

Grunderkrankung mit seltener Folge

Derangierte Elektrolyte

Dr. med. Sara Kubatzki^a; Prof. Dr. med. Thomas Fehr^{a,b}; Dr. med. Niklaus Kamber^{a,c}; Dr. med. Lukas Dürst^a^a Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur; ^b Universität Zürich, Zürich; ^c Fachbereich Endokrinologie und Diabetologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

Fallbeschreibung

Ein 62-jähriger Patient stellte sich auf der Notfallstation mit Obstipation und Harnverhalt seit einem Tag und konsekutiv suprapubischen Schmerzen vor. Auf Nachfrage gab er an, sich bereits seit ein bis zwei Monaten geschwächt zu fühlen und an progredienten Schmerzen im Lendenwirbelsäulenbereich zu leiden. Die weitere Systemanamnese war unauffällig. Es waren keine Vorerkrankungen bekannt, und der Patient nahm keinerlei Medikamente ein. Es bestand kein Nikotinkonsum und die Familienanamnese war bland.

Der Patient war in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Ein Dauerkatheter wurde eingelegt. Der Blutdruck war hypertensiv mit 206/103 mm Hg, die übrigen Vitalparameter waren unauffällig. Pulmonal war ubiquitär ein abgeschwächtes Atemgeräusch auskultieren, das Abdomen war ausladend, aber weich und ohne Druckdolenz. Der rest-

liche Status zeigte keine Auffälligkeiten, insbesondere keine sensomotorischen Defizite. Die perianale Sensibilität war erhalten.

Laboranalytisch waren die Leukozyten und das C-reaktive Protein (CRP) erhöht. Die Nierenretentionsparameter waren ebenfalls erhöht. Daneben sahen wir eine Hyperkalzämie, eine Hypokaliämie sowie eine leicht erhöhte Laktatdehydrogenase. In der venösen Blutgasanalyse zeigte sich eine metabolische Alkalose (Tab. 1).

Computertomographisch wurde eine 9 cm durchmessende, Nierenzellkarzinom-verdächtige Läsion in der linken Niere detektiert (Abb. 1), daneben zeigten sich Metastasensuspunkte pulmonale Rundherde, akzentuierte Lymphknoten retroperitoneal, mediastinal und bilhilar sowie multiple ossäre Metastasen.

Letztere wurden magnetresonanztomographisch als grösster Befall von Brustwirbelkörper (BWK) 10 mit Einengung des Spinal-

kanals (Abb. 2) sowie von Sakralwirbelkörper (SWK) 1 mit Kompression der Nervenwurzel S1 konkretisiert.

Frage 1

Welcher Laborparameter ist durch die bisherigen anamnestischen, klinischen und bildgebenden Erkenntnisse am wenigsten zu erklären?

- a) Leukozytose und erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)
- b) Erhöhtes Kreatinin
- c) Hyperkalzämie
- d) Hypokaliämie
- e) Erhöhte Laktatdehydrogenase

Es bestand der hochgradige Verdacht auf ein metastasiertes Tumorleiden. In diesem Zusammenhang waren die erhöhten Entzündungsparameter durch Gewebeschaden durch den Tumor erklärbar, zusätzlich war auch eine



Abbildung 1: Computertomographie des Abdomens, Transversalschnitt. Nierenzellkarzinom links, 9 cm durchmessend (blaue Pfeile).

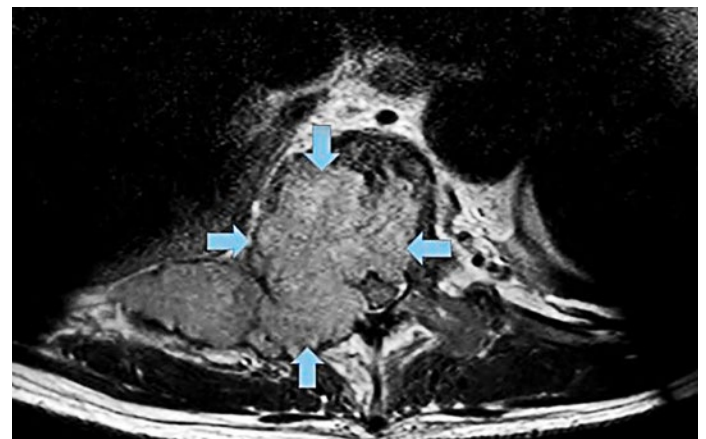


Abbildung 2: Magnetresonanztomogramm der Brustwirbelsäule in T1-Gewichtung, Transversalschnitt. Grosse extraossäre Tumorkomponente in Brustwirbelkörper (BWK) 10 (blaue Pfeile) mit Einengung des Spinalkanals.

