

Vom Laborwert zur Diagnose

Hyperkalzämie als Folge von?

Diana Lehmann^a, Stephan Bauer^b, Helen Kovari^c, Claude Cao^d^a Ärztin, Abteilung Allgemeine Innere Medizin Klinik Hirslanden, Zürich; ^b Facharzt für Urologie, Klinik Hirslanden, Zürich; ^c Fachärztin für Infektiologie, Zentrum für Infektionskrankheiten, Hirslandenkliniken Hirslanden und Im Park, Zürich; ^d MPH Chefarzt Allgemeine Innere Medizin, Klinik Hirslanden, Zürich

Erste Notfallkonsultation und Vorgeschichte

Ein 71-jähriger Patient stellte sich in der Notaufnahme wegen Verschlechterung des Allgemeinzustands, zunehmender Schwäche, Gewichtsverlust und Müdigkeit vor. Er beklagte weiterhin eine Urininkontinenz mit Harndrang und ein starkes Durstgefühl. Die Symptomatik begann vor vier Monaten und nahm in den vergangenen zwei Wochen stark zu.

Zur Vorgeschichte des Patienten war bekannt, dass bei ihm vier Monate zuvor ein papilläres Urothelkarzinom der Harnblase pT1 G3 diagnostiziert wurde. Die zum damaligen Zeitpunkt durchgeführte computertomographische Untersuchung von Thorax und Abdomen erbrachte keinen Hinweis auf eine Metastasierung. Bei zusätzlichem Vorliegen einer Prostatahyperplasie Stadium II und multiplen Blasensteinen wurden eine transurethrale Resektion zur Entfernung des circa zwei Zentimeter grossen Blasentumors und eine transurethrale Prostataresektion sowie eine Blasensteinentfernung durchgeführt. Im Anschluss daran wurden mit Bacillus-Calmette-Guérin-Installationen in wöchentlichen Abständen behandelt. Aufgrund einer vom Patienten angegebenen Unverträglichkeit, die sich mit Übelkeit und Erbrechen äusserte, wurden nur vier der sechs geplanten Installationen vorgenommen.

Klinisch präsentierte sich der Patient in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand, afebril und kreislaufstabil (BD 158/80 mmHg, HF 94/min, SpO₂ 99%, T 37 °C). Des Weiteren zeigte sich ein verminderter Hautturgor und ein blasses Hautkolorit. Neurologisch schien der Patient bei einem GCS von 13 somnolent und war nur bedingt adäquat zu Person und Ort orientiert, dazu verlangsamt. Seine Pupillen waren anisokor bei bestehender Blindheit auf dem linken Auge seit Geburt. Der Schluckakt war erschwert. Die übrige körperliche Untersuchung ergab keine weiteren Auffälligkeiten. Beim Patienten

bestand ein Diabetes mellitus Typ 2, der mit Gliclazid behandelt wurde. Weitere Erkrankungen waren nicht bekannt.

Natrium	132–146 mmol/l	137
Kalium	3,5–5,0 mmol/l	3,3
Kalzium	2,10–2,60 mmol/l	3,72
Albumin-korrigiertes Ca	2,10–2,60 mmol/l	3,80
Phosphat	0,87–1,45 mmol/l	1,76
Kreatinin	59–104 µmol/l	382

Die in der Notaufnahme durchgeführte Labordiagnostik (Tab. 1) zeigte eine schwer eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 382 (59–104 µmol/l), eGFR 18 ml/min/1,73m², Harnstoff 32 (3,0–9,2 mmol/l), eine schwere Hyperkalzämie von 3,80 (2,10–2,60 mmol/l) Albumin-korrigiertes Kalzium sowie ein leicht erhöhtes CRP von 33 (<5,0 mg/l).

