

Manisch-psychotische verschijnselen in het kader van hyperparathyreoïdie met aspecifiek beloop

J.S. BADLOE, R.F.P. DE WINTER, D. RAMLAL, A.S. VAN AMERONGEN

SAMENVATTING Bij een 49-jarige vrouw vormden manisch-psychotische verschijnselen de belangrijkste manifestatie van hyperparathyreoïdie. Na parathyreoïdectomie ontstond een depressie, die goed reageerde op behandeling met nortriptyline. Bij primaire hyperparathyreoïdie (pHPT) is er verhoging van het parathormoon (PTH), die leidt tot een verhoogde plasmawaarde calcium. Deze kan samengaan met psychiatrische symptomen zoals persoonlijkheidsveranderingen, ernstige depressies, obsessieve-compulsieve symptomen en paranoïdie. Het routinematig verrichten van serumcalciumbepalingen is te overwegen bij psychiatrische patiënten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)8,635-639]

TREFWOORDEN depressie na parathyreoïdectomie, hyperparathyreoïdie, manie

Primaire hyperparathyreoïdie (pHPT) wordt gekenmerkt door verhoging van de concentratie parathormoon (PTH), waardoor de plasmaconcentratie van calcium wordt verhoogd. De incidentie wordt geschat op 0,2% per jaar bij mannen en 0,4% bij vrouwen (Sienaert & Janssens 1998).

Hyperparathyreoïdie verloopt regelmatig asymptomatisch en kan als toevalsbevinding worden gevonden. Regelmatig zijn psychiatrische verschijnselen (Hoogduin & Mulder 1982; Wilhelm e.a. 2004) de enige uitingsvorm van een pHPT, waarbij depressie en angstklachten het meest voorkomen (Wilhelm e.a. 2004). Daarnaast kunnen dorst, moeheid, misselijkheid en maagzweren ontstaan (Roman e.a. 2011). Er lijkt veelvuldig onderdiagnostiek van pHPT voor te komen, omdat de bijkomende psychiatrische symptomen worden toegeschreven aan andere oorzaken, zoals dementie, psychiatrische stoornissen of vasculaire aandoeningen (Sienaert & Janssens 1998; Watson & Marx 2002).

We zagen een patiënte die zich bij ons meldde met manisch-psychotische symptomen en karak-

terverandering. Bij aanvullend onderzoek leek er een etiologische relatie met hyperparathyreoïdie. Een gecombineerde psychiatrische en somatische behandeling was succesvol. Wij beschrijven deze casus omdat organische oorzaken vermoedelijk onvoldoende herkend worden, terwijl het herkennen hiervan relevant is gezien de goede behandelmogelijkheden.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 49-jarige vrouw met blanco psychiatrische voorgeschiedenis, werd op het politiebureau door de crisisdienst beoordeeld nadat ze hier terecht was gekomen na overlast in de thuis-situatie. Ze had onder andere haar toilet vernield, de vaatwasser kapotgemaakt en enkele ruiten ingegooid. De dochter was bang en meldde dat het gedrag van haar moeder binnen enkele weken volledig veranderd was. Er waren schulden ontstaan door onverantwoorde aankopen. De dochter was volledig uitgeput. De psychiatrische familieanamnese was negatief.

Bij psychiatrisch onderzoek werd een matig verzorgde vrouw gezien die motorisch onrustig was en schreeuwde. Het bewustzijn was ongestoord. De aandacht was nauwelijks te trekken en te behouden. De oriëntatie leek globaal intact. De intelligentie werd gemiddeld geschat. De geheugenfuncties waren niet testbaar. Er waren geen aanwijzingen voor hallucinaties. Het denken was formeel versneld en verhoogd associatief. Inhoudelijk waren er grootheds- en betrekkingswanen en paranoïde wanen aanwezig. Er was sprake van oordeels- en kritiekstoornissen. De stemming was dysfoor met een geladen affect. Suïcidaliteit was afwezig.

