

Gevalsbeschrijving

Preseniele dementie en hyperparathyreoïdie

door P. Sienaert en J. Janssens

Samenvatting

Een 49-jarige vrouw met een ernstige preseniele dementie secundair aan primaire hyperparathyreoïdie wordt besproken. Na parathyroïdectomie blijken zowel het klinisch beeld als de perfusiestoornissen op de SPECT van de hersenen verbeterd te zijn. Psychiatrische symptomen komen in 4 tot 73% van de patiënten met primaire hyperparathyreoïdie voor. Beschrijvingen van dementie zijn zeldzaam. Vermoedelijk is parathormoon, via een verhoging van het calciumgehalte in de hersencellen, verantwoordelijk voor het ontstaan van neuropsychiatrische symptomen. Bij patiënten met een dementieel beeld dient primaire hyperparathyreoïdie opgenomen te worden in de differentiële diagnose.

Inleiding

Primaire hyperparathyreoïdie is een stoornis van het calcium-, fosfaat- en botmetabolisme, secundair aan een verhoogde parathormoonsecretie die meestal veroorzaakt wordt door een goedaardig bij schildklieradenoom. De incidentie wordt geschat op 0,2% per jaar bij mannen boven de 60 jaar en op het dubbele bij vrouwen (Potts 1994). Algemene psychiatrische symptomen komen in 4-73% (Cope 1960; Pfitzenmeyer e.a. 1993) van de patiënten voor en zullen in 1-25% (Cope 1960; Flanagan 1970) het ziektebeeld domineren of de vorm van een psychiatrische stoornis aannemen. Meestal gaat het om stemmingsstoornissen of organisch psychiatrische stoornissen (Alarcon & Franceschini 1984; Pfitzenmeyer e.a. 1993). Beschrijvingen van dementie bij primaire hyperparathyreoïdie zijn zeldzaam. Er zijn ons acht gevalbeschrijvingen bekend (Schouten 1983; Luxenberg e.a. 1984; Trouillas e.a. 1985; Bertolucci & Malheiros 1990; Molashi e.a. 1995), waaronder slechts één geval van preseniele dementie. Alle acht ondergingen parathyroïdectomie en verbeterden postoperatief, ook al waren de preoperatieve calciumspiegels slechts licht gestegen. In retrospectief onderzoek wordt dementie bij 1,8-22% (Joborn e.a. 1986a; Öhrvall e.a. 1994) van de patiënten met primaire hyperparathyreoïdie gerapporteerd. Gemiddelde calciumspie-

gels schommelden tussen 10,3 en 11,9 mg/dl. Vijftig (Pfitzenmeyer e.a. 1993) tot 80% (Joborn e.a. 1986a) van de patiënten die een parathyroïdectomie ondergingen, verbeterden postoperatief. In een onderzoek bij 200 demente patiënten was bij twee patiënten hyperparathyreoïdie 'the primary reason for cognitive impairment' (Larson e.a. 1985). Joborn e.a. (1986a) konden bij 5 van 101 psychogeriatrische patiënten hyperparathyreoïdie aantonen. Drie van de 5 hadden een klinische diagnose van seniele dementie. Alle drie hadden een calciumgehalte in het bloed van 10,8 mg/dl. Eén van hen verbeterde sterk na parathyroïdectomie, een tweede stierf voor de ingreep en een derde verbeterde niet.

Gevalsbespreking

Een 49-jarige blanke vrouw komt op het spreekuur in het gezelschap van haar man, die vertelt dat ze al meer dan een jaar vergeetachtig is. Hij klaagt over haar interesseverlies en over het feit dat ze weinig praat. De dagelijkse activiteiten kan ze nog moeilijk aan. De vrouw zelf ervaart enkel angstgevoelens. Er is volgens haar geen sprake van interesseverlies of anhedonie. Sedert een drietal weken neemt ze citalopram 20 mg daags en piracetam 1200 mg tweemaal daags, zonder enig resultaat. In de voorgeschiedenis wordt een 'depressieve episode' op 40-jarige leeftijd vermeld. De familiale voorgeschiedenis is positief: de vader van patiënte had een alcoholprobleem en overleed ten gevolge van een suïcide.

