

Von einer Endokrinopathie zu einer lebensbedrohlichen Läsion der Lunge

Der verkalkte Umweg zur Diagnose

Dr. med. Karolina Büchel^a, Prof. Dr. med. Gad Singer^c, PD Dr. med. Tilo Niemann^d,
Prof. Dr. med. Jürg H. Beer^{a,b}, Dr. med. Andreas Gross^{a,e}

^a Departement Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Schweiz; ^b Zentrum für molekulare Kardiologie, Universität Zürich, Schlieren, Schweiz; ^c Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden, Schweiz; ^d Institut für Radiologie, Kantonsspital Baden, Schweiz; ^e Departement Innere Medizin, Pneumologie, Kantonsspital Baden, Schweiz

Fallbeschreibung

Anamnese

Wir berichten über den Fall eines 71-jährigen Patienten, der aufgrund eines rezidivierenden, tachykarden Vorhofflimmerns hospitalisiert wurde. Zwei Monate zuvor wurde bei Inappetenz und Anstrengungsintoleranz eine Hyperthyreose diagnostiziert, und die ursächlich vermutete Amiodaron-Medikation abgesetzt. Eine Therapie mit Carbimazol (Neo-Mercazole® 3 × 10 mg/Tag) wurde gestartet.

Zudem bestanden eine hypertensive Herzkrankheit mit mittelschwer eingeschränkter Ejektionsfraktion, ein primäres Conn-Syndrom (ED 2005) sowie ein Status nach rezidivierenden thromboembolischen Ereignissen (Lungenembolien und tiefen Beinvenenthrombosen) mit konsekutiv festgestellter homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation, weshalb eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcoumar®) durchgeführt wurde.

Befunde

Bei Eintritt zeigten sich das ft3 normwertig (3,8 pmol/l), das ft4 minimal erhöht (22,9 pmol/l) und das TSH supprimiert (0,169 mU/l). Sonographisch fanden sich keine Auffälligkeiten der Schilddrüse. Die Thyreotropin-Rezeptor-Auto-Antikörper (TRAK) waren negativ (am 16.4.2015 Thyroidea-Peroxidase MAK <4 IU/ml, Thyreoglobulin TAK <4 IU/ml, TSH-Rezeptor TRAK <4 U/l).

In Zusammenschau der Befunde werteten wir die Hyperthyreose als Amiodaron-induziert, wobei aufgrund der Gesamtsituation bewusst auf die Durchführung einer Schilddrüsenszintigraphie sowie auf eine Bestimmung des Serum-Thyreoglobulins zur Differenzierung des Typs der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose verzichtet wurde.

Im konventionellen Röntgenbild des Thorax zeigte sich eine pleuraständige Raumforderung in Projektion auf den posterobasalen Unterlappen rechts. Zusätzlich fiel eine diskrete, basal betonte, retikuläre Zeichnungsvermehrung mit teils nodulärer Komponente auf (Abb. 1). In der Computertomographie (CT) des Thorax



Karolina Büchel



Abbildung 1: Konventionelle Thoraxradiographie pa und lat. Rundlich konfigurierte Raumforderung in Projektion auf den posterobasalen Unterlappen rechts (Pfeile). Angedeutete interstielle Retikulationen mit assoziierten angedeuteten feingranulären Verkalkungen.