Patiënte werd opgenomen met een inbewaaringstelling. Vanwege ontwrichtend gedrag op de afdeling vond kort separatie plaats en werd noodmedicatie in de vorm van haloperidol-promethazine 5 mg-50 mg gegeven. Patiënte weigerde behandeling met lithium. Na starten met valproïnezuur (natriumvalproaat met gereguleerde afgifte) 1500 mg/dag en quetiapine met vertraagde afgifte 600 mg/dag verbeterde haar toestand. Na een aantal dagen trad er een terugval op; therapieontrouw (een lage spiegel quetiapine en valproïnezuur) werd vermoed, hetgeen met laboratoriumonderzoek werd bevestigd. Het manisch psychotisch toestandsbeeld bleef bestaan en er werd een procedure voor dwangbehandeling gestart. Remissie trad enkele weken op na instelling op valproïnezuur (natriumvalproaat als drank) 1500 mg/dag en haloperidol 5 mg/dag.

Patiënte uitte geen lichamelijke klachten. Bij neurologisch en lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Bij screenend laboratoriumonderzoek werd een verhoogde calciumspiegel gevonden (referentiewaarden tussen haakjes): 2,99 mmol/l (2,15-2,55) bij een albumine van 47 g/l (32-48). Het laboratoriumonderzoek werd uitgebreid met vitamine- en hormoonstatus. Er was sprake van een lichte vitamine D-deficiëntie: 50 nmol/l (50-250). De concentratie parathormoon was fors verhoogd: 13 pmol/l (1,3-6,8); de magnesiumconcentratie was 0,92 mmol/l (0,65-1,0).

Echografie van de bijschildklier toonde een 1 cm in diameter groot bijschildklieradenoom caudaal in de linkerkwab. Bijschildklierscintigrafie toonde naast deze afwijking ook rechts craniaal gelegen een intense afwijking, waarschijnlijk een tweede hyperfunctionerend schildklieradenoom. De diagnose primaire hyperparathyreoïdie werd gesteld.

Gestart werd met cinacalcet in afwachting van de parathyreoïdectomie. Cinacalcet verlaagt de spiegels van PTH, calcium en fosfaat. Door activering van extracellulair calcium wordt de gevoeligheid van de calciumreceptoren op de bijschildklier vergroot.

Na enkele weken vond resectie plaats. Bij pathologisch onderzoek werd links een bijschildklieradenoom en rechts een normale bijschildklier gevonden. Na de operatie bereikte patiënte eucalcëmie en normaliseerde het PTH.

Een week na de operatie werd patiënte somber. Ze zag het leven niet meer zitten en wilde opnieuw opgenomen worden. Ze ervoer in de ochtend hevige somberheid en moeheid, had geen interesse meer in dagelijkse activiteiten, sliep slecht, haar eetlust was verdwenen en zij voelde zich minderwaardig. Het concentratievermogen was verminderd. Er waren geheugenstoornissen aanwezig. Bij psychiatrisch onderzoek was er een opvallende, psychomotore remming. De diagnose depressie met vitale kenmerken werd gesteld.

Patiënte werd naast de behandeling met valproïnezuur ingesteld op nortriptyline 100 mg/dag; daarnaast had zij de wens om lithiumgebruik te continueren. In eerste instantie had patiënte de behandeling met lithium geweigerd. Echter, toen zij was opgeknapt en de situatie weer kon overzien, besepte zij dat zij de lithium nog nodig had. De rationale voor het voorschrijven van nortriptyline, als eerste keus, was onduidelijk. Na 2 weken trad er duidelijke verbetering van het depressieve toestandsbeeld op. Een jaar na parathyreoïdectomie was er nog steeds sprake van volledige remissie van psychiatrische symptomen.

BESCHOUWING

Primaire hyperparathyreoïdie

Er was bij patiënte een duidelijke relatie tussen primaire hyperparathyreoïdie, de ontwikkeling van manisch-psychootische symptomen en de ontwikkeling van een depressief toestandsbeeld met vitale kenmerken na resectie van de bijnierschilddklier. De fluctuatie van psychiatrische symptomen samenhangend met het ontstaan en de behandeling van hyperparathyreoïdie maken de organische etiologie zeer waarschijnlijk.

