Fallbeispiele

Michael Krebs

Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ. Klinik für Innere Medizin III,

Med. Univ. Wien

Fallbericht

2011: Kinderwunsch

TSH **3.67** mU/l, SD-AK: normal

US der Schilddrüse normal

-> Euthyrox 50 µg/d

Fallbericht

2013 Routinekontrolle

TSH **6.11** µU/ml (0.4 – 3.7)

fT4 **2.11** ng/dl (0.8 – 1.7)

fT3 **5.55** pg/ml (2.2 – 4.1)

US der Schilddrüse normal

SD-AK inklusive TRAK: normal

Klinisch beschwerdefrei, HF: 60/min

Was nun ?

Fallbericht

TRH-Test:

VW	6,4 µU/ml TSH
20 min	6.1 µU/ml TSH

Was nun ?

Fallbericht

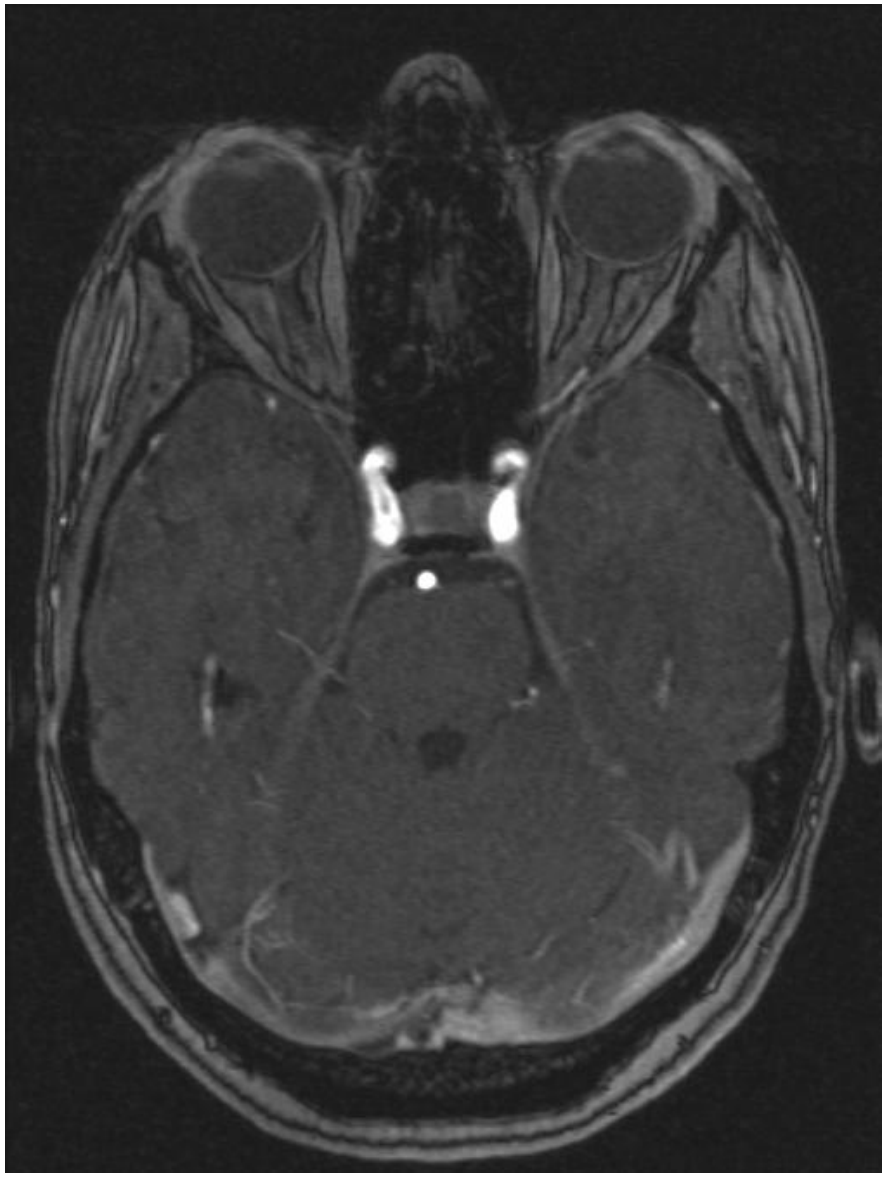
SHBG	108 nmol/l	(26 – 110)
TG	20 ng/ml	
Alpha-Untereinheit	1,5 IU/l	(<0,5)

Was nun ?