Kommentar

Die Leitbefunde in dem geschilderten Fall sind die Hyperkalzämie und die Niereninsuffizienz. Als Ursache für die Hyperkalzämie sind in Anbetracht der Vorgeschichte Knochenmetastasen die mögliche Ursache. Der Progress des Urothelkarzinoms würde sowohl die Gewichtsabnahme als auch die zunehmende Allgemeinzustandsänderung erklären. Ein lokales Rezidiv in der Harnblase könnte zu einer Obstruktion der ableitenden Harnwege und darüber zu einem Harnstau mit Harnstauungsniere und damit einhergehender Niereninsuffizienz führen. Tumoren können ebenfalls ein Parathormon-verwandtes Peptid (PTHrP) synthetisieren und darüber eine Hyperkalzämie verursachen. Da die letzte Bildgebung von vor vier Monaten keine Hinweise auf Metastasierung erbracht hatte und eine Operation des Tumors mit anschliessender Installationsbehandlung durchgeführt wurde, schien ein Tumorprogress eher unwahrscheinlich. Eine Hyperkalzämie kann auch Folge einer Vitamin-D-Intoxikation oder eines primären Hyperparathyreoidismus sein. Der häufige Harndrang könnte auf eine Harnwegsinfektion hinweisen. Eine Nephritis kann Ursache einer Niereninsuffizienz sein. Für eine Entzündung spricht das erhöhte CRP, jedoch fehlt das Fieber.

Weiterer Verlauf und erste Hospitalisation

Bei Symptomen einer hyperkalzämischen Krise mit Somnolenz, muskulärem Defizit (Schluckstörung), Desorientiertheit und Exsikkose wurde der Patient auf die Intensivstation aufgenommen und rehydriert. Ein Nierenersatzverfahren wurde nicht notwendig. Zur Senkung des Kalziumspiegels erhielt der Patient einmalig Denosumab. Im weiteren Verlauf besserte sich die geschätzte

renale Clearance auf einen Wert von 30 ml/min/1,76 m². Die Kalziumwerte normalisierten sich, damit einhergehend auch die neurologische Symptomatik des Patienten.

Im ersten Schritt zur Differentialdiagnostik der Hyperkalzämie wurde aus einer zeitgleich abgenommenen Blutprobe mit dem Albumin-korrigierten Kalzium das Parathormon bestimmt, das zwingend notwendig für die Differenzierung in eine Parathormon-abhängige und eine Parathormon-unabhängige Hyperkalzämie ist. Dies lag bei 1,5 pmol/l (1,95–8,49 pmol/l) – ein erniedrigter Wert, der einen primären Hyperparathyreoidismus ausschliesst. Mit der Bestimmung des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels, der normwertig ausfiel, konnte eine exogene Zufuhr, beispielsweise durch Übersubstitution, ausgeschlossen werden.

Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens konnte eine postrenale Ursache der Niereninsuffizienz ausschliessen. Einzig auffällig hierbei war eine Unschärfe des Nierenparenchyms.

Bei den durchgeführten Urintests (Tab. 2) war das Urineiweissprofil auffällig. So lag das Protein im Spontanurin bei 323 mg/l (<150 mg/l), bei einem Kreatin-Protein-Quotient von 71 mg/mmol (<7,9 mg/mmol) und einer geschätzten Proteinurie von 718 mg pro Tag (<150 mg/Tag); aus der Anamnese und dem Ultraschallbefund ergab sich somit der Hinweis auf eine mögliche interstitielle Nephritis, zu deren Ausschluss folglich eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde.

Letztere offenbarte Zeichen einer akuten Tubulusnekrose, teilweise in Regeneration – begriffen, zudem Hinweise auf einen (länger bestehenden oder vorangegangenen) postrenalen Schaden. Hinweise auf Kalzium-Phosphat-Ausfällungen oder eine granulomatöse Entzündung fanden sich nicht, genauso wenig Zeichen einer rapid-progressiven Glomerulonephritis.

