

Begründet 1904.
Herausgeber: V. Diehl,
P. Dieterle, H. Goebell,
D. Nolte, H. P. Schuster,
Schriftleitung: H. Schichtl.
Verlag: Urban & Vogel GmbH,
Lindwurmstraße 95,
Postfach 152209, 8000 München 15,
Tel. (089) 514150, Telex 521701

Medizinische Klinik

Listed in Index Medicus,
Current Contents –
Clinical Medicine and
ISI/Biomed. ISSN 0723-5003,
Erscheint 14täglich.
Jahresbezugspreis in der Bundes-
republik Deutschland
und in der DDR 156.– DM.
im Ausland 182.– DM.

Wissenschaftliche Zeitschrift für die gesamte Medizin

NUMMER 24

9. DEZEMBER 1988

83. JAHRGANG

Originalarbeiten

Harald Klepzig jr., Manfred Skupin, Rüdiger Standke,
Peter Satter, Gustav Hör, Martin Kaltenbach

**Chronische Aorteninsuffizienz:
Radionuklidventrikulographie
erleichtert Operationsplanung
und Einschätzung der post-
operativen Prognose** 815

Timing of aortic valve replacement in chronic
aortic regurgitation by determination of the
ratio of left ventricular end-diastolic volume
to regurgitant volume

Gotthard Ruckdeschel

**Vergleichende Untersuchungen
zur antibakteriellen Wirkung der
sogenannten Basiscephalosporine** 825

Comparative antibacterial activity of
the so-called "basic-cephalosporins"

Roberto Malacrida, Michel Eric Fritz,
Michele Genoni, Jean-Claude Spira, Peter M. Suter

**Verfahren der künstlichen Niere
auf der Intensivstation** 832

Kidney replacement therapy in intensive care units

Klinisch-pathologische Konferenz

Bernhard Strittmatter, Klaus Haag,
Elisabeth Glatt, Martin Lausen

**Kolonmeteorismus mit Luftein-
schlüssen der Darmwand bei
Endokarditis** 838

Clinicopathological conference: Meteorism
of the colon with air inclusions in the intestinal
wall associated with endocarditis

Übersicht

Joachim Schofer

Phäochromozytomdiagnostik heute 841
Diagnosis of pheochromocytoma: Current concepts

Kasuistik

Günter Ollenschläger, Martin Reincke,
Michael Steffen, Bruno Allolio

**Unerkannter primärer Hyperpara-
thyreoidismus bei gleichzeitigem
Vorliegen eines insulinpflichtigen
Diabetes mellitus** 844

Unrecognized primary hyperparathyroidism in
a patient with insulin-dependent diabetes mellitus,
Graves' disease, pernicious anemia, and a gastric
carcinoid

Kongreßbericht

**Bewertung und Behandlung von Schmerzen bei
Tumorpatienten (2nd Int. Congr. on Cancer Pain,
New York 14. bis 17. 7. 1988)** 846

Zuschrift

Hyperbare Oxygenation bei Chlostridieninfektionen? 853

Buchbesprechungen 853

Nachrichten XI

Impressum XI

Das Jahresinhaltsverzeichnis mit Register wird allen Bezie-
hern der MEDIZINISCHEN KLINIK mit dem Heft 3/1989
geliefert.

Kasuistik

Unerkannter primärer Hyperparathyreoidismus bei gleichzeitigem Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus

Gemeinsames Vorkommen von Nebenschilddrüsenadenom, Diabetes mellitus Typ I, Morbus Basedow, perniziöser Anämie und Magenkarzinoid

Günter Ollenschläger, Martin Reincke, Michael Steffen, Bruno Allolio*

Zu den typischen klinischen Zeichen des schlecht eingestellten Diabetes mellitus gehören Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und allgemeine Leistungsminderung. Die gleichen Symptome können als Folge einer Hyperkalzämie auftreten.

Wir berichten über eine Patientin mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Morbus Basedow, perniziöser Anämie und einem Zustand nach Exstirpation eines Magenkarzinoids, bei der über ein Jahr ein primärer Hyperparathyreoidismus verkannt wurde, da die klinische Symptomatik als Folge des Diabetes mellitus interpretiert wurde.