Fallbericht

MRT Sella:

Hypophysenadenom 5 mm



Fallbericht

Datum	Dez.	Aug.	Jän.	OP	Feb.
TSH (µU/ml)	3,67	6,11	7,1		0,03
fT4 (ng/dl)		2,11	2,33		0,6
fT3 (pg/ml)		5,6			1,68

Operation

Histologie:

Plurihormonales Hypophysenadenom:

Expression von TSH und

PRL, GH, LH und FSH (waren im Serum normal)

DD: TSH-om und Pituitary Resistance to Thyroid Hormones

Parameter	TSH-omas	PRTH	Significance (*P*)
Female/male ratio	1.3	1.4	NS
Familial cases (%)	0	84	<0.0001
TSH mU/L	3.0 ± 0.5	2.3 ± 0.3	NS
FT4 pmol/L	38.8 ± 4.0	29.9 ± 2.4	NS
FT3 pmol/L	14.0 ± 1.2	11.3 ± 0.9	NS
SHBG nmol/La	117 ± 18	61 ± 4	<0.0001
Presence of lesion at CT scan or MRI (%)	99	6	<0.0001
High α-GSU levels (%)	69	3	<0.0001
High α-GSU/TSH m.r. (%)	81	2	<0.0001
Abnormal TSH response to T3 suppression test (%)b	100	100	NS
Blunted TSH response to TRH test (%)	94	2	<0.0001

Zu niedrig dosiert ?

Anamnese

Kommt via Rettung/Notarzt aus einem Stiegenhaus der Grarage der Rettungszentrale. Wurde dort liegend, verwahrlost, hypotherm wach, spontanatmend, bradykard und hypoton gefunden.

Zur Aufnahme hypotherm, bradykard, erweckbar ohne Halbseitenzeichen bei normaler Pupillenreaktion und keinem Hinweis auf frische Verletzungen; verwahrlost mit multiplen am ganzen Körper vorliegenden schon in Abheilung befindlichen älteren Verletzungen und hypoglykäm.

Langsame externe Wiedererwärmung unter Gabe von Flüssigkeit in Form von physiol Kochsalz, Glukose und Katecholamine parenteral; sowie Einleiten einer antibiotischen Therapie bei klinischen Zeichen einer akuten Pneumonie.

© Michel Krebs

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Univ.Klinik für Innere Medizin III
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Status

Mann, 45 a

Am Hals findet sich eine Narbe wie nach Schilddrüsenoperation

© Michel Krebs

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Univ.Klinik für Innere Medizin III
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Befunde 1

THORAX A.P. LIEGEND

ES WURDE EIN HANDSCHRIFTLICHER BEFUND AUSGEFOLGT!
Dieser wurde nachfolgend ins RIS/KIS übertragen.

Ca. 4 cm über die Norm verbreitertes Cor ohne höhergradige Stauungszeichen.
Fleckige Verdichtungen re. basal, hier ein Infiltrat möglich.
Keine höhergr. Ergüsse, kein Pneuspalt nachweisbar.

Herzecho:

Kaliberschwankung (<50%);
8) Kleiner bis mittelgroßer Pericarderguss; (circumferent); hinter dem LV 18 mm, vor dem RV 8 mm, vor dem RA 8; zirka 30% respiratorische Schwankungen des MV-Einstroms; angedeuteter repiratorischer septaler Shift; keine Kompression vom rechten Vorhof oder Ventrikel; somit insgesamt angedeutete Zeichen einer beginnenden hämodynamischen Wirksamkeit des Perikardergusses

Befunde 2

Datum	23.1.	26.1.	1.2	4.2.	10.2.
Na (mmol/l)	133				
K (mmol/l)	3.3				
TSH (0.4-4 µU/ml)	**100**	**130**	**148**		
T3 (0.8-1.8 ng/ml)		0.22	0.4		
fT4 (0.8-1.7 ng/dl)	0.05	0.19	0.38		
CK (<190 U/l)	21 600				
Med:	T4 75 µg				

Befunde 3

Datum	23.1.	26.1.	1.2	4.2.	10.2.
Na (mmol/l)	133			141	
K (mmol/l)	3.3			4	
TSH (0.4-4 µU/ml)	**100**	**130**	**148**		**78**
T3 (0.8-1.8 ng/ml)		0.22	0.4		0.67
fT4 (0.8-1.7 ng/dl)	0.05	0.19	0.38		0.7
CK (<190 U/l)	21 600			330	
Med:	T4 75 µg				

Schwäche und Gewichtsabnahme

Eine 30-jährige Frau mit bekannter Autoimmunthyreoiditis klagt über Schwäche, Erbrechen und Gewichtsverlust.

