



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Parathyroidea und Hyperkalzämie

Sieber-Ruckstuhl, Nadja S ; Boretti, Felicitas S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-50810>
Conference or Workshop Item
Accepted Version

Originally published at:
Sieber-Ruckstuhl, Nadja S; Boretti, Felicitas S (2011). Parathyroidea und Hyperkalzämie. In: 42. Jahresversammlung der SVK, Interlaken, Switzerland, 20 May 2011 - 22 May 2011.

PARATHYROIDEA UND HYPERKALZÄMIE

Nadja Sieber-Ruckstuhl, Felicitas Boretti

Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

1. PHYSIOLOGIE DES KALZIUMSTOFFWECHSELS

Kalzium erfüllt vielfältige Funktionen in praktisch allen Organsystemen der Körpers. Es wird gebraucht für enzymatische Reaktionen, Membrantransport und –stabilität, Blutkoagulation, Muskelkontraktion, Hormonsekretion, Knochenaufbau und -umbau, um nur einige Beispiele zu nennen. Im Serum liegt Kalzium in 3 Formen vor: frei oder ionisiert (50-60%), protein-gebunden (30%) und komplexiert (10%). Biologisch aktiv ist nur die ionisierte Form.

Der wichtigste Regulator des Kalziumspiegels im Blut ist das Parathormon (PTH), welches in der Nebenschilddrüse (Parathyroidea) gebildet wird. PTH hält, zusammen mit Kalzitinin und Vitamin D, den Serumkalziumspiegel in engen Grenzen. Eine erhöhte PTH-Ausschüttung, ausgelöst durch ein Absinken des ionisierten Kalziums, führt zu einer erhöhten Rückresorption von Kalzium in den Nierentubuli, zu einer vermehrten renalen Phosphor-Ausscheidung, zur Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen, sowie zu einer vermehrten Umwandlung von Vitamin D in seine aktive Form Calcitriol (1.25-Dihydroxy-Vitamin D) in den Nierentubuli. Vitamin D wiederum stimuliert die intestinale Kalzium-Absorption und hemmt die PTH-Synthese. Kalzitinin senkt den Kalziumspiegel durch Hemmung der Osteoklastenaktivität.

Der Referenzbereich des Serumkalziums ist von Labor zu Labor sehr unterschiedlich, d.h. der Kalziumwert sollte anhand des entsprechenden Referenzbereiches interpretiert werden.

Kalzium ist in hohen Konzentrationen für jede Zelle toxisch, besonders empfindlich sind jedoch Nieren, ZNS und das kardiovaskuläre System. Gefährdet sind v.a. Tiere, bei denen gleichzeitig eine Hyperphosphatämie vorliegt: sobald das Kalzium x Phosphat-Produkt grösser als 70 ist (gemessen in mg/dl-Einheiten), kann es zu irreversiblen metastatischen oder dystrophischen Verkalkungen kommen.

2. URSACHEN EINER HYPERKALZÄMIE

Die Hyperkalzämie kann eingeteilt werden in transient oder persistierend, leicht- oder schwergradig, pathologisch oder nicht-pathologisch und in parathyroidea-abhängig oder -unabhängig.

Leichtgradige, nichtpathologische Hyperkalzämien werden beispielsweise bei nicht-gefasteten Tieren oder bei Jungtieren im Wachstum beobachtet. Zu falsch erhöhten Werten kann es kommen, wenn das Serum lipämisch ist und das Kalzium mittels colorimetrischer Methode gemessen wird oder wenn die Blutentnahme in Röhrchen mit Zusätzen (z.B. Kalzium-Zitrat) erfolgte. Dehydratation und Volumenkontraktion führen zu einer erhöhten Rückresorption von Natrium und auch von Kalzium in den Nieren und können so zu einer transienten, klinisch unbedeutenden Hyperkalzämie führen.

Eine pathologische Hyperkalzämie ist keine Krankheit an sich, sondern die Folge einer Grundkrankheit. Die häufigsten Ursachen beim Hund sind Neoplasien, gefolgt von Hypoadrenokortizismus, primärem Hyperparathyroidismus und Niereninsuffizienz. Bei der Katze ist die Niereninsuffizienz am häufigsten, gefolgt von den Neoplasien und der idiopathische Hyperkalzämie.

Die Entstehung einer paraneoplastischen Hyperkalzämie beruht auf einer Reihe verschiedener Mechanismen: wichtiger als lokale osteolytische Effekte durch Knochenmetastasen sind humorale Faktoren, die vom Tumor produziert werden. Neben Prostaglandinen,

Tumornekrosefaktor und anderen Zytokinen spielt bei verschiedenen Tumoren das sog. Parathormon-related Protein (PTHrP) eine wichtige Rolle. PTHrP besitzt grosse strukturelle Ähnlichkeiten mit PTH und kann auch die gleiche Wirkung entfalten.

Zu den häufigsten Tumoren beim Hund, die mit einer Hyperkalzämie assoziiert sind, gehören Lymphom und Analbeutelkarzinom. Daneben sind aber auch Thymom, Karzinome in Milchdrüse, Lunge, Pankreas, Schilddrüse und Haut, Multiples Myelom und Leukämien beschrieben. Bei der Katze sind Lymphom und Plattenepithelkarzinom (Kopf- und Halsregion) am häufigsten. Daneben wurden Multiples Myelom, Osteosarkom, Fibrosarkom und Bronchialkarzinom beschrieben.

Gemäss Literatur und unserer eigenen Erfahrungen ist der primäre Hypoadrenokortizismus beim Hund der zweithäufigste Grund einer Hyperkalzämie. Das Ausmass der Hyperkalzämie korreliert positiv mit der Höhe der Hyperkaliämie und dem Schweregrad der Hypovolämie. Trotz des erhöhten Totalkalziums, bleibt das ionisierte Kalzium normal. Klinisch zeigen diese Tiere deshalb auch keine Symptome.

Der primäre Hyperparathyroidismus ist gekennzeichnet durch eine übermässige Sekretion von PTH und einem stark erhöhten ionisierten Kalzium. Auf diese Erkrankung werden wir weiter unten noch separat eingehen.

Eine Niereninsuffizienz führt zunächst zu einer Hyperphosphatämie und damit aufgrund des Massenwirkungsgesetzes zu einem Absinken des ionisierten Kalziums; infolgedessen kommt es zu einer vermehrten Stimulation der PTH-Sekretion und es entwickelt sich ein sekundärer Hyperparathyroidismus. Die meisten Fälle einer Niereninsuffizienz zeigen daher eine Normo- oder sogar Hypokalzämie. Durch multifaktorielle Mechanismen, bei denen eine autonome Sekretion von PTH wahrscheinlich eine zentrale Rolle spielt, kann es allerdings auch zu einer Hyperkalzämie kommen. Dieses Phänomen wird als "tertiärer Hyperparathyroidismus" bezeichnet.

Auslöser der seltenen Hypervitaminose D können sein: die Aufnahme von calcitriolhaltigen Pflanzen (z.B. Goldhafer) oder Rodentizide. Bei uns dürfte es sich in den meisten Fällen um eine iatrogene Überversorgung mit Vitamin D zur Behandlung eines primären Hypoparathyreoidismus handeln. Bei Katzen sind vermehrt einzelne Fälle von Vitamin-D Intoxikationen beschrieben worden, die durch das Ablecken von Vitamin D-haltigen Salben von der Haut der Besitzer ausgelöst wurden.

Grundsätzlich kann jede granulomatöse Erkrankung zu einer Hyperkalzämie führen; eine vermehrte Vitamin D-Produktion im granulomatösen Gewebe (Makrophagen) wird für die Entstehung der Hyperkalzämie verantwortlich gemacht. Besonders häufig wird eine Hyperkalzämie bei systemischen Pilzkrankungen (Blastomykose, Histoplasmose) beobachtet. Diese kommen in Mitteleuropa aber eigentlich nicht vor. Eine bei uns beim Hund zunehmend häufigere diagnostizierte Infektionskrankheit, die mit Hyperkalzämie assoziiert sein kann, ist die Infektion mit *Angiostrongylus vasorum* (französischer Herzwurm).