Lichamelijk onderzoek is normaal. Bij klinisch neurologisch onderzoek zien we onzekere evenwichtspoeven en een globale hypokinesie, zonder enige lateralisatie. Bij psychiatrisch onderzoek valt de afwezige, apathische blik op. Patiënte maakt een depressieve, angstige indruk doch ze voldoet niet aan de criteria voor een depressie, noch aan die voor een angststoornis. De Mini Mental State Examination (MMSE) bedraagt slechts 12 van de maximaal 30 te behalen punten. Er is een manifeste desoriëntatie. Er zijn geheugenstoornissen, en stoornissen van de taal en de constructieve vaardigheid. Bloedonderzoek toont behoudens een ALAT van 28 U/L (normaal: 0 - 17) en een calciumgehalte van 11,8 mg/dl (normaal: 8,5 - 11) geen afwijkende waarden. Een CT-onderzoek van de hersenen toont tekenen van corticale atrofie. Het EEG laat een toename van têtadisritmie met toegenomen têtaproxysmen bij hyperpnoe zien.

Tijdens observatie in het ziekenhuis wordt de klinische toestand slechter, ondanks medicatie (clomipramine tot 150 mg per dag en dikaliumchlorazepaat 5 mg tweemaal daags). De MMSE-score verslechtert tot 5 punten. Naast geheugenstoornissen vallen praktische stoornissen en een manifeste desoriëntatie op. De patiënte vindt de weg naar het toilet op haar kamer niet en defeceert in de stoel, in aanwezigheid van bezoek. Een Technetium-99m-HMPAO-SPECT van de hersenen toont

een combinatie van gelokaliseerde perfusieafwijkingen (links rolandisch, frontaal anterior en temporopariëtaal) en een globaal gewijzigd perfusiepatroon zoals gezien wordt bij dementie van het Alzheimerstype. Psychologisch testonderzoek¹ brengt een ernstig dementieel syndroom aan het licht. Er zijn uitgesproken concentratie- en geheugenstoornissen, en stoornissen in de taal en de gnostische en praktische functies. Herhaalde bloedafname toont calciumgehalten van 11,7, 10,8 en 11 mg/dl en fosfaatgehalten van 3,4, 3,0 en 1,9 mg/dl (normaal: 2,7 - 4,5). Calciumexcretie in de urine is 96 mg/24 uur (normaal: 50 - 200). Het parathormoon is 56 pg/ml (normaal: 4,8 - 30,1). De schildklierfunctie is bij herhaling normaal. Een internistisch onderzoek naar stigmata van hyperparathyreoïdie is negatief, evenals een radiografie van de hand.

Eind september 1996 ondergaat patiënte een bilaterale halsexploratie. Er worden een goedaardig bijschildklieradenoom links en een goedaardig schildklieradenoom rechts verwijderd. Twee weken na de ingreep is het calciumgehalte in het bloed 9,4 mg/dl, het fosfaatgehalte in het bloed 3,7 mg/dl en de parathormoonspiegel 49,9 pg/ml. Patiënte scoort op een MMSE 10/30. Ze is echter minder angstig en gespannen en praat meer. Haar eetlust is verbeterd. Ook haar huishoudelijke taken lukken vlotter. Zes weken na de ingreep haalt ze 15/30 punten op de MMSE. De parathormoonspiegel is 28 pg/ml, het calciumgehalte in het bloed 10,7 mg/dl en het fosfaatgehalte in het bloed 4,2 mg/dl. De klinische verbetering zet zich langzaam voort. Vier maanden postoperatief is de MMSE-score 17/30 punten; vooral de aandacht en de constructieve vaardigheid blijven gestoord. Er is echter een duidelijke verbetering van het initiatief, de taalvaardigheid, de contactname en de ideatorische praxis. Bovendien zorgt patiënte weer alleen voor het huishouden, doet boodschappen en kookt voor haar gezin. Een controle van de hersenperfusie toont dat zowel de gelokaliseerde perfusie-defecten als de globale perfusieafwijkingen minder uitgesproken zijn, zowel visueel als na kwantitatieve analyse.