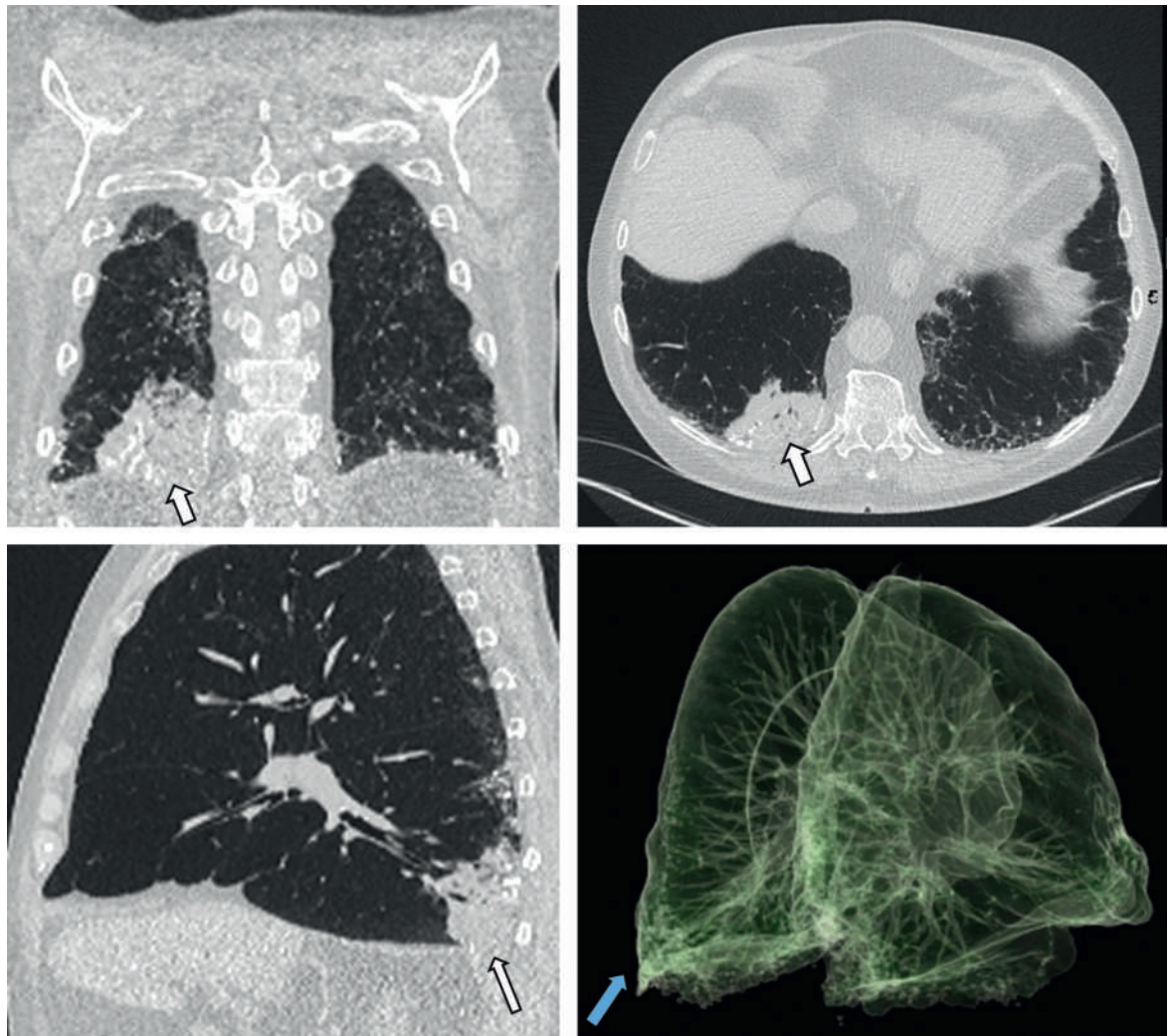


Abbildung 2: Thorax-CT, multiplanare Rekonstruktionen und *volume rendering* Rekonstruktion der Lunge. Irreguläre pleuraständige Konsolidation mit eingelagerten, teils scholligen, teils stippchenförmigen Mikroverkalkungen (weisse Pfeile). Disseminierte vorwiegend pleuraständige Mikroverkalkungen betont an der Lungenbasis (blauer Pfeil).

fand sich als Korrelat eine irreguläre Konsolidation im posterobasalen Unterlappen mit eingelagerten, teils linearen, teils dispers stippchenförmigen Verkalkungen, die sich auch an der Pleura und in den subpleuralen Bezirken der Unterlappen abgrenzen liessen (Abb. 2).

In den zusätzlichen Laboruntersuchungen zeigten sich das korrigierte Kalzium, Phosphat, Vitamin D und Parathormon normwertig. Eine Thiazidmedikation oder eine längere Immobilisation liessen sich nicht eruieren. Auf Nachfrage bestätigte der Hausarzt hingegen intermittierend erhöhte Serum-Kalziumwerte.

Angesichts der zeitlichen Korrelation interpretierten wir die Hyperthyreose als Ursache der pulmonalen Verkalkungen.

Die Ätiologie der akzentuiert verkalkten Raumforderung blieb indes noch offen. Bei bekannter Thrombophilie, echokardiographisch leichter Rechtsherzbelastung und verdächtiger Radiomorphologie erwogen wir

unter anderem auch einen Lungeninfarkt. Die aufgrund der latent hyperthyreoten Stoffwechsellaage (Computertomographie des Thorax nur nativ) durchgeführte Lungenzintigraphie ergab jedoch keinen hinreichenden Verdacht auf eine Lungenembolie.

