

Seltene endokrine Neoplasie

Eine schwere und refraktäre Hypokaliämie

Mohamed Basbous^{a, b}, dipl. Arzt; Dr. med. Georgios Papadakis^c; Dr. med. Faiza Lamine^c; Dr. med. Damien Tagan^{a, b}

^a Service de médecine, ^b Service des soins critiques, Hôpital Riviera-Chablais, Vevey Samaritain

^c Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Centre hospitalier universitaire vaudois, CHUV, Lausanne



Fallbeschreibung

Eine 70-jährige, aufgrund eines lobulären invasiven mit Mastektomie und Hormontherapie behandelten Mammakarzinoms der linken Brust vorbekannte Patientin kommt aufgrund von Asthenie, Verwirrung und einer seit einem Monat bestehenden Gewichtszunahme in die Notaufnahme. Sie leidet nicht an Diarrhoe. Wir stellen fest, dass kürzlich aufgrund plötzlich aufgetretener Beinödeme, die auf eine mögliche kardi-ale Dekompensation zurückgeführt wurden, eine Torasemidtherapie begonnen wurde. Beim Eintreffen in der Notaufnahme sind ihr Blutdruck mit 150/90 mmHg und ihr Puls mit 120 Schlägen/min erhöht. Die Atemfrequenz beträgt 10/min. Bei der körperlichen Untersuchung stellen wir spontan aufgetretene Ekchymosen, eine Amyotrophie sowie Beinödeme fest. Die restliche Untersuchung ist unauffällig.

Der Laborbefund ergibt eine Hypokaliämie von 1,4 mmol/l, einen Natriumwert von 138 mmol/l, einen Kreatininwert von 59 µmol/l, eine Leukozytose von 14,6 G/l sowie um das Doppelte erhöhte Transaminasewerte. Bei der arteriellen Blutgasanalyse wird eine schwere metabolische Alkalose (pH 7,63, pO₂ 59 mmHg, pCO₂ 44 mmHg, HCO₃ 48 mmol/l) mit partieller respiratorischer Kompensation festgestellt.

Angesichts des kurz zuvor eingeführten Diuretikums wird in der Notaufnahme die Diagnose medikamentös bedingte Hypokaliämie gestellt. Die Patientin wird zur parenteralen Kaliumsubstitution und Herzrhythmusüberwachung auf die Intensivstation verlegt.

Eine Hypokaliämie ist definiert als ein Serumkaliumwert von unter 3,5 mmol/l. Dies ist eine häufige Laborwertabweichung, die bei etwa 10% der Patienten in der Notaufnahme vorliegt. Eine schwere Hypokaliämie (<2,5 mmol/l) kommt hingegen selten vor (<1%), stellt jedoch aufgrund des hohen Herzrhythmusstörungen- und Rhabdomyolyse-Risikos einen medizinischen Notfall dar. Die häufigsten Ursachen dafür sind Verdauungsstörungen und die Einnahme von Diuretika [1].

Achtundvierzig Stunden später entwickelt die Patientin eine Psychose sowie Fieber in Höhe von 39,2 °C. Wir stellen fest, dass trotz hochdosierter (16 mmol/h) intra-

venöser Kaliumdauersubstitution und Absetzen von Torasemid noch immer eine metabolische Alkalose sowie Hypokaliämie bestehen.

Frage 1: Welche zusätzlichen Untersuchung(en) würden Sie in diesem Stadium durchführen?

- a) Blut- und Urinkulturen
- b) Bestimmung des Kaliums im Urin
- c) Bestimmung der Kortisonausscheidung im 24-h-Sammelurin
- d) Computertomographie (CT) Schädel, Thorax und Abdomen
- e) Alle vorgenannten Untersuchungen

Die Blut- und Urinkulturen sind unauffällig. Der Kaliumwert im Urin beträgt 107 mmol/l, das Plasmakortisol am Nachmittag 1566 nmol/l (N: 68–327 nmol/l) und die Kortisonausscheidung im 24-h-Sammelurin 1551 nmol (N: 22–140 nmol/l). Das wegen des Verdachts auf eine karzinogene oder infekti- bedingte Ursache angefertigte Computertomogramm (CT) zeigt zahlreiche Läsionen in Leber und Lunge, bei denen es sich möglicherweise um Metastasen handelt, sowie eine 3,4 × 3,7 cm grosse Raumforderung der linken Nebenniere (Abb. 1).

