

Hypokaliämie bei oder durch Bronchuskarzinom?

Die Wahrheit liegt in der Blutgasanalyse

Jovana Jucker^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Andrea Babians^b; Dr. med. Jean-Luc Kurzen^a^a Innere Medizin, Spital Männedorf, Männedorf; ^b Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich, Zürich

Fallbeschreibung

Eine 68-jährige Patientin wird zur Abklärung einer schweren Hypokaliämie mit einem Kalium-Wert von 2,2 mmol/l zugewiesen. Bei der Patientin ist seit zwei Wochen ein metastasiertes kleinzelliges Bronchuskarzinom bekannt. Als Risikofaktor besteht ein Nikotinkonsum mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) im Stadium 3 gemäss Einteilung der «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD). Bei der Besprechung der geplanten Chemotherapie in der onkologischen Sprechstunde fiel die oben genannte Hypokaliämie auf.

Die Patientin berichtet neben seit längerem bestehenden Schulterschmerzen und chronischer Dyspnoe (aktuell aggraviert) über ausgeprägte Schwäche, vermehrtes Durstgefühl, Appetitlosigkeit und einen Gewichtsverlust von 2–3 kg in zwei Wochen.

Klinisch präsentiert sich die Patientin in reduziertem und hypovolämem Zustand, normoton, normokard und normotherm. Auskultatorisch fallen ein linksbetontes Brummen und ein verlängertes Expirium auf. Die Schultern sind beidseits nicht druckdolent und frei beweglich. Es besteht ein Mundsoor.

Frage 1

Welche Differentialdiagnose ist am wenigsten wahrscheinlich?

- a) Poststenotische Pneumonie
- b) Septische Arthritis der Schulter rechts
- c) COPD-Exazerbation
- d) Metabolische Entgleisung
- e) Beschwerden durch neu aufgetretene pulmonale Metastasen

Bei bekanntem kleinzelligen Bronchuskarzinom und Zustandsverschlechterung mit Dyspnoe muss an eine poststenotische Pneumonie

und einen Tumorprogress gedacht werden. Bei schwerer Hypokaliämie darf, auch im Zusammenhang mit dem kleinzelligen Bronchuskarzinom, eine metabolische Entgleisung erwogen werden. Eine COPD-Exazerbation ist bei Zunahme der Dyspnoe bei bekannter COPD und verlängertem Expirium möglich. Bei multiplen Knochenmetastasen in der Positronenemissionstomographie plus Computertomographie (PET-CT) kommt eine bisher undiagnostizierte Knochenmetastase der Schulter als Ursache der Schmerzen infrage. Bei fehlendem Fieber und klinisch unauffälliger Schulter ist eine septische Arthritis wenig wahrscheinlich.

Die Befunde der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) der Patientin sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Laborchemisch liegt das Kalzium albumin-korrigiert bei 2,08 mmol/l und das Phosphat bei 0,65 mmol/l. Im Urin kann eine mässige Proteinurie von 860 mg/d nachgewiesen werden.

Frage 2

Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie?

- a) Diabetes mellitus Typ 2
- b) Bartter-Syndrom
- c) Paraneoplastische Hyponatriämie
- d) Kortisol-Exzess
- e) Hypokalzämie bei Hyperventilation

Anhand der BGA diagnostizieren wir eine schwere metabolische Alkalose und stellen bei Hyperglykämie und Hypokaliämie die Verdachtsdiagnose eines paraneoplastischen Cushing-Syndroms.

Der pH-Wert ist beim hyperosmolaren, hyperglykämischen Zustand einer Person mit Diabetes mellitus Typ 2 meist normal oder leicht azidotisch, oft findet sich eine Pseudohypo-

natriämie. Das Kalium ist typischerweise normal, kann bei der Behandlung des Volumen-defizits aber rasch abfallen. Bei der diabetischen Ketoazidose besteht oft eine Hyperventilation mit Hypokapnie zur Korrektur der metabolischen Azidose. Ein Diabetes mellitus allein erklärt aber die hier vorliegende Elektrolytstörung nicht.

Das Bartter-Syndrom ist eine weitere Differentialdiagnose der metabolischen Alkalose mit Hypokaliämie, manifestiert sich aber pränatal oder in der frühen Kindheit. Es handelt sich um ein renales Elektrolytverlustsyndrom, eine Assoziation mit einer Hyperglykämie besteht nicht.

Eine Hyperventilation liegt bei normwertigem Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) nicht vor. Sie kann jedoch zu einer Alkalose und durch die erhöhte Proteinbindung zu einem erniedrigten ionisierten Kalzium führen. Dies erniedrigt die Kalium- und Phosphatwerte, jedoch nur gering. Bei unserer Patientin besteht hauptsächlich eine metabolische Alkalose mit massiv erhöhtem Bikarbonat.

Frage 3

Welche Untersuchungen führen Sie als nächstes zur Diagnoseklärung durch?