Diagnose

In den bronchoskopisch entnommenen, transbronchialen Zangenbiopsien liessen sich histopathologisch Anteile eines hier lepidisch («kriechend») wachsenden, nicht-kleinzelligen muzinösen Karzinoms (G1, low grade) beschreiben (Abb. 3 und 4). Im tumorumgebenden Stroma fanden sich Verkalkungen und fokal auch eine Ossifikation (Abb. 3).

In Zusammenschau der Befunde konnten wir bei unserem Patienten über den Umweg eines Hyperthyreosevermittelten Vorhofflimmerns resp. der dadurch auch erklärbaren Verkalkungen des Lungenparenchyms die

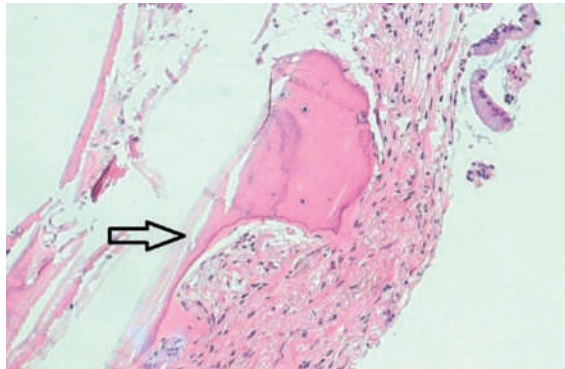


Abbildung 3: Mikroskopisches Bild der Verkalkungen mit herdförmiger Ossifikation im tumorumgebenden Stroma (HE-Färbung, 200x).

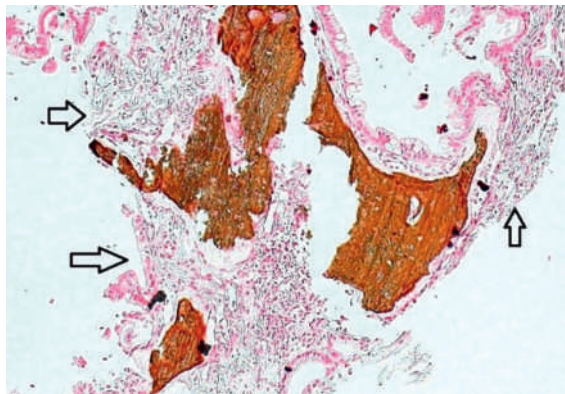


Abbildung 4: Muzinöses Karzinom und histochemischer Nachweis der ausgedehnten Verkalkungen (Pfeile) (Kossa-Färbung für den Nachweis von Kalk, 200x).

Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms stellen.

Therapie

Der Patient konnte, ohne Hinweise auf nodale, lokale oder Fernmetastasen in der FDG-PET/CT-Ganzkörperuntersuchung, in potentiell kurativem Ansatz erfolgreich operiert werden.

Diskussion

Verkalkungen der Lunge sind meist asymptomatisch und werden häufig bildgebend oder autoptisch entdeckt [1]. Pathophysiologisch werden zwei unterschiedliche Mechanismen unterschieden: Die metastatische und die dystrophe Form der Verkalkung (Tab. 1). Erstere ist durch ein Kalzium-Phosphat-Produkt über der Löslichkeitsgrenze bedingt, was zu Ablagerungen von Kalziumsalzen im gesunden Gewebe/Lungenparenchym führt [2–4]. Ätiologisch sind neoplastische, endokrine (Hyperparathyreoidismus, D-Hypervitaminose, Hyperthyreose), medikamentöse (Thiazid-Diure-

Tabelle 1: Risikofaktoren metastatischer und dystropher Kalzifizierung. (In Anlehnung an [1–7]).