Angesichts des weiter oben beschriebenen klinischen Erscheinungsbildes und des Hormonstatus wird die Diagnose schweres Cushing-Syndrom bestätigt. Letzteres ist definiert als ein Plasmakortisolwert von über 1100 nmol/l oder ein um mehr als das Vierfache des Normwerts erhöhter Kortisolwert im 24-h-Sammelurin und/oder eine schwere Hypokaliämie (<3 mmol/l), assoziiert mit dem kürzlichen Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Ereignisse: Infektion, refraktäre Hypokaliämie, arterielle Hypertonie, Ödeme, Herzversagen, gastrointestinale Blutungen, akute Psychose, progressive Myopathie, Thromboembolie, Hyperglykämie oder Ketoazidose [2].

Bei einer erstmaligen schweren Hypokaliämie ohne offensichtliche Ursache (Medikamente, Verdauungsstörungen, zu geringe Magnesiumaufnahme und Magnesiummangel [1]), die gegenüber einer Kaliumsubstitution refraktär ist, muss man an seltenere Ätiologien, wie ein Cushing-Syndrom, primären Hyperaldosteronismus, eine tubuläre Azidose und genetische Anomalien



Basbous Mohamed

(Liddle-, Bartter- und Gitelman-Syndrom) denken [3, 4], die eine spezifische Versorgung erfordern.

Frage 2: Welches der folgenden Symptome und klinischen Anzeichen tritt beim Cushing-Syndrom nicht auf?

- a) Stammfettsucht und Vollmondgesicht
- b) Protein-Hyperkatabolismus
- c) Ekchymosen und Striae rubrae
- d) Erythema nodosum
- e) Arterielle Hypertonie

Die beim Hyperkortisolismus am häufigsten auftretenden Symptome und klinischen Anzeichen sind Stammfettsucht und Vollmondgesicht, Anzeichen für einen Protein-Hyperkatabolismus, wie proximale Amyotrophie, Hautzeichen (Ekchymosen, Striae rubrae) sowie Osteoporose. Auch arterielle Hypertonie, Hirsutismus und Akne kommen häufig vor. Als Stoffwechsel- und Elektrolytstörungen treten vor allem Glukoseintoleranz

oder Diabetes mellitus sowie Hypokaliämie mit metabolischer Alkalose auf. Die Kortisolbelastung des Gehirns kann ferner die Stimmung beeinträchtigen (Depressionen, Ängstlichkeit und seltener Psychosen) [5]. Bei unserer Patientin bestehen spontan aufgetretene Ekchymosen, eine Amyotrophie, eine arterielle Hypertonie sowie die Entwicklung einer Psychose. Stammfettsucht und ein Vollmondgesicht sowie Striae rubrae waren, wahrscheinlich aufgrund der akuten Entwicklung des Cushing-Syndroms, bei ihr nicht festzustellen.

Frage 3: Welcher der folgenden Vorschläge ist bei einem schweren akuten Cushing-Syndrom nicht vorrangig?

- a) Suche nach der Ursache des Cushing-Syndroms
- b) Korrektur der Elektrolytstörungen
- c) Kontrolle der Stoffwechselstörungen
- d) Aktive Suche nach infektiösen Komplikationen
- e) Thromboseprophylaxe

In der akuten Phase eines schweren Cushing-Syndroms, wie in unserem Fall, sind die Korrektur der Elektrolytstörungen, die Kontrolle der Stoffwechselstörungen, die aktive Suche nach infektiösen Komplikationen und die Thromboseprophylaxe vorrangig [5]. Diese Prioritäten sind durch die Morbidität und Mortalität der Erkrankung in der Akutphase bedingt. Die Suche nach der Ursache des Cushing-Syndroms hat daher erst später, nach der Stabilisierung des Patienten, zu erfolgen.

Frage 4: Welcher diagnostische Schritt erfolgt nach dem Nachweis des endogenen Hyperkortisolismus?

