2,20–2,55), ein ionisiertes Kalzium von 3,28 mmol/l (Norm 1,13–1,32) sowie ein Phosphat von 1,97 mmol/l (Norm 0,87–1,45). Daraus errechnete sich ein Kalzium-Phosphat-Produkt von 11,83 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Das Parathormon (PTH) war mit 2115 ng/l (Norm 15,0–65) massiv erhöht. Das 25-OH-Vitamin D lag bei 25 nmol/l (Norm 50–200), das Kreatinin bei 277 µmol/l (Norm 45–84), einer eGFR von 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Norm >60) entsprechend, und der Harnstoff bei 23 mmol/l (Norm 0,0–11,9). Zwei Monate vor Eintritt wurde noch ein Kreatinin von 105 µmol/l gemessen.

**Eintrittsbeurteilung**

Wir stellten die Arbeitshypothese einer hyperkalzämischen Krise bei primärem Hyperparathyreoidismus, der bei Status nach Urolithiasis eventuell schon länger bestand, sowie einer am ehesten prärenal bedingten «acute on chronic»-Niereninsuffizienz. Die ausgeprägte PTH-Erhöhung liess uns an ein Nebenschilddrüsenkarzinom denken. Differentialdiagnostisch war aber auch eine zusätzlich sekundäre Komponente bei Vitamin-D-Mangel und Niereninsuffizienz zu diskutieren.

**Weitere Abklärungen**

Ein konventionelles Röntgen der unteren Extremitäten bestätigte den klinischen Verdacht einer ausgedehnten subkutan liegenden Weichteilverkalkung (Abb. 1). Während sonographisch ein vergrösserter linker Schilddrüsenlappen mit Zysten, Knoten und Verkalkungen nachzuweisen war, konnte ein Nebenschilddrüsen-Adenom nicht klar abgegrenzt werden. In der deshalb durchgeführten Nebenschilddrüsenzintigraphie (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) mit Subtraktionsbild zeigte sich eine deutliche fokale Mehranreicherung in Projektion auf den Unterpol links.



Matthias Birrer



Abbildung 1: Unterschenkel rechts mit subkutanen Verkalkungen.

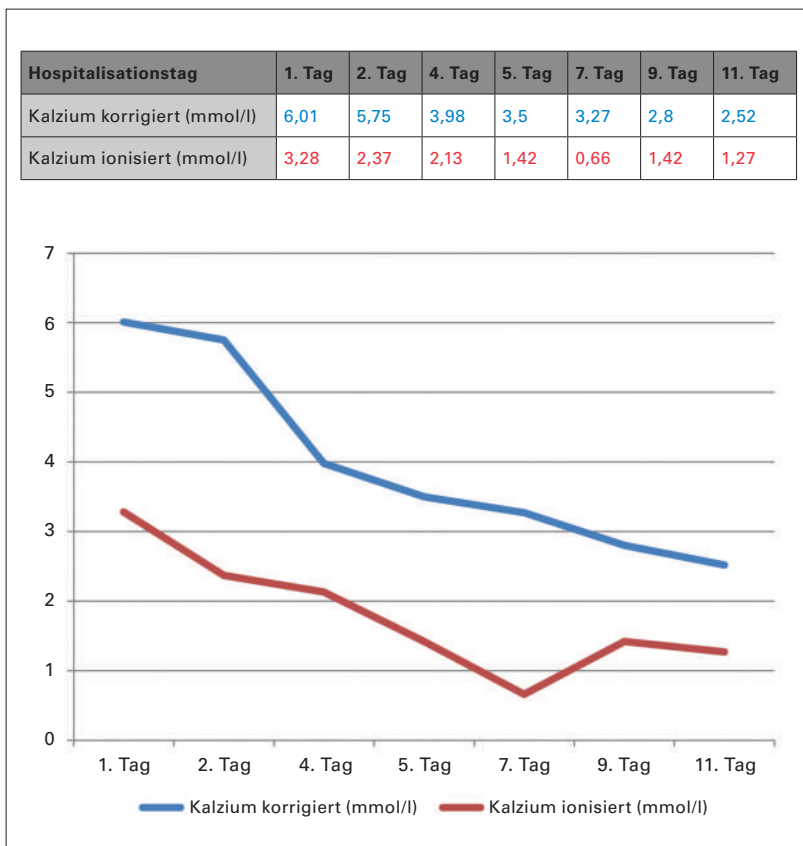


Abbildung 2: Kalziumverlauf während des Aufenthalts.