Bei Aufnahme

- Serum-Natrium: 114 mmol/l (Ref.: 136 - 146 mmol/l)
- Serum-Kalium: 6,3 mmol/l (Ref.: 3,5 – 5,1 mmol/l)
- Serum-Kreatinin: 1,56 mg/dl (Ref.: < 1,2 mg/dl)
- Blutdruck: 80/60 mmHg
- Blutglukose: 80 mg/dl

Cortisol morgens: 2,1 µg/dl (Ref.: 9,4 – 23,9)

ACTH: 1699 pg/ml (Ref.: < 46 pg/ml)

DHEAS: 0,4 µg/ml (Ref.: 2,11-4,92)

Besondere Hinweise:

Im Notfall zu verständigen:

Copyright:
OA Dr. Manzl, LKA Salzburg

Mit freundlicher Genehmigung gedruckt von
Pharmacia&Upjohn

NOTFALLPASS

Name: _____

Adresse: _____

_____

_____

Geburtsdatum: _____

Vers.: _____ Vers.-Nr.: _____

Hausarzt: _____

Adresse: _____

_____

Tel.: _____

Betreuende Stelle:
Univ. Klinik für Innere Medizin III, Klinische
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwech
1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
Tel.: 1-40400-4375 (Station 20i)

© Michel Krebs

Table 1 | Characteristics of autoimmune polyglandular syndromes

Syndrome	APS-1	APS-2	IPEX
Prevalence	Rare	Common	Very rare
Onset	Infancy	Adulthood	Infancy
Relatives at risk	Siblings	Multiple generations	None
Genetics	Monogenic with *AIRE* gene mutations, autosomal recessive	Polygenic associated with HLA-DR3 and HLA-DR4 and non-HLA genes (*MICA5.1*, *PTPN22*, *CTLA4*, VNTR)	Monogenic with *FOXP3* gene mutations, X-linked
Immunodeficiency	Asplenism Mucocutaneous candidiasis	None	Immune dysregulation
Type 1A diabetes mellitus	18%	20%	>50%
Autoantibodies	100% anti-interferon-ω antibodies	Steroid 21-hydroxylase, TPO, Tg, insulin, IA-2, GAD, ZnT8, TTG, others	Present depending on disease manifestations
Common phenotype	Candidiasis, Addison disease, hypoparathyroidism	Addison disease, autoimmune thyroid disease, type 1A diabetes mellitus, celiac disease	Enteropathy, type 1A diabetes mellitus

Nebenschilddrüse

Oder doch nicht ?

Fallbericht

- **Kaukasischer Mann**
- **24 Jahre**
- **Wiederholt Nierensteine seit dem 18 LJ**
- **vorher völlig gesund**
- **exzessive Hyperkalziurie**

Fallbericht

- **Kaukasischer Mann**
- **24 Jahre**
- **Wiederholt Nierensteine seit dem 18 LJ**
- **vorher völlig gesund**
- **exzessive Hyperkalziurie**

