

Wenn Ionen verrücktspielen

Unklarer Status epilepticus

Fabienne Umbricht^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Katarzyna Szajek^a; Prof. Dr. med. Thomas Fehr^{a,b}^a Departement für Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur; ^b Universität Zürich, Zürich

Fallbeschreibung

Eine über 70-jährige Patientin wurde bei Verdacht auf ein zerebrovaskuläres Ereignis mit Aphasie zugewiesen. Es handelte sich um eine multimorbide Patientin, bei der eine mittelschwere Demenz vaskulärer Genese, pulmonale Neoplasien (Adenokarzinom basale Lingula, mikroablatiert einige Monate zuvor; Plattenepithelzellkarzinom, reseziert vor mehreren Jahren) sowie eine generalisierte Arterio-pathie bekannt waren. Passend hierzu zeigten sich bei Eintritt eine Karotisstenose sowie eine Hirnatrophie in der zerebralen Bildgebung, eine Erklärung für das akute Ereignis kam jedoch nicht zur Darstellung. Man ging initial bei insgesamt unklarer Situation am ehesten von einer passageren generalisierten zerebralen Minderperfusion im Rahmen von Stenosen der hirnzuführenden Gefässe kombiniert mit Anämie (im Rahmen von bekannten Angiodysplasien im Magen und chronischem Blutverlust) aus.

Zehn Tage nach Eintritt kam es zu einem fokal beginnenden (rechter Arm) und sekundär generalisierten epileptischen Anfall, der im nichtkonvulsiven Status epilepticus gipfelte. Es erfolgte die notfallmässige, erfolgreiche Therapie mit Clonazepam, Levetiracetam sowie Lacosamid.

Frage 1

Welche Diagnostik ist in der Akutphase des Status epilepticus *nicht* angezeigt?

- a) Blutzuckermessung
- b) Bestimmung der Kreatinkinase
- c) Kreatininmessung
- d) Computertomographie des Kopfes
- e) Elektrolytbestimmung

Eine Blutzuckerbestimmung sollte im Rahmen jedes unklaren neurologischen Ereignisses erfolgen. Eine metabolische Störung wie eine Hypoglykämie kann Trigger eines epileptischen Anfalles sein. Bei unserer Patientin lag der Blutzucker bei 12,8 mmol/l (Norm: 3,89–5,83 mmol/l).

Die Keatinkinase (CK) ist ein Enzym, das durch den erhöhten Muskeltonus im Verlaufe eines generalisierten epileptischen Anfalles ansteigt. Dies jedoch erst mit einer Latenz von 24–48 Stunden nach Ereignis, weshalb die Bestimmung in der Akutphase keine Relevanz hat.

Eine Urämie kann ebenfalls ursächlich für einen symptomatischen epileptischen Anfall sein. Das Kreatinin betrug in diesem Fall 44 µmol/l (Norm: 45–84 µmol/l), eine Urämie lag somit nicht vor.

Eine erneute zerebrale Bildgebung mit Frage nach intrakranieller Blutung oder sich demarkierender Ischämie gehört zur Akutdiagnostik, da eine strukturelle Veränderung auch epileptogen sein kann. Das Computertomogramm zeigte keine neuen Befunde.

Die Bestimmung der Elektrolyte ist ein essentieller Bestandteil der Differentialdiagnostik. Hier fand sich eine schwere kombinierte Elektrolytstörung. Das Kalium lag bei 2,7 mmol/l (Norm: 3,4–4,5 mmol/l), das Natrium bei 153 mmol/l (Norm: 136–146 mmol/l), das ionisierte Kalzium (bei pH 7,4) bei 0,83 mmol/l (Norm: 1,15–1,29 mmol/l). Zusätzlich fielen eine schwere Hypomagnesiämie von 0,12 mmol/l (Norm: 0,7–0,95 mmol/l) sowie auch eine Hypophosphatämie von 0,51 mmol/l (Norm: 0,81–1,45 mmol/l) auf. Retrospektiv wurden die

Elektrolyte nachbestimmt aus den Blutentnahmen der Vortage. Die Elektrolytentgleisungen lagen bereits dort vor.

Beschriebene mögliche Triggerfaktoren eines epileptischen Anfalles sind eine Hypernatriämie, Hypokalzämie sowie Hypomagnesiämie. Kalium, Kalzium sowie Magnesium und Phosphat wurden intravenös substituiert.

Frage 2

Was ist anamnestisch von untergeordneter Relevanz bezüglich potentieller Ursachen der kombinierten Elektrolytstörung?

- a) Diarrhoe
- b) Ernährung
- c) Alkoholkonsum
- d) Einmal-Klistiere
- e) Medikamentenanamnese

Die intestinale Resorption von Elektrolyten (Magnesium, Kalzium, Phosphat) ist für die Homöostase des Elektrolythaushaltes ein zentraler Pfeiler. Unsere Patientin hatte vor Spitaleintritt eine Diarrhoeepisode kombiniert mit Nahrungskarenz über mehrere Tage. Dies könnte einerseits nach Wiederaufnahme der Ernährung im Spital zu einem Refeeding-Syndrom als Komponente der Elektrolytstörung, insbesondere der Hypophosphatämie und Hypokaliämie, geführt haben. Über den Verlust von Kalium und hypotoner Flüssigkeit kann es bei Diarrhoe zur Hypokaliämie und zur hypovolämen Hypernatriämie (Mangel an freiem Wasser) kommen.

Chronischer Alkoholkonsum sowie Malnutrition unterstützen eine verminderte intestinale Elektrolytaborption, beides lag bei

unserer Patientin vor. Ein zusätzlich vorliegender Vitamin-D-Mangel aggraviert eine Hypokalzämie, Hypomagnesiämie wie auch Hypophosphatämie.

Einmal-Klistiere sind Natriumphosphatbasiert und können eine Hyperphosphatämie begünstigen, was bei unserer Patientin nicht zutraf.

Unterschiedliche Medikamente können mit dem Elektrolythaushalt interferieren. Pantoprazol, das auf der Medikamentenliste der Patientin war, stört die intestinale Magnesiumabsorption auf noch nicht abschliessend geklärte Weise. Unsere Patientin nahm weiter sowohl Torasemid wie auch ein Thiazid ein. Sowohl Schleifendiuretika als auch Thiazide fördern den renalen Natrium- wie auch Kaliumverlust. Im Unterschied zu den Schleifendiuretika fördern die Thiazide aber die Kalziumrückresorption. Weiter erhielt die Patientin aufgrund der Eisenmangelanämie im Rahmen von gastralen Angiodysplasien sechs respektive einen Tag vor dem epileptischen Anfall je 1000 mg Ferinject® (Eisencarboxymaltose). Dieses kann durch eine Erhöhung von Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 («fibroblast growth factor-23» [FGF-23]) eine Hypophosphatämie verursachen [1].

Frage 3

Welches weitere Medikament sollte *nicht* (weiter) gegeben werden?

- a) Kaliumchlorid-Dragees
- b) Kalziumpräparate
- c) Acetylsalicylsäure
- d) Statin
- e) Denosumab

Bereits vor Spitaleintritt wurden unserer Patientin Kalium- wie auch Kalziumpräparate verabreicht, was für eine vorbestehende Elektrolytstörung sprach. Gegen eine weitere Verabreichung respektive einen Wechsel auf intravenöse Präparate ist nichts einzuwenden.

Die Acetylsalicylsäure- und Statintherapie können weitergeführt werden. Die Elektrolytstörungen werden durch beide Medikamente nicht beeinflusst.

Denosumab ist ein RANK-Ligand-Inhibitor (RANK: «receptor activator of nuclear factor- κ B»), der zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt wird. Auch unsere Patientin erhielt seit mehreren Jahren halbjährlich Denosumab bei bekannter Osteoporose. Denosumab bindet sowohl Kalzium als auch Phosphat im Knochen und aggraviert eine Hypokalzämie wie auch eine Hypophosphatämie. Es sollte in dieser Akutsituation nicht mehr gegeben werden.

Frage 4

Wie kann ein renaler von einem extrarenalen Elektrolytverlust unterschieden werden?

- a) Rein anamnestisch
- b) Messung der Urin- und Serumkonzentration und Berechnung der fraktionellen Ausscheidung
- c) Messung der absoluten Konzentration im Urin
- d) Messung der absoluten Werte im Stuhl
- e) Messung der Urin- und Stuhlkonzentration und Berechnung der fraktionellen Ausscheidung

Die Anamnese hilft uns hierbei nicht weiter. Für Natrium kann eine fraktionelle Exkretion durch Messung der Serum- und Urinkonzentration des Natriums berechnet werden. Dies ist hilfreich, um zwischen einer prärenalen und intrarenalen Ätiologie einer verschlechterten Nierenfunktion zu unterscheiden, dies unter der Voraussetzung, dass nicht gleichzeitig Diuretika verabreicht werden.

Eine fraktionelle Exkretion kann grundsätzlich auch für alle anderen Elektrolyte berechnet werden. Weder die absoluten Werte im Urin noch im Stuhl sind hierfür brauchbar. Auch eine Messung der Konzentrationen im Urin verglichen mit denjenigen im Stuhl ist hierfür nicht hilfreich.

Die fraktionelle Magnesiumexkretion lag bei 2%. Eine Fraktion <3% spricht für eine extrarenale Ursache, zum Beispiel gastrointestinalen Verlust bei Protonenpumpeninhibitor-Therapie oder Diarrhoe. Die fraktionelle Exkretion für Phosphat lag bei 436% (bei Hypophosphatämie: Norm <5%). Im Gegensatz zum Magnesium lag bei unserer Patientin ein relevanter renaler Phosphatverlust vor.

Frage 5

Welches ist *das potenteste* bis anhin bekannte phosphaturische Hormon?

- a) Parathormon (PTH)
- b) Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)
- c) FGF-23
- d) Calcitonin
- e) Antidiuretisches Hormon (ADH)

PTH hat eine phosphaturische Wirkung, indem es die Expression des Natrium-Phosphat-Kotransporters Typ 2a (NPT2a) im proximalen Tubulus inhibiert, wodurch weniger Phosphat rückresorbiert wird. PTH war initial normwertig bei 6,3 pmol/l (Norm: 1,6–6,9 pmol/l) trotz Hypokalzämie. Eine Magnesiumdepletion verhindert den physiologischen PTH-Anstieg und verursacht gleichzeitig eine Resistenz des PTH an seinem Rezeptor. Es resultiert ein funktioneller Hypoparathyreoidismus. Sechs Tage nach intensiver intravenöser

Magnesiumkorrektur von 0,12 auf 0,61 mmol/l (Norm: 0,7–0,95 mmol/l) zeigte sich ein adäquater PTH-Anstieg auf von 6,3 auf 15,6 pmol/l. Phosphat blieb unter der intravenösen Magnesium- und Phosphatgabe refraktär tief.

TSH hat keinen Einfluss auf die renale Phosphatausscheidung.

FGF-23 ist das potenteste phosphaturische Hormon. Die Expression der Transporter NPT2a und -c werden beide gehemmt. Bei unserer Patientin lag FGF-23 bei 411,8 (Norm: 23,2–95,4). Das anhaltend tiefe Serumphosphat bei unserer Patientin war damit sowohl dem sekundären Hyperparathyreoidismus wie auch dem stark erhöhten FGF-23 geschuldet.

Calcitonin hat einen sowohl kalziurischen als auch phosphaturischen Effekt, jedoch von untergeordneter Rolle.

ADH hat keinen Effekt auf die renale Phosphatausscheidung.

Diskussion

Zusammengefasst lag bei unserer Patientin ein symptomatischer nichtkonvulsiver Status epilepticus im Rahmen einer schweren kombinierten Elektrolytstörung vor. Viele ätiologische Faktoren mit Einfluss auf die Elektrolytentgleisungen wurden im Fallbericht erörtert (Malnutrition, Diarrhoe, Medikamente etc.). Die Phosphatregulation und die Rolle des FGF-23 sollen nachfolgend nochmals genauer beleuchtet werden.

Die Phosphathomöostase wird hauptsächlich in drei Organen (Dünndarm, Niere, Knochen) und durch drei Hormone (PTH, Calcitriol, FGF-23) reguliert (Abb. 1). Die renale Phosphatausscheidung wird im proximalen Tubulus über NPT2a und NPT2c reguliert. PTH inhibiert die Expression von NPT2a und FGF-23 diejenige von NPT2a und -c. PTH und FGF-23 haben somit beide einen potenten phosphaturischen Effekt. In der Niere wird Calcitriol synthetisiert. Über die 1 α -Hydroxylase wird aus 25-OH-Vitamin-D₃ das 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃. Die 1 α -Hydroxylase wird stimuliert durch PTH, einen tiefen Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum. FGF-23 inhibiert hingegen die 1 α -Hydroxylase. Calcitriol in seiner aktiven Form fördert die Phosphatabsorption im Dünndarm und hemmt PTH. Calcitriol und PTH stimulieren die FGF-23-Freisetzung aus den Osteoblasten.

Im vorliegenden Fall haben wir einen stark erhöhten FGF-23-Spiegel im Serum gefunden. In der persönlichen Anamnese lag neben einem vormals resezierten Plattenepithelkarzinom der Lunge auch ein zytologisch gesichertes Adenokarzinom der basalen Lingula vor, das mittels Mikroablation behandelt worden war. Die letzte Computertomographie des

Was ist Ihre Diagnose?

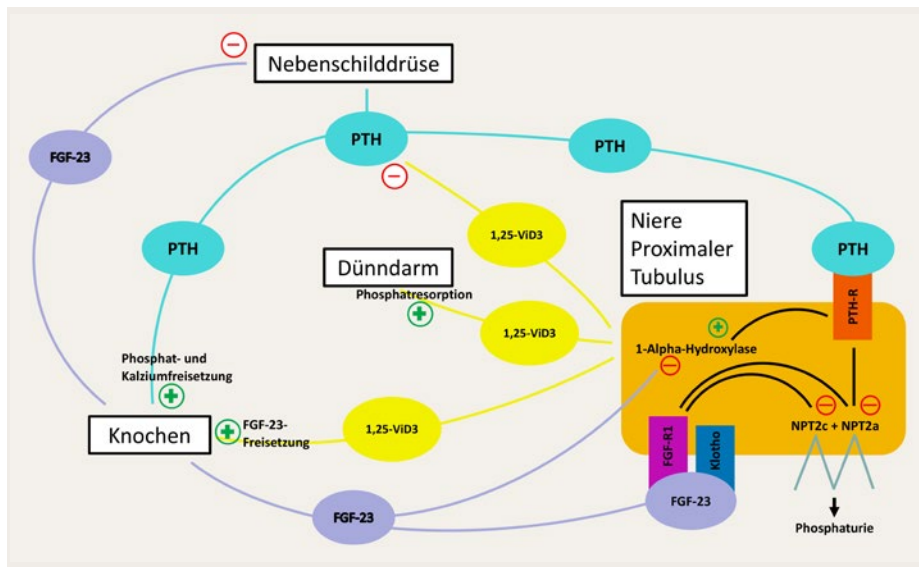


Abbildung 1: Übersicht über die Regulation des Phosphathaushaltes.

FGF-23: fibroblast growth factor-23; FGF-R1: fibroblast growth factor receptor 1; NPT2a/c: Natrium-Phosphat-Kotransporter Typ 2a/c; PTH: Parathormon; PTH-R: Parathormon-Rezeptor; VitD3: Vitamin D3.

Thorax fand rund einen Monat vor Spitaleintritt statt. Neben einem weiteren seit Jahren progredienten malignomsuspekten Herd im Oberlappen rechts wurde ein neuer Rundherd im Oberlappen links beschrieben. Am häufigsten kommt eine FGF-23-Überproduktion paraneoplastisch bei mesenchymalen Tumoren (gutartige Knochen-/Weichteiltumoren) vor mit tumorinduzierter Osteomalazie («onkogene Osteomalazie»). Seltener ursächlich für einen FGF-23-Exzess bereits in jüngerem Alter manifest sind genetische Störungen, wie beispielsweise die autosomal dominante oder autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie oder die X-linked hypophosphatämische Rachitis/Osteomalazie [2]. Im Weiteren kommt es zu einem FGF-23-Anstieg beim progredienten chronischen Nierenversagen.

Höchst selten ist eine übermässige FGF-23-Produktion durch Karzinome. In der Literatur wurden nur einzelne Fälle beschrieben (z.B. Prostatakarzinom [3–5], Multiples Myelom [6], kleinzelliges Lungenkarzinom [6–10], Adenokarzinom des Kolons [11], Mammakarzinom [12]), bei denen man eine onkogene Osteomalazie postuliert, jedoch nur in wenigen Fällen FGF-23 serologisch nachgewiesen und einzig in zwei Fällen immunhistochemisch im Tumorgewebe bestätigt hat.