Die Diagnose einer akuten Harnwegsentzündung konnte nicht gesichert werden: nur gering erhöhte Anzahl Leukozyten 354 (<25/μl); nur wenige Bakterien (148/μl), und die mikrobiologische Untersuchung blieb bis zur Entlassung des Patienten ohne Keimwachstum.

Die Einordnung dieses Befundes war nicht eindeutig, da die akute Tubulusnekrose keinen Hinweis auf die Ursache zulässt.

Kommentar

Nachdem die zuvor aufgestellten Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden konnten, vermutete man nun als Ursache für das akute Nierenversagen einschliesslich der Hyperkalzämie die BCG-Instillationen, da diese auch in zeitlichem Zusammenhang mit der vom Patienten – beschriebenen jeweiligen Allgemeinzustandsverschlechterung standen.

Pathophysiologisch nahm man eine heftige inflammatorische Reaktion auf die BCG-Instillationen an, möglicherweise auch granulomatös. Dies hätte die Tubulusnekrose erklären und einen Hinweis auf die Hyperkalzämie mit erhöhtem 1,25-OH-Vitamin D3 ergeben können.

In der Literatur sind zwar interstitielle Nephritiden, zum Teil auch granulomatös, auf eine BCG-Instillation beschrieben, jedoch keine akute Tubulusnekrose.

Verlauf 2. Hospitalisation

Zwei Monate später stellte sich der Patient erneut in der Notaufnahme vor. Er beklagte Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und allgemeiner Schwäche, zudem eine seit Tagen zunehmende Polydipsie und Polyurie. Symptome wie Muskelschwäche, Nausea, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Dysurie, Algurie, Hämaturie oder Fieber/Schüttelfrost wurden verneint.

Klinisch präsentierte sich der Patient kreislaufstabil (BD 161/87 mmHg, HF: 80/min, SpO₂: 97%, T: 36,6 °C) in reduziertem Allgemeinzustand und leicht verlangsamt. Der übrige Status erbrachte keine weiteren Auffälligkeiten.

Laborchemisch fanden sich eine ausgeprägte Hyperkalzämie von 3,16 mmol/l und ein niedriger Parathormonspiegel von 1,5 pmol/l (1,95–8,49 pmol/l) sowie ein erhöhter 1,25(OH)₂-Vitamin-D-Spiegel von 99,3 ng/l (15,2–90,1 ng/l) und ein Parathormon-related Peptid (PTHrP) von kleiner 0,78 pmol/l (<1,47 pmol/l).

Da man nun zwischenzeitlich keine BCG-Instillationen vorgenommen hatte, wurden diese als Ursache für unwahrscheinlich erklärt. Nachdem die letzte Bildgebung hinsichtlich des Blasentumors sechs Monate zurücklag, wurde zur Tumorsuche ein PET-CT angefertigt.

In der PET/CT-Untersuchung (Abb. 1) zeigten sich diffuse, stark metabolisch-aktive Herde dorsal der Harnblasenwand bis zum Sigmoid, zudem Herde in der Samenblase

und der Prostata und eine diffuse Affektion des Peritoneums. Dies wurde am ehesten im Rahmen eines Rezidivs des Urothelkarzinoms mit Peritonealkarzinose beurteilt. Anschliessend erfolgten eine TUR-Blase, Prostatabiopsie und Laparoskopie zur weiteren Diagnostik der tumorverdächtigen Areale dorsal der Harnblase mit Entnahme von Biopsien.

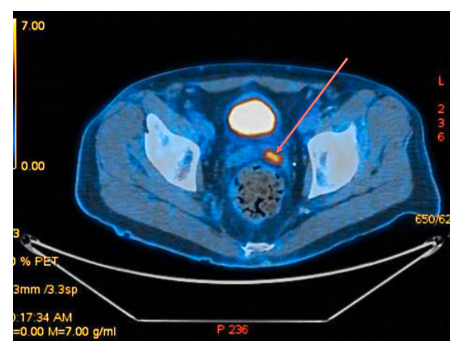


Abbildung 1: PET-CT: Metabolisch aktiver Herd zwischen Harnblase und Sigmoid.