Fallbericht

- **US-Nieren: 4mm Stein re**

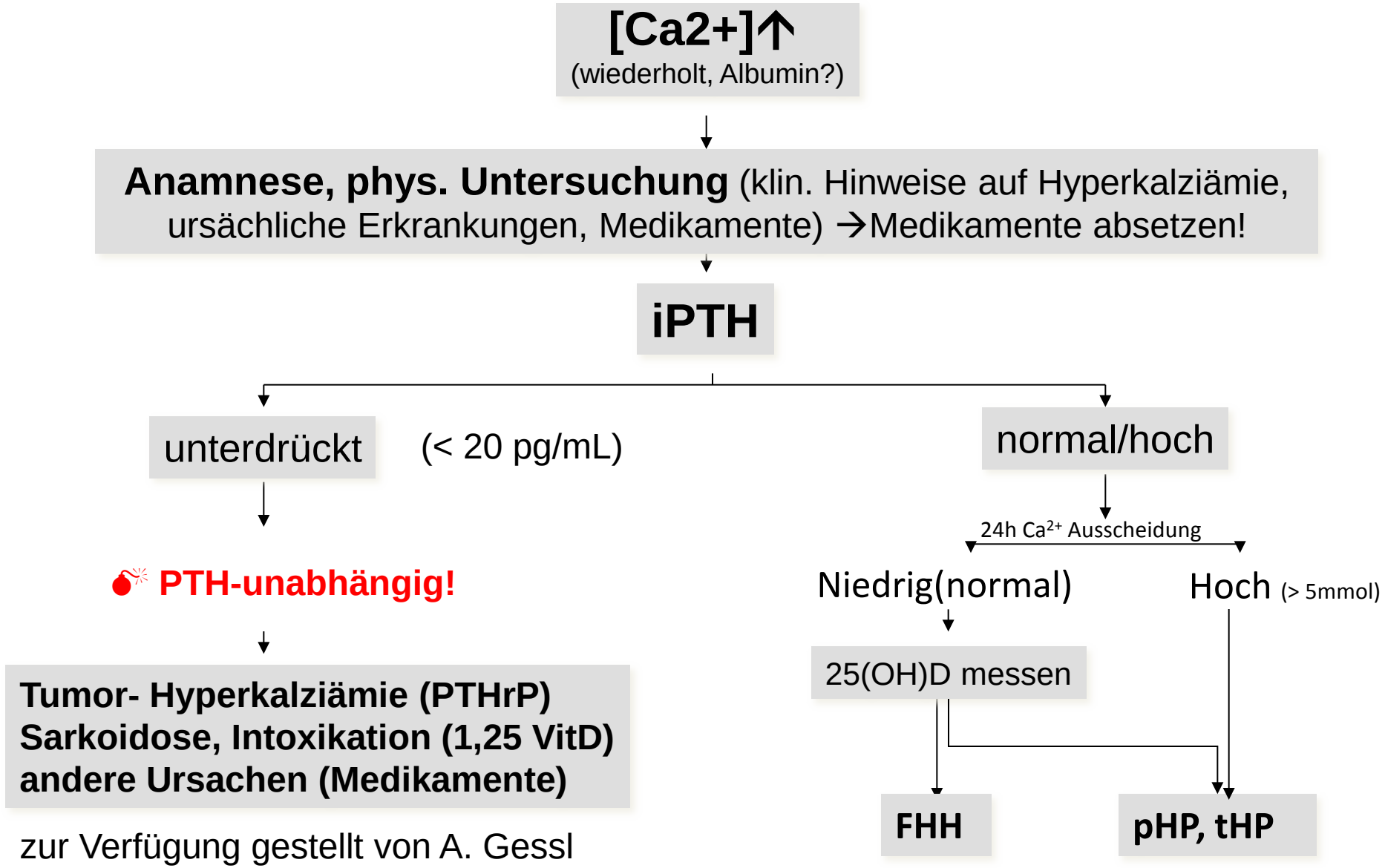
Fallbericht

Timepoint	baseline	follow-up	normal values
Plasma Ca^{2+} (mmol/l)	2,64	2,47	2,2 – 2,5
Ionized Ca^{2+} (mmol/l)	1,21	n.d.	1,15 – 1,35
Plasma phosphate (mmol/l)	0,90	0,92	0,81 – 1,45
Urin Ca^{2+} (mmol/24h)	17,10	11,59	2,5 – 7,5
Urin phosphate (mmol/24h)	27,90	51,30	11 - 42
Plasma creatinin (mg/dl)	0,90	1,02	0,50 – 1,30
PTH (pg/ml)	7,9	14	15 - 65
25 - OH-D3 (nmol/ml)	98,2	108,6	75 - 150
1,25 - $(OH)_2D3$ (pg/ml)	101	66	25-66
PTH related Peptide (pmol/l)	0,3	n.d.	< 2 pmol / l
Angiotens. Conv. Enz. (U/l)	27,4	n.d.	12 - 68

Fallbericht

- **Grenzwertig hohe Ca-Konzentration im Serum**
- **Hyperkalziurie**
- **Supprimiertes Parathormon**
- **(grenzwertig) hohes 1,25 OH-Vitamin D**

Hyperkalziämie-Abklärung



zur Verfügung gestellt von A. Gessl

Fallbericht

- **Granulomatöse Erkrankung ?**
- **Lymphom ?**

Radiologische Untersuchungen unauffällig

ACE, Blutbild, Senkung,… normal

Fallbericht

Rücksprache mit der Kinderheilkunde:

Ein rezenter Fall einer massiven Hyperkalziämie bei konsanguinen Zwillingen im Kleinkindesalter ergibt einen Verdacht.....

Fallbericht

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia

Karl P. Schlingmann, M.D., Martin Kaufmann, Ph.D., Stefanie Weber, M.D., Andrew Irwin, B.Sc., Caroline Goos, Ulrike John, M.D., Joachim Misselwitz, M.D., Günter Klaus, M.D., Eberhard Kuwertz-Bröking, M.D., Henry Fehrenbach, M.D., Anne M. Wingen, M.D., Tülay Güran, M.D., Joost G. Hoenderop, Ph.D., René J. Bindels, Ph.D., David E. Prosser, Ph.D., Glenville Jones, Ph.D., and Martin Konrad, M.D.

CONCLUSIONS

The presence of *CYP24A1* mutations explains the increased sensitivity to vitamin D in patients with idiopathic infantile hypercalcemia and is a genetic risk factor for the development of symptomatic hypercalcemia that may be triggered by vitamin D prophylaxis in otherwise apparently healthy infants.