Kalzifikation	Risikofaktoren
Metastatisch	Neoplastisch
	• Osteolysen
	Endokrin
	• Hyperparathyreoidismus
	• D-Hypervitaminose
	• Hyperthyreose
	• Hypocortisolismus
	Medikamentös
	• Thiazid-Diuretika
	• Exzessive Kalzium-Zufuhr
• Exzessive Vitamin-D-Zufuhr	
Renal	• Chronische Niereninsuffizienz unter Hämodialyse
	• Status nach Nierentransplantation
	Andere
	• Osteoporose
	• Osteitis deformans
Dystroph	Entzündlich/infektiös
	• Pneumokoniosen
	• Sarkoidose
	• Mykobakteriose
	• Histoplasmose
	Neoplastische Zustände mit Gewebehypoxie
	• Hämorrhagische und ischämische Infarkte

tika, exzessive Kalzium- oder Vitamin-D-Zufuhr), renale und andere seltene Ursachen (wie z.B. chronische Niereninsuffizienz unter Hämodialyse, Status nach Nierentransplantation, Osteoporose) erwähnenswert (Tab. 1).

Im Gegensatz hierzu tritt die dystrophe Form der Lungenverkalkung als Folge lokal-chemischer Bedingungen in nekrotischem Gewebe auf. Bei diesen meist umschriebenen Kalk-Einlagerungen findet sich laborchemisch in der Regel ein normaler Kalzium- und Phosphatstoffwechsel. Als Ursachen kommen entzündliche und/oder infektiöse Erkrankungen (Pneumokoniosen, Sarkoidose, Mykobakteriose, Histoplasmose u.a.), Neoplasien und Zustände mit Gewebehypoxie (hämorrhagische und ischämische Infarkte) in Frage (Tab. 1) [1, 4–7].

Bei unserem Patienten lassen sich interessanterweise beide Formen der Verkalkung, eng benachbart im gleichen Organ, abgrenzen; dies im Sinne einer metastatischen, subpleuralen Kalzifizierung und einer dystrophakzentuiert verkalkten, malignen Raumforderung. Verkalkungen in malignen Lungenneoplasien werden in narbigem resp. desmoplastischem Stroma, in Nekrosen des Tumorgewebes, als verkalktes Sekret oder in Assoziation mit Ossifikationen beobachtet (Pfeile in Abb. 2).

Die orale Antikoagulation mit Marcoumar® war im vorliegenden Fall für die Verkalkung der Lunge möglicherweise bedeutsam. K-Vitamine sind nicht nur für

die Synthese von Gerinnungsfaktoren, sondern auch für die Bildung/Aktivierung weiterer Proteine (sogenannte Gla-Eiweisse) essentiell. Dazu gehört auch das Matrix-Gla-Protein, das durch Kalziumbindung die Verkalkung der Weichteile und inneren Organe hemmt. Neben anderen, vorgängig erwähnten Risikofaktoren begünstigen daher auch Vitamin-K-Antagonisten – durch Inaktivierung des Matrix-Gla-Proteins – eine Kalzifikation [8].

Am bekanntesten ist die Verkalkung der kleinen und mittleren Arterien der Dermis und Subkutis. Diese sogenannte Kalziphyllaxie kann mitunter zu lebensbedrohlichen Reaktionen führen [1, 9]. Bei Patienten mit metastatischen pulmonalen Kalzifikationen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko eine Kalziphyllaxie zu entwickeln, selten auch ohne begleitende chronische Niereninsuffizienz [8, 10].

Aufgrund der verkalkungsfördernden Komponente des Marcoumar® und dessen bekannter Interaktion mit Neo-Mercazol® wurde die orale Antikoagulation auf ein NOAK (neue orale Antikoagulantien) umgestellt (Rivaroxoban 1 × 20 mg).

Eine Hyperthyreose als Ursache einer viszeralen Verkalkung ist sehr selten. In der Literatur wird das Auftreten von Hyperkalzämien bei Hyperthyreose am häufigsten in Zusammenhang mit einem Hyperparathyreoidismus beschrieben. Jedoch wurde in ca. 20% der Fälle ein isoliertes Auftreten von Hyperkalzämien dokumentiert [11, 12, 15]. Der Mechanismus beruht vermutlich auf einem Parathormon-(PTH)-unabhängigen, erhöhten Knochenumsatz [11]. Wie bei unserem Patienten (PTH 3,9 pmol/l) sind die PTH-Konzentrationen hierbei entweder supprimiert oder niedrig normal.

Bemerkenswert ist schliesslich die überwiegend in den subpleuralen Bereichen beschriebene Lokalisation der Verkalkungen.

