

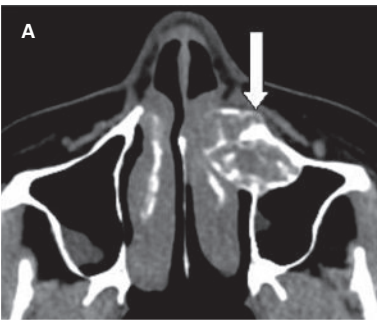
Nicht verzagen, den Pathologen fragen


Rahel Sahli^a, Ina Krull^a, Emanuel Christ^a, Goetz Waschkowski^b, Christoph Stettler^a

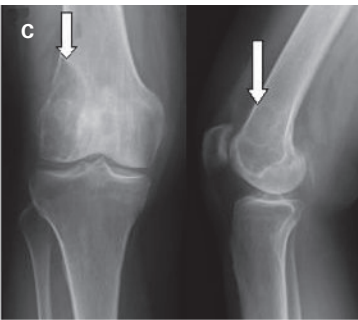

^aPoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Inselspital Bern


^bInstitut für Pathologie, Universität Bern

Fallbeschreibung

Zwei Jahre vor der Zuweisung in unser Ambulatorium entwickelte die damals 45-jährige Patientin progrediente, belastungsabhängige rechtsbetonte Knieschmerzen, welche zu diesem Zeitpunkt nicht radiologisch abgeklärt wurden. Ein halbes Jahr später kam es zu einer sichtbaren Auftreibung der Maxilla links. Computer- und kernspintomographisch zeigte sich ein schollig verkalkter, destrukturierender Prozess am nasomaxillären Winkel (Abb. 1A ). Aus radiologischer Sicht kam differentialdiagnostisch in erster Linie ein Fibrosarkom in Frage. Man entschied sich zur Resektion. Histologisch fanden sich aber mehrkernige Riesenzellen vor dem Hintergrund eines Proliferats aus spindelförmigen Zellen unter Einschluss von Osteoid und fokalen Einblutungen mit Ausdehnung in das extraossäre Weichgewebe. Der Befund wurde diagnostisch als zentrales reparatives Riesenzellgranulom (zentrale Riesenzellläsion) eingestuft.

Wenige Monate später wurde eine Auftreibung der 3. Rippe rechts reseziert. Wiederum ergab sich eine riesenzellhaltige Läsion. Im Verlauf der nächsten Monate traten belastungsabhängige Schmerzen im Becken- und Hüftbereich auf, während die Schmerzen im rechten Knie zunahmten. Zu diesem Zeitpunkt wies die thorakoabdominale Computertomographie ossäre Auftreibungen im Bereich der Rippen, der Beckenschaufeln (Abb. 1B ) und des Os pubis sowie Hyper- und Hypodensitäten in Wirbelkörpern und Beckenskelett nach. Diese Veränderungen wurden radiologisch malignom-suspekt als Metastasen eines unklaren Primärtumors, respektive als disseminierte Manifestationen des Riesenzelltumors beurteilt. Konventionell-radiologisch fand

sich zudem im lateralen Femurkondylus eine exzentrische Osteolyse mit Kortikalisarrosion (Abb. 1C ). Hier beinhaltete die radiologische Differentialdiagnose zusätzlich eine aneurysmatische Knochenzyste. Zur Stabilisierung erfolgte eine Tumorexzision mit Plattenosteosynthese. Histologisch fand sich erneut ein Riesenzellproliferat im Knochengewebe (Abb. 2 ).