- a) Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Fokus auf die Hypophyse
- b) Bestimmung des Adrenokortikotropins (ACTH)
- c) Biopsie einer Leberläsion
- d) MRT der Nebennieren
- e) Alle Antworten sind falsch

Entsprechend dem pathophysiologischen Mechanismus werden zwei Formen des endogenen Hyperkortisolismus unterschieden (Tab. 1): Adrenokortikotropin (ACTH)-abhängiger und unabhängiger endogener Hyperkortisolismus [5]. Demzufolge können wir anhand der Bestimmung des ACTH-Werts entscheiden, welches bildgebende Verfahren angewendet wird, die betroffene anatomische Region lokalisieren und weitere Zusatzuntersuchungen anordnen [3].

In unserem Fall war das Plasma-ACTH wegen des durch den schweren Hyperkortisolismus ausgelösten Negativfeedbacks auf die kortikotropen Zellen der Hypophyse nicht nachweisbar. Daher wird eine ACTH-unabhängige (adrenale) Ursache vermutet. Der Aldosteron- und Reninwert im Blutplasma betragen 0,05 nmol/l (N: 0,03–0,4 nmol/l) bzw. 29,3 mU/l (N: 2,8–39,9 mU/l). Die Nebennieren-Androgene wurden nicht bestimmt.

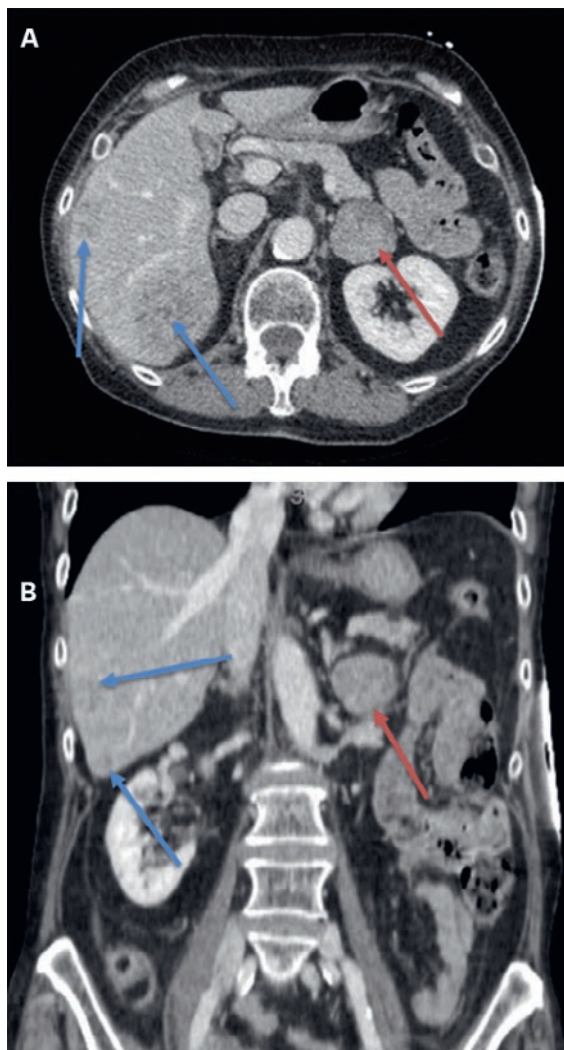


Abbildung 1: Die roten Pfeile auf den CT-Scans A und B zeigen die heterogene Raumforderung der linken Nebenniere mit einer spontanen Dichte von 22 HU und einer Grösse von 3,4 × 3,7 cm. Die blauen Pfeile kennzeichnen die Lebermetastasen.

Tabelle 1: Ursachen für endogenen Hyperkortisolismus (angepasst nach [5]).

	Häufigkeit
ACTH-abhängig	70–80%
Cushing-Syndrom (hypophysäre Ursache)	60–70%
• Kortikotropes Adenom	
• Kortikotrope Hyperplasie	
Ektope ACTH-Bildung (nicht-hypophysäre Ursache)	5–10%
• Gutartige neuroendokrine Tumoren	
• Bösartige neuroendokrine Tumoren	
• Okkulte neuroendokrine Tumoren	
ACTH-unabhängig (adrenal)	20–30%
Nebennierenadenome	10–20%
Bösartige Nebennierenrindenkarzinome	5–7%
Nebennierenhyperplasien	<4%

Die Patientin zeigte übrigens keine klinischen Hyperandrogenismus-Anzeichen.