Fallbeschreibung

Die 50jährige diabetische Patientin stellte sich im Juli 1985 in unserer Poliklinik zur Korrektur der Insulintherapie vor. Sie gab an, seit etwa einem Jahr unter starkem Durstgefühl (tägliche Trinkmenge etwa 5 l) und Polyurie mit bis zu sechsmaliger Nykturie zu leiden. Im selben Zeitraum kam es zunehmend zu Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Antriebsschwäche, Konzentrationsstörungen, diffusen Gelenkschmerzen und zu einem Gewichtsverlust von 8% des Ausgangsgewichts. Obwohl regelmäßige Blutzuckerselbstkontrollen durchweg gute Werte erbracht hatten, waren alle Beschwerden dem Diabetes zugeschrieben worden. Sechs Monate zuvor war ein erhöhter Calciumspiegel im Blut nachgewiesen worden, ohne daß eine diagnostische Abklärung erfolgte.

Die Insulintherapie war bei einer täglichen Kohlenhydrataufnahme von 20

BE mit freien Mischungen von Intermediär- und Normalinsulin (morgens 34/6 E, abends 6/2 E) durchgeführt worden. Hierunter waren seit etwa vier Monaten mindestens einmal täglich Hypoglykämien aufgetreten, ohne daß dies durch veränderte Nahrungsaufnahme, körperliche Belastung oder Insulindosis zu erklären war. Die Hypoglykämien hatten in den letzten Wochen an Häufigkeit zugenommen, sie traten unsystematisch über den Tag verteilt auf.

Anamnese: 1958 subtotale Strumaresektion bei Basedow-Hyperthyreose. 1964 Diagnose einer perniziösen Anämie aus der Knochenmarkszytologie, seitdem alle vier Wochen intramuskuläre Applikation von 500 µg Aqua-Cytobion. 1972 Erstmanifestation des Diabetes mellitus. 1981 vaginale Hysterektomie wegen Uterus myomatosus. 1982 im Rahmen einer Routingastroskopie Abtragung eines Korpuspolypen, welcher histologisch einem Magenkarzinoid entsprach; aus Sicherheitsgründen wurde der Magenwandbezirk der Karzinoidabtragungsstelle nachträglich exzidiert. Histologisch fanden sich Zeichen einer chronischen Korpusgastritis mit intestinaler Metaplasie bei Rarefizierung der Mukosa und Atrophie des Drüsenkörpers.

Familienanamnese: Blutarmut des Großvaters väterlicherseits, Diabetes mellitus und Morbus Basedow bei Großmutter und Mutter.

Befunde: Bis auf die reizlosen Narben der genannten Operationen wies die idealgewichtige Patientin (61,9 kg/173 cm) einen unauffälligen körperlichen, neurologischen und ophthalmologischen Status auf.

HbA₁ mit 8,1% im oberen Referenzbereich, kein Anstieg des Serum-C-

Peptids im Glucagontest. Serumcalcium mit 3,6 mM/l, Calcium- und Phosphatausscheidung im Urin mit 16,1 mM/24 h bzw. 75 mM/24 h sowie alkalische Phosphatase mit 391 U/l deutlich erhöht, Serumphosphat mit 0,6 mM/l erniedrigt; spezifisches Gewicht des Harns mit 1005 g/l erniedrigt. Parathormon (C-terminal) mit 84,4 pM/l stark erhöht (Referenzbereich: 10 bis 40 pM/l). Freies Thyroxin mit 0,8 ng/100 ml und Gesamtrijodthyronin mit 79 ng/100 ml im unteren Referenzbereich; TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation normal (von 1,1 auf 5,9 µIE/ml). Die übrigen Laborparameter lagen in den Referenzbereichen. Antikörper gegen Inselzellen positiv (Titer 1:<32, zytoplasmatische Antikörper), gegen Parietalzellen, Schilddrüse (Thyreoglobulin-, mikrosomale SD- und Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper) negativ.

Sonographie des Halses: Rechtsseitig im mittleren Drittel des Restschilddrüsenengewebes Nachweis einer isoechogenen Zone mit echoarmem Randsaum mit einem Durchmesser von 0,8 cm – am ehesten im Sinne eines kleinen Adenoms, kein Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms an typischer Stelle.

Verlauf: Bei Nachweis eines primären Hyperparathyreoidismus wurde ein Adenom im August 1985 komplikationslos enukleiert. Postoperativ fielen die Plasmaspiegel für Parathormon und Calcium auf 10 pM/l bzw. 2,1 mM/l ab. Die histologische Untersuchung des Resektats zeigte ein knotiges, überwiegend oxyphiles Nebenschilddrüsenadenom.