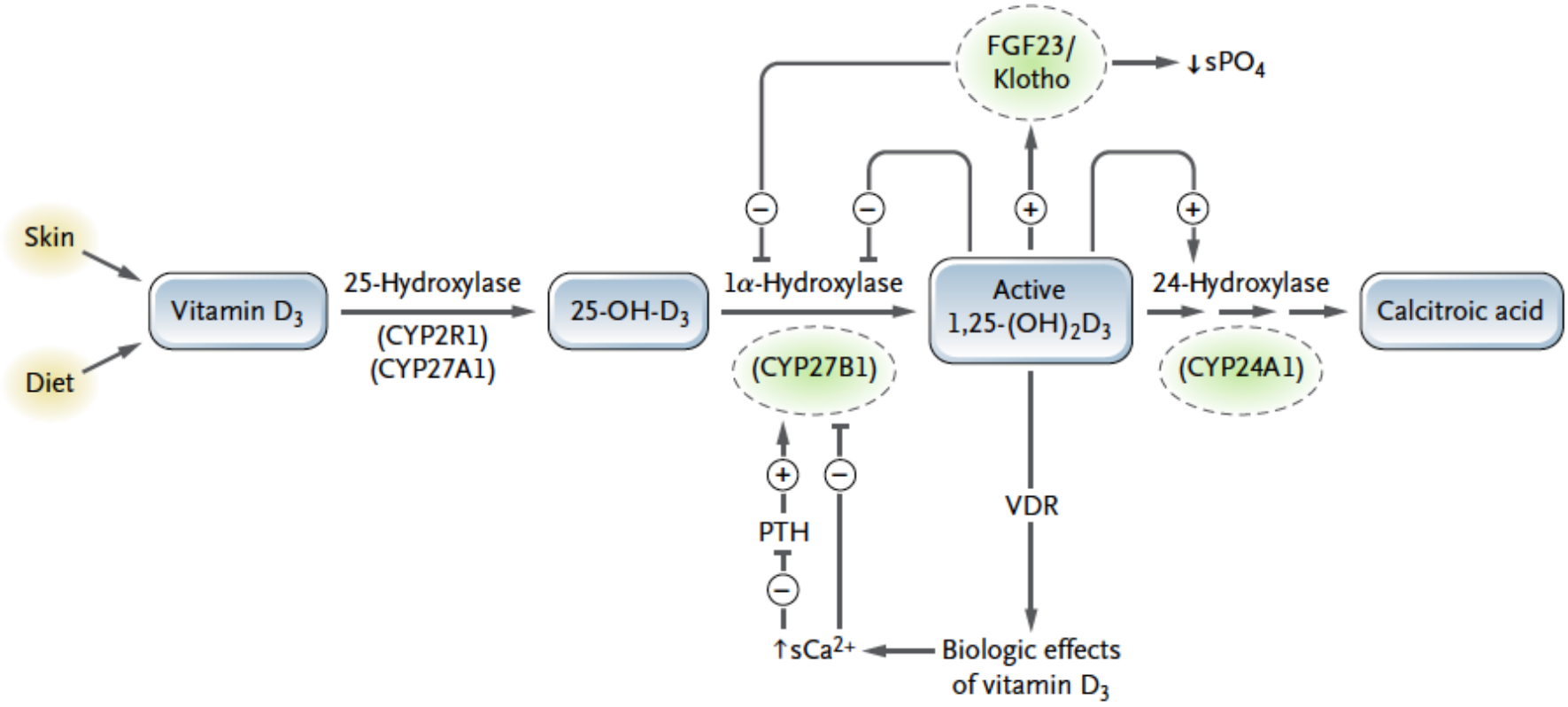


Figure 1. Vitamin D Metabolism with Selected Candidate Genes.

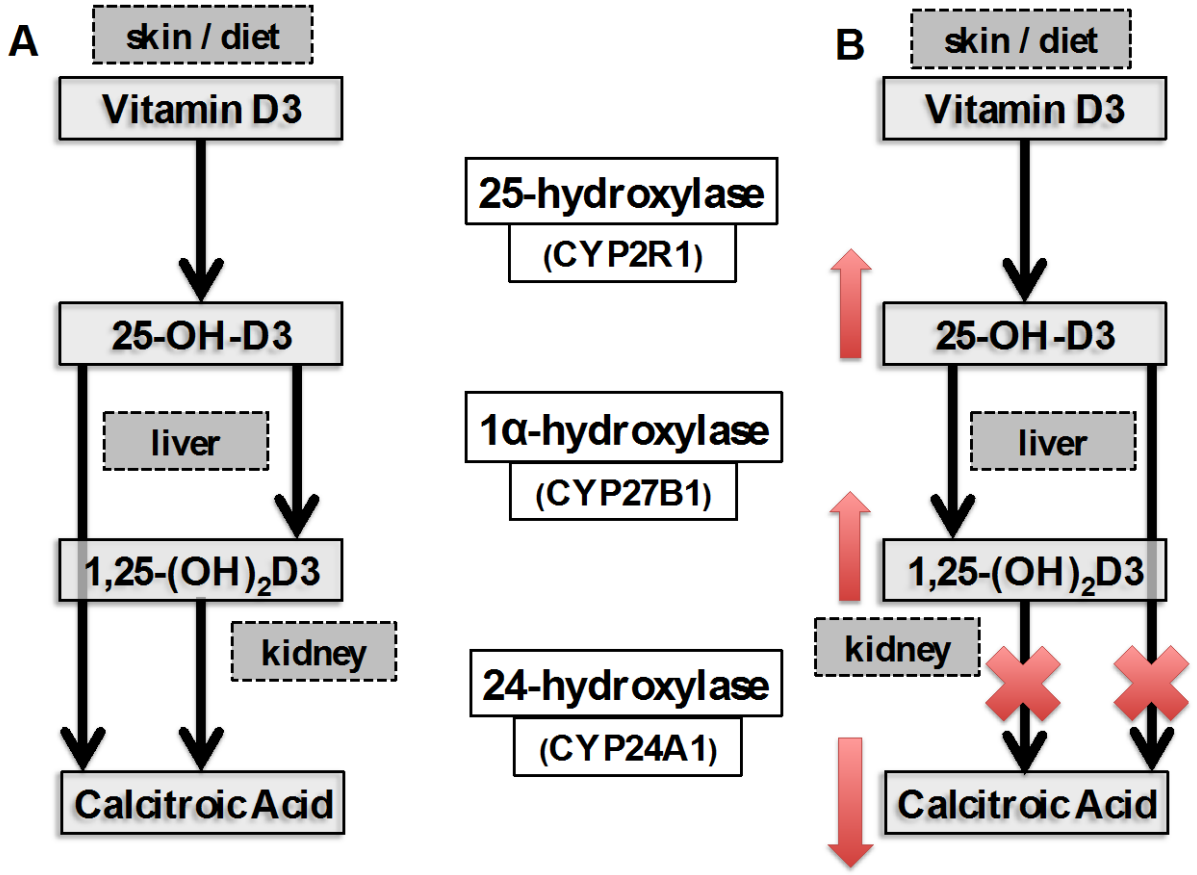
Vitamin D activation involves 25-hydroxylation in the liver, resulting in the formation of 25-hydroxyvitamin D_3 (25-OH-D_3), and 1α-hydroxylation in the kidney, resulting in the formation of active 1,25-dihydroxyvitamin D_3 [1,25-$(OH)_2D_3$], which exerts its biologic effects by binding to the vitamin D receptor (VDR). Then 1,25-$(OH)_2D_3$ is catabolized by CYP24A1 through a complex five-step process, commencing with 24-hydroxylation and culminating in the production of water-soluble calcitroic acid. The enzymatic activities of CYP27B1 and CYP24A1 are tightly controlled by the levels of 1,25-$(OH)_2D_3$, serum calcium, and parathyroid hormone (PTH). In addition, 1,25-$(OH)_2D_3$ exerts negative feedback on CYP27B1 through the axis of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and klotho. The selected candidate genes *CYP27B1, CYP24A1, FGF23*, and *KL* (encoding klotho) are indicated in green. The abbreviation sCa^{2+} denotes serum ionized calcium, and sPO_4 serum phosphate.

Fallbericht

CYP24A1 Genotypisierung:

- **3bp Deletion (c.428_430delAAG, p.Glu143_Gly144del)**
- **Nukleotidaustausch (c.1186C>T, p.Arg396Trp).**

Fallbericht



Fallbericht

Therapie:

- **Thiazid (niedrige Dosis)**
- **Vermeiden von Vit D Supplementen**
- **Vermeiden von Sonne**
- **(Ketokonazol)**

Fallbericht

Timepoint	baseline	follow-up	normal values
Plasma Ca^{2+} (mmol/l)	2,64	2,47	2,2 – 2,5
Ionized Ca^{2+} (mmol/l)	1,21	n.d.	1,15 – 1,35
Plasma phosphate (mmol/l)	0,90	0,92	0,81 – 1,45
Urin Ca^{2+} (mmol/24h)	17,10	11,59	2,5 – 7,5
Urin phosphate (mmol/24h)	27,90	51,30	11 - 42
Plasma creatinin (mg/dl)	0,90	1,02	0,50 – 1,30
PTH (pg/ml)	7,9	14	15 - 65
25 - OH-D3 (nmol/ml)	98,2	108,6	75 - 150
1,25 - $(OH)_2$D3 (pg/ml)	101	66	25-66
PTH related Peptide (pmol/l)	0,3	n.d.	< 2 pmol / l
Angiotens. Conv. Enz. (U/l)	27,4	n.d.	12 - 68