Wir gingen in unserem Fall am ehesten von einer paraneoplastischen Genese im Rahmen der weiterhin aktiven pulmonalen Neoplasie aus, was durch den serologisch stark erhöhten FGF-23-Spiegel unterstützt wird. Ein FGF-23-Expressionsnachweis direkt im Gewebe war bei im Verlauf verstorbener und

nicht autopsierter Patientin leider nicht mehr möglich.

Wahrscheinlich ist die FGF-23-Expression bei Karzinomen unterdiagnostiziert, weil Phosphat eher selten bestimmt wird und die onkogene Osteomalazie nicht sehr bekannt ist. Bei wirksamer tumorspezifischer Therapie normalisiert sich eine mögliche paraneoplastische Hypophosphatämie rasch.

Wir empfehlen, bei therapierefraktärer Hypophosphatämie und Vitamin-D3-Mangel an einen FGF-23-vermittelten Pathomechanismus zu denken und gegebenenfalls FGF-23 serologisch zu bestimmen. Dies ist insofern relevant, da es mittlerweile einen humanisierten monoklonalen Antikörper, Burosumab, gibt, der gegen FGF-23 gerichtet ist. Dieser ist zur Behandlung der X-linked hypophosphatämischen Rachitis/Osteomalazie in der Schweiz zugelassen. Es gibt Hinweise, dass auch Personen mit einer tumorinduzierten Rachitis/Osteomalazie von einer Therapie mit diesem Antikörper profitieren könnten [13].

Antworten

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

Korrespondenz

Fabienne Umbricht
Institut für Hausarztmedizin
Universitätsspital Zürich
Pestalozzistrasse 24
CH-8091 Zürich
fabienne.umbricht[at]usz.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contributions

F.U.: writing – original draft & editing; T.F. und K.S.: conceptualization, review & editing.

Literatur

- Lecoq AL, Dong C, Carbonnel F, Becquemont L. Hypophosphatémie et fer injectable: à propos d'un cas et revue de la littérature [Hypophosphatemia following the administration of intravenous iron formulations: A case report and literature review]. *Thérapie*. 2021;76(6):705–14.
- Gohil A, Imel EA. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019 Sep;17(1):17–34.
- Reese DM, Rosen PJ. Oncogenic osteomalacia associated with prostate cancer. *J Urol*. 1997 Sep;158(3 Pt 1):887.
- Nakahama H, Nakanishi T, Uno H, Takaoka T, Tajiri N, Uyama O, et al. Prostate cancer-induced oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Urol Int*. 1995;55(1):38–40.
- Bouraima F, Sapin V, Kahouadji S, Pickering ME, Pereira B, Bouvier D, et al. Tumor-Induced Osteomalacia in Patients With Malignancy: A Meta-analysis and Systematic Review of Case Reports. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct 18;108(11):3031–40.
- Narvaez J, Domingo-Domenech E, Narvaez JA, Nolla JM, Valverde J. Acquired hypophosphatemic osteomalacia associated with multiple myeloma. *Joint Bone Spine*. 2005 Oct;72(5):424–6.
- Laroche M, Arlet P, Ader JL, Durand D, Arlet J, Mazieres B. Phosphate diabetes associated with bone metastases of oat cell lung cancer. *J Rheumatol*. 1991 Jan;18(1):106–9.
- Banks J, Penney MD, Anderson EG. Tumour induced hypophosphataemia associated with small cell carcinoma of the bronchus. *Thorax*. 1987 Nov;42(11):909–10.
- Taylor HC, Fallon MD, Velasco ME. Oncogenic osteomalacia and inappropriate antidiuretic hormone secretion due to oat-cell carcinoma. *Ann Intern Med*. 1984 Dec;101(6):786–8.
- Sauder A, Wiernek S, Dai X, Pereira R, Yudd M, Patel C, et al. FGF23-Associated Tumor-Induced Osteomalacia in a Patient With Small Cell Carcinoma: A Case Report and Regulatory Mechanism Study. *Int J Surg Pathol*. 2016 Apr;24(2):116–20.
- Leaf DE, Pereira RC, Bazari H, Jüppner H. Oncogenic osteomalacia due to FGF23-expressing colon adenocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):887–91.
- Abramson M, Glezerman IG, Srinivasan M, Ross R, Flombaum C, Gutgarts V. Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. *Clin Nephrol*. 2021 Feb;95(2):104–11.
- Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2021 Apr;36(4):627–35.



Fabienne Umbricht, dipl. Ärztin
Allgemeine Innere Medizin,
Kantonsspital Graubünden, Chur