Harnwegsinfektion bei Harnverhalt denkbar. Auch die mässig erhöhten Nierenretentionsparameter können durch den Tumor, den Harnverhalt oder aber eine chronische Niereninsuffizienz bedingt sein. Die Hyperkalzämie kann primär durch die ossären Metastasen bedingt oder paraneoplastischen Ursprungs sein. Die Laktatdehydrogenase kann als Marker des Zellzerfalls ebenfalls erklärt werden. Die ausgeprägte Hypokaliämie mit begleitender metabolischer Alkalose brauchte eine eigene Erklärung. Die vorliegenden Bedingungen mit Niereninsuffizienz und Gewebeschaden würden eher eine Hyperkaliämie begünstigen.

Aufgrund der relevanten Spinalkanalstenosen durch die deutliche ossäre Metastasierung erhielt der Patient Dexamethason als abschwellende Therapie. Ergänzend wurde im Verlauf eine Radiotherapie durchgeführt. Differentialdiagnostisch sahen wir die Kompression des Sakralmarks als Ursache für den Harnverhalt.

Zur Behandlung der Hyperkalzämie begannen wir eine Volumentherapie und verabreichten einmalig Denosumab. Eine durch Parathormon-verwandtes Peptid (engl. «parathyroid hormone-related peptide» [PTHrP]) verursachte Hyperkalzämie wurde laboranalytisch ausgeschlossen.

Frage 2

Was gehört in der Notfallsituation als nächstes zur weiterführenden Abklärung der Hypokaliämie?

- a) Detaillierte Medikamentenanamnese im Hinblick auf Diuretika- oder Laxanzien-einnahme
- b) Nephrologische Abklärung bei möglicher Polyurie bei akuter Niereninsuffizienz
- c) Aldosteron-Renin-Quotient
- d) Insulin im Serum
- e) Transtubulärer Kaliumgradient (TTKG)

Der Patient litt an Obstipation und nahm keine Laxanzien ein, ein gastrointestinaler Kaliumverlust war somit unwahrscheinlich. In der polyurischen Phase der akuten Niereninsuffizienz kann es zwar zu Hypokaliämien kommen, bei unserem Patienten ergaben sich aber keine Hinweise auf eine Polyurie. Eine Insulintherapie führt über die Stimulation der Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase zu einem vermehrten Einstrom von Kalium in die Zelle, der allerdings nur passager anhält. Es lag weder eine Insulintherapie vor, noch ein Hinweis auf eine «Hypoglycaemia factitia». Die zuverlässige Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten ist von der korrekten Präanalytik abhängig und daher in der Notfallsituation nicht empfohlen.

Um eine Elektrolytstörung allgemein adäquat einordnen zu können, bedarf es neben einer Abschätzung der Einfuhr auch der Evaluation der aktuellen Ausscheidung. Hier hilft im vorliegenden Fall der TTKG am meisten. Dieser war mit 8,3 bei gleichzeitiger Serum-Hypokaliämie deutlich erhöht (Norm <2) und sprach somit für einen renalen Kaliumverlust. Der dimensionslose TTKG gibt die Nettokaliumexkretion am distalen Tubulus unter Berücksichtigung der Wasserreabsorption im Sammelrohr an. Dabei wird das Verhältnis von Kalium im Urin zu Kalium im Serum unter Beachtung der Urinkonzentration berechnet (Abb. 3).

Die Hypokaliämie mit hohem renalem Kaliumverlust in Kombination mit der metabolischen Alkalose und der therapierefraktären arteriellen Hypertonie interpretierten wir als typisches Muster eines Mineralokortikoid-

$$\text{TTKG} = \frac{\text{Kalium}_{\text{Urin}} \times \text{Osmolalität}_{\text{Serum}}}{\text{Osmolalität}_{\text{Urin}} \times \text{Kalium}_{\text{Serum}}}$$

Abbildung 3: Formel zur Berechnung des transtubulären Kaliumgradienten (TTKG).