Die im Rahmen der TUR-Blase gewonnene Histologie zeigte im Blasendach ein Rezidiv des papillären nicht invasiven Urothelkarzinoms G3. In der Gewebeprobe vom Blasenboden fand sich eine chronische, teils riesenzellige Entzündung mit intramuraler Verkalkung ohne Malignität. Auch die Biopsien aus dem Omentum majus (Abb. 2) sowie aus der Prostata zeigten eine schwere granulomatöse Entzündung (Abb. 3). Der Verdacht auf eine Metastasierung sowie Peritonealkarzinose konnte nicht bestätigt werden.

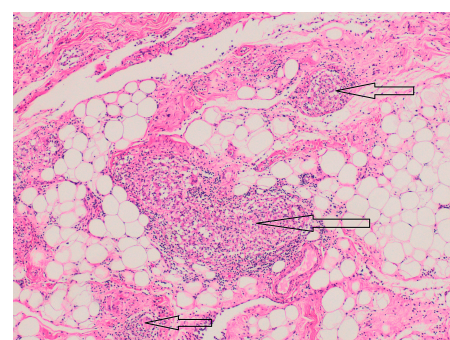


Abbildung 2: Omentum majus mit granulomatösen Entzündungen, HE-Färbung, 100-fache Vergrösserung.

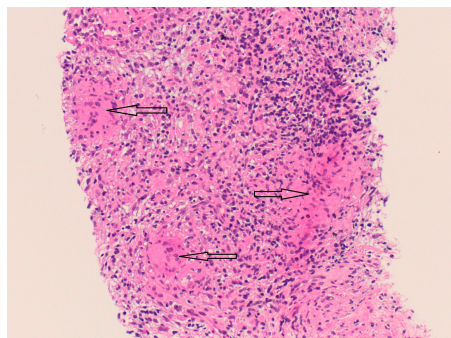


Abbildung 3: Prostata mit granulomatösen Entzündungen, HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung.

Zu diesem Zeitpunkt traf das Resultat der mykobakteriellen Urinuntersuchung der ersten Hospitalisation ein, welche nach zehn Wochen nun Wachstum von *Mycobacterium bovis* BCG zeigte. Die Resistenzprüfung zeigte Sensibilität auf Ethambutol, Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin und Resistenz auf Pyrazinamid.

In den Biopsien aus Omentum majus und Prostata blieben die PCR-Untersuchungen auf Mykobakterien, einschliesslich Typ *Mycobacterium bovis*, negativ (mykobakterielle Kulturen wurden nicht angelegt).

Konklusion

In Zusammenschau der Befunde wurde die Diagnose einer lokalen *Mycobacterium bovis*-Infektion (BCGitis) bei St. n. BCG-Instillationen bei papillärem Urothelkarzinom der Harnblase sowie lokalem Rezidiv des Urothelkarzinoms im Harnblasendach gestellt.

Es wurde eine antituberkulöse Therapie mit einer Kombination aus Ethambutol, Rifampicin und Isoniazid begonnen. Unter Therapie besserte sich die Müdigkeit und Leistungsfähigkeit rasch. Die Therapie wurde nach sechs Monaten sistiert. Die Entzündungszeichen blieben nach Absetzen der Therapie im Normbereich. Eine VerlaufspET/CT-Untersuchung 2 Wochen nach Absetzen der Therapie zeigte vollständig regrediente metabolische Aktivität in der Harnblasenwand sowie deutlich regrediente Infiltrate omental/mesenterial bei ehema-lichem Verdacht auf Peritonealkarzinose.

Die zur Diagnose führende Hyperkalzämie und der 1,25(OH)₂ Vitamin-D-Spiegel normalisierten sich und traten im Verlauf nicht mehr auf.