Seit 1992 kennen wir bei der Katze ein wichtiges neues Syndrom, die idiopathische Hyperkalzämie. Betroffene Tiere sind meist jüngeren bis mittleren Alters und zeigen eine monate- bis jahrelang persistierende, gering- bis mittelgradige Hyperkalzämie ohne definierbare Ätiologie. Das totale Kalzium und das ionisierte Kalzium sind erhöht, PTH ist normal oder tief.

3. PRIMÄRER HYPERPARATHYREOIDISMUS (PHPT)

Hunde und Katzen besitzen in der Regel 4 kleine Nebenschilddrüsen (1-4 mm im Durchmesser). Zwei etwas grössere Nebenschilddrüsen liegen am kranialen Pol der Schilddrüse. Zwei kleinere Nebenschilddrüsen liegen innerhalb der Schilddrüsenkapsel, unterschiedlich tief eingebettet, am kaudalen Pol der Schilddrüse.

Beim PHPT kommt es zu einer autonomen, übermässigen Sekretion von PTH, bei gleichzeitig erhöhtem totalem und ionisiertem Kalzium. Die häufigste Ursache des PHPT ist ein kleines, solitäres Adenome einer Nebenschilddrüse. Der PTH-Überschuss kann aber auch durch Adenome von mehreren Nebenschilddrüsen, durch Hyperplasie von einer oder mehreren Nebenschilddrüsen oder, ganz selten, durch ein Karzinom einer Nebenschilddrüse verursacht sein.

3.1. KLINIK

Der PHPT ist eine seltene Krankheit von älteren Hunden (≥ 6 Jahre) ohne Geschlechtsprädisposition. Wolfsspitze scheinen überrepräsentiert. Bei Katzen ist der PHPT noch seltener, tritt aber im gleichen Altersbereich auf.

Die Erkrankung kann asymptomatisch auftreten oder mit milden bis schweren klinischen Symptomen einhergehen. Bei milden Formen zeigt sich meist nur Polyurie und Polydipsie (Hund). Bei schwereren Verläufen präsentieren sich die Tiere mit Polyurie und Polydipsie und Apathie, Anorexie, Erbrechen, Schwäche und Gewichtsverlust. Gerade Katzen können sich sehr unspezifisch präsentieren, mit nur Anorexie und Unwohlsein. Häufig besteht auch eine Assoziation mit Harnsteinen und sekundären Harnwegsinfektionen.

3.2. DIAGNOSE

Mit dem dreimaligen Nachweis eines erhöhten totalen und ionisierten Kalziums gilt eine Hyperkalzämie als etabliert. Dies in Kombination mit einer Normo- oder Hypophosphatämie und den typischen klinischen Symptomen führt zum Verdacht eines PHPT. Da aber eine paraneoplastische Hyperkalzämie viel häufiger vorkommt, muss diese zuerst ausgeschlossen werden. Nach der Bestätigung einer Hyperkalzämie sollten deshalb alle Lymphknoten, die perineale Region und die Milchdrüsen nochmals gut palpirt werden. Danach empfiehlt es sich, Röntgenbilder der Brusthöhle und einen Ultraschall des Abdomens, eventuell mit Aspiration von Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark, durchzuführen.

Adenome der Nebenschilddrüsen sind bei Hunden selten zu palpieren. Bei Katzen hingegen, können vergrösserte Nebenschilddrüsen immer wieder im Bereich der Schilddrüse palpirt werden.

Beim Ultraschall der Schilddrüse stellen sich veränderte Nebenschilddrüsen als anechoische oder hypoechoische Knötchen dar. Nebenschilddrüsen grösser als 4 mm im Durchmesser bei Hunden mit typischen klinischen Symptomen und Laborveränderungen sind höchst verdächtig. Zur weiteren Diagnosesicherung sollte dann die PTH Plasmakonzentration bestimmt werden. Dies muss mit der Verwendung eines „two-site type assays“ gemacht werden. Wenn keine Niereninsuffizienz vorhanden ist, bestätigt eine erhöhte PTH-Konzentration einen PHPT. Aber auch PTH-Konzentrationen im Normalbereich, bei gleichzeitiger Hyperkalzämie, bestätigt einen PHPT, da physiologischerweise, bei einer Hyperkalzämie die PTH-Sekretion unterdrückt sein sollte.