- a) Computertomographie des Thorax
- b) Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes
- c) 1-mg-Dexamethason-Hemmtest
- d) Messung des morgendlichen Serumkortisols
- e) Magnesiumbestimmung

Nach Ausschluss einer exogenen Steroidzufuhr wird zur Bestätigung des Hyperkortisolismus einer der folgenden Tests vorgeschlagen: Der 1-mg-Dexamethason-Hemmtest, die Bestimmung des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin oder die spätabendliche Messung

Tabelle 1: Blutgasanalyse

Parameter	Messwert	Referenzbereich
Blutgas-Ergebnis		
↑ pH	7,547	7,350–7,450
pCO ₂	5,87 kPa	4,66–6,38
↓ pO ₂	6,87 kPa	11,0–14,4
Temperatur-Korrektion		
pH (T)	7,547	
pCO ₂ (T)	5,87 kPa	
pO ₂ (T)	6,87 kPa	
cHCO ₃ ⁻ (P, st) _e	37,3 mmol/l	
cBase (Ecf) _e	14,3 mmol/l	
sO ₂	87,6%	
Oxymetrie-Ergebnis		
ctHb	14,4 g/dl	11,7–15,3
Hct _e	44,1%	
↓ sO ₂	87,6%	95,0–99,0
↓ FO ₂ Hb	82,7%	94,0–99,0
↑ FCOHb	4,8%	0,5–1,5
FHHb	11,7%	–
FMetHb	0,8%	0,0–1,5
Elektrolyt-Ergebnis		
↓ cK ⁺	2,5 mmol/l	3,5–5,0
cNa ⁺	139 mmol/l	136–146
↓ cCa ²⁺	1,07 mmol/l	1,15–1,29
↓ cCl ⁻	91 mmol/l	98–106
Metabolit-Ergebnis		
↑ cGlu	19,8 mmol/l	3,9–5,8
↑ cLac	4,8 mmol/l	0,5–1,6

↑ Wert(e) oberhalb Referenzbereich
↓ Wert(e) unterhalb Referenzbereich
e Kalkulierte(r) Wert(e)

pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; cHCO₃⁻ (P, st): Standard-Bikarbonat (Plasma); cBase (Ecf): Standard-Basenüberschuss (Extrazellularraum); sO₂: Sauerstoffsättigung; ctHb: Gesamthämoglobin; Hct: Hämatokrit; FO₂Hb: Oxyhämoglobinfraktion; FCOHb: Carboxyhämoglobinfraktion; FHHb: Desoxyhämoglobinfraktion; FMetHb: Methämoglobinfraktion; cK⁺: Kalium; cNa⁺: Natrium; cCa²⁺: Kalzium; cCl⁻: Chlorid; cGlu: Glukose; cLac: Laktat.

(somit ACTH-abhängiger Hyperkortisolismus). Um zu differenzieren, ob eine zentrale oder eine ektope ACTH-Überproduktion vorliegt, werden ein Corticotropin-Releasing-Hormon-(CRH-)Stimulationstest und ein hochdosierter Dexamethason-Hemmtest durchgeführt, wobei bei fehlender Stimulation (CRH-Stimulationstest) und fehlender Suppression (Dexamethason-Hemmtest) eine ektope ACTH-Produktion vermutet werden kann. Grundlage für diese Tests ist die Beobachtung, dass ein Hypophysenadenom im Gegensatz zur ektopen ACTH-Produktion meist noch einem gewissen Feedbackmechanismus unterliegt.

Eine Computertomographie des Thorax, eine HbA_{1c}-Messung und eine Magnesiumbestimmung helfen uns nicht bei der Ursachenklärung respektive Bestätigung des Cushing-Syndroms.

Bei unserer Patientin wird umgehend eine Kalium- und Volumensubstitution eingeleitet, gefolgt von Insulingabe und Kalzium/Phosphat-Ersatz. Die Elektrolyte und der pH-Wert lassen sich normalisieren. Nach einem ersten Chemotherapiezyklus ist die Patientin entlassungsfähig.

Frage 4

Was ist die häufigste Ursache für einen endogenen Kortisol-Exzess?

- a) Ektope ACTH-Produktion
- b) Hypophysenadenom (Morbus Cushing)
- c) Nebennierenrindenadenom
- d) Nebennierenrindenzinose
- e) Hyperplasie der Nebennieren

Das Kortisol-produzierende Hypophysenadenom (Morbus [M.] Cushing) ist die häufigste Ursache für einen endogenen Kortisol-Exzess. Beim M. Cushing ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse zur möglichen Darstellung eines hypophysären Tumors sinnvoll.

Eine MRT des Schädels ergibt bei der Patientin keinen Hinweis auf einen soliden hypophysären Tumor.

Frage 5

Was ist keine sinnvolle primäre Therapieoption im Falle unserer Patientin?

- a) Adrenalectomie
- b) Chemotherapie des Bronchuskarzinoms
- c) Gabe von Metyrapon
- d) Therapie mit Antihypertensiva und Diuretika
- e) Behandlung mit Somatostatin-Analogen

Primär erfolgt eine Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung, hier des Bronchuskarzinoms, sowie eine pharmakologische

des Speichelskortisols. Im Gegensatz zur Supprimierung der Kortisolausschüttung durch Dexamethason lässt die Spontanmessung des Morgenkortisol-Spiegels keine Aussage zu. Die Messungen werden stets um die Bestimmung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) ergänzt, um zwischen einem ACTH-abhängi-

gen und -unabhängigen Hyperkortisolismus zu unterscheiden.
Im 1-mg-Dexamethason-Hemmtest lässt sich bei unserer Patientin das erhöhte Morgenkortisol nicht supprimieren. Die Bestätigung dafür liefert das erhöhte freie 24-Stunden-Urin-Kortisol. Das ACTH ist erhöht

Was ist Ihre Diagnose?

Inhibition der Steroidproduktion. Metyrapon wird meist am besten vertragen. Neu ist Osilodrostat, ein 11 β -Hydroxylase-Inhibitor, der etwas gezielter wirkt und gemäss Angaben in der Literatur gut verträglich ist. Zur Symptomkontrolle werden zudem unter regelmässiger Monitorisierung der Kaliumwerte Antihypertensiva und kaliumsparende Diuretika eingesetzt. Nur wenn die medikamentösen Therapieoptionen vollständig ausgeschöpft sind, wird eine Adrenalectomie diskutiert.

Diskussion

Erhöhte ACTH-Spiegel sind ein häufiges Phänomen bei kleinzelligen Bronchuskarzinomen [1, 2]. Zu manifesten Cushing-Syndromen kommt es aber nur selten, etwa 5–10% aller Cushing-Syndrome sind paraneoplastisch bedingt [2, 3]. Die ACTH-/CRH-Produktion des Tumors führt zu einer vermehrten Kortisol-Freisetzung in den Nebennieren [1, 4]. Selten kommt es zur vollen Ausbildung einer Cushing-Klinik mit proximaler Myopathie, Vollmondgesicht, Gewichtszunahme (aufgrund des Tumors kann es paradoxerweise zu einer Gewichtsabnahme kommen), Hypokaliämie und Hyperglykämie [1, 3]. Bei unserer Patientin hat eine rasch durchgeführte Blutgasanalyse auf der Notfallstation bereits den Verdacht auf die richtige Diagnose gelenkt. Diese einfache Untersuchung ist gerade bei akuten und komplexen Krankheitsbildern wichtig und wertvoll. Diagnostisch erfolgt, wie oben beschrieben, der Nachweis eines Hyperkortisolismus inklusive ACTH-Messung zur Abgrenzung gegenüber dem ACTH-unabhängigen Kortisol-Exzess [1, 3, 5]. Ein Hochdosis-Dexamethason-Hemmttest und der CRH-Stimulationstest können zwischen einer zentralen und einer ektopen (paraneoplastischen) ACTH-Produktion differenzieren [3, 4]. Therapeutisch steht die Behandlung des zugrunde liegenden Tumors im Vordergrund [2]. Häufig kommt es dadurch zu einer relevanten Besserung der Symptome wie auch der metabolischen Störungen. Sollte dies nicht genügen, kann eine zusätzliche medikamentöse Inhibition der Steroidproduktion erfolgen [3, 5]. Das Auftreten eines paraneoplastischen Cushing-Syndroms im Rahmen eines Bronchuskarzinoms gilt als ungünstiger Prognosefaktor, häufig sind diese Karzinome resistenter gegenüber Chemotherapie und führen häufiger zu Komplikationen [1, 2].

Antworten

Frage 1: b. Frage 2: d. Frage 3: c. Frage 4: b. Frage 5: a.

Korrespondenz

Jovana Jucker
Bergpraxis Hirzel
Bergstrasse 1
CH-8816 Hirzel
[jucker.bergpraxis\[at\]hin.ch](mailto:jucker.bergpraxis[at]hin.ch)

Ethics Statement

Ein Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

AB gibt an, Reisekostenunterstützung zum «European Congress of Endocrinology» (ECE) in Mailand 2022 von der Novo Nordisk Pharma GmbH erhalten zu haben. JJ und JLK haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 UpToDate [Internet]. Alphen aan den Rijn, NL: UpToDate Inc. c2023 [Accessed 6.6.2022]. Clinical manifestations of lung cancer. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lung-cancer?search=paraneoplastic%20cushing&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H546074787.
- 2 Hauber HP. Paraneoplastische Syndrome beim Lungenkarzinom. *Pneumologie*. 2011;65:347–58.
- 3 Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(9):838–54.
- 4 Cohn A, Nehs M, Chan J, Vaidya A. Casting a wide net. *N Engl J Med*. 2021;384(13):e50.
- 5 Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913–27.



Jovana Juckera, dipl. Ärztin
Institut für Notfallmedizin,
Stadthospital Zürich Triemli, Zürich