Angesichts des nicht bestimmbaren ACTH, des Tumors der linken Nebenniere und der vorhandenen Metastasen wird der Verdacht auf ein bösartiges Nebennierenrindenkarzinom (adrenales Cushing-Syndrom) geäußert. Aufgrund dessen wird eine Lebermetastase biopsiert. Das initiale anatomisch-pathologische Verhältnis spricht jedoch angesichts des positiven Resultats zweier Marker (Synaptophysin, CD56) bei der immunhistochemischen Untersuchung für einen neuroendokrinen Tumor (Cushing-Syndrom mit ektopter ACTH-Bildung). Aufgrund dieser beiden widersprüchlichen Resultate lassen wir die Marker für neuroendokrine Tumoren, Chromogranin A und die neuronenspezifische Enolase, bestimmen, die mit 188,1 mcg/l (N: <101,9 mcg/l) bzw. 29 mcg/l (N: <15 mcg/l) leicht erhöht sind. Daher erfolgt eine zweite Plasma-ACTH-Bestimmung, die das initiale Resultat des nicht nachweisbaren Werts bestätigt und somit nicht für einen neuroendokrinen ACTH-bildenden Tumor spricht. Schliesslich wird die Raumforderung der Nebenniere biopsiert, nachdem mittels Bestimmung der freien Metanephriene im Blutplasma ein Phäochromozytom ausgeschlossen wurde, das eine potentiell tödliche hypertensive Krise hätte auslösen können. Die Biopsie bestätigt die Diagnose eines bösartigen Nebennierenrindenkarzinoms.

Die initiale Auswertung der Lebermetastasenbiopsie liess fälschlicherweise einen neuroendokrinen Tumor vermuten. Rückblickend hätte dieser Fehler vermieden werden können, da die Läsion in Bezug auf Chromogranin A, den typischen Marker für neuroendokrine Tumore, negativ war. Für die endgültige Diagnose war eine Nebennierenbiopsie erforderlich, die bei Nebennierenrindenkarzinomen eher selten erfolgt, respektive von der aufgrund der Gefahr einer Tumorstreuung sogar abgeraten wird [4].

Frage 5: Welche Behandlung können wir unserer Patientin zur Kontrolle des schweren Cushing-Syndroms und Erhöhung der Lebenserwartung vorschlagen?

- Chirurgischen Eingriff
- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- Steroidgenese-Inhibitoren und Chemotherapie
- Pasireotid

Beim Nebennierenrindenkarzinom ist ein chirurgischer, möglichst kurativer Eingriff die Behandlung erster Wahl. In fortgeschrittenen Fällen mit Metastasen ist eine Chemotherapie den Goldstandard. Die Strahlenbehandlung kommt nicht als Mono-, jedoch als adjuvante Therapie in Kombination mit Operation oder Chemotherapie zum Einsatz [4]. Pasireotid wird zur Hemmung der Cortisolproduktion bei kortikotropen Hypophysenadenomen eingesetzt [5], wir haben es hier aber mit einem Nebennierenrindenkarzinom zu tun.

Steroidgenese-Inhibitoren (Metyrapon, Ketoconazol, Mitotan) wirken auf verschiedene Enzyme, sowohl der Nebennierenrinde als auch der Gonaden. Mitotan hat aufgrund seiner mitochondrialen Toxizität überdies eine adrenolytische Wirkung. Diese Inhibitoren sind bei Patienten mit schwerem Hyperkortisolismus präoperativ, als zusätzliche Behandlung bei gescheiterter Operation, als symptomatische Behandlung bei unauffindbaren Primärtumoren und als Palliativbehandlung indiziert [5]. Nachfolgend soll ausschliesslich auf Metyrapon näher eingegangen werden.