Zusätzliche laborchemische wie bildgebende Untersuchungen ergaben keine Hinweise für eine Kollagenose oder ein neoplastisches Geschehen.

### Therapie

Zur Senkung des Kalziums wurde eine Therapie mit physiologischer Kochsalzlösung, einem Schleifendiuretikum, einem Bisphosphonat und Calcitonin eingeleitet. Bei nur mässiger Senkung des Serumkalziums, beginnendem Delir, zunehmender Hypervolämie trotz diuretischer Therapie und kaum regredienten Nierenretentionswerten wurde schliesslich erfolgreich eine Hämodialyse gegen ein kalziumarmes Dialysat gestartet und zusätzlich Cinacalcet gegeben (Abb. 2).

Zeitnah erfolgte die Parathyreoidektomie mit gleichzeitiger Hemithyreoidektomie links. Am linksseitigen Schilddrüsen-Unterpole konnte komplikationslos ein riesiger Nebenschilddrüsentumor von  $7 \times 4$  cm exzidiert werden (Abb. 3). Postoperativ fiel das PTH um  $>50\%$  auf  $359 \text{ ng/l}$  ab. Histologisch zeigte sich das Bild eines Nebenschilddrüsenadenoms, ohne Hinweis auf Malignität.

### Verlauf

Nach der Normalisierung des Kalziums kam es zu einer raschen Allgemeinzustandsverbesserung mit Regredienz der initialen Beschwerden, insbesondere der neurologisch-psychiatrischen Symptome. Die Weichteilverkalkungen blieben aber bestehen.

Bei anhaltend erhöhten Nierenretentionswerten im Sinne einer nun chronischen Niereninsuffizienz KDIGO-Stadium G5 A2 wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Diese zeigte interstitielle und tubuläre Kalzifikationen mit Tubulusdestruktionen, vereinbar mit einer Nephrokalzinose. Andererseits wiesen die Biopsien eine Schrumpfung mit schwergradigen Gefäss- und ischämischen Veränderungen, einer Nephroangiosklerose entsprechend, auf (Abb. 4A und B). Hinweise für eine diabetogene Ätiologie fanden sich nicht.

Die Patientin lebt wieder zu Hause und kann ihre täglichen Aktivitäten selbständig ausführen.

### Diskussion

Weichteilverkalkungen werden grob in zwei Gruppen eingeteilt:

- 1 Metastatische Verkalkungen infolge eines gestörten Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels wie beispielsweise bei einem Hyperparathyreoidismus.
- 2 Dystrophe oder idiopathische Kalzifikationen bei unauffälligem Kalzium, zu finden bei Kollagenosen oder sekundär ossifizierenden Gewebenekrosen.

In der Literatur sind Weichteilverkalkungen der Subkutis im Rahmen eines primären Hyperparathyroidismus



Abbildung 3: Nebenschilddrüsenadenom links, Operationspräparat.

dismus, wie sie unsere Patientin präsentierte, bisher nicht beschrieben. Bekannt sind metastatische Kalzifikationen wie die Nephrokalzinose sowie peri- und artikuläre Verkalkungen im Sinne einer Chondrokalzinose, typischerweise mit multiplen Gelenkbefall [4]. Eine ältere schwedische Arbeit aus dem Jahr 1970 zeigte, dass Kalzifikationen auch in anderen Organen, insbesondere in der Glandula pinealis und den Lungen, vorkommen können [3].