Zu den prädisponierenden Faktoren einer metastatischen Verkalkung zählen neben erhöhten Serum-Kal-

zium- und Phosphatkonzentrationen auch ein lokal alkalisches Milieu. So ist bekannt, dass sich die aus den anorganischen Komponenten des Knochens gelösten Kalziumsalze ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ und CaCO_3) bevorzugt in alkalischem Gewebe anreichern [13, 14].

In der Lunge führt das unterschiedliche Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu variierenden physiko-chemischen Gegebenheiten. So finden sich (in aufrechter Position) im Lungenapex ein niedrigerer CO_2 -Partialdruck und konsekutiv ein höherer pH-Wert als an der Lungenbasis. Die daraus ableitbare Vermutung, dass die apikalen Abschnitte der Lunge eher zu metastatischer Kalzifikation prädisponieren, liess sich allerdings nie bestätigen. Es darf demnach spekuliert werden, ob bei unserem Patienten eine zwischenzeitlich beeinträchtigte Perfusion (Tumor, Infekt) der dorsobasalen Lungenabschnitte zur subpleural-basalen Kalkdeposition beigetragen haben könnte.

Disclosure statement

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

Literatur

- Bendayan D, Barziv Y, Kramer M. Pulmonary calcifications: a review. *Respiratory Medicine*. 2000;94:190–3.
- Chan E, Morales D, Welsh C, Mc Dermott M, Schwarz M. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165:1654–69.
- Brown K, Mund D, Aberle D, Batra P, Young D. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 1994;14:1247–61.
- Belem L, Zanetti G, Souza A, Hochegger B, Guimaraes M, Nobre L, et al. Metastatic pulmonary calcification: State-of-the-art review focused on imaging findings. *Respiratory Medicine*. 2014;108:668–76.
- Srivatsaa S, Burger C, Douglas W. Upper lobe pulmonary parenchymal calcifications in a patient with AIDS and Pneumocystis Carinii pneumonia receiving aerosolized pentamidine. *Chest*. 1992;101:266.
- Lee M, Schinella R. Pulmonary calcification caused by Pneumocystis carinii pneumonia. A clinicopathological study of 13 cases in acquired immune deficiency syndrome patients. *American Journal of Surgical Pathology*. 1991;15:276–380.
- Stewart J, MacMohan H, Vyborny C, et al. Dystrophic calcification by CT (case Report). *American Journal of Roentgenology*. 1987;148:29.
- Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, Schurges L, Van de Sandt A, Boor P, Schlieper G, et al. Warfarin Induces Cardiovascular Damage in Mice. *American Heart Association*. 2013;33:2618–24.
- Ullmer E, Borer H, Sandoz P, Mayr M, Dalquen P, Soler M. Diffuse pulmonary nodular infiltrates in a renal transplant recipient. *Chest*. 2001;120:1394–8.
- Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis with normal renal and parathyroid function: not as rare as previously believed. *Archives of Dermatology*. 2009;145(4):451–8.
- Klangjareonchai T. An unusual case of hyperthyroidism associated with jaundice and hypercalcaemia. *BMJ Case Reports*. 2012.
- Korytnaya E, Rao NG, Mayrin JV. An unusual case of hypercalcaemia associated with graves' disease and vitamin D deficiency. *CMIed*. 2011;4:25–8.
- Chan E, Morales D, Welsh C, Mc Dermott M, Schwarz M. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165:1654–69.
- Mulligan RM. Metastatic pulmonary calcification. *Archives of Pathology*. 1947;43:177–230.
- Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic Crisis: A Clinical Review. *The American Journal of Medicine*. 2015;128:239–45.

Korrespondenz:
Dr. med. Andreas Gross
Leiter Pneumologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital Baden
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
andreas.gross[at]ksb.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Kalkablagerungen im Gewebe können als Folge verschiedenster Ursachen auftreten.
- Im Gegensatz zur dystrophen liegt bei der metastatischen Form der Verkalkung das Kalzium-Phosphat-Produkt über der Löslichkeitsgrenze. Eine umfassende Abklärung mit Suche einer Hyperkalzämie und der Bestimmung des Parathormons sollten erfolgen.
- Zu den prädisponierenden Faktoren einer dystrophen Verkalkung zählt ein alkalisches Milieu. Pulmonale Kalk-Ablagerungen sind daher aufgrund lokal-chemischer Verhältnisse wahrscheinlicher im Lungenapex zu erwarten. Variierende Lokalisationen pulmonaler Kalzifizierungen weisen daher auf das Vorliegen zusätzlicher Pathologien hin.