Metyrapon ist ein spezifischer Steroid-11 β -Hydroxylase-Hemmer (CYP11B1). Das Enzym ist an der Umwandlung von 11-Deoxycortisol in Cortisol beteiligt. Es ist äusserst wirksam bei der Kontrolle von Hyperkortisolismus (50–75% der Fälle). Da die Wirkung bereits einige Stunden nach Behandlungsbeginn einsetzt, ist es Medikament erster Wahl bei einem schweren Cushing-Syndrom [5]. Aufgrund der Verschlechterungsgefahr der Hypokaliämie und der AH ist eine Überwachung des Kaliumwerts erforderlich, da Metyrapon ebenfalls CYP11B2 hemmt, wodurch sich Desoxycorticosteron akkumuliert, das keine mineralkortikoide Wirkung aufweist. Ferner kann eine Akkumulation von Nebennieren-Androgenen auftreten, was eine Verschlimmerung der Hyperandrogenismus-Symptome, wie Hirsutismus, bewirken kann.

In unserem Fall wird aufgrund des schweren Cushing-Syndroms zusammen mit schwerer refraktären Hypokaliämie eine Behandlung mit einmal täglich 250 mg Metyrapon begonnen. Sie bewirkt eine rasche Verbesserung des Kaliumwerts, wodurch die intravenöse Kaliumsubstitution 24 Stunden später eingestellt werden kann (Abb. 2, 3). Anschliessend wird die Dosis schrittweise auf dreimal täglich 2 g pro Tag gesteigert.

Korrespondenz:
Mohamed Basbous
dipl. Arzt
Hôpital Riviera-Chablais,
CH-1800 Vevey
mohamed.basbous[at]hopi-
talrivierachablais.ch

In unserem Fall sind die sehr hohen intravenösen Kaliumdosen bemerkenswert, die zur Korrektur des Kaliumwerts erforderlich waren (Abb. 3). Durch die Metyrapongabe normalisieren sich der Kaliumwert und die Kaliurese rasch. Achtundvierzig Stunden nach Behandlungsbeginn stellen wir einen Rückgang des Kaliumwerts im Urin von 124 auf 54 mmol/l fest (Abb. 2). Bereits 24 Stunden danach konnte die intravenöse Kaliumsubstitution eingestellt werden (Abb. 2, 3).

Angesichts des zugrundeliegenden bösartigen Tumors wird eine Behandlung mit 1 g Mitotan pro Tag begonnen. Ferner wird eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid vorgeschlagen, welche die Patientin jedoch ablehnt. Die palliative Behandlung mit Mitotan und Metyrapon wird zunächst fortgesetzt, jedoch einige Wochen später auf Wunsch der Patientin eingestellt. Bei einer Langzeitbehandlung mit Mitotan ist aufgrund der inhibierenden Wirkung des Medikaments auf die Steroidgenese und seiner adrenolytischen Wirkung eine Hydrocortisonsubstitution erforder-

lich. Bei unserer Patientin war dies aufgrund der kurzen Behandlungsdauer nicht notwendig.

Diskussion

Das bösartige Nebennierenrindenkarzinom ist eine seltene endokrine Neoplasie, die für 0,2% aller krebserkrankten Todesfälle in den USA verantwortlich zeichnet und meist sporadisch auftritt [4]. Klinische Manifestationen sind in 40–60% der Fälle Hypercortisolismus- und Symptome aufgrund der lokalen Tumorprogression. Etwa 45–70% der Nebennierenrindenkarzinome produzieren Hormone, insbesondere Glukokortikoide und Androgene. Die meisten Tumoren sind bereits bei der Diagnosestellung voluminös und lediglich 3% <4 cm gross. Zu diesem Zeitpunkt weist etwa ein Drittel der Patienten Fernmetastasen auf. Ersterer richtet sich nach dem Nachweis eines verdächtigen klinischen Erscheinungsbildes mit rasch progredienten Symptomen, der Bestätigung eines ACTH-unabhängigen Hypercortisolismus, häufig in Kombination mit Hyperandrogenismus sowie einem entsprechenden radiologischen CT- und/oder MRT-Befund. Eine Biopsie ist selten notwendig [4].

