

# **S1-Leitlinie – Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus**

**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.**

in Zusammenarbeit mit:  
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V.

**AWMF-Register-Nummer Nr. 174-005**

**Klasse: S1**

**Version 3.0 (März 2016), Überarbeitung 2022**

---

## **Impressum**

### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

### **Federführende Fachgesellschaft**

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

### **Kontakt**

Geschäftsstelle der DGKED e.V.

Wolfgang Seel

Chausseestraße 128-129

10115 Berlin



<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: [w.seel@dgked.de](mailto:w.seel@dgked.de)

### **Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.**

Frau Prof. Dr. Susanne Bechtold Dalla-Pozza

<b>HYPOPARATHYREOIDISMUS UND PSEUDOHYPOPARATHYREOIDISMUS .....</b>	<b>3</b>
<b>Definition und Basisinformation .....</b>	<b>3</b>
<b>Leitsymptome .....</b>	<b>3</b>
Hypoparathyreoidismus .....	3
Pseudohypoparathyreoidismus:.....	4
<b>Diagnostik .....</b>	<b>4</b>
Zielsetzung.....	4
Gebräuchliche Verfahren .....	4
Ausschlussdiagnostik.....	5
Nachweisdiagnostik.....	6
Durchführung der Diagnostik .....	6
<b>Therapie.....</b>	<b>6</b>
Medikamentöse Therapie oral .....	6
Medikamentöse Therapie intravenös: .....	7
Keine medikamentöse Therapie.....	7
<b>Follow up bei PHypoPT: .....</b>	<b>7</b>
<b>Therapiedurchführung und Monitoring.....</b>	<b>7</b>
<b>Literatur .....</b>	<b>7</b>

## Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus

### Definition und Basisinformation

Unter dem Begriff Hypoparathyreoidismus (HypoPT) werden Störungen des Kalzium-Phosphatstoffwechsels zusammengefasst, die durch eine verminderte Parathormonsekretion sowie eine konsekutive Hypokalzämie und/oder Hyperphosphatämie gekennzeichnet sind. Ein HypoPT kann z.B. durch Trauma, Tumoren oder nach Strumektomie, oder aber im Rahmen hereditärer syndromaler Erkrankungen, z.B. Mikrodeletionssyndrom 22q11.2 (Synonyme: CATCH 22, GiGeorge Syndrom), APECED-Syndrom, Kenney-Caffey-Syndrom, Kearns-Sayre-Syndrom, MELAS, u.a.), auftreten und ist dann in der Regel permanent.

Ein transitorischer HypoPT tritt bei Neugeborenen als Folge eines Magnesiummangels oder bei primärem Hyperparathyreoidismus der Mutter auf.

Man unterscheidet außerdem zwischen dem sekundären HypoPT, der als Folge einer Schädigung der Nebenschilddrüsen auftritt und dem selteneren primären HypoPT, der auf verschiedene genetische Ursachen zurückzuführen ist. Als mögliche Ursache ist hier u.a. die familiär auftretende autosomal dominante Hypokalzämie anzuführen (ADH), die durch aktivierende Mutationen im Gen des Calcium-Sensing-Rezeptors (*CaSR*-Gen) hervorgerufen wird und zu einer inadäquat niedrigen Sekretion von PTH führt. Auch Mutationen im *PTH*-Gen führen zu einer permanenten verminderten Synthese von Parathormon (seltene Ursache).

Vom HypoPT ist der Pseudohypoparathyreoidismus (PHypoPT) abzugrenzen, bei dem Hypokalzämie und Hyperphosphatämie nicht durch einen Mangel an Parathormon, sondern durch eine verminderte PTH-Wirkung hervorgerufen werden. Ursächlich ist eine Störung in der Signalkaskade der PTH-Wirkung, die über den PTH-Rezeptor und den stimulierenden G-Protein-gekoppelten Signalweg vermittelt wird. Dadurch entsteht eine PTH-Resistenz, die durch einen Rückkopplungsmechanismus zur erhöhten PTH-Konzentration im Serum führt und sich dadurch gut vom HypoPT abgrenzen lässt.

Die Erkrankungen, die einen PHypoPT verursachen können, gehören zur Gruppe der „inaktivierenden PTH/PTHrP-Signalerkrankungen“ (iPPSD), wobei der Subtyp iPPSD2 durch inaktivierende Mutationen im *GNAS*-Gen (kodierend für die alpha-Einheit stimulierender G-Proteine, vormals als „Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1a“ bezeichnet), der Subtyp iPPSD3 durch epigenetische Mutation des *GNAS*-Genlokus (vormals „Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1B“) und der Subtyp iPPSD4 durch *PRKAR1A*-Gen-Mutationen (vormals Akrodysostose Typ 1) hervorgerufen werden. Eine ausführliche Beschreibung der iPPSD-Klassifikation ist woanders nachzulesen (Thiele et al., 2016).

### Leitsymptome

#### Hypoparathyreoidismus

Tetanie, zerebrale Krampfanfälle, intrakranielle Verkalkungen, Katarakt, Zahnanomalien, Alopezie, Brüchigkeit der Fingernägel.

Mikrodeletionssyndrom 22q11.2: Kardiale Fehlbildungen, Gaumenspalte, velopharyngeale Insuffizienz, Gesichtsfehlbildungen, häufig Kleinwuchs und mentale Entwicklungsretardierung.

\*

MELAS-Syndrom: Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose, schlaganfallartige Symptome.

Kearns-Sayre-Syndrom: Ophthalmoplegie, Pigmentdegeneration der Retina, Innenohrschwerhörigkeit, kardiale Auffälligkeiten.

APECED-Syndrom (Autoimmunpolyendokrinopathie Typ 1): Nebenniereninsuffizienz, mukokutane Candidiasis, Alopezie, Vitiligo, Gastritis, hypergonadotroper Hypogonadismus, Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Hepatitis und Nephritis. Insbesondere die Kombination aus Nebenniereninsuffizienz, mukokutaner Candidiasis und HypoPT sollte an das Vorliegen eines APECED-Syndroms denken lassen. Die Ausprägung und das zeitliche Auftreten der Symptome ist höchst variabel.

ADH: Zumeist keine spezifischen Symptome, die Erkrankung wird häufig zufällig festgestellt. Es können Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, und bei jüngeren Patienten auch Krampfanfälle auftreten. Nephrokalzinose und Nephrolithiasis in einigen Fällen.

#### Pseudohypoparathyreoidismus:

Die PTH-Resistenz, die zu neuromuskulären Symptomen oder hypokalzämischen Krampfanfällen führen kann, entwickelt sich häufig erst im Laufe der späteren Kindheit und tritt nicht bei allen Betroffenen auf. Zusätzlich liegen häufig weitere Hormonresistenzen z.B. gegenüber TSH, GHRH, Gonadotropinen und Calcitonin vor.

Weitere Symptome: Im frühen Lebensalter auftretende massive Adipositas mit runder Gesichtsform, Kleinwuchs, Brachydaktylie und subkutane Ossifikationen (vormals als Albright-Hereditäre Osteodystrophie oder AHO-Symptome bezeichnet).

Verzögerung von psychomotorischer und kognitiver Entwicklung mit vermindertem IQ, Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrische Symptome. Desweiteren häufige Infektionen des HNO-Traktes, Zahnprobleme, intrakranielle Kalzifikationen (Ablagerungen bei erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt, häufig in den Basalganglien), sowie Kalzifikationen der Kornea, Karpaltunnelsyndrom und Kraniosynostosen. Im Verlauf außerdem metabolische Komplikationen wie eine gestörte Glukosetoleranz im Kindesalter oder arterieller Hypertonus sowie Diabetes mellitus Typ 2 im Erwachsenenalter.

Die Symptome einer iPPSD entwickeln sich häufig erst im Laufe der Kindheit und in der Adoleszenz und treten in großer Variabilität unabhängig vom zugrunde liegenden Genotyp auf (fehlende Genotyp-Phänotyp-Korrelation). Bei Säuglingen und Kleinkindern stehen häufig unspezifische Symptome wie SGA, Adipositas und eine transiente Hypothyreose im Vordergrund. Später treten dann z.B. Wachstumsstörungen und eine Brachydaktylie Typ E auf.

#### Diagnostik

##### Zielsetzung

Nachweis von Hypokalzämie und fehlender Parathormonsekretion oder -wirkung. Klärung der ätiologischen Ursache. Bei Vorliegen einer iPPSD erfolgt die Abklärung hinsichtlich weiterer möglicher Endokrinopathien.

##### Gebrauchliche Verfahren

Labor: S-Kalzium, S-Phosphat, alkalische Phosphatase, intaktes PTH, Magnesium, S-Kreatinin, Urin: U-Kalzium/U-Kreatinin-Quotient.

Bei V.a. APECED-Syndrom: Antikörper gegen adrenale Antigene (insbesondere 21-Hydroxylase-AK).

*S1-Leitlinie 174-005: Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus  
aktueller Stand 6/2022*

Bei Verdacht auf HypoPT:

Initiierung einer molekulargenetischen Diagnostik (geeignete Gen-Panel-Diagnostik verfügbar). Bei Verdacht auf ein Mikrodeletionssyndrom 22q11.2 Durchführung einer MLPA- oder FISH-Diagnostik.

Bei Verdacht auf PHypoPT:

Folgende Befunden erlauben die klinische Diagnose einer iPPSD:

PTH-Resistenz und/oder ektopische Ossifikationen, und/oder ausgeprägte, innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auftretende Adipositas. Bestätigung der Diagnose erfolgt durch eine (epi)genetische Diagnostik.

Zusätzlich notwendige endokrinologische Diagnostik:

1. Abklärung Wachstumshormonmangel durch GHRH-Resistenz. Bei unauffälligem Wachstumshormon-Stimulationstest (z.B. Arginin- oder Clonidintest) ggf. zusätzliches GH-Nachtprofil oder GHRH-Test durchführen.
2. Abklärung TSH-Defizienz: Bestimmung von TSH, fT3 und fT4. Bei Nachweis einer Hypothyreose zusätzliche Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper z.A. Autoimmunthyreoiditis, Schilddrüsensonografie.
3. Abklärung Hypogonadismus, insbesondere im Adoleszenten- und Erwachsenenalter.

Diagnose-Algorithmus

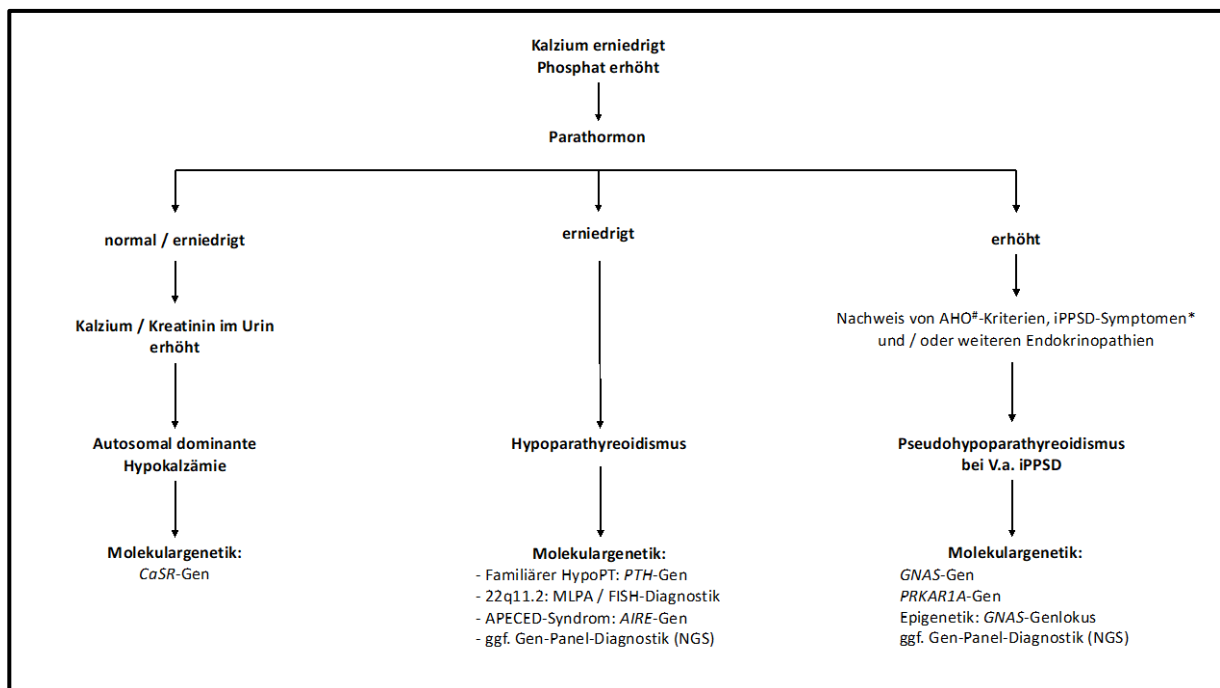


Abbildung: Differentialdiagnosen Hypo-/ Pseudohypoparathyreoidismus

#AHO: Albright-Hereditäre Osteodystrophie; \*iPPSD: inaktivierende PTH/PTHrP-Signalerkrankungen.

Ausschlussdiagnostik

Intaktes PTH, S-Kalzium und S-Phosphat wiederholt normal.

*S1-Leitlinie 174-005: Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus  
aktueller Stand 6/2022*

Für PHypoPT keine Ausschlussdiagnostik vorhanden, da sich die PTH-Resistenz nicht immer und meistens erst im Laufe der Kindheit manifestiert.

#### Nachweisdiagnostik

Serum: Intaktes PTH, S-Kalzium, S-Phosphat.

Urin: U-Kalzium / U-Kreatinin Quotient.

MLPA und/oder FISH-Diagnostik bei Verdacht auf das Mikrodeletionssyndrom 22q11.2.

Molekulargenetik: Untersuchung des *PTH*-Gens, insbesondere bei Formen des familiären HypoPT. *CaSR*-Gen bei Verdacht auf ADH. Bei Verdacht auf PhypoPT molekulargenetische Untersuchung des *GNAS*-Gens und des *PRKAR1A*- Gen , sowie epigenetische Untersuchung des *GNAS*-Genlokus z.B. durch MLPA, ggf. Gen-Panel-Diagnostik durch NGS-Panel.

Beim isolierten primären HypoPT zum Ausschluss einer Autoimmunpolyendokrinopathie Typ 1 Untersuchung des *AIRE*-Gens.

#### Durchführung der Diagnostik

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

#### Therapie

##### Medikamentöse Therapie oral

Im Gegensatz zu allen anderen Hormonmangelzuständen erfolgt beim HypoPT die Therapie in der Regel nicht mit dem fehlenden Hormon. Es erfolgt eine orale Behandlung mit Kalzium und aktivem Vitamin D.

Rekombinantes rhPTH (1-84) ist in Europa bisher nur für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen. Bei Kindern und Jugendlichen ist diese Therapie bei speziellen Indikationsstellungen als ultima ratio zu erwägen (1-2 Einzeldosen pro Tag, „Off-Label“-Anwendung).

HypoPT: Dauertherapie mit Calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ) oder Alfacalcidol ( $1\alpha\text{-(OH)D}$ ) in einer Dosierung von 15-40 ng / kg pro Tag (aufgeteilt in 1-2 ED), mit dem Ziel, das S-Kalzium in den unteren Referenzbereich anzuheben.

PHypoPT: Dauertherapie mit Calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ) oder Alfacalcidol ( $1\alpha\text{-(OH)D}$ ) mit 15-40 ng / kg KG pro Tag (aufgeteilt in 1-2 Einzeldosen); Beginn der Therapie wenn PTH-Wert oberhalb des zweifachen Normwertes. Vorher ggf. Ausgleich eines 25-OH Vitamin D-Mangels. Therapieziel sind S-Kalzium und S-Phosphat im Normbereich bei gleichzeitigem Vermeiden einer Hyperkalzurie. PTH sollte zwischen dem mittleren Referenzbereich und dem zweifachen Wert oberhalb des Normbereichs liegen.

Kalziumsubstitution:

Substitution von oralem Kalzium beim HypoPT und PhypoPT in einer Dosis von 20-30 mg / kg KG pro Tag (max. 1500 mg, 2-3 ED pro Tag).

Das Auftreten einer Hyperkalzurie oder Hyperkalzämie ist zu vermeiden (Gefahr der Nephrokalzinose und Nephrolithiasis).

#### Medikamentöse Therapie intravenös:

Die Akuttherapie einer schweren Hypokalzämie erfolgt durch die langsame Infusion von Ca-Glukonat 10% in einer Dosierung von 1-2 ml / kg KG. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen (Nekrosen!) sollte, wenn möglich, die orale Kalziumsubstitution der intravenösen Gabe vorgezogen werden.

#### Keine medikamentöse Therapie

Bei der ADH sollte nur bei klinischen Symptomen eine medikamentöse Therapie überlegt werden, da durch die Substitution von Kalzium die Hyperkalziurie verstärkt und damit das Risiko für die Entwicklung einer Nephrokalzinose erhöht ist.

#### Follow up bei PHypoPT:

Aufgrund der hohen zeitlichen und interindividuellen Variabilität im Auftreten und der Progression von Symptomen erfolgt eine lebenslange multidisziplinäre Betreuung. Im Kindesalter, insbesondere in Phasen von schnellem Wachstum alle 3 bis 6 Monate, im Erwachsenenalter mindestens einmal jährliche Bestimmung der Werte des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels (Ca, Ph, PTH, 25-OH-Vitamin D), außerdem Bestimmung Kalzium/Kreatinin-Ratio im Urin, sowie TSH, fT3 und fT4. Bei Vorliegen einer Hyperkalziurie alle 6 bis 12 Monate Nierensonografie z.A. Nephrokalzinose/ Nephrolihasis. Differenzierte Leistungsdiagnostik bei Diagnosestellung und vor Einschulung bzw. Schulwechsel in weiterführende Schule. Psychologische/ psychiatrische Diagnostik bei Verhaltensauffälligkeiten. Alle 12 Monate ophtalmologische Untersuchungen z.A. Kalzifikationen der Kornea und Vorstellung beim Zahnarzt (für weiterführende Informationen siehe auch Mantovani et al. 2020).

#### Therapiedurchführung und Monitoring

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

#### Literatur

1. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, Ahmed SF, Bufo R, Choplin T, De Filippo G, Devernois G, Eggermann T, Elli FM, Freson K, García Ramirez A, Germain-Lee EL, Groussin L, Hamdy N, Hanna P, Hiort O, Jüppner H, Kamenický P, Knight N, Kottler ML, Le Norcy E, Lecumberri B, Levine MA, Mäkitie O, Martin R, Martos-Moreno GÁ, Minagawa M, Murray P, Pereda A, Pignolo R, Rejnmark L, Rodado R, Rothenbuhler A, Saraff V, Shoemaker AH, Shore EM, Silve C, Turan S, Woods P, Zillikens MC, Perez de Nanclares G, Linglart A. Nat Rev Endocrinol. 2018 Aug;14(8):476-500
2. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jun;101(6):2284-99
3. Hypoparathyroidism. Bilezikian JP. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jun 1;105(6):1722-36.
4. Endokrine Störungen des Mineralhaushaltes bei Kindern und Jugendlichen. Hiort O. und Schnabel D. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 2. Auflage: 475-498. Springer Verlag, Berlin 2019.
5. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF, Bufo R, Choplin T, De Filippo G, Devernois G, Eggermann T, Elli FM, Garcia Ramirez A, Germain-Lee EL, Groussin L, Hamdy NAT, Hanna P, Hiort O, Jüppner H, Kamenický P, Knight N, Le Norcy E, Lecumberri B, Levine MA, Mäkitie O, Martin R, Martos-Moreno GÁ, Minagawa M,

*S1-Leitlinie 174-005: Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus  
aktueller Stand 6/2022*

Murray P, Pereda A, Pignolo R, Rejnmark L, Rodado R, Rothenbuhler A, Saraff V, Shoemaker AH, Shore EM, Silve C, Turan S, Woods P, Zillikens MC, Perez de Nanclares G, Linglart A. Horm Res Paediatr. 2020;93(3):182-196

6. Störungen des Kalziumphosphat-Metabolismus im Kindes- und Jugendalter. Land C In: Manfras B, Diederich S, Mann WA, Land C, Keck C (Ed.) Praxishandbuch Endokrinologie. 1. Auflage: 317-326. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin 2015.
7. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorders (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, Elli FM, Freson K, Garin I, Grybek V, Hanna p, Izzi B, Hiort O, Lecumerri B, Pereda A, Saraff V, Silve C, Turan S, Usardi A, Werner R, de Nanclares GP, Linglart A. Eur J Endocrinol. 2016; 175(6):P1-17
8. Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs): evaluation of the new classification in a multicenter large series of 544 molecularly characterized patients. Pereda A, Elli FM, Thiele S, de Sanctis L, Rothenbuhler A, Hanna P, Francou B, Ertl DA, Perez de Nanclares G, Linglart A, Mantovani G. Eur J Endocrinol. 2021; 184(2):P311-320

**Versionsnummer: 3.0**

***Versionsnummer: 1.0 von 2010 publiziert unter 027-035***

**Erstveröffentlichung: 01/2010**

**Überarbeitung von: 06/2022**

**Nächste Überprüfung geplant: 06/2027**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online