Überschusses. Zunächst dachten wir an einen primären Hyperaldosteronismus. Bei im Verlauf normwertigem Renin-Aldosteron-Quotienten verwarfen wir diese Verdachtsdiagnose allerdings wieder. Nach Dexamethason-Gabe stellten wir ein nicht supprimiertes Morgenkortisol von 553 nmol/l fest. Adrenocorticotropin (ACTH) war mit 15,1 pmol/l inadäquat hoch (Tab. 1). Der Laborbefund legte damit die Diagnose eines sekundären Hyperkortisolismus im Kontext einer paraneoplastischen ACTH-Produktion nahe.

Tabelle 1: Laborwerte bei Eintritt

Parameter	Laborwert bei Eintritt	Normwerte
Leukozyten	15,4 × 10 ³ /μl	3,9–10,2 × 10 ³ /μl
Hämoglobin	137 g/l	135–172 g/l
Thrombozyten	209 × 10 ³ /μl	150–370 × 10 ³ /μl
Kreatinin	137 μmol/l	59–104 μmol/l
CRP	103 mg/l	<5 mg/l
Natrium	142 mmol/l	136–145 mmol/l
Kalium	2,1 mmol/l	3,4–4,5 mmol/l
Calcium	3,24 mmol/l	2,19–2,54 mmol/l
Calcium korrigiert	3,26 mmol/l	2,19–2,54 mmol/l
Phosphat anorganisch	0,75 mmol/l	0,81–1,45 mmol/l
LDH	291 U/l	<250 U/l
pH	7,47	7,25–7,45
pCO ₂ venös	48 mm Hg	28–55 mm Hg
Standardbikarbonat venös	33 mmol/l	20–28 mmol/l
Kortisol	553 nmol/l (6.00 Uhr am Folgetag)	133–537 nmol/l
ACTH	15,1 pmol/l (6.00 Uhr am Folgetag)	1,3–13,9 pmol/l
Parathormon	1,8 pmol/l	1,6–6,9 pmol/l
Renin	7,5 mU/l	1,5–34,9 mU/l
Aldosteron	164 pmol/l	82,8–439,1 pmol/l
Aldosteron-Renin-Quotient	13	<19
Parathormon-related Peptide	<1,00 pmol/l	<1,3 pmol/l

ACTH: Adrenocorticotropin; CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktatdehydrogenase; pCO₂: Kohlendioxid-partialdruck

Nach Gabe von Spironolacton 100 mg/d sowie ergänzender Kaliumsubstitution normalisierte sich das Kalium langsam. Der Blutdruck war weiterhin hyperten.

Frage 3

Welche weitere medikamentöse Therapie sollte für den Patienten evaluiert werden?

- a) Ketoconazol
- b) Metyrapon oder Osilodrostat
- c) Etomidat
- d) Mitotan
- e) Somatostatin-Analogon

Ketoconazol hemmt die 11 β - und 17-Hydroxylase und damit die Kortikosteroidogenese. Es wirkt zwar schnell, macht aber eine relevante Hemmung von Cytochrom P450 3A4, daneben ist es sehr lebertoxisch. In der Schweiz sind keine oralen Präparate mehr verfügbar. Etomidat ist die einzige intravenöse Therapieoption und somit eher schweren Fällen vorbehalten. Mitotan wirkt direkt toxisch auf die Nebennieren und wird daher in erster Linie beim primären Hyperkortisolismus eingesetzt. Somatostatin-Analoga sind Agonisten am Somatostatin-Rezeptor. Sie wirken bei Hypophysentumoren, die Somatostatin-Rezeptoren exprimieren, beim paraneoplastischen Cushing-Syndrom aber eher nicht.

Im weiteren Verlauf entschieden wir uns für eine medikamentöse Therapie mit Metyrapon, was durch Hemmung der adrenalen Steroid-11 β -Hydroxylase sowohl die Kortisol- als auch die Aldosteronsynthese hemmt. Dieser Wirkstoff zeigte für uns im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen ein akzeptables Nebenwirkungsprofil (hinsichtlich eines Hirsutismus). Die Halbwertszeit ist kurz, weshalb eine mehrmals tägliche Gabe notwendig ist. Im Vergleich dazu kann bei Osilodrostat, das ebenfalls die 11 β -Hydroxylase hemmt, erst seit wenigen Jahren zur Verfügung steht und eine höhere Halbwertszeit besitzt, das Dosierungsintervall ausgedehnt werden. Die Kosten hierfür sind allerdings erheblich höher [1]. In der Evaluation der Behandlung spielt

natürlich auch die Tumorprognose eine wichtige Rolle.