Authors	Patients characteristics	n
Schlingmann et al. [6]	Six patients with IIH and four patients with suspected vitamin D3 intoxication in their early childhood	10
Fencl et al. [24]	One infant aged 4 months, with IIH, needing hemodiafiltration	1
Dauber et al. [15]	One infant aged 10 months with IIH	1
Meusburger et al. [16]	One adult patient suffering from nephrocalcinosis, with IIH manifested in his 3rd month of life	1
Tebben et al. [19]	*One 44 yrs old patient* suffering from hypercalcemia, hypercalciuria and repetitive nephrolithiasis, without any clinical signs of IIH in his childhood	*1*
Streeten et al. [20]	*One 47 yrs old patient* suffering from hypercalcemia, hypercalciuria and repetitive nephrolithiasis, without any clinical signs of IIH in his childhood	*1*
Nesterova et al. [9]	One 9 yrs old boy with nephrocalcinosis due to hypercalciuria and *one 38 yrs old patient* with recurrent kidney stones since aged 25 years.	2 (*1*)
Skalova et al. [25]	One infant aged 5 months presenting with IIH	1
Dinour et al. [21]	*Three subjects* suffering from severe kidney stone disease and hypercalciuria, with presentation of first clinical signs in later childhood or adult-hood	*3*
Castanet et al. [26]	One infant developing IIH after high dose (1900 IU/d) VitD3 supplementation and one younger homozygous asymptomatic brother, supplemented with only 400 IU/d of VitD3	2
	Total number of patients with genetically identified CYP24A1 deficiency:	**23**
	Number of patients described with "late onset" signs of IIH:	***6***

Nebenschilddrüse

Schwangerschaft

Klinische Abteilung für
Endokrinologie und
Stoffwechsel
Univ.Klinik für Innere Medizin III

MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Fallbericht

Frau P.A., geb. 1972

Aufnahmegrund:

9. SSW bei Va Hyperemesis gravidarum

Beschwerden:

Bis zu 50xErbrechen, Obstipation, Müdigkeit, Trinkverhalten 4l/Tag, depressive Verstimmung

Frühere Erkrankungen:

St p Nephrolithiasis vor ca 10a, 2x Abort

Bereits auswärtig erhobene Befunde

Klinische Chemie:

		2010-02-03 21:26	2010-02-04 08:16	2010-02-05 08:11	2010-02-16 14:47	2010-02-16 20:44	2010-02-17 08:16	20
Glucose	60.0-100.0 mg/dl	* 102			* 108			
BUN	9.0-20.0 mg/dl	* 8			14			
Creatinin	-1.1 mg/dl	0.64			0.87			
Glom.Filtrationsrate	90.0-99999.0 ml/min/1.73m	111			* 78			
Harnsäure	2.5-6.0 mg/dl							
Alpha-Amylase	28.0-100.0 U/l	56			68			
Lipase	13.0-60.0 U/l							
NATRIUM	136.0-145.0 mmol/l	* 135	137	136	136	* 135		
Kalium	3.3-5.1 mmol/l	4.4	4.0	3.9	3.9	3.4		
Chloride	98.0-106.0 mmol/l		105					
Calcium	2.1-2.7 mmol/l	* 3.39	* 3.18	* 3.02	* 4.03	* 3.83		
Phosphor	0.87-1.45 mmol/l		* 0.80			* 0.66		
Magnesium	0.7-1.05 mmol/l		0.71					
Bilirubin ges.	-1.1 mg/dl	0.8			* 1.6			
Gamma-GT	-37.0 U/l	10			25			
Cholinesterase	3650.0-12920.0 U/l							
Alk.Phosphatase	35.0-104.0 U/l	68			68	64		
GOT(ASAT)	-30.0 U/l	29			* 40			
GPT(ALAT)	-33.0 U/l	16			* 41			
LDH	-247.0 U/l							
CPK	-144.0 U/l	48			34	32		

Aufnahmebefunde

L.Änderung	20-02-2010 16:21	Abnahme	:20- - :
Druck	:20-02-2010 16:21	Erfassung	:20-02-2010 16:12
Auftragsnr	F2284442	Fertig	:20-02-2010 16:20

- E R G E B N I S T E I L -

	RESULTAT		REFERENZBEREICH	EINHEIT
Blutgasanalyse				
Kalzium, ionisiert	**1.63**	+	1.16-1.32	mmol/l