Cortisol wird durch das Nierenenzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 β -HSD 2) zu Cortison verstoffwechselt. Letzteres hat im Vergleich zu Cortisol eine leichte Affinität zu den renalen Mineralkortikoidrezeptoren. Bei Hypercortisolismus ist der 11 β -HSD 2-Vorrat erschöpft. Dies führt zu einem Anstieg der Cortisolkonzentration. Cortisol bindet an die Mineralkortikoidrezeptoren, was eine Aldosteron-ähnliche Wirkung mit einer metabolischen Alkalose und einem durch renalen Kaliumverlust bedingten Kaliummangel zur Folge hat [3]. Daher ist bei einer Hypokaliämie die systematische Evaluierung der Kaliurese für das ätiologische Vorgehen entscheidend.

Verdankung

Wir danken den Radiologen des Hôpital Riviera-Chablais am Standort Samaritain: Frau Dr. med. Senggen und Dr. med. T. Gluecker, den Nuklearmedizinern des Waadtländischen Universitätsspitals: Dr. med. A. Van-Der-Gucht und Frau Dr. med. C. Pozzessere, der Radiologin des Waadtländischen Universitätsspitals: Frau Dr. med. L. Crivelli sowie den Pathologen des Waadtländischen Universitätsspitals: Gastprofessor Dr. med. S. La Rosa, Dr. med. Teresa Alvarez und Dr. med. H. Bouzourene.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08280>.

Antworten:

Frage 1: e; Frage 2: d; Frage 3: a; Frage 4: b; Frage 5: d.

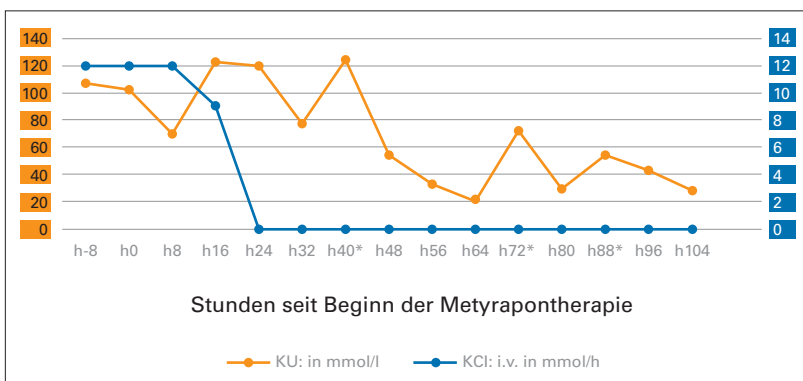


Abbildung 2: Entwicklung der Kaliumausscheidung über den Urin und der intravenösen Kaliumsubstitution seit Beginn der Metyrapontherapie in Acht-Stunden-Abständen. Die Zunahme der mit * markierten Kaliumausscheidung ist zum Teil mit der p.o. Einnahme von 1–2 KCl-Brausetablette(n) mit einem KCl-Gehalt von 30 mmol zu erklären, die acht Stunden vor der KU-Bestimmung erfolgte.

KU: Kalium im Urin, KCl: Kaliumchlorid.

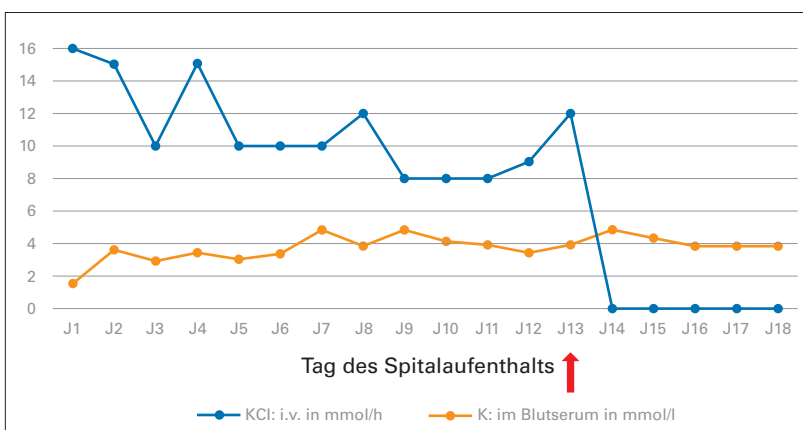


Abbildung 3: Entwicklung des Kaliumwerts unter intravenöser Kaliumsubstitution seit Beginn der Spitaleinweisung. Der rote Pfeil kennzeichnet den Beginn der Metyrapongabe. KCl: Kaliumchlorid, K: Kalium.