Die Biopsie einer gut zugänglichen Metastase links sakral ergab Tumordinfiltrate, die mit einem Nierenzellkarzinom vereinbar waren. Ein Nebennierenrindenkarzinom konnte histologisch ausgeschlossen werden.

Es wurde eine Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib begonnen. Im Verlauf wurde Pembrolizumab ergänzt.

Unter dieser Therapie kam es zunächst zu einer Besserung des Allgemeinzustands. Auch die Elektrolyte und der Blutdruck waren normwertig (Tab. 2).

Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der Zustand jedoch wieder und der Patient verstarb acht Monate nach Diagnosestellung.

Diskussion

Dass Nierenzellkarzinome paraneoplastische Syndrome aufweisen, kommt bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten vor und ist nicht unbedingt mit einer schlechten Prognose gleichzusetzen. Der Einfluss eines paraneoplastischen Syndroms auf die genaue Prognose ist aber noch nicht abschliessend gesichert [2].

Etwa 20% der an einem Nierenzellkarzinom Erkrankten leiden an einer Hyperkalzämie [3]. Diese kann zum einen durch ossäre Metastasen bedingt sein. Diese aktivieren Osteoklasten, die das Calcium aus den Knochen mobilisieren. Zusätzlich spielen auch Prostaglandine und proinflammatorische Zytokine eine Rolle in diesem Prozess [3, 4]. Zum anderen kann eine Hyperkalzämie auch vom Nierenzellkarzinom direkt verursacht werden, denn es kann PTHrP ausschütten, das an Parathormon-Rezeptoren in Knochen und Nierengewebe bindet. Dies führt zu einem gesteigerten Knochenmetabolismus, zu einer verminderten renalen Calciumausscheidung und einer verstärkten Phosphatausscheidung. Klinisch kann eine Hyperkalzämie mit Müdigkeit, Übelkeit, Verwirrtheit, Schwäche und Obstipation assoziiert sein.

Elektrokardiographisch finden sich verlängerte PQ- und QT-Zeiten mit möglichen

kardialen Arrhythmien. Neben einer Volumentherapie können Schleifendiuretika zur Senkung des Calciumspiegels eingesetzt werden, Thiaziddiuretika sollten aufgrund einer Calciumrückresorption vermieden werden. Langfristig helfen Bisphosphonate. Denosumab ist bei Kontraindikationen für Bisphosphonate (z. B. Niereninsuffizienz) oder ungenügendem Ansprechen Therapie der Wahl.

Das Cushing-Syndrom entsteht durch einen chronischen Glukokortikoid-Exzess. Die häufigste Ursache für einen ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus ist ein Hypophysenadenom (80%). Seltener wird ACTH von einem ektopen, nicht hypophysären Tumor sezerniert (20%) [1].

Frage 4

Wie gross ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einer Neoplasie, die ein Cushing-Syndrom auslöst, um ein Nierenzellkarzinom handelt?

- a) 0,5%
- b) 2%
- c) 8%
- d) 20%
- e) 35%

Am häufigsten kommen paraneoplastische Cushing-Syndrome beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und bei bronchialen Karzinoidtumoren vor. Lediglich 2% aller Neoplasien, die ein Cushing-Syndrom auslösen, sind Nierenzellkarzinome [3]. Dabei werden ektop durch den Tumor entweder Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) oder Proopiomelanocortin (POMC) produziert. Letzteres wird zu ACTH gespalten, was zu einer Kortisolsekretion durch die Nebennieren führt. Kortisol hat üblicherweise keine mineralokortikoide Wirkung, da es unter anderem in der Niere durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 in das inaktive Kortison umgewandelt wird, das keine mineralokortikoide Aktivität hat. Beim Kortisol-Exzess wird die Kapazität dieses Enzymsystems überschritten. Dadurch kommt es dann über eine gesteigerten