Die auffällige Hyperkalzämie, deren Differentialdiagnostik im untenstehenden Flowchart aufgeführt wird, ist beim hier beschriebenen Fall nicht wie zunächst angenommen durch Knochenmetastasen verursacht worden, sondern am ehesten

durch die Mykobakterien-Infektion. Die Konstellation der Laborwerte von erhöhtem 1,25(OH)₂ Vitamin-D-Spiegel und gleichzeitig erniedrigtem PTHrP weist auf ein 1,25(OH)-Vitamin-D-Überangebot hin. Da eine exogene Zufuhr, beispielsweise durch Übersubstitution, ausgeschlossen werden konnte, 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel normwertig, kommt neben einer exogenen Calcitriolzufuhr nur noch eine endogene Produktion in Frage wie sie bei Granulomatosen (Sarkoidose, Tuberkulose, Lepra, Histoplasmose u.a.) und als paraneoplastische Vitamin-D-Aktivierung des im Körper vorhandenen 25-OH-Vitamin D zu 1,25(OH)₂-Vitamin durch die 1 α -Hydroxylase (Morbus Hodgkin, T-Zell-Lymphome, Leiomyoblastom) zu beobachten ist. Der Bestimmung des PTHrP kommt insofern ein hoher diagnostischer Stellenwert zu, als PTHrP ubiquitär und nicht wie Parathormon nur in der Nebenschilddrüse gebildet wird. Auch Tumorzellen können PTHrP bilden und so durch eine gesteigerte Resorption von Kalzium in der Niere und aus dem Knochen, analog zum Parathormon, zu einer Hyperkalzämie führen.

Protein im Spontanurin	<150 mg/l	325
Protein/Kreatinin	<7,9 mg/mmol	71,8
Geschätzte Proteinurie/Tag	< 150 mg/Tag	718,4
Natrium	54-190 mmol/l	45
Natrium / Kreatinin Ausscheidung	10,6-19,3 mmol/mmol	10,1
Osmolalität	50-1200 mosmol/kgH ₂ O	349
** Urinsediment Flowcytometry*		
Leukozyten	<25 / μ l	354
Erythrozyten	<23 / μ l	5
Epithelzellen	<31 / μ l	13
Plattenepithelzellen	<31 / μ l	0,3
Übergangsepithelzellen	<1 / μ l	0,3
Zylinder	<1,7 / μ l	0,9
Hyaline Zylinder	<1 / μ l	0,4
Bakterien	/ μ l	148

Hinweise auf ein Lymphom fanden sich in keiner der durchgeführten laborchemischen und radiologischen Diagnostiken. Somit ist die BCGitis im Rahmen der BCG-Instillationen die wahrscheinlichere Ursache. Die Pathogenese der Hyperkalzämie bei Granulomatosen erklärt sich durch eine Überproduktion von 1,25(OH)₂-Vitamin in den die Granulome bildenden Makrophagen, wodurch die gastrointestinale Resorption von Kalzium gesteigert wird und der Serumkalziumspiegel ansteigt.

BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), ein attenuiertes Bakterium vom Wildtyp des *Mycobacterium bovis* wird seit 1921 als Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose eingesetzt. Seit den 1980er Jahren wird es in der Therapie der nicht-invasiven Blasentumoren erfolgreich verwendet.

Eine durch *Mycobacterium bovis* BCG verursachte Infektion ist eine seltene Kom-

plikation – in der Literatur wird die kumulative Inzidenz auf weniger als 5% angegeben. Das Zeitintervall von der Behandlung bis zum Auftreten von Symptomen beträgt im Durchschnitt 170 Tage [1]. Männer sind deutlich häufiger betroffen (über 95%). Dabei ist die häufigste Manifestation einer BCGitis die systemische Infektion (34%), gefolgt von der lokalen (urogenitalen) Infektion (23%). Weitere Manifestationsorte sind osteomuskulär (20% bspw. Arthritis, Spondylodisitis, Muskelabszess) sowie vaskulär (6%), okulär (9%), Hepatitis (6%), Haut (1%), pulmonal (0,7%) [2, 3].

