

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Persistierender Hypoparathyroidismus

Amrein K, Fahrleitner-Pammer A, Wolf G

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (4), 6-8

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Persistierender Hypoparathyroidismus

K. Amrein¹, A. Fahrleitner-Pammer¹, G. Wolf²

Kurzfassung: Der Hypoparathyroidismus zählt zu den selteneren endokrinologischen Krankheitsbildern und wird am häufigsten postoperativ nach Halsoperationen, wie Thyroidektomie, Parathyroidektomie oder „neck dissection“, beobachtet. Klinisch steht die daraus resultierende Hypokalzämie im Vordergrund, die neben harmlosen Symptomen wie Parästhesien auch schwerwiegende Manifestationen mit generalisierten Krampfanfällen und Laryngospasmen verursachen kann. Wichtig ist eine Identifikation und adäquate Aufklärung der Betroffenen. Die Therapie ist derzeit lediglich symptomatisch und

beinhaltet eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung. Vielversprechende Ergebnisse mit Teriparatid (1-34-Parathormon) und intaktem Parathormon (1-84) stammen lediglich aus kleinen Studien.

Schlüsselwörter: Hypokalzämie, Hypoparathyroidismus, Parathormon, Hyperphosphatämie

Abstract: Persistent Hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism is a rare endocrine disease and very often a complication of neck or thyroid surgery. Symptoms are caused by hypocalcemia

and may range from paraesthesia to seizures and laryngospasm. It is important to identify and inform patients appropriately. Therapy is purely symptomatic and aims to alleviate symptoms by calcium and vitamin D or vitamin D analogs. Small trials have studied the effect of teriparatide (1-34 PTH) and intact parathyroid hormone and shown promising results. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (4): 6–8.**

Key words: hypocalcemia, hypoparathyroidism, parathyroid hormone, hyperphosphatemia

■ Einleitung

In einer der letzten Ausgaben wurde von Dr. Beatrice Kern sehr schön und übersichtlich die Bedeutung der unmittelbar postoperativen Hypokalzämie bei Hypoparathyroidismus beleuchtet [1]. Wir möchten in unserem Artikel einen Überblick über den permanenten Hypoparathyroidismus geben. Die häufigste Ätiologie ist der postoperative persistierende Hypoparathyroidismus. Dieser tritt bei ca. 2 % aller Patienten nach Thyroidektomie auf [2–4] und wird teilweise auch erst in Belastungssituationen wie körperlicher Aktivität, Krankheit oder Schwangerschaft oder auch erst Jahre nach der Operation klinisch manifest. Die Nebenschilddrüsen können akzidentell entfernt oder die Vaskularisation zerstört werden, die intraoperative Identifikation und Sichtschonung der Nebenschilddrüsen ist daher ein absolutes Erfordernis bei jeder Schilddrüsenoperation. Bei inzidenteller Entfernung der Epithelkörperchen muss eine Autotransplantation erfolgen. Die intraoperative Parathormon-Messung kann allenfalls einen postoperativen Funktionsverlust vorhersagen und damit frühzeitig eine Substitutionstherapie veranlassen, bevor der Patient klinische Symptome erfährt [1].

Seltene Ursachen eines persistierenden Hypoparathyroidismus inkludieren familiäre und idiopathische Formen sowie sekundäre Endokrinopathien z. B. im Rahmen einer Hämochromatose oder Häm siderose bei chronischer Transfusionsbedürftigkeit. Auch bei Mutationen im AIRE-Gen („autoimmune regulatory gene“) bei autosomal rezessivem, autoimmunem polyglandulärem Syndrom Typ 1 kann ein Hypoparathyroidismus auftreten (Tab. 1). Das DiGeorge-Syndrom ist häufig mit anderen kongenitalen Abnormalitäten assoziiert, die mit CATCH 22 („cardiac defect, abnormal facies, thymic hypo-

plasia, cleft palate, hypocalcemia“ und 22q11-Deletion) abgekürzt werden.

Parathormon (PTH) ist der stärkste und effektivste Regulator des Kalziumhaushalts. Eine akute Hypokalzämie, wie etwa iatrogen bei einer Blutspende durch Aphereseverfahren (Plasma- oder Thrombozytenspende), führt zu einer raschen reversiblen PTH-Erhöhung, um das Serum-Kalzium in einem engen Bereich zu halten [5].

PTH ist ein Polypeptid, das aus 84 Aminosäuren besteht und in vivo eine Halbwertszeit von wenigen Minuten hat. Therapeutisch wird sowohl Parathormon als auch das rekombinante 1-34-Parathormon in der Osteoporosetherapie angewendet.