Primaire hyperparathyreoïdie (pHPT) is een stoornis waarbij te veel parathormoon (PTH) wordt uitgescheiden door de bijnierschilddklieren bij patiënten met normale nierfunctie. Hierdoor ontstaat een verhoogde calciumconcentratie in het bloed (Brown e.a. 2007; Chiba e.a. 2007; Roman e.a. 2011). pHPT kan op iedere leeftijd voorkomen. De frequentie neemt bij vrouwen tussen de 60 en 70 jaar toe, waarschijnlijk vanwege een relatie met leeftijdspecifieke verandering van geslachtsgereguleerde hormonen (Alarcon & Franceschini 1984). De symptomen zoals dorst, moeheid, misselijkheid, verlies van eetlust en botfracturen worden vaak niet aan de pHPT toegeschreven. In een gevorderd stadium kunnen maagzweren, pancreatitis, nierstenen, psychose en coma ontstaan. De levensverwachting daalt met de progressie van de ziekte (Roman e.a. 2011).

De ziekte wordt veroorzaakt door benigne adenomen in de bijnierschilddklieren, zoals bij patiënte, of door diffuse hyperplasie. Op basis van een verhoogde serumcalciumconcentratie wordt de diagnose gesteld (Collumbien 2000).

Klinische veranderingen bij hyperparathyreoïdie

Schram e.a. (2007) vonden dat verhoogde calciumwaarden gepaard gingen met snellere afname in cognitieve functie en slechtere kwaliteit van leven (Roman e.a. 2011; Spivak e.a. 1989; Weber e.a. 2007). Bij een serumcalciumwaarde van 3,0-4,0 mmol/l ontstaan veranderingen in het karakter en

stemming, zoals ook bij onze patiënte werd gezien. Cerebrale afwijkingen ontstaan bij een calciumconcentratie van > 4,0 mmol/l. Bij een serumcalciumwaarde van > 4,0 mmol/l kan een comateuze toestand ontstaan. De permeabiliteit van het zenuwcelmembraan zal bij hypercalciëmie afnemen. Vandaar dat spierzwakte, hypotonie, sufheid en eventueel coma klinische gevolgen kunnen zijn.

Etiopathogenese van hyperparathyreoïdie

Parathormoon zorgt voor een neurotoxisch effect via stijging van calcium in het cytosol van hersencellen. Calcium heeft een inhiberende invloed op dopaminesynthese, -degradatie en -afgifte. Er is een samenhang tussen dopaminerge activatie en psychosen (Alarcon & Franceschini 1984; Sienaert & Janssens 1998). Een lage calciumconcentratie zorgt voor toename van dopaminerge activiteit (Alarcon & Franceschini 1984).

Bij een derde mechanisme is een verhoogde cytokineconcentratie in het brein aanwezig. Verschillende pro-inflammatoire cytokinen, zoals interleukine-1 (IL-1), tumornecrosisfactor-alfa (TNF- α) en interferon-gamma (IFN- γ) zijn verhoogd bij ernstige depressies. IL-1 neemt significant toe als pHPT onbehandeld blijft. Als gevolg van dit mechanisme hangt een depressie samen met hypersecretie van verschillende cytokinen (Chiba e.a. 2007). Hoe deze mechanismen samenhangen met de ontwikkeling van een manisch toestandsbeeld is onbekend.

Parathyreoïdectomie

Parathyreoïdectomie kan in 80-95% van de gevallen een goede oplossing zijn voor pHPT (Hoogduin & Mulder 1982; Roman e.a. 2011; Weber e.a. 2007).

In een aantal onderzoeken werd verbetering van psychiatrische symptomen na parathyreoïdectomie vastgesteld (Chiba e.a. 2007; Sienaert & Janssens 1998). Van de patiënten die vooraf antidepressiva gebruikten, kon 54% dit gebruik na de

parathyreoïdectomie verminderen of staken (Wilhelm e.a. 2004). Toch worden gevallen beschreven, waarbij na de ingreep opnieuw psychiatrische symptomen ontstaan of blijven bestaan. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat naast de endrociene stoornis er sprake is van een psychiatrische conditie op zichzelf (Alarcon & Franceschini 1984).

Lastig te bepalen is welke mensen baat hebben bij een parathyreoïdectomie. De National Institutes of Health (NIH) hebben een richtlijn opgesteld voor het uitvoeren van een operatie bij asymptomatische pHPT: serumcalcium > 3,0 mmol/l, GFR < 60 ml/min, leeftijd < 50 jaar en botfracturen in de voorgeschiedenis (Kahal e.a. 2011). Uit het onderzoek van Chiba e.a. (2007) is gebleken dat zelfs bij oudere mensen een resectie aanbevolen is, ondanks de operatierisico's. Bij patiënte ontstond er een depressie. We hebben in de literatuur geen gegevens gevonden over het ontstaan van een depressie met vitale kenmerken na een parathyreoïdectomie. Mogelijk spelen stressoren en een postoperatieve gevoeligheid door adaptieve hormonale mechanismen een rol, welke een ontregende invloed kunnen hebben op de stressas.

CONCLUSIE

Mentale klachten kunnen door metabole of hormonale ziekten veroorzaakt worden (Spivak e.a. 1989). Psychiatrische verschijnselen kunnen de enige manifestatie zijn van aandoeningen met een te hoge calciumconcentratie. Het is belangrijk om hypercalciëmie als mogelijke oorzaak van een psychiatrisch symptomenbeeld in een vroeg stadium te herkennen om onnodige behandeling met antidepressiva, antipsychotica en sedativa te voorkomen (Spivak e.a. 1989). Wij sluiten ons aan bij hun advies dat het te overwegen is routinematig serumcalciumbepalingen uit te voeren bij psychiatrische patiënten.

LITERATUUR

- Alarcon RD, Franceschini JA. Hyperparathyroidism and paranoid psychosis. Case report and review of the literature. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 477-86.
- Brown SW, Vyas BV, Spiegel DR. Mania in a case of hyperparathyroidism. *Psychosomatics* 2007; 48: 265-8.
- Chiba Y, Satoh K, Ueda S, Kanazawa N, Tamura Y, Horiuchi T. Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2007; 54: 379-83.
- Collumbien ECA. Een geval van therapieresistente manie. Lithium en hyperparathyreoïdie. *Tijdschr Psychiatr* 2000; 42: 851-5.
- Hoogduin CAL, Mulder AH. Manische psychose als enige klinische manifestatie van hyperparathyreoïdie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 2011-3.
- Kahal H, Aye M, Rigby A, Sathyapalan T, England RJ, Atkin SL. The effect of parathyroidectomy on neuropsychological symptoms and biochemical parameters in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 196-200.
- Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, e.a. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surgery* 2011; 253: 131-7.
- Schram MT, Trompet S, Kamper AM, de Craen AJ, Hofman A, Euser SM, e.a. Serum calcium and cognitive function in old age. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1786-92.
- Sienaert P, Janssens J. Preseniele dementie en hyperparathyreoïdie. *Tijdschr Psychiatr* 1998; 1: 40-6.
- Spivak B, Radvan M, Ohring R, Weizman A. Primary hyperparathyroidism, psychiatric manifestations, diagnosis and management. *Psychother Psychosom* 1989; 51: 38-44.
- Watson L, Marx C. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosom* 2002; 43: 413-7.
- Weber T, Keller M, Hense I, Pietsch A, Hinz U, Schilling T, e.a. Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2007; 31: 1202-9.
- Wilhelm SM, Lee J, Prinz RA. Major depression due to primary hyperparathyroidism: a frequent and correctable disorder. *Am Surg* 2004; 70: 175-80.

AUTEURS

JUSTINE S. BADLOE, arts in opleiding tot radiotherapeut,
afd. Radiotherapie, LUMC, Leiden.

REMCO F.P. DE WINTER, psychiater en hoofd crisisdienst
Parnassia Groep, Den Haag.

ANAND RAMLAL, internist, Parnassia Groep, Den Haag.

ARLETTE S. VAN AMERONGEN, psychiater en manager zorg
KCAP, Parnassia Groep, Den Haag.

Correspondentieadres: Justine S. Badloe, afd. Radiotherapie
LUMC, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden.

E-mail: j.s.badloe@lumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-02-2013.

SUMMARY

Manic-psychotic symptoms as clinical manifestation of hyperparathyroidism. – J.S. Badloe, R.F.P. de Winter, D. Ramlal, A.S. van Amerongen –

We discuss the case history of a woman aged 49 years who displayed manic-psychotic symptoms as a clinical manifestation of hyperparathyroidism. Following resection of the parathyroid she developed severe depression. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterised by an increase of the parathyroid hormone (PTH), which in turn leads to an increase in the plasma calcium. PHPT can be accompanied by various psychiatric symptoms ranging from personality changes and severe depression to obsessive-compulsive and paranoid symptoms.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)8, 635-639]

KEY WORDS depression after hyperparathyroidism, hyperparathyroidism, mania