Discussie

Klinische beschouwingen – In de literatuur zijn weinig goed gedocumenteerde gevallen van (preseniele) dementie bij primaire hyperparathyreoïdie beschreven. Diagnostische criteria worden nagenoeg nooit vermeld. Vermoedelijk voldoen een aantal van de beschreven 'demente' patiënten, met name in het onderzoek van Öhrval e.a. (1994), niet aan de diagnostische criteria voor dementie.

Geheugen- en concentratiestoornissen zouden vrij zelden voorkomen bij hyperparathyreoïdie (Udén e.a. 1992). Volgens Numann e.a. (1984) worden de dominante hemisferische functies, zoals het verbale geheugen en het logisch redeneren, het meest waarschijnlijk aangetast bij primaire hyperparathyreoïdie.

Er lijkt in de literatuur een eensgezindheid te bestaan over het feit dat psychiatrische symptomen, inclusief dementie, verbeteren of verdwijnen na parathyroïdectomie (Alarcon & Franceschini 1984; Trouillas e.a. 1985; Joborn e.a. 1986a+b, 1988; Udén e.a. 1992; Pfitzenmeyer e.a. 1993; Öhrvall e.a. 1994; Chigot e.a. 1995; Sivula & Pelkonen 1996), wat ook in de beschreven casus het geval is. De herstelkans wordt niet beïnvloed door de leeftijd van de patiënt, duur en ernst van de psychische stoornissen (Karpati & Frame 1964; Petersen 1968; Alarcon & Franceschini 1984; Joborn e.a. 1986b), noch door preoperatieve calciumspiegels (Joborn e.a. 1986b). In nagenoeg alle beschreven gevallen van dementie verbeterde het symptomenbeeld, soms zelfs volledig, zij het pas na lange tijd (Trouillas e.a. 1985; Joborn e.a. 1986a). In sommige gevallen lijkt de verbetering slechts van tijdelijke aard, wat kan wijzen op een verergerende, eerder dan een causale rol van hyperparathyreoïdie (Joborn e.a. 1986a). Ook bij onze patiënte was een indrukwekkende doch trage verbetering zichtbaar. De follow-up-periode is echter te kort om over volledige genezing uitspraak te kunnen doen.

In de beschreven casus werd op een SPECT van de hersenen, vier maanden postoperatief, ook na kwantitatieve analyse een duidelijke verbetering gezien van de gelokaliseerde perfusiedefecten en van de globale perfusiestoornissen. Er zijn ons geen onderzoeken bekend naar het normaliseren van perfusiestoornissen bij behandelbare dementie.

Etiopathogenetische beschouwingen – Waar traditioneel hypercalcaemie als de belangrijkste etiopathogenetische factor werd gezien, gaat men er nu van uit dat parathormoon een direct en reversibel neurotoxisch effect heeft (Driessen e.a. 1995; Smogorzewski e.a. 1995). Bij patiënten met nierinsufficiëntie is er een verband tussen EEG-afwijkingen en parathormoonspiegels, en tussen cognitieve stoornissen en parathormoonspiegels (Guisado e.a. 1975; Cogan e.a. 1978; Cooper e.a. 1978; Driessen e.a. 1995). Zowel EEG-afwijkingen als cognitieve stoornissen verbeteren na parathyroïdectomie (Guisado e.a. 1975; Cogan e.a. 1978). Parathormoon zou zijn neurotoxisch effect uitoefenen via een stijging van het calciumgehalte in het cytosol van hersencellen (Smogorzewski e.a. 1995). Het cytosolisch calcium beïnvloedt het metabolisme van norepinefrine en acetylcholine (Smogorzewski e.a. 1995) en de dopamine- en serotoninetransmissie (Joborn e.a. 1988), wat een rol zou kunnen spelen in het ontstaan van psychiatrische symptomen (Trouillas e.a. 1985; Smogorzewski e.a. 1995).

Conclusies

De in dit artikel beschreven patiënte is naast die van Bertolucci en Malheiros (1990), voorzover ons bekend, de enige met een preseniele dementie door primaire hyperparathyreoïdie. De symptomatologie vol-

deed aan alle DSM-IV-criteria (APA 1994) voor 'dementie door andere somatische aandoeningen', terwijl slechts van een milde hypercalcaemie sprake was. Uit een studie van de literatuur menen we te kunnen besluiten dat dementiële beelden zich bij primaire hyperparathyreoïdie kunnen ontwikkelen bij een slechts licht of intermitterend verhoogd calciumgehalte in het bloed. Naar onze mening dient een slechts licht of intermitterend verhoogd calciumgehalte in het bloed dan ook aanleiding te zijn voor een bepaling van het parathormoon. Wanneer de aanwezigheid van primaire hyperparathyreoïdie wordt bevestigd, moet parathyreoïdectomie overwogen worden. Hoewel het optreden van 'important (...) psychological symptoms without other obvious causes' als een indicatie voor parathyreoïdectomie wordt gezien (Consensus Development Conference Panel 1991), dient opgemerkt te worden dat de gunstige resultaten bij psychiatrische symptomatologie enkel in casuïstische mededelingen en schaars retrospectief onderzoek zijn gemeld. Er is dan ook prospectief onderzoek nodig waarin operatieve en niet-operatieve behandeling van psychiatrische symptomen bij primaire hyperparathyreoïdie worden vergeleken.

Dank aan dr. N. De Vadder, dienst nucleaire geneeskunde, Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart en UZ Gasthuisberg te Leuven, en aan de heer M. Mas, doctor in de psychologie, UPC Sint-Kamillus te Bierbeek.

Noot

1. Afgenomen tests en klinische proeven: Fepsy (auditiële reactietijdmetering, computerised visual searching task, fingertapping), objectbenoemen, trail making test, wordfluency, expressieve en receptieve taalfuncties, lezen, kloklezen, schrijven, rekenen, tekenen, Rivermead Behavioral Memory Test, sequentiëring van prenten, praxieën, Mini Mental State Examination.

Summary: Presenile dementia and primary hyperparathyroidism, a case study

The case of a 49-years old woman with severe presenile dementia caused by primary hyperparathyroidism is presented. Parathyroidectomy proved to have a beneficial influence both on the clinical picture and on brain-SPECT. Psychiatric symptoms are seen in four to 73% of patients with primary hyperparathyroidism. Dementia is rarely associated with primary hyperparathyroidism. It is hypothesised that parathyroid hormone causes neuropsychiatric symptoms via an increase of intracerebral calciumlevels and an influence on different neurotransmittersystems. The presence of primary hyperparathyroidism should be considered in each patient presenting with dementia.

Literatuur

Alarcon, R.D., & Franceschini, J.A. (1984). Hyperparathyroidism and paranoid psychosis, case report and review of the literature. *British Journal of Psychiatry*, 145, 477-486.