Häufiger als beim primären Hyperparathyroidismus werden Weichteilverkalkungen im Zusammenhang mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus bei terminaler Niereninsuffizienz beschrieben. Eine Form ist die urämisch-tumoröse Kalzinose, die durch eine extraossäre, tumoröse Kalzifikation in periartikulären Weichteilen charakterisiert ist, die zu schmerzhaften Einschränkungen der Gelenkmobilität führt [2]. Weiter gibt es die urämisch-kalzifizierende Arterioleopathie, auch Kalziphylexie genannt, bei der Verkalkungen der kleinen und mittleren Arteriolen zu massiv schmerzhaften Nekrosen und Ulzerationen der Kutis führen [5]. Beschrieben ist die Kalziphylexie auch bei nierengesunden Patienten, beispielsweise Kollagenosen [6].

Die bei unserer Patientin beschriebenen Verkalkungen der Subkutis beider Unterschenkel waren schmerzlos, die Hautverhältnisse unauffällig. Es bestanden keine Verbindungen zu Gelenken. Radiologisch konnten weder grosse verkalkte Tumorkonglomerate wie bei der

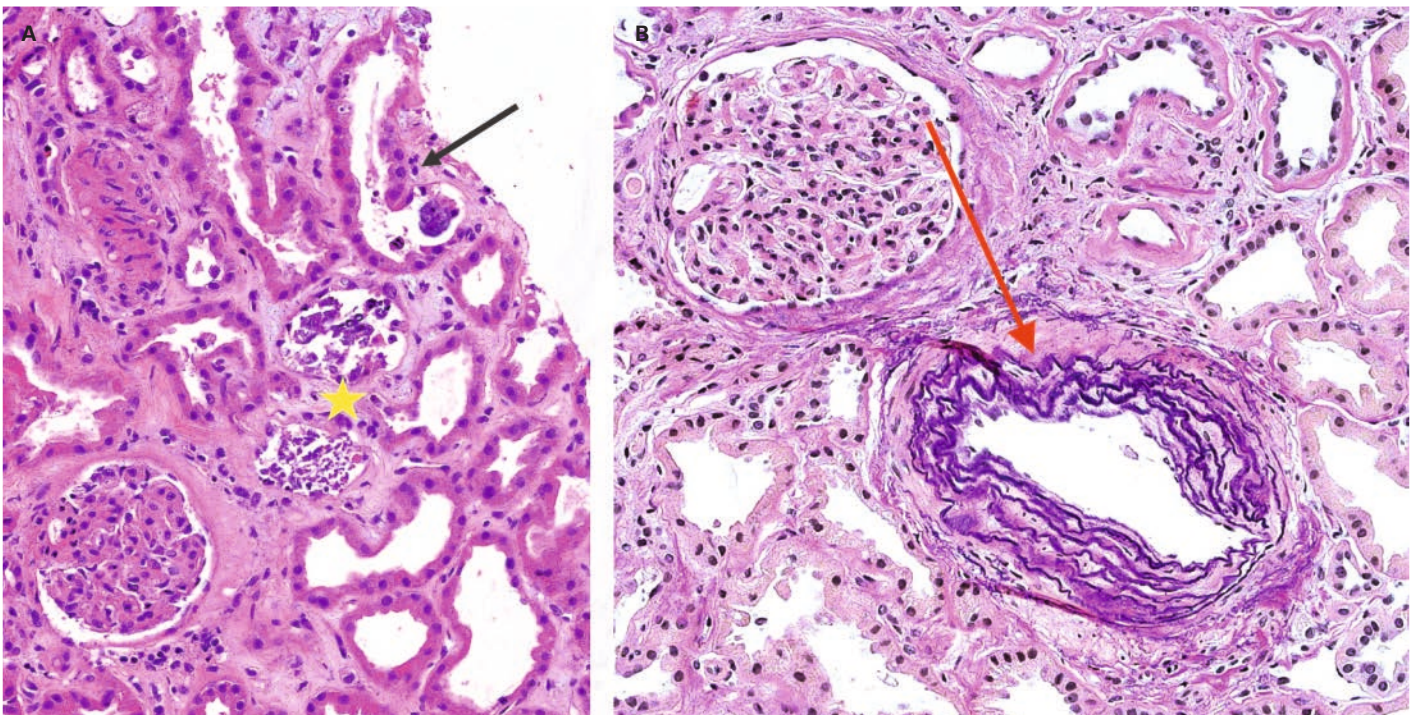


Abbildung 4: Histologische Präparate der Nierenbiopsie. A) Der schwarze Pfeil zeigt eine Tubulusdestruktion, der Stern markiert eine tubulointerstitielle Verkalkung (HE, 20x). B) Der rote Pfeil weist auf eine kleine Arterie mit Intimafibrose (vG-E, 20x).