3.3. THERAPIE

Das primäre Ziel der Therapie der Hyperkalzämie ist die Therapie der Grundursache. Tiere mit PHPT sind meist stabil und brauchen keine Notfalltherapie. Das Kalzium-Phosphor Produkt ist aufgrund der Normo- oder Hypophosphatämie meist weit unter 60.

Eine symptomatische Therapie der Hyperkalzämie ist indiziert bei Dehydratation, Azotämie, Arrhythmien, schweren neurologischen Dysfunktionen und Schwäche. Als erster Therapieschritt empfiehlt sich eine Infusionstherapie mit physiologischer Kochsalzlösung bis zur vollständigen Rehydrierung, bzw. bis eine leichte Volumenüberladung besteht. Sobald dies erreicht ist, kann zusätzlich mit Furosemid (initial 2-4-mg/kg, dann 1-4mg/kg q 8-24h), einem Schleifendiuretikum, das die renale Kalziumausscheidung fördert, begonnen werden. Furosemid sollte jedoch auf keinen Fall ohne vorherige Flüssigkeitstherapie eingesetzt werden. Für Fälle mit nicht-kontrollierbarer Hyperkalzämie stehen ausserdem die s.g. Bisphosphonate (Pamidronat, Aredia®: 1-1.5mg/kg in 150 ml 0.9% NaCl IV über 2h) zur Verfügung. Sie hemmen die Osteoklastenaktivität und -funktion.

Die chirurgische Entfernung der veränderten Nebenschilddrüse ist die Therapie der Wahl. Wenn intraoperativ keine Masse identifiziert werden kann, sollten alle vier Nebenschilddrüsen genau auf noduläre Hyperplasien inspiziert werden. Makroskopisch verdächtige Drüsen werden entfernt und mindestens eine Nebenschilddrüse wird in situ belassen.

Andere beschriebene Therapiemethoden sind perkutane, ultraschall-geführte Ethanol-Injektion oder Hitze-Ablation. Beschriebene Komplikationen dieser beiden neueren Methoden sind Schädigungen des umliegenden Gewebes, wie zum Beispiel des Nervus laryngeus recurrens. In der Humanmedizin wird die Ethanol-Injektion bei nicht operationsfähigen Patienten als Alternative eingesetzt. Die Erfolgchancen der Ethanol-Injektion in der Humanmedizin sind aber geringer als die der Chirurgie und periglanduläre Fibrosen machen eine spätere Chirurgie schwierig.

Die zirkulierende PTH-Konzentration fällt nach chirurgischer Entfernung oder Ethanol-/Hitzeablation rasch ab. Die noch vorhandenen Nebenschilddrüsen sind jedoch durch die langanhaltende Hyperkalzämie supprimiert. Diese Faktoren, zusammen mit dem erhöhten Knochen-Turnover und erhöhten Kalzium-Ablagerungen (hungry bone syndrome) können zu der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie führen. Eine post-operative Hypokalzämie kann nach 12 Stunden bis 20 Tagen auftreten. Das Risiko ist grösser je höher und je langanhaltender die präoperative Hyperkalzämie war. Wir empfehlen deshalb bei Fällen mit einer präoperativen Hyperkalzämie von ≥ 3.5 mmol/l (≥ 14 mg/dl) bereits vor der OP mit der Supplementation von Vitamin D (Calcitriol, Rocatrol®: 10ng/kg q 12h PO) und Kalzium (25-50mg/kg/Tag elementares Kalzium; **Achtung:** Dosis bezieht sich auf den Gehalt an elementarem Kalzium. Eine 500mg Tablette Ca-Glukonat enthält nur 40% elementares Kalzium) zu beginnen. Bei Fällen mit weniger starken präoperativen Hyperkalzämien ist eine präoperative Therapie nicht nötig.