In Österreich werden jährlich kumulativ etwa 8000 Operationen im Kopf-Hals-Bereich durchgeführt, die zu einer Gefährdung der Nebenschilddrüsen führen können. Damit lässt sich eine jährliche Rate von österreichweit etwa 160 Fällen mit klinisch relevantem Hypoparathyroidismus errechnen. In der Chirurgie der Schilddrüse, abhängig von der Diagnose und dem gewählten Resektionsausmaß, kommt es nahezu regelhaft zu einem Absinken des Serum-Kalzium-Wertes gegenüber dem präoperativen Ausgangswert. Dies ist in den allermeisten Fällen nach 48–72 h wieder völlig re kompensiert. Nur in 0,5–2,5 %, je nach operativer Radikalität, kann dies in einer länger dauernden bis permanenten Symptomatik resultieren. Eine transiente Hypokalzämie hingegen tritt sehr häufig auf [6].

Durch die Festlegung der Identifikation („Sichtschonung“) und gegebenenfalls Autotransplantation der Nebenschilddrüsen in den „Chirurgischen Leitlinien“ geht diese Rate kontinuierlich zurück.

■ Diagnostik und Symptomatik

Die Diagnose eines permanenten Hypoparathyroidismus ist einfach, wenn daran gedacht wird und die klassische Labor-konstellation eines erniedrigten Parathormon- und Kalziumspiegels sowie ein erhöhtes Phosphat im Serum vorliegt. Durch die fehlende PTH-Wirkung, insbesondere an Darm und Niere, kommt es zu einer chronischen Hypokalzämie. Diese ist ei-

Eingelangt am 25. Februar 2011; angenommen nach Revision am 8. September 2011

Aus der ¹Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin und ²Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie und Endokrinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Karin Amrein, MAS, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at

nerseits durch die reduzierte intestinale Kalziumabsorption im Rahmen der verminderten renalen 1,25(OH)₂D-Produktion, andererseits durch den erhöhten renalen Kalziumverlust bei fehlender PTH-Wirkung bedingt, da PTH eine potente antikalziurische Wirkung hat [7]. Üblicherweise ist aufgrund der reduzierten renalen Phosphat-Clearance auch das Serumphosphat erhöht [8, 9].

Die klassischen Symptome der Hypokalzämie sind neuromuskuläre Irritabilität, z. B. Parästhesien perioral und in den Extremitäten, bzw. spontane oder latente Tetanie. Diagnostisch kann durch Beklopfen des Nervus facialis oft eine ipsilaterale Kontraktion der Gesichtsmuskulatur ausgelöst werden (Chvostek-Zeichen) und durch Aufpumpen einer Blutdruckmanschette für 3 Minuten kann ein Karpalspasmus beobachtet werden (Trousseau-Zeichen). Im EKG wird in erster Linie eine verlängerte QT-Zeit als Folge der Hypokalzämie beobachtet, es kann aber auch zu ventrikulären Arrhythmien kommen. Selten wurden sogar Fälle von Herzinsuffizienz beschrieben.

Akut kann es bei einer schweren Hypokalzämie oder raschem Abfall des Serum-Kalziums zu ernststen Komplikationen, wie Grand-mal-Anfällen, Broncho- oder Laryngospasmus, kommen.

Ein langjähriger Hypoparathyroidismus kann zu Kalzifikationen in verschiedenen Organen, insbesondere in Gehirn, Nieren und Linsen, führen. Insgesamt scheint das Fehlen von Parathormon nicht nur zu einer schwierig titrierbaren, unphysiologischen Kalzium-/Phosphat-Homöostase [7], sondern auch zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität inklusive psychischer Alterationen zu führen [10]. Einige Studien haben eine erhöhte Knochendichte bei Patienten mit persistierendem Hypoparathyroidismus zeigen können [11–13], wenige haben Daten zum Verlauf der Knochendichte publiziert [13–15]. Daten zur Frakturhäufigkeit liegen nicht vor.