Aufgrund der metachronen und multizentrischen Läsionen wurde zunächst trotz der unspezifischen histologischen und radiologischen Befunde ein maligner Riesenzelltumor postuliert, und die Patientin wurde den Onkologen zur weiteren Betreuung überwiesen. Die nun veranlasste Labordiagnostik zeigte eine schwere Hyperkalzämie und Hypophosphatämie. Das gleichzeitig deutlich erhöhte Parathormon war diagnostisch für einen primären Hyperparathyreoidismus und schloss eine tumorassoziierte Hyperkalzämie aus (Tab. 1 ). Diese Konstellation erforderte eine Neubeurteilung: Die ossären Läsionen wurden nun als braune Tumoren im Rahmen einer Osteitis fibrosa cystica beurteilt. Dies bestätigte die von den Pathologen bereits zu einem früheren Zeitpunkt erwähnte, damals aber nicht weiter abgeklärte Differentialdiagnose. Die ergänzende Anamnese und Abklärung ergab das Vollbild eines schweren primären Hyperparathyreoidismus: So bestanden seit 2–3 Jahren eine vermehrte Erschöpfbarkeit, eine Adynamie sowie Zeichen einer Depression. Die Patientin litt unter Obstipation und Magenschmerzen. Daneben fanden sich Nierenparenchymverkalkungen bei eingeschränkter Kreatininclearance und eine generalisierte Osteopenie. Aufgrund der exzessiven Parathormonerhöhung mit einer sonographisch und MR-tomographisch deutlich vergrösserten Nebenschilddrüse von 3,3 × 1,4 × 1,4 cm am linken Schilddrüsen-

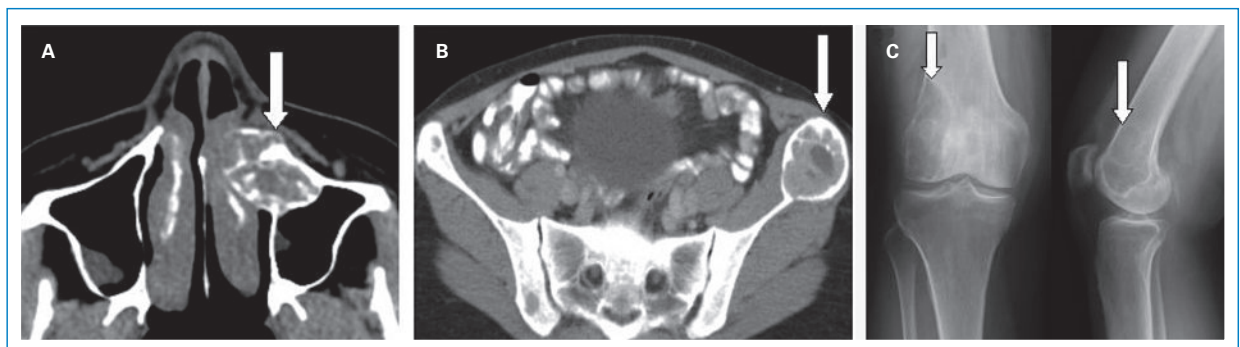


Abbildung 1: Radiologie der braunen Tumoren (Pfeile)

A: in der CT des Schädels: schollig verkalkter raumfordernder Prozess am nasomaxillären Winkel links mit partieller Arrosion bzw. Destruktion der fazialen Kieferhöhlenwand links.

B: in der CT des Beckens: Auftreibungen und Septierung der linken Beckenschaufel auf Höhe der der Crista iliaca.

C: im konventionellen Röntgenbild des rechten Knies: exzentrische Osteolyse mit Kortikalisirregularität und -arrosion epi- bis metaphysär im lateralen Femurkondylus.

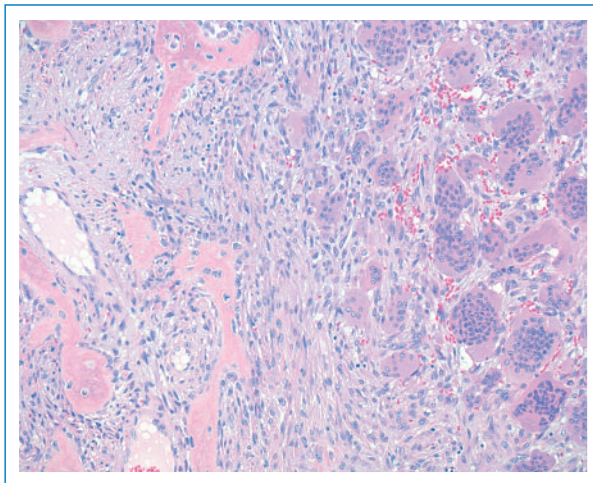


Abbildung 2
 Histologie: Exzizat aus dem lateralen Femurkondylus rechts. Mehrkernige Riesenzellen vor dem Hintergrund eines Proliferats von spindelförmigen Zellen. Links im Bild neugebildetes Osteoid und reichlich Osteoblasten.
 HE-Färbung, Originalvergrößerung: × 200.

unterpol bestand präoperativ die Differentialdiagnose eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. Die Familienanamnese war bland bezüglich genetisch bedingter Formen des primären Hyperparathyreoidismus (hauptsächlich multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und seltener Typ 2), für welche die Patientin zudem auch keine zusätzliche Manifestation aufwies. Durch eine molekulargenetische Abklärung, welche wir aufgrund des Manifestationsalters von unter 50 Jahren dennoch veranlassten, konnte eine Keimbahnmutation im *Menin*-Gen (multiple endokrine Neoplasie Typ 1) mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden.

Zusammen mit der Patientin wurde der Entscheid zur Parathyreoidektomie getroffen. Die präoperative Vorbereitung erfolgte mittels Hydratation, forcierter Diurese mit Schleifendiuretika, Pamidronat und Cinacalcet. Das intraoperative PTH-Monitoring ergab einen Abfall von initial 536 pg/ml auf 76 pg/ml nach 60 Minuten. Damit konnte von einer erfolgreichen Parathyreoidektomie ausgegangen werden. Der histologische Befund war gut vereinbar mit einem Nebenschilddrüsenadenom. Postoperativ kam es zu einem vorübergehenden, mit Kribbelparästhesien symptomatischen Kalziumabfall, weswegen eine Substitution mit Kalzium und Calcitriol notwendig wurde. Im weiteren Verlauf kam es zu einer

erfreulichen Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Die Müdigkeit, die depressive Verstimmung sowie die skelettalen Schmerzen waren vollständig regredient und die Verdauung normalisierte sich. Bildgebende Nachkontrollen bestätigten ein sehr gutes orthopädisches Operationsresultat am rechten Knie.

Diskussion

Der aktuelle Fallbericht zeigt die diagnostischen Schwierigkeiten eines schweren primären Hyperparathyreoidismus auf. Bei unserer Patientin wurde zunächst die Verdachtsdiagnose eines malignen Riesenzelltumors gestellt. Diese seltene Erkrankung präsentiert sich histologisch unspezifisch als riesenzellhaltige Knochenläsion [1]. In der breiten Differentialdiagnose stellt die letztlich diagnostizierte Osteitis fibrosa cystica bei primärem Hyperparathyreoidismus eine der wichtigsten Ursachen dar (Tab. 2 und 3).

Die Osteitis fibrosa cystica ist gekennzeichnet durch eine generalisierte Knochendemineralisation, subchondrale und subperiostale Knochenresorption und braune Tumoren [2]. Dabei handelt es sich um nichtneoplastische reaktive Läsionen, welche durch eine gesteigerte Parathormon-vermittelte Knochenresorption bedingt sind (Abb. 2).

Retrospektiv stellt sich die Situation im vorliegenden Fall klarer dar und die Manifestation der Osteitis fibrosa cystica kann als typisch bezeichnet werden. Darüber hinaus wies die Patientin das Vollbild eines symptomatischen primären Hyperparathyreoidismus auf. Dieser hat sich jedoch in den westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten – möglicherweise aufgrund der frühen Diagnose durch Routine-Kalziumbestimmungen – zu einer mehrheitlich asymptomatischen Krankheit gewandelt. Ehemalige Leitsymptome wie die Osteitis fibrosa cystica werden nur noch äusserst selten gesehen und deren Verkennen als disseminierter Riesenzelltumor, respektive bei fehlender Histologie sogar als ossär metastasierendes Tumorleiden, wird in Fallberichten mehrfach beschrieben [3].

Gerade das zwar klassische, heute aber seltene klinische Bild bei einer jungen Patientin implizierte daher den Ausschluss zweier seltener Ursachen des primären Hyperparathyreoidismus: des Nebenschilddrüsenkarzinoms [4] sowie der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 [5].

Tabelle 1: Laborbefunde im Verlauf.

Laborparameter	Norm	präoperativ	1 Monat postoperativ	6 Monate postoperativ
Kalzium	2,1–2,55 mmol/l	3,48	1,95	2,43
Anorg. Phosphat	0,74–1,55 mmol/l	0,39	0,84	0,83
Kreatinin	45–84 µmol/l	137	110	113
PTH	10–73 pg/ml	1032	20	41
25-OH Vitamin D3	23–113 nmol/l	53	–	77
Alk. Phosphatase	36–120 U/l	168 U/l	–	67

Tabelle 2: Riesenzellhaltige Läsionen mit ähnlicher Radiologie.

Braune Tumoren
Reparatives Riesenzell-Granulom
Eosinophiles Granulom
Juvenile solitäre oder aneurysmatische Knochenzyste
Riesenzelltumor
Nichtossifizierendes/chondromyxoides Fibrom, Chondroblastom, Osteoblastom
Osteosarkom
Metastasen von Nierenzellkarzinom und Schilddrüsenkarzinom

Die Parathyreoidektomie ist die Therapie der Wahl des primären Hyperparathyroidismus und damit auch der Osteitis fibrosa cystica und führt in der Regel zur Abheilung der Läsionen im Verlauf der folgenden Monate, weswegen eine operative Knochenstabilisierung nicht obligat ist.

Braune Tumoren sind klinisch, radiologisch und histologisch von isolierten oder disseminierten Riesenzelltumoren und insbesondere von reparativen Riesenzellgranulomen kaum zu unterscheiden. Weiter gefasst können braune Tumoren das radiologische Bild einer lytischen Knochenmetastasierung imitieren. Da sich Behandlung und Prognose dieser Krankheiten deutlich unterscheiden, ist es für ein adäquates Management der Patienten extrem wichtig, den primären Hyperparathyroidismus in die Differentialdiagnose miteinzubeziehen und durch die entsprechende Labordiagnostik abzuklären.

Danksagung

Wir danken dem Team der Radiologie des Inselspitals für das Überlassen der Röntgenbilder und deren Beurteilung.

Korrespondenz:

Rahel Sahli
 Poliklinik für Endokrinologie, Diabetologie
 und klinische Ernährung
 Inselspital
 CH-3010 Bern
rahel.sahli@insel.ch

Tabelle 3: Riesenzellhaltige Tumoren und tumorähnliche Läsionen mit ähnlicher Histologie.

Braune Tumoren
Reparatives Riesenzell-Granulom
Aneurysmatische Knochenzyste
Riesenzelltumor
Maligner/dedifferenzierter Riesenzelltumor (entspricht aus einem Riesenzelltumor hervorgegangenem High-grade-Sarkom)
Osteosarkom mit prominenten Riesenzellen
Riesenzellreiches Sarkom
Nichtossifizierendes Fibrom
Metastatisches Karzinom (Schilddrüse, Mamma, Pankreas) mit Riesenzellen

Literatur

- 1 Szendrői M. Review Article Giant-Cell tumour of bone. *Bone Joint Surg Br.* 2004 Jan;86(1):5–12.
- 2 Jouan A, Zabraniecki L, Vincent V, Poix E, Fournié B. An unusual presentation of primary hyperparathyroidism: severe hypercalcemia and multiple brown tumors. *Joint Bone Spine.* 2008 Mar;75(2):209–11.
- 3 Hoshi M, Takami M, Kajikawa M, Teramura K, Okamoto T, Yanagida I, et al. A case of multiple skeletal lesions of brown tumors, mimicking carcinoma metastases. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008 Feb;128:149–54.
- 4 Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005 Mar 1;89(3):136–42.
- 5 Empfehlungen zur Durchführung von Gentests bei Patienten mit multipler endokriner Neoplasie (MEN). *Schweiz Med Forum.* 2006;6(12):299–303.