Korrespondenz:  
Matthias Werner Birrer,  
pract. med.  
emme-praxis  
Hauptstrasse 10  
CH-3422 Kirchberg  
matthias.birrer[at]hin.ch

urämisch-tumorösen Kalzifikation noch Verkalkungen der Gefässe wie bei der Kalziphylaxie nachgewiesen werden.

Unsere Patientin wies zwar bei Eintritt eine schwere Niereninsuffizienz auf. Bei einigen Wochen zuvor lediglich leichter Einschränkung der Nierenfunktion interpretierten wir die Verschlechterung als akut und prärenal im Rahmen der vermehrten Diurese und der Nausea-bedingt reduzierten Flüssigkeitsaufnahme. Die Hypovolämie mag dann bei den vorbestehend arteriosklerotischen Nierengefässen zu den histologisch nachgewiesenen ischämischen Veränderungen geführt haben.

Wir kamen zum Schluss, dass der primäre Hyperparathyreoidismus mit nachfolgender Niereninsuffizienz und hohem Kalzium-Phosphat-Produkt die vordergründige Ursache der subkutanen Kalzinose der unteren Extremitäten war. In der Literatur wird beschrieben, dass nicht alleine die Hyperkalzämie verantwortlich ist für die Verkalkungen, sondern das Produkt aus Kalzium und Phosphat [1]. Dabei führt das erhöhte Phosphat zu einem «osteogenic switch» von glatten

Muskelzellen oder Fibroblasten zu Chondrozyten oder Osteoblasten. Dies stellt einen koordinierten, aktiven Prozess der Verkalkung dar und keine passive Präzipitation bei Überschreiten des Löslichkeitsproduktes. Wir postulieren deshalb, dass letztendlich der Anstieg des Phosphats infolge der progredienten Niereninsuffizienz der massgebliche Trigger für die in kurzer Zeit entstandenen Subkutanverkalkungen war. Warum ausschliesslich die beschriebene Körperlokalisation betroffen war, bleibt unklar.

#### Verdankungen

Herzlichen Dank an Prof. Dr. med. Stephan Vorburger, Chefarzt der Chirurgischen Klinik am Spital Emmental, für die Abbildung des Parathyroidektomiepräparates und an Dr. med. Urs Vogt, Chefarzt Radiologie am Spital Emmental, für die Darstellung des Röntgenbildes.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2010 Mar-Apr;3(2):109–21. doi: 10.4161/oxim.3.2.11354. Review.
- 2 Li SY, Chuang CL. Rapid Resolution of Uremic Tumoral Calcinosis After Parathyroidectomy. *Mayo Clin Proc*. 2012 Nov;87(11):e97–8. doi: 10.1016/j.mcp.2012.08.001.
- 3 Lars Irnell, Ivar Werner and Lars Grimelius. Soft tissue calcification in hyperparathyroidism; Volume 187, Issue 1–6, pages 145–151, January/December 1970.
- 4 Dalinka MK, Melchior EL. Soft tissue calcifications in systemic disease. *Bull N Y Acad Med*. 1980 Jul–Aug; 56(6):539–63.
- 5 Zhou Q, Neubauer J, Kern JS, Grotz W, Walz G, Huber TB. Calciphylaxis. *Lancet*. 2014;383(9922):1067.
- 6 Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systemic review. *Clin J Am Nephrol*. 2008;3(4):1139–43.

## Das Wichtigste für die Praxis

Die Hyperkalzämie ist eine wichtige Differentialdiagnose von akuten neurologischen Störungen, und unübliche klinische Befunde, wie hier die Hautverhärtungen, können wegweisend sein.