	RESULTAT		REFERENZBEREICH	EINHEIT
Harn-Chemie				
Harn-Menge	**2900**			ml
Harn-Sammelzeit	**24**			h
Natrium (Harn)	**113**			mmol/l
Natrium (Harn, 24h)	**328**	+	40-220	mmol/24h
Kalium (Harn)	**14**			mmol/l
Kalium (Harn, 24h)	**41**		25-125	mmol/24h
Kalzium (Harn)	**3.3**			mmol/l
Kalzium (Harn, 24h)	**9.57**	+	2.5-7.5	mmol/24h
Chlorid (Harn)	**110**			mmol/l
Chlorid (Harn, 24h)	**319**	+	100-250	mmol/24h
Anorgan. Phosphat (Harn)	**6.5**			mmol/l
Anorgan. Phosphat (Harn, 24h)	**18.85**		12.9-42	mmol/24h
Kreatinin (Harn)	**50.8**			mg/dl
Kreatinin (Harn, 24h)	**1.47**		0.56-2.1	g/24h
Hormonanalytik				
Parathormon intakt	**74.5**	+	15-65	pg/ml

Bedeutung des pHPT in der Schwangerschaft: erhöhtes Abortusrisiko

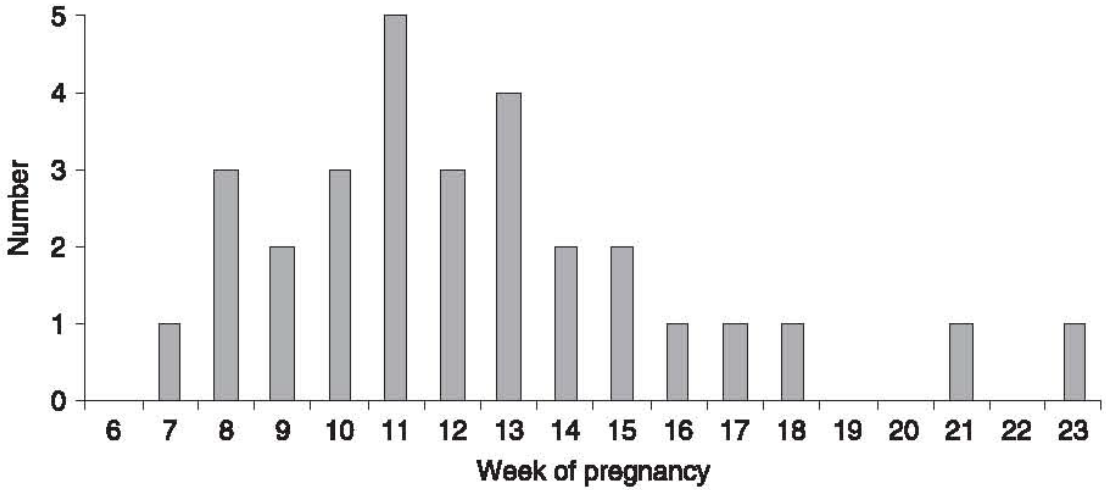


Fig. 1 Week of pregnancy loss in women with primary hyperparathyroidism. The majority of pregnancy loss occurs in the late first or early second trimester, suggesting surgical intervention in the late first trimester is preferred to waiting until the mid second trimester.

Norman et al,. Clinical Endocrinology (2009) 71, 104-109

Fallbericht

- 40 jährige Frau
- Autoimmunthyreoditis
- Z.n. Pericarderguß nach einer „Grippe“
- Lupus ?
- Tubargravidität vor 2 Jahren
- Abort vor 1 Jahr

Fallbericht

Datum	Normal	11/09	4/10	5/10	6/10	7/10	1/11
Schwangerschaft		keine	10 SSW	14 SSW	18 SSW	23 SSW	8 Wo nach Entb.
Calcium (mmol/l)	2,2 – 2,6	2,66	2,63	2,57	2,7	2,7	2,75
Phosphat (mmol/l)	0,8 – 1,45		0,86	0,9	0,9	0,8	1,04
PTH (ng/l)	10 - 70	89	38	72	73	33	82
Vitamin D (ng/ml)	30 -						15
Ca im Harn (mmol/d)	2.5 – 7.5					15	
Kreatinin			0,6	0,6		0,6	0,7
TSH		1,3	1,1	1,4		0,9	1,2

Fallbericht

Bei nur minimaler Hypokalziämie

Fehlendem Lokalisationsnachweis im US

Nach längerer Diskussion:

- **keine OP**

Fallbericht

- **Entbindung wegen HELLP Syndrom**
- **Hypocalciämie des Neugeborenenen in den ersten 3 Lebenstagen**

Auswirkung auf Fötus

- 72% der Aborte bei Serumkalzium >2,85 mmol/l
- >2,75 mmol/l OP-Empfehlung
- OP-Zeitpunkt: Mitte 2. Trimenon ?? (wegen Anästhesierisiko)
- Vermehrt Hypoparathyreoidismus bei Kind
- Symptome der Mutter meist erst in Gravidität

Norman et al,. Clinical Endocrinology (2009) 71, 104-109