■ Therapie

Chronischer Hypoparathyroidismus

Die Standardtherapie bei chronischem Hypoparathyroidismus versucht eine (sehr schwierige) Balance zwischen der intestinalen Kalziumabsorption und dem unvermeidbaren renalen Kalziumverlust herzustellen. Sie besteht derzeit aus peroralen Kalziumpräparaten sowie aktivem Vitamin D, z. B. Calcitriol. Es wird in Dosen von 0,5–3,0 µg täglich empfohlen. Dihydrotachysterol-Tropfen sind schwieriger zu titrieren und nicht mehr erhältlich. Therapieziel ist in erster Linie die weitgehende Symptombefreiheit bei möglichst geringer Kalziumdosis. Eine Normokalzämie soll nicht angestrebt werden, da es zu erhöhter renaler Kalziumausscheidung und Nephrokalzinose, im schlimmsten Fall sogar mit chronischem Nierenversagen kommen kann [15, 16]. Thiaziddiuretika wirken antikalziuretisch durch die Erhöhung der Kalziumrückresorption am distalen Tubulus und werden daher häufig in der Therapie eingesetzt. Als klinische Möglichkeit der Therapiekontrolle kann das Trousseau-Zeichen herangezogen werden, laborchemisch empfehlen sich neben Serum-Kalzium auch regelmäßige Kontrollen der 24-Stunden-Harnkalzium-Ausscheidung. Perorales Kalziumkarbonat ist die am häufigsten angewendete Medikation (meist 1–3 g täglich), die allerdings auf Magensäure für

Tabelle 1: Ursachen für einen permanenten Hypoparathyroidismus

Postoperativ	Nach Thyroidektomie, Parathyroidektomie, „neck dissection“ usw.
Kongenital	DiGeorge-Syndrom, autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ I, PTH-Genmutationen
Infiltrativ	Hämochromatose oder -siderose, Morbus Wilson, Metastasen
Funktionell	Hypomagnesiämie, respiratorische Alkalose, aktivierende Mutationen des „Calcium-Sensing Receptor“
Selten	Idiopathisch, nach Radiojodtherapie

eine optimale Resorption angewiesen ist (Cave: Protonenpumpenhemmer!). Wenn gleichzeitig Protonenpumpenhemmer eingenommen werden müssen, ist Kalziumcitrat vorzuziehen. Patienten sollen ihre Kalziummedikation daher aufgeteilt (nicht > 1000 mg auf einmal) einnehmen und am besten saure Getränke dazu trinken. Auch ein suffizienter 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel (> 20–30 ng/ml) ist wichtig und sollte bei Bedarf ersetzt werden.

Akute schwere Hypokalzämie

Bei akuter schwerer Hypokalzämie ist eine rasche intravenöse Kalziumsubstitution (etwa 100 mg elementares Kalzium über ca. 10 Minuten) unter EKG-Überwachung angezeigt. Die erste Gabe sollte in einer Kurzinfusion (niemals als Bolus!) gegeben werden, bei Bedarf sollte eine weitere Substitution (bis 100 mg/Stunde) erfolgen. Die Kalziumwerte im Blut müssen engmaschig kontrolliert werden, bis die Tetanie nachlässt. Eine der erhältlichen Kalziumampullen in Österreich sind beispielsweise Kalzium 10 % „Fresenius“-Ampullen, die in 10 ml 1 g Kalziumgluconat (entsprechend ca. 90 mg elementarem Kalzium) enthalten.

■ Offene Fragen und Ausblick

Der permanente Hypoparathyroidismus ist vermutlich die letzte Endokrinopathie, die üblicherweise nicht mit dem fehlenden Hormon behandelt wird. Einige Studien mit geringer Fallzahl haben eine Therapie mit Teriparatid (1-34-Parathormon) und intaktem Parathormon (1-84-Parathormon) evaluiert und vielversprechende Ergebnisse gezeigt [15–18], derzeit ist eine Zulassung in dieser Indikation jedoch nicht gegeben. Zudem könnten Complianceprobleme aufgrund der nötigen subkutanen Anwendung (Peptidstruktur) und des 12–24-stündlichen Verabreichungsintervalls auftreten. Dennoch wäre PTH in Analogie zu Kortison bei Morbus Addison oder Thyroxin bei Hypothyroidismus die physiologische Therapie und zudem in der Lage, die Hyperkalziurie und damit das Risiko für Nephrolithiasis/-kalzinose zu reduzieren. Erwähnenswert ist zudem, dass sich andere Formen der Applikation von Teriparatid (wie die transdermale) in Entwicklung befinden [19, 20]. Mit der aktuellen Standardtherapie ist ein Gleichgewicht schwierig zu erreichen, insbesondere wenn sich Ernährung, Medikation (Thiazide, Protonenpumpenhemmer!) oder Hydratationszustand ändern.

Inwiefern die teils zu beobachtenden Kalzifikationen in verschiedenen Organen insbesondere in den Basalganglien, Nieren (Nephrolithiasis) und Linsen (Katarakt) zu einer klinischen

Symptomatik führen, ist weitgehend unklar. Einzelne Fallberichte beschreiben extrapyramidale Symptome bei langjährigem Hypoparathyroidismus [21–23], derzeit fehlen aber prospektive Studien.