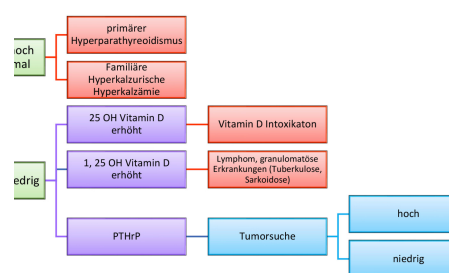


Abbildung 4: Differentialdiagnostik der Hyperkalzämie, PTHrP = Parathormon related Peptid.

6% der urogenitalen Infektionen mit dem tuberkulösen Mykobakterien-Stamm betreffen die Harnblase entweder in Form von solitären Ulzerationen mit zum Teil verkäsenden Nekrosen oder als Zystitis mit steriler Leukozyturie. Ein renaler Befall wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 3,5% angegeben und kann sich als Nephritis mit granulomatöser Inflammation oder als renaler Tumor in der Bildgebung manifestieren.

Abzugrenzen ist dagegen eine Hypersensitivitätsreaktion nach BCG-Instillation, die ebenfalls mit Granulombildung einhergehen kann, aber ohne Keimnachweis bleibt. Hier bestünde die Therapie in der Gabe von systemisch verabreichten Steroiden.

Im hier geschilderten Fall konnte *Mycobacterium bovis* BCG kulturell nachgewiesen werden. Betroffen von der BCGitis waren die Prostata, die Harnblase und das angrenzende Peritoneum. Die Therapie besteht in der Gabe der Dreifach-Kombination aus Ethambutol, Rifampicin und Isoniazid für sechs bis neun Monate. In schweren Fällen, zum Beispiel bei Miliartuberkulose oder tuberkulöser Hirnhautentzündung kommen auch Glukokortikoide zum Einsatz. Gegen Pyrazinamid liegt immer eine intrinsische Resistenz vor.

Take-Home Message

- Bei unspezifischen Symptomen an eine Elektrolytstörung denken!
- Die Ursache der Hyperkalzämie mit Hilfe von Parathormon-Spiegel, PTHrP, 25-OH-Vitamin D und 1,25(OH)₂-Vitamin-D-Spiegel eingrenzen (Abb. 4) und gezielt behandeln.
- Eine relevante tuberkulöse Infektion mit *Mycobacterium bovis* (BCGitis) ist auch durch BCG-Instillationen möglich und sollte mit der Dreifachkombination aus Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid für mindestens sechs Monate behandelt werden. Differentialdiagnostisch sollte an eine sterile Hypersensitivitätsreaktion gedacht werden.

Korrespondenz

Diana Lehmann
Allgemeine Innere Medizin
Hirslanden Klinik Zürich
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
[lehmann.diana\[at\]hotmail.com](mailto:lehmann.diana[at]hotmail.com)

Verdankung

Vielen Dank für die radiologischen Bilder an die Radiologie der Klinik Hirslanden Zürich.

Vielen Dank für die histologischen Bilder an Dr. Horcic vom Institut für histologische und zytologische Diagnostik AG Aarau.

Conflict of Interest Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

1 Larsen ES, Nordholm AC, Lillebaek T, Holden IK, Johansen IS. The epidemiology of bacille Calmette-Guérin infections after bladder instillation from 2002 through

2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int.* 2019 Dec;124(6):910–6.

2 Medicine (Baltimore). 2014 Oct;93(17):236–54. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature.

3 Levi L, Groh M, De Castro N, Bergeron A, Schlemmer F. BCG infection following intravesicular immunotherapy for bladder cancer. *Rev Mal Respir.* 2018 Apr;35(4):416–29.