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th edition). Washington DC: APA.
- Bertolucci, P.H., & Malheiros, S.F. (1990). Hyperparathyroidism simulating Creutzfeldt-Jakob disease, *Arq Neuropsiquiatr*, 48, 2, 245-249 (abstract).
- Chigot, J.P., Menegaux, F., & Achrafi, H. (1995). Should primary hyperparathyroidism be treated surgically in elderly patients older than 75 years? *Surgery*, 117, 397-401.
- Cogan, M.G., Covey, C.M., Arief, A.L., e.a. (1978). Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *American Journal of Medicine*, 65, 963-970.
- Consensus Development Conference Panel (1991). Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. *Annals of Internal Medicine*, 114, 593-597.
- Cooper, J.D., Lazarowitz, V.C., & Arief, A.I. (1978). Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure: Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone. *The Journal of Clinical Investigation*, 61, 1448-1455.
- Cope, O. (1966). The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General hospital. *New England Journal of Medicine*, 274, 1174-1182.
- Driessen, M., Wetterling, T., Wedel, T., e.a. (1995). Secondary hyperparathyroidism and depression in chronic renal failure. *Nephron*, 70, 3, 334-339.
- Flanagan, T.A., Goodwin, D.W., & Alderson, P. (1970). Psychiatric illness in a large family with familial hyperparathyroidism. *British Journal of Psychiatry*, 117, 693-698.
- Guisado, R., Arief, A.I., & Massry, S.G. (1975). Changes in the electroencephalogram in acute uremia: Effects of parathyroid hormone and brain electrolytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 55, 738-745.
- Joborn, C., Hetta, J., Frisk, P., e.a. (1986a). Primary hyperparathyroidism in patients with organic brain syndrome. *Acta Medica Scandinavica*, 219, 91-98.
- Joborn, C., Hetta, J., Palmer, M., e.a. (1986b). Psychiatric symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism. *Uppsala Journal of Medical Science*, 91, 14, 77-87.
- Joborn, C., Hetta, J., Rastad, J., e.a. (1988). Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in primary hyperparathyroidism. *Biological Psychiatry*, 23, 149-158.
- Karpati, G., & Frame, B. (1964). Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyroidism. *Archives of Neurology*, 10, 387-397.
- Larson, E.B., Reifler, B.V., Sumi, S.M., e.a. (1985). Diagnostic evaluation of 200 elderly outpatients with suspected dementia. *Journal of Gerontology*, 40, 536.
- Luxenberg, J., Freigenbaum, L.Z., & Aron, J.M. (1984). Reversible long-standing dementia with normocalcemic hyperparathyroidism. *Journal of the American Geriatric Society*, 32, 546-547.
- Molaschi, M., Ponzetto, M., Romin, R., e.a. (1994). Neuropsychologic symptoms of primary hyperparathyroidism in the elderly. Report of a clinical case. *Minerva Endocrinologica*, 19, 4, 169-174 (abstract).
- Numann, P.J., Torpa, A.J., & Blumetti, A.E. (1984). Neuropsychological deficits associated with primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 96, 1119-1123.
- Öhrvall, U., Akerstrom, G., Ljunghall, S., e.a. (1994). Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in the elderly. *World Journal of Surgery*, 18, 4, 612-618.
- Petersen, P. (1968). Psychiatric disorders in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 28, 1491-1495.
- Pfitzenmeyer, P., Besancenot, J.F., Verges, B., e.a. (1993). Primary hyperparathyroidism

- dism in very old patients. *European Journal of Medicine*, 2, 8, 453-456.
- Potts, J.T. (1994). Diseases of the parathyroid glands and other hyper- and hypocalcemic disorders. In Isselbacher e.a. (red.), *Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill.
- Schouten, J. (1983). Diagnose: hyperparathyreoïdie die zich voordoet als dementie. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 14, 165-166.
- Sivula, A., & Pelkonen, R. (1996). Long-term health risk of primary hyperparathyroidism: The effect of surgery. *Annals of Medicine*, 28, 2, 95.
- Smogorzewski, M., & Massry, S.G. (1995). Function and metabolism of brain synaptosomes in chronic renal failure. *Artificial Organs*, 19, 8, 795-800.
- Trouillas, P., Brudon, F., & Saubier, M. (1985). Encéphalopathie parathyrotoxique sans hypercalcémie. *Revue Neurologique (Paris)*, 141, 8-9, 562-569.
- Udén, P., Chan, A., Duh, Q.-Y., e.a. (1992). Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: Symptoms and outcome of surgery. *World Journal of Surgery*, 16, 791-798.

~~P. Sienaert is psychiater in opleiding aan het UC Sint-Jozef te Kortenberg (prof. dr. J. Peuskens) en was ten tijde van het schrijven van het artikel werkzaam op de dienst neurologie van het Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart te Leuven. J. Janssens is lector aan de Katholieke Universiteit te Leuven en neuroloog aan het Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart te Leuven. Correspondentieadres: dr. P. Sienaert, Koningsveld 14, 3210 Linden (Lubbeek).~~

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-8-1997.