Tabelle 2: Laborwerte im Verlauf					
	Tag 0 (bei Eintritt)	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Normwerte
Kalium	2,1 mmol/l	2,5 mmol/l	3,4 mmol/l	3,8 mmol/l	3,4–4,5 mmol/l
Calcium	3,24 mmol/l	3,11 mmol/l	2,98 mmol/l	2,17 mmol/l	2,20–2,55 mmol/l
Calcium korrigiert	3,26 mmol/l	3,18 mmol/l	3,13 mmol/l	2,37 mmol/l	2,19–2,54 mmol/l
Bikarbonat	33 mmol/l	33 mmol/l	24 mmol/l	21 mmol/l	20–28 mmol/l

gerte renale Kaliumsekretion zu einer Hypokaliämie und zur metabolischen Alkalose in Assoziation mit einer Hypertonie. Insgesamt ist die Ausprägung der klassischen klinischen Zeichen beim paraneoplastischen Cushing-Syndrom durch die raschere Entwicklung sehr unterschiedlich, und die mineralokortikoiden Effekte sind oft vergleichsweise prominenter.

Frage 5

Welcher Test ist nicht für die initiale Abklärung eines vermuteten Hyperkortisolismus geeignet?

- a) 24-Stunden-Messung des freien Kortisols im Urin
- b) Speichelkortisol um Mitternacht
- c) Serumkortisol um Mitternacht
- d) Morgenkortisol
- e) 1-mg-Dexamethason-Suppressionstest (DST)

Um einen Hyperkortisolismus auszuschliessen, kann entweder eine 24-Stunden-Messung des freien Kortisols im Urin erfolgen, eine Speichelkortisol-Messung um Mitternacht, der 1-mg-Dexamethason-Suppressionstest oder aber eine Serumkortisol-Bestimmung um Mitternacht. Bei letzterer muss allerdings darauf geachtet werden, dass übermässiger Stress durch die Blutentnahme vermieden wird. Die Bestimmung des Morgenkortisols stellt keinen geeigneten Screeningtest dar, um einen Hyperkortisolismus abzuklären – die Kortisolspiegel sind morgens physiologischerweise am höchsten. Die Morgenkortisol-Messung ist oft der erste Test bei der Frage nach einem Hypokortisolismus.

Beim hospitalisierten, schwer Kranken sind alle diese Tests eher unzuverlässig. Im vorliegenden Fall war die Diagnosestellung aufgrund der schweren Ausprägung des Hyperkortisolismus dennoch möglich. Sie wird gestützt durch ein erhöhtes Serum-Kortisol nach Dexamethason-Gabe (>550 nmol/l) und ein erhöhtes ACTH (>15 pmol/l). Die weiterführende Lokalisationsdiagnostik mit inferiorem Petrosal-Sinus-Sampling (IPSS) wäre in unserem Fall natürlich nicht sinnvoll gewesen, in Fällen von kleineren Tumoren kann sie aber essentiell in der Diagnosestellung sein.

Fazit

Paraneoplastische Syndrome können auch in einer palliativen Situation die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen. Gelegentlich führen sie auch zu einer frühzeitigen Diagnosestellung eines malignen Geschehens und können dadurch das Outcome verbessern. Im Allgemeinen sollte ein paraneoplastisches Syndrom im Sinne eines Glukokortikoid-Exzesses bei Personen mit entsprechendem

Phänotyp (Hypertension, hypokaliämische metabolische Alkalose mit/ohne Hyperglykämie) – mit oder ohne (bisher) bekannten Tumor – in Erwägung gezogen werden.

Antworten

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

Korrespondenz

Dr. med. Sara Kubatzki
 Departement Innere Medizin
 Kantonsspital Graubünden
 Loëstrasse 170
 CH-7000 Chur
[sara.kubatzki\[at\]ksg.ch](mailto:sara.kubatzki[at]ksg.ch)

Verdankung

Die Autorin und die Autoren bedanken sich beim Departement Radiologie des Kantonsspitals Graubünden für die Bereitstellung der radiologischen Abbildungen.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, Gharios EM, Nasr FL, Merheb MT. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;18–0004.
- 2 Sun R, Breau RH, Mallick R, Tanguay S, Pouliot F, Kapoor A, et al. Prognostic impact of paraneoplastic syndromes on patients with nonmetastatic renal cell carcinoma undergoing surgery: results from Canadian Kidney Cancer information system. *Can Urol Assoc J.* 2021;15(4):132–7.
- 3 Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2002;4(4):163–70.
- 4 Mundy GR. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol.* 1990;17(2Suppl5):10–5.



Dr. med. Sara Kubatzki
 Departement Innere Medizin,
 Kantonsspital Graubünden, Chur