Die für die Hyperkalzämie typischen Symptome, besonders Polyurie und Polydipsie, sistierten unmittelbar

* Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Universitätsklinik II Köln.

postoperativ, hingegen kam es über einen Verlauf von zwei Wochen bei Serumcalciumwerten um 1,9 bis 2,1 mM/l zu leichten Tetanien, die mit Calciuminjektionen gut behandelbar waren und sich allmählich zurückbildeten. Die Einstellung des Diabetes war perioperativ mittels intensivierter Insulintherapie (Basis-Bolus-Konzept) unproblematisch. Hypoglykämien traten postoperativ bei unveränderter Insulindosis nicht mehr auf.

Diskussion

Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Leistungsminderung sind die typischen Symptome des dekompensierten Diabetes mellitus. Sie werden in über 70% der Fälle als wesentliche Beschwerden angegeben [10]. Die gleichen Krankheitszeichen treten im Rahmen des Hyperkalzämiesyndroms auf, und zwar unabhängig von der Genese der Hyperkalzämie [6, 25].

Hyperkalzämie beeinträchtigt die Wirkung des ADH an den Sammelrohren der Niere [23], führt dadurch zur verstärkten Ausscheidung von hypotonem Harn (spezifisches Gewicht im vorliegenden Fall 1005 g/l) und somit zur Polydipsie.

Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus leiden teilweise unter Wesensänderungen und neuromuskulären Beschwerden [2, 15]. Geklagt wird unter anderem über vorzeitige Ermüdung, Muskelschwäche. Appetitlosigkeit bewirkt die auch im diskutierten Fall vorliegende Gewichtsabnahme.

Die Prävalenz des primären Hyperparathyreoidismus wird mit 1:1000 angegeben [3], die jährliche Inzidenz seit der routinemäßigen Bestimmung des Serumcalciums mit etwa 3:10000 [11]. Ursache ist die – evtl. im Rahmen eines (Auto-)Immungeschehens [2] – inadäquat vermehrte Sekretion des Parathormons aus hyperplastischen Nebenschilddrüsen oder Nebenschilddrüsenadenomen. Die vorliegende Form mit vorwiegend oxyphilen Zellen ist selten; sie kommt nur in etwa 3% vor [16]. Bei der Mehrzahl der Adenome sind die Hauptzellen für die Endokrinopathie verantwortlich. Etwa 10 bis 15% der Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus treten familiär gehäuft auf, und zwar besonders im Rahmen

der autosomal dominant vererbaren multiplen endokrinen Adenomatosen [12].

Die Assoziation von Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ I, perniziöser Anämie mit Karzinoid des Magens und primärem Hyperparathyreoidismus ist unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben worden.

Die Syntropie von Basedow-Hyperthyreose, Diabetes und perniziöser Anämie kommt gehäuft als familiäre Autoimmunendokrinopathie vor [4, 5, 14, 18, 21], die aufgrund der Familienanamnese auch im vorliegenden Fall anzunehmen ist. Über das Zusammentreffen von Perniziöser Anämie und Magenkarzinoid wurde vereinzelt berichtet [9, 13]. Als ätiologischer Faktor von Magenkarzinoiden bei Vorliegen einer Achlorhydrie wird ein trophischer Effekt des vermehrt nachweisbaren Gastrins auf die enterochromaffinen Zellen angenommen [1].

Das gleichzeitige Vorliegen von Nebenschilddrüsenadenomen und Karzinoid des Magens ist – diese Patientin eingeschlossen – insgesamt viermal bekanntgemacht worden [1, 7, 24], zweimal gemeinsam mit perniziöser Anämie. Alberti-Flor et al. [1] diskutieren, daß es sich hierbei um eine inkomplette Form der multiplen endokrinen Adenomatose (MEA I = Wermer Syndrom) handelt.

Magenkarzinoiden machen weniger als 3% der gastrointestinalen Karzinoiden aus [8, 22, 24]; die meisten Patienten wurden mit chronischen abdominalen Beschwerden symptomatisch. Endoskopisch findet man einzelne oder multiple gestielte oder breitbasig aufsitzende Polypen unterschiedlicher Größe [19, 20].

Die Häufung der Krankheitsbilder bei unserer Patientin ist eine Rarität. Charakteristisch ist die ungewöhnliche Persistenz der zytoplasmatischen Inselzellantikörper, die bei nur etwa 10 bis 15% der Typ-I-Diabetiker länger als zwei bis drei Jahre nach Erstmanifestation des Diabetes nachweisbar sind. Diese Patienten zeigen eine besondere Prädisposition für die Koexistenz und das familiäre Auftreten von Autoimmunerkrankungen [21].

Am beschriebenen klinischen Verlauf war bemerkenswert, daß nach Adenomektomie nicht nur die für die Hyperkalzämie typischen Symptome, sondern auch die Hypoglykämien

verschwanden. Wir vermuten, daß die Insulinwirkung durch die Elektrolytimbalancen infolge des primären Hyperparathyreoidismus verstärkt wurde. Da die Patientin an vollständigem Insulinmangel litt und somit calciumabhängige Schwankungen der endogenen Insulinsekretion auszuschließen sind, müssen sich die Veränderungen der Insulinaktivität auf der Rezeptorebene abgespielt haben. Diese Vorstellung wird durch die Erkenntnis gestützt, daß die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor deutlich vom pH-Wert und von der Ionenkonzentration modifiziert werden kann [17].

Literatur

1. Alberti-Flor, J. J., S. Halter, G. D. Dunn: Multiple gastric carcinoids in a patient with a history of primary hyperparathyroidism. *Amer. J. Gastroint.* 80 (1985), 531–534.
2. Aurbach, G. D., S. J. Marx, A. M. Spiegel: Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Wilson, J. D., D. W. Foster (eds.): *Williams textbook of endocrinology*, 7th ed. Saunders, Philadelphia-London 1985, p. 1137–1217.
3. Boonstra, C. E., C. E. Jackson: Serum calcium survey for hyperparathyroidism: Results in 50,000 clinical patients. *Amer. J. Clin. Path.* 55 (1971), 523–526.
4. Bottazzo, G. F., A. Florin-Christensen, D. Doniach: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2 (1974), 1279–1283.
5. Carmel, A., C. A. Spencer: Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. *Arch. intern. Med.* 142 (1982), 1465–1469.
6. Fischer, J. A.: Nebenschilddrüsen. In: Siegenthaler, W., W. Kaufmann, H. Hornbostel, H. D. Waller (Hrsg.): *Lehrbuch der inneren Medizin*. Thieme, Stuttgart-New York 1984, S. 4.27–4.33.
7. Friesen, S. R., A. S. Hernreck, F. A. Mautz: Glucagon, gastrin, and carcinoid tumors of the duodenum, pancreas, and stomach: polypeptide apudomas of the foregut. *Amer. J. Surg.* 127 (1974), 90–101.
8. Goodwin, J. D.: Carcinoid tumors: an analysis of 2,837 cases. *Cancer* 36 (1975), 560–569.
9. Harris, A. L., H. Greenberg: Pernicious anemia and the development of carcinoid of the stomach. *J. Amer. med. Ass.* 239 (1978), 1160–1161.
10. Haslbeck, M., H. Mehnert: Diagnose und Differentialdiagnose. In: Mehnert, H., K. Schöffling (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York 1984, S. 100–137.
11. Heath, H. III, S. F. Hodgson, M. A. Kennedy: Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *New Engl. J. Med.* 302 (1980), 189–193.
12. Leshin, M.: Multiple endocrine neoplasia. In: Wilson, J. D., D. W. Foster (eds.): *Williams textbook of endocrinology*, 7th ed. Saunders, Philadelphia-London 1985, p. 1274–1289.
13. Morgan, J. E., C. W. Kaiser, W. Johnson et al.: Gastric carcinoid (gastrinoma) associated with achlorhydria (pernicious anemia). *Cancer* 51 (1983), 2332–2340.
14. Nerup, J., C. Cathelineau, J. Seignalet et al.: HLA and endocrine diseases. In: Dausset, J., A. Svegaard (eds.): *HLA and disease*. Munksgaard, Kopenhagen 1977, p. 149–167.

Für die Verfasser: Dr. Dr. Günter Ollenschläger, Medizinische Universitätsklinik II, Joseph-Stelzmann-Straße 9, D-5000 Köln 41.