Postoperativ sollte in allen Fällen der Kalziumspiegel anfänglich zweimal täglich nach 2-3 Tagen einmal täglich kontrolliert werden. Bei einem Abfall des Kalziumspiegels unter den Normalbereich oder beim Auftreten von klinischen Symptomen einer Hypokalzämie (Schwäche, Zittern, steifer Gang) muss mit der Supplementation von Vitamin D und Kalzium wie oben beschrieben begonnen werden. Bei schweren klinischen Symptomen (z.B. Krämpfe, Tetanie) muss zusätzlich zu der oralen Supplementation eine Notfalltherapie mit Kalzium IV gestartet werden (0.5-1.5ml/kg einer 10%igen Kalziumglukonat-Lösung über 10-20 Minuten, verdünnt mit 0.9% NaCl; Dosierung nach Wirkung und unter EKG-Kontrolle). Diese Notfalltherapie führt meist innerhalb von Minuten zum Stopp der Muskelkrämpfe. Falls die Symptome später wieder auftreten, empfiehlt es sich Kalzium als Dauertropfinfusion (0.25-0.4ml/kg/h der 10%igen Kalziumglukonat-Lösung verdünnt mit 0.9% NaCl) zu verabreichen. Das Ziel der Supplementationstherapie ist den Serumkalziumspiegel nur in den unteren Normalbereich zu erhöhen. Damit sind die noch vorhandenen Nebenschilddrüsen einem genügend grossen Stimulus ausgesetzt, um wieder mit einer eigenständigen PTH-Produktion zu beginnen. Die Vitamin D und Kalziumsubstitution muss eng überwacht werden, damit

keine Hyperkalzämie verursacht wird. Vitamin D induziert nicht nur eine Erhöhung des Kalziums sondern tendenziell auch eine Erhöhung des Phosphats, was die Gefahr einer Nephrokalzinose erhöhen würde.

Falls eine Supplementationstherapie nötig wird, muss diese meist über Wochen fortgeführt und dann langsam und kontrolliert ausgeschlichen werden. Unser Vorgehen zum Ausschleichen der Therapie ist wie folgt: bei stabilem Kalziumspiegel für 2 Wochen, zuerst langsame Reduktion der Vitamin D Supplementation (2 Wo q24h, 2 Wo q48h, 2 Wochen q36h, 2 Wochen q48h, 2 Wochen 1x/Woche) und anschliessend, bei stabilem Kalziumspiegel, Reduktion der Kalziumsubstitution.

3.4. PROGNOSE

Die Prognose des PHPT ist bei erfolgreicher Therapie und dem Überstehen der postoperativen Phase exzellent. Laut Literatur entwickeln ca. 30% der Fälle postoperative Hypokalzämien und ca. 10% Rezidive.

LITERATUR

Tryfonidou MA, Hazewinkel HAW, Kooistra HS. Hyperparathyroidism. In: Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Eds. A. Rijnberk, HS. Kooistra, 1st Edition 2010. 266-269.

Rasor L, Pollard R, Feldman EC. Retrospective evaluation of three treatment methods for primary hyperparathyroidism in dogs. J Am Anim Hosp Assoc 2007;43:70-77.

Feldman EC, Hoar B, Pollard R, et al. Pretreatment clinical and laboratory findings in dog with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987-2004). J Am Vet Med Assoc 2005;227:756-761.

Gear RN, Neiger R, Skelly BJ, et al. Primary hyperparathyroidism in 29 dogs: diagnosis, treatment, outcome and associated renal failure. J Small Anim Pract 2005;46:10-16.

Feldman EC, Nelson RW. Hypercalcemia and hyperparathyroidism. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. Eds. EC. Feldman, RW. Nelson, 3rd Edition 2004. 661-712.

Reusch C. Ultrasonographische Untersuchung der Parathyreoidea beim Hund – Ein Überblick. Schweiz Arch Tierheilk 2001;143(2):55-62.

Uehlinger P, Glaus T, Hauser B, et al. Differentialdiagnose der Hyperkalzämie - eine retrospektive Studie über 46 Hunde. Schweiz Arch Tierheilk 1998;140(5):188-197.