

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Klinik, Diagnostik und Therapie

Aus der ¹Klinik und Poliklinik für
Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
und der ²Abteilung Nephrologie
des Universitätsklinikums
Carl Gustav Carus der TU Dresden

Einleitung:

Die Behandlungszahlen von Patienten mit Hyperparathyreoidismus (HPT) nehmen zu und stellen häufig eine differentialdiagnostische aber auch differentialtherapeutische Herausforderung dar.

Während diese Zunahme beim primären HPT - wie in Teil 1 ausgeführt - mehr auf der gehäuften Diagnosestellung bei zufällig entdeckter Hyperkalzämie beruht, ist

für die sekundäre Form eine reale Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen. Die Ursache dafür findet sich in der zunehmenden Anzahl von chronisch niereninsuffizienten Patienten und der deutlich verbesserten Lebenserwartung aufgrund heutiger Dialysemöglichkeiten. Entsprechend der Ätiologie wird diese Form im klinischen Alltag auch häufig als renaler HPT bezeichnet.

Im folgenden soll das Krankheitsbild des sekundären und tertiären HPT dargestellt sowie das diagnostische und therapeutische Vorgehen erläutert werden.

Ätiologie und Pathogenese:

Unter sekundärem Hyperparathyroidismus versteht man eine reaktive Überfunktion der Nebenschilddrüsen mit konsekutiver Erhöhung des Parathormonspiegels im Serum.

Der überwiegende Anteil der betroffenen Patienten rekrutiert sich aus chronisch nierensuffizienten Patienten mit oder ohne Dialysebehandlung.

Zur Ausbildung eines sekundären HPT bei chronischer Niereninsuffizienz tragen verschiedene pathophysiologische Mechanismen bei.

Bereits in der Frühphase der Niereninsuffizienz, das heißt, noch bevor es zu einem Anstieg von Harnstoff, Kreatinin, Phosphat oder einem Abfall von Kalzium im Serum kommt, ist eine erhöhte Konzentration von Parathormon zu verzeichnen (1). Die Ursache könnte in der frühen Störung der Phosphatexkretion in der Niere mit nachfolgender, zunächst nur intermittierend auftretender, sehr diskreter Erhöhung des Plasma-Phosphat-Spiegels und kompensatorischem Abfall des Serum-Kalzium-Spiegels liegen. Dies wiederum stellt einen Reiz zur vermehrten Parathormon-Produktion dar.

Mit zunehmender Einschränkung der glomerulären Filtration kommt es dann zu einem manifesten Anstieg des Serum-Phosphats. Der Versuch des Organismus, das Kalzium-Phosphat-Produkt konstant zu halten, führt zu einer Hypokalzämie im Serum, welche wiederum die Epithelkörperchen stimuliert.

Einen weiteren Faktor stellt der Vitamin-D3-Mangel als Folge einer verminderten Synthese im Rahmen der Niereninsuffizienz dar. Die Synthesestörung des 1,25(OH)₂-D₃ (Vitamin D₃) beruht auf einem 1,25-Hydroxylasedefekt in den Nierentubuli. Der erniedrigte Vitamin-D₃-Spiegel steigert dann wiederum die Parathormon-Produktion.

Darüber hinaus existiert im Rahmen der Niereninsuffizienz eine Resistenz des Skelettsystems gegen Vitamin-D₃.

Alle diese Störungen führen über die Stimulierung der Parathormon-Sekretion zur Hyperplasie der Epithelkörperchen. Die Folge des erhöhten Parathormonspiegels ist ein Ausstrom von Kalzium aus dem Knochen, um die Hypokalzämie im Serum auszugleichen. Die entstehende osteomalazische Entkalkung wird als renale Osteopathie bezeichnet.

Auch bei Patienten unter Dialyse persistiert die vermehrte Sekretion des Parathormons oder nimmt trotz adäquater Einstellung der Serum-Kalzium-Werte häufig

sogar zu. Die Ursache ist einerseits die auch unter Dialyse fortbestehende Hyperphosphatämie und andererseits der ebenfalls häufig fortbestehende Vitamin-D₃-Mangel.

Eine besondere Form stellt der sog. tertiäre HPT dar. Darunter versteht man, daß bei zunächst „sekundär“ inszeniertem, das heißt kompensatorischem HPT, sich in einem der hyperplastisch veränderten Epithelkörperchen ein echtes Adenom ausbildet. Die Folge ist eine „Autonomie“, des nun als „tertiär“ bezeichnetem HPT. Es kommt dann, z. B. nach Nierentransplantation, zu einem persistierenden HPT trotz des fehlendem ursprünglich auslösendem Stimulus eines veränderten Kalzium-Phosphat-Produkts und einer Vitamin-D₃-Hypovitaminose. Histologisch findet sich der Befund eines solitären, manchmal auch multipel auftretenden Adenoms mit gleichzeitiger Suppression der übrigen Nebenschilddrüsen.

Im klinischen Alltag wird in der Regel zwischen diesen beiden Formen nicht streng unterschieden, sondern beide werden unter dem Überbegriff sekundärer oder renaler HPT subsummiert.

Andere Ursachen für die Ausbildung eines sogenannten sekundären HPT, wie eine biliäre Leberzirrhose, eine Dauermedikation mit antikonvulsiven Substanzen oder sonstige Formen eines Vitamin-D₃-Mangels sind sehr selten.

Klinik:

Im Vordergrund der Beschwerden bei der renalen Osteopathie stehen meist unspezifische Knochenschmerzen (Tab. 1).

Tabelle 1: Symptome und Manifestationen des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz

- Skelettsystem
- Knochenschmerzen
- Frakturen
- Radiologische Veränderungen
- Weichteile
- Sehnenrupturen
- Kalzifizierungen
- Haut
- Pruritus
- selten Hautulzerationen
- Kardiovaskuläres System
- Rhythmusstörungen

- Hypertonus
- selten Herzinsuffizienz infolge von Kalzifizierungen

Bei ausgeprägtem Verlauf kann es als Folge der Osteoporose zu Spontanfrakturen, Deckplatteneinbrüchen im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule und zu spontanen Sehnenrupturen (z. B. der Quadrizepssehne) kommen. Ein weiteres Symptom kann die Ausbildung extraossärer Weichteilverkalkungen als Folge des gestörten Kalzium-Phosphat-Produktes sein. Häufig klagen die Patienten auch über einen ausgeprägten, schwer zu beeinflussenden Juckreiz (5).

Diagnostik:

Routinemäßig bestimmt werden Serum-Kalzium, Serum-Phosphat und die alkalische Phosphatase, wobei letzterer die höchste Aussagekraft für das Ausmaß der osteomalazischen Veränderungen zukommt. Beweisend ist die erhöhte Parathormonkonzentration im Serum. Die Werte des Parathormons sind in der Regel deutlich höher als bei Patienten mit primärem PTH.

Zur Beurteilung der knöchernen Veränderungen im Rahmen des sekundären HPT werden Röntgenaufnahmen der Hände angefertigt. Je nach Klinik werden weitere Teile des Skelettsystems (z. B. Schädel, Wirbelsäule, Becken) dargestellt.

Radiologisch findet sich bei der renalen Osteopathie eine generalisierte Osteoporose mit Verminderung der Knochendichte und Ausbildung einer „strähnigen“ Struktur des Knochens. Typische Befunde sind die subperiostalen Resorptionszonen, vor allem an den Mittelphalangen der Finger. Selten können umschriebene lytische Defekte (sogenannte „braune Tumoren“) in Röhrenknochen, Becken und Rippen nachweisbar sein. Die Durchführung einer Beckenkammstanzbiopsie zur histologischen Sicherung der Osteomalazie ist ebenso wie die Densitometrie zur Messung der Knochendichte fakultativ, da ihr Aussagewert bezüglich der Indikationsstellung zur operativen Therapie nur gering ist.

Auf eine Lokalisationsdiagnostik kann bei der sekundären Form des HPT verzichtet werden. Da die annehmbare Hyperplasie alle vier Drüsen betrifft, ist intraoperativ

auch die Darstellung aller vier Drüsen zwingend zu fordern. Diese chirurgische Lokalisation ist deutlich zuverlässiger als alle bildgebenden Verfahren.

Ein Problem stellen jedoch die Patienten dar, bei denen bereits eine zervikale Exploration wegen des sekundären HPT stattgefunden hat.

Ein Persistieren oder auch Rezidivieren des HPT kann verschiedene Möglichkeiten haben:

- es wurden beim Ersteingriff nicht alle Epithelkörperchen gefunden oder entfernt
- es existiert ein überzähliges (5.) Epithelkörperchen
- es besteht eine Überfunktion des belassenen Restes oder des autotransplantierten Nebenschilddrüsengewebes

In diesen Fällen sollte vor einer notwendigen Re-Exploration eine Lokalisationsdiagnostik unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten durchgeführt werden.

Während die Sonographie und die Computertomographie in ihrer Aussagekraft am voroperierten Hals nur sehr eingeschränkt sind, scheinen die Magnet-Resonanz-Tomographie und vor allem die ^{99m}Tc-Mibi-Szintigraphie deutlich bessere Resultate zu bringen (6). Liegt der Verdacht auf die Überfunktion transplantierten Nebenschilddrüsengewebes vor, kann bei Lokalisation des Transplantates in der Unterarmmuskulatur die seitengetrennte Venenblutentnahme und Bestimmung der Parathormonkonzentration diesen Verdacht eventuell beweisen.

Therapie:

Die Indikationsstellung zur operativen Therapie eines sekundären HPT ist schwierig und wird weiterhin lebhaft diskutiert.

Zweifelsohne stehen zunächst konservative Maßnahmen im Vordergrund. Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ohne Dialysepflichtigkeit ist der sekundäre HPT nur selten so gravierend ausgeprägt, daß eine chirurgische Therapie erforderlich wäre. Die Serum-Kalzium-Konzentration ist meist normal, Symptome sind selten und die radiologischen Veränderungen am Skelettsystem nur geringfügig.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit manifestem sekundärem HPT sind seit

Jahren dialysepflichtig. Die Inzidenz eines operationspflichtigen sekundären HPT liegt bei der Langzeitdialyse in der Literatur zwischen 3 und 20 % (3, 5).

Die konservative Therapie umfaßt die Gabe von phosphatbindenden Substanzen, die Substitution von Kalzium oral sowie die Gabe von Vitamin D oder Vitamin-D-Metaboliten.

Die Erhöhung des Parathormons im Serum ist als Voraussetzung für die Diagnosestellung zu fordern, stellt alleine jedoch keine ausreichende Indikation zur Parathyreoidektomie dar (2, 5). Die Indikation zur operativen Therapie ist gegeben, wenn

- trotz konservativer Maßnahmen die renale Osteopathie fortschreitet. Neben der klinischen Symptomatik (Knochenschmerzen) ist hier der radiologische Nachweis der typischen subperiostalen Resorptionszonen ein wichtiges Kriterium.
- die alkalische Phosphatase als biochemischer Parameter für den osteoklastischen Umbau dauerhaft und gravierend erhöht ist,
- extraossäre Weichteilverkalkungen als Folge des gestörten Kalzium-Phosphat-Produktes auftreten,
- Spontanfrakturen oder spontane Sehnenrupturen auftreten,
- ein therapierefraktärer Juckreiz besteht.

Die Indikation zur operativen Therapie kann letztlich nicht aus einer der genannten Gründe alleine abgeleitet werden, sondern muß in Abhängigkeit von der Befundkonstellation für jeden einzelnen Patienten individuell abgewogen werden (Tab. 2).

Tabelle 2: Indikationen zur totalen Parathyreoidektomie und Autotransplantation bei sekundärem Hyperparathyreoidismus

- relativ
 - hohes Parathormon
 - hohe alkalische Phosphatase
 - Knochenschmerzen
 - radiologischer Nachweis subperiostaler Resorptionszonen
- absolut
 - Hyperkalzämie (s.g. tertiärer HPT)
 - progrediente Weichteilverkalkungen
 - Spontanfrakturen, Sehnenrupturen
 - Hautulzerationen

Eine absolute Indikation besteht jedoch, wenn statt der üblicherweise vorliegenden Normo- bis Hypokalzämie eine Hyperkalzämie entsteht, die auf die Entstehung autonomer Adenome in den Epithelkörperchen zurückzuführen ist (sogenannter tertiärer Hyperparathyreoidismus). Dies gilt vor allem auch für transplantierte Patienten, da die hyperkalzämieinduzierte Steinbildung eine Bedrohung für die Transplantatniere darstellt.

Operative Therapie

Bei der Verfahrenswahl in der operativen Therapie des sekundären oder tertiären HPT kann heute die totale Parathyreoidektomie und autologe Transplantation von Nebenschilddrüsengewebe als Standardtherapie angesehen werden. Die früher durchgeführte subtotale Parathyreoidektomie (d. h. Exstirpation von 3 1/2 Drüsen und Belassung eines Restes an originärer Stelle) ist wegen der Problematik eventuell notwendiger Reexplorationen mit deutlich erhöhtem technischen Aufwand und erhöhter Morbidität (vor allem Rekurrensparese) verlassen worden.

Die von einigen Autoren favorisierte totale Parathyreoidektomie hingegen führt zur persistierenden Hypokalzämie und verhindert somit die angestrebte Remineralisierung des Knochengewebes.

Die Technik der Exploration entspricht weitgehend den Regeln, die bereits für den primären HPT (siehe Teil 1) dargestellt wurden.

Es werden alle vier Epithelkörperchen dargestellt, was bei den hyperplastischen Drüsen in der Regel unproblematisch ist. Gelingt es nicht, die Epithelkörperchen an typischer Stelle zu finden, ist die Exploration entsprechend der zu erwartenden Dislokation auszudehnen. Diese umfaßt dann die Darstellung des Sulcus oesophago-trachealis, des Raumes zwischen Speiseröhre und Wirbelsäule und des oberen Mediastinums. Bei fehlenden Epithelkörperchen wird gegebenenfalls die einseitige oder beidseitige subtotale Schilddrüsenresektion sowie eine zervikale Thyrektomie durchgeführt. Mit diesen Maßnahmen gelingt es fast immer, alle 4 Nebenschilddrüsen zu finden. Die Epithelkörperchen werden nach der Exstirpation sofort in eiskühlte, isotonische Kochsalzlösung gegeben, und eine kleine Probebiopsie des

entnommenen Epithelkörperchens wird im Schnellschnitt histologisch untersucht, um ihre Identität zu bestätigen.

Die gleichzeitige intraoperative Bestimmung der Parathormonwerte mittels eines modifizierten Chemilumineszenz-Assays kann den definitiven Operationserfolg sichern (4). Persistiert jedoch eine deutlich erhöhte Parathormonkonzentration, ist die Suche nach einem fehlenden oder einem fünften Epithelkörperchen fortzusetzen.

Nach Abschluß des zervikalen Teils der Operation wird dann ein Teil des entnommenen Nebenschilddrüsengewebes in ca. 1 mm³ große Quader geschnitten und in den Musculus brachioradialis des Armes, der keinen Dialyseshunt trägt, implantiert. Der Vorteil der Muskulatur am Unterarm gegenüber dem M. sternocleidomastoideus liegt darin begründet, daß einerseits die Funktion des transplantierten Gewebes durch direkte Parathormonbestimmung im venösen Blut des transplantatragenden Armes bestimmt werden kann und andererseits die Reduktion des Gewebes im Falle eines rezidivierenden HPT unproblematisch und risikoarm möglich ist.

Der Rest des Nebenschilddrüsengewebes wird bis -80 °C gekühlt und in flüssigem Stickstoff gelagert. Dieses Gewebe steht bei einem eventuell auftretenden Hypoparathyreoidismus als Folge eines Nichtangehens oder zu geringer Menge des primär transplantierten Nebenschilddrüsengewebes zu späterer weiterer Autotransplantation zur Verfügung.

Postoperativ sind engmaschige Kalzium-Kontrollen durchzuführen und der zu erwartende Abfall des Serum-Kalziums wird durch parenterale Gabe von Kalziumglukonat, später durch orale Substitution von Kalzium und Vitamin D behandelt. In der Regel muß die Substitutionstherapie für ca. 2 - 3 Monate durchgeführt werden, bis das autotransplantierte Gewebe ausreichende Parathormonsekretion gewährleistet.

Eigenes Patientengut:

Von den insgesamt 88 Operationen an den Nebenschilddrüsen im Zeitraum vom 01.10.1993 bis zum 31.12.1997 an der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden erfolgten 36 wegen eines renalen HPT (34 Ersteingriffe und 2 Wiederholungseingriffe).

Männer und Frauen waren vom sekundären HPT gleich häufig betroffen, während bei der primären Form die Frauen im Verhältnis 4:1 überwogen. Das Durchschnittsalter betrug 45,2 Jahre. Die klinische Symptomatik war sehr unterschiedlich ausgeprägt. Im Vordergrund der Beschwerden standen Knochenschmerzen, bei 2 Patienten war es bereits zu Spontanfrakturen gekommen. Extraossäre Verkalkungen fanden sich bei 2 Patienten.

Die meisten Patienten waren bereits hyperkalzämisch, nur bei 4 Patienten lag eine Normo- oder Hypokalzämie vor.

Die Parathormonwerte betragen zwischen 190 und 3749 pg/ml (Normalwert < 50 pg/ml) und lagen im Mittel mit 1125 pg/ml höher als bei Patienten mit primärem HPT (Mittelwert 315 pg/ml).

Die operative Therapie bestand in der totalen Parathyreoidektomie mit gleichzeitiger Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in die Unterarmmuskulatur. In allen Fällen wurde pa-

rallel Gewebe kryokonserviert, wobei eine sekundäre Replantation wegen eines Hypoparathyreoidismus bislang nicht erforderlich wurde.

Bei den Ersteingriffen fand sich 27 mal alle vier Nebenschilddrüsenkörperchen an typischer Stelle. Eine ektopische Lage fanden wir bei 9 Patienten vor (davon zweimal in der Schilddrüse; zweimal retroösophageal, dreimal im Thymus und zweimal im oberen Mediastinum).

Bei den Reeingriffen fanden wir das fehlende Epithelkörperchen einmal an erwarteter Lokalisation und einmal in atypischer Lage im oberen Thymushorn gelegen.

Auch bei den Patienten mit sekundärem HPT führten wir seit 1994 das intraoperative Parathormon-Monitoring durch (Abb. 1).

Bei einer Patientin kam es trotz signifikantem intraoperativem Abfall des Parathormons und histologischem Nachweis von vier exstirpierten Nebenschilddrüsen bereits nach wenigen Wochen zu einem rezidivierenden HPT. Nachdem die venösen Parathormonbestimmungen eine Überfunktion des Transplantates am Unterarm ausschließen konnten, erfolgte die nochmalige zervikale Exploration

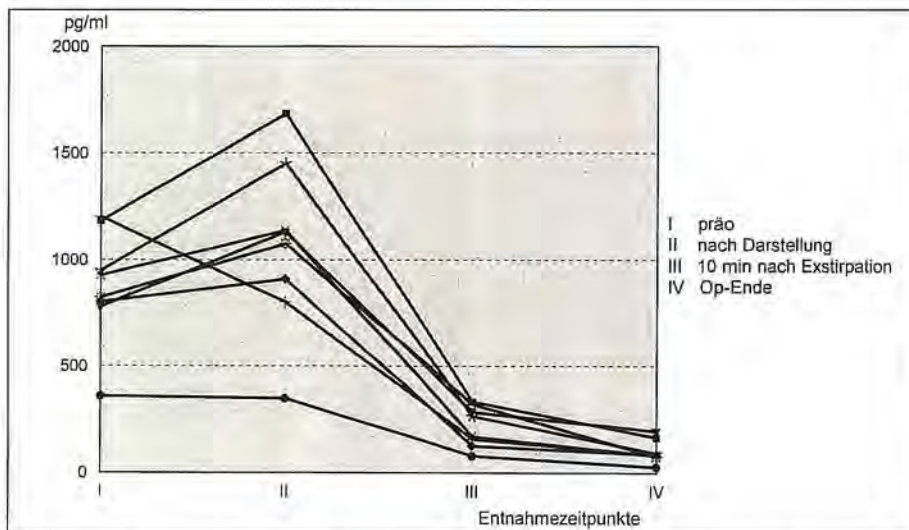


Abbildung 1: Perioperativ bestimmte Parathormonwerte bei 8 Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus; Angaben in pg/ml

und Exstirpation eines fünften (!), im oberen Thymushorn gelegenen, hyperplastischen Epithelkörperchens.

Zusammenfassung:

Der sekundäre oder tertiäre HPT als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz ge-

winnt mit zunehmender Dialysedauer an klinischer Relevanz.

Die Symptome bestehen meist in Knochenschmerzen, seltener im Auftreten von Spontanfrakturen, Sehnenrupturen oder extraossären Weichteilverkalkungen. Die Diagnostik umfaßt neben den Serumbe-

stimmungen von Kalzium, Phosphat, alkalischer Phosphatase und Parathormon den radiologischen Nachweis der typischen subperiostalen Resorptionszonen und/oder Akroosteolysen.

Die Therapie ist zunächst konservativ. Bei Versagen der konservativen Therapie, Auftreten von Komplikationen oder dem Entstehen einer Hyperkalzämie, ist die Indikation zur operativen Intervention gegeben. Das Therapieverfahren der Wahl besteht dann in der totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüisengewebe in die Unterarmmuskulatur.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 der Technischen Universität Dresden
 Klinik und Poliklinik für Viszeral-,
 Thorax- und Gefäßchirurgie
 PD Dr. med. Michael Nagel
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden

Artikel eingegangen: 12. 5. 1997
 Artikel nach Revision angenommen: 9. 4. 1998