Offen ist zudem, ob die höhere Knochendichte, aber vermutlich veränderte Mikroarchitektur bei Patienten mit chronischem Hypoparathyroidismus tatsächlich mit einem protektiven Effekt einhergeht oder durch den niedrigen Knochenumbau die Strukturqualität reduziert ist und vielleicht sogar zu höherer Frakturhäufigkeit führt.

Die Inzidenz von Nierensteinen, Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz ist bei Patienten mit Hypoparathyroidismus erhöht, insbesondere durch die bei „zu viel“ Kalzium auftretende Hyperkalziurie [15, 16].

Zusammenfassend können wir festhalten, dass die Symptomatik einer chronischen Hypokalzämie für Patienten oft sehr einschränkend für ihre Lebensqualität ist und eine gute Schulung sowie eigenständige Adaptierung der Medikation je nach Situation – in Analogie zu Patienten mit Morbus Addison – sinnvoll ist. Daten zu Langzeitfolgen der Organverkalkungen und des alterierten Knochenumbaus fehlen. Ob sich alternative Behandlungsmöglichkeiten wie z. B. Teriparatid/Parathormon durchsetzen werden, wird sich in den nächsten Jahren hoffentlich zeigen.

■ Relevanz für die Praxis

Ein permanenter Hypoparathyroidismus ist am häufigsten iatrogen durch direkte oder indirekte Schädigung während operativer Eingriffe im Halsbereich verursacht. Leitsymptome der Hypokalzämie sind neuromuskuläre Irritabilität, z. B. Parästhesien perioral und in den Extremitäten, spontane oder latente Tetanie bis hin zu Krampfanfällen und Laryngospasmus. Die Therapie ist rein symptomatisch (Kalzium, Calcitriol peroral) und umfasst eine gute Information der Betroffenen. Die Dosis der Kalziumsubstitution orientiert sich an der Symptomatik, nicht an Laborwerten. Derzeit gibt es nur wenige Daten zu Langzeitfolgen, in näherer Zukunft könnten Teriparatid oder Parathormon eine Rolle bei der Behandlung des chronischen Hypoparathyroidismus spielen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau OA Dr. Helga Warnkross und Univ.-Prof. Dr. G. Finkenstedt für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Dr. med. Karin Amrein, MAS

1996–2001 Medizinstudium in Graz und Cagliari. Facharztausbildung in Sursee, Bern und Graz; 2007 Fachärztin für Innere Medizin. 2011 Zusatzfach Internistische Intensivmedizin. Derzeit Spezialfacharztausbildung Endokrinologie und Stoffwechsel.



Literatur:

- Kern B, Peters T. Hypokalzämie nach totaler Thyreoidektomie: Welche Patienten sind gefährdet? J Klin Endocrinol Stoffw 2010; 3: 32–5.
- Asari R, Passler C, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. Arch Surg 2008; 143: 132–7.
- Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 2003; 133: 180–5.
- Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. World J Surg 2004; 28: 271–6.
- Amrein K, Katschnig C, Sipurzynski S, et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism. Bone 2010; 46: 789–95.
- Braun E, Wolf G, Dolcet C. Postoperative hypocalcemia in thyroid surgery is a regular finding. Abstract: 29th Annual Meeting of the German Association of Endocrine Surgeons, Osnabrück, November 11–13, 2010.
- Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3307–9.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008; 359: 391–403.
- Walker Harris V, De Beur SJ. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. Thyroid 2009; 19: 967–73.
- Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. Eur J Endocrinol 2002; 146: 215–22.
- Chan FK, Tiu SC, Choi KL, et al. Increased bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3155–9.
- Chen Q, Kaji H, Lu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4655–8.
- Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 718–22.
- Fujiyama K, Kiriya T, Ito M, et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2135–8.
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4214–20.
- Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3389–95.
- Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2680–8.
- Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. Osteoporos Int 2010; 21: 1927–34.
- Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 151–8.
- Daddona PE, Matriano JA, Mandema J, et al. Parathyroid hormone (1-34)-coated micro-needle patch system: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment of osteoporosis. Pharm Res 2011; 28: 159–65.
- Siddiqui A. Extensive basal ganglia calcification related to hypoparathyroidism in a young woman. Am J Med Sci 2011; 341: 66.
- Mamdani N, Repp AL, Seyoum B, et al. Idiopathic hypoparathyroidism presenting with severe hypocalcemia and asymptomatic basal ganglia calcification followed by acute intracerebral bleed. Endocr Pract 2007; 13: 487–92.
- Kartin P, Zupcev M, Pogacnik T, et al. Calcification of basal ganglia, postoperative hypoparathyroidism and extrapyramidal, cerebellar, pyramidal motor manifestations. J Neurol 1982; 227: 171–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung