

Zwei Fälle von Addison-Krise mit normalem Nüchternkortisol

Bernhard Kessler^a, Thomas Beck^a, Thomas Pabst^b, Hans-Jakob Peter^a

^a Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, 3010 Bern

^b Institut für Medizinische Onkologie, Inselspital, 3010 Bern

Fall 1

Ein 58-jähriger Patient mit metastasierendem malignem Melanom wurde notfallmässig hospitalisiert, nachdem er sich anlässlich einer Blutbildkontrolle zwei Wochen nach Chemotherapie mit Carboplatin und Navelbine im onkologischen Ambulatorium hoch febril und in stark reduziertem Allgemeinzustand präsentiert hatte. Der Blutdruck betrug 95/60 mm Hg. Natrium und Kalium waren normal. Das Blutbild zeigte eine Neutropenie von 550 Granulozyten pro Mikroliter. Nach Abnahme von Blutkulturen, die alle steril blieben, wurde eine antibiotische Therapie mit Cefepim installiert, und der Patient auf die medizinische Abteilung verlegt. In den Folgetagen blieb der Allgemeinzustand deutlich reduziert, und der Patient zeigte intermittierend Fieber bis 40 Grad, ohne dass klinisch Hinweise auf einen Infektfokus bestanden. Ebenso zeigte eine Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken keine Hinweise für einen infektiösen Herd, jedoch eine Grössenprogredienz einer bekannten Nebennierenmetastase rechts bei Status nach Nephrektomie und Adrenalectomie links wegen grossen Metastasen daselbst. Schon in der Vorgeschichte war aufgrund dieses Befunds wiederholt das Nüchternkortisol bestimmt worden, wobei sich stets normale Werte ergaben. Wir wiederholten diese Untersuchung mit gleichzeitiger Bestimmung des ACTH: Das Nüchternkortisol war wiederum normal (325 nmol/L, Referenz 120–620 nmol/L), das ACTH war mit 272 ng/L (Referenz 0–46 ng/L) hingegen deutlich erhöht. Somit war die Diagnose einer primären Nebenniereninsuffizienz gesichert. Unter einer Behandlung mit 50 mg Prednison täglich kam es zu einer eindrucklichen und raschen Verbesserung des Allgemeinzustands, die Körpertemperatur normalisierte sich, das CRP, das zuvor bis maximal 276 mg/l erhöht war, sank auf 21 mg/l, und der zuvor bettlägerige Patient konnte nach Hause entlassen werden.

Fall 2

Ein 39-jähriger Patient mit metastasierendem malignem Melanom musste wegen rezidivierenden Erbrechen sowie wiederholtem Status

febrilis hospitalisiert werden. Der Blutdruck betrug 130/70 mm Hg. Natrium und Kalium lagen im Normbereich. Die bei Spitaleintritt angefertigte Computertomographie des Thorax und Abdomens zeigte eine Zunahme der bekannten Tumormanifestationen in den Lungen, in beiden Nebennieren und den Lymphknoten retroperitoneal sowie inguinal rechts. Bei febrilem Patienten und einem CRP von 184 mg/l wurde nach Abnahme von Blutkulturen ohne radiologisch oder klinisch klar fassbaren Infektfokus eine Therapie mit Cefepim begonnen. Darunter kam es zu einem langsamem Absinken des CRP, Fieberzacken bis 40 °C persistierten jedoch, und der Allgemeinzustand blieb stark beeinträchtigt. Die Blutkulturen zeigten kein Wachstum von Mikroorganismen. Das Nüchternkortisol war normal (474 nmol/L, Referenz 200–630 nmol/L), das ACTH jedoch deutlich erhöht (170 ng/L, Referenz 0–46 ng/L). In der Folge wurde eine Behandlung mit 50 mg Prednison täglich eingeleitet. Darunter entfiemberte der Patient prompt, das CRP sank und der Allgemeinzustand verbesserte sich in kurzer Zeit deutlich, so dass eine Entlassung nach Hause möglich wurde.

Diskussion

Die beiden geschilderten Fallbeispiele, die in kurzer Zeit auf unserer Abteilung aufgetreten sind, zeigen, dass das Problem der Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit metastasierendem Tumorleiden eine eigentliche diagnostische Herausforderung darstellt.

Beschwerden wie Schwäche und Ermüdbarkeit, arterielle Hypotonie und Gewichtsverlust, die als Kardinalsymptome der primären Nebenniereninsuffizienz gelten, sind unspezifisch und kommen gerade bei Tumorpatienten häufig vor. Weitere Symptome können Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen sowie Fieber sein. Im Labor besteht häufig eine Hyponatriämie sowie eine Hyperkaliämie.

In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass 33% der Patienten mit einem metastasierenden Karzinom und nachgewiesenen bilateralen Nebennierenmetastasen einen Morbus Addison entwickeln [1]. Eine retrospektive Untersuchung zeigte bei 19% der Karzinompatienten mit bilateralen Nebennierenmetastasen

eine symptomatische Nebennierenrindeninsuffizienz [2]. Es handelte sich v.a. um metastasierende Lungenkarzinome. Eine besondere Häufung beim malignen Melanom wurde nicht beschrieben.

Unsere beiden Patienten präsentierten sich mit unspezifischen Symptomen wie Fieber und Reduktion des Allgemeinzustands, die initial am ehesten an eine Infektion denken liessen. Nur der erste Patient war hypoton. Beide zeigten weder eine Hyperkaliämie noch eine Hyponatriämie und das Nüchternkortisol lag im Normbereich.

Bezüglich der Normwerte für das Nüchternkortisol ist zu bedenken, dass diese an einer Population von Gesunden bestimmt wurden. Ein normaler Wert wie in den vorliegenden Fällen schliesst bei Patienten mit schwerer Erkrankung eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz nicht aus, sondern weist unter Umständen auf eine solche hin, da unter Stress normalerweise erhöhte Werte zu erwarten wären [3]. Es scheint schwierig, angemessene Kortisolwerte für Patienten mit schwerer Erkrankung zu definieren. Bei Kortisolwerten unter 414 nmol/l ist eine NNR-Insuffizienz sehr wahrscheinlich, Kortisolwerte über 938 nmol/l sollen eine solche ausschliessen [4]. Unsere Fälle illustrieren, dass bei schwer kranken Patienten, bei denen eine NNR-Insuffizienz gesucht wird, ein gleichzeitig bestimmtes ACTH hilfreich sein kann, die Kortisolwerte zu interpretieren. Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz haben eine inadäquat erhöhte ACTH-Konzentration verglichen mit der Kortisolkonzentration. Bei Patienten mit sekun-

därer oder tertiärer NNR-Insuffizienz sind Kortisol und ACTH tief.

Aufgrund der klaren klinischen Situation haben wir auf die Durchführung eines Synacthen-Tests zugunsten einer raschen Therapieeinleitung verzichtet, zumal ein solcher in der vorliegenden Situation mit stark erhöhtem ACTH ohne entsprechenden Kortisolanstieg überflüssig scheint. Die Präsentation einer Nebennierenrindeninsuffizienz bei bilateralen Nebennieren-Metastasen mag trivial erscheinen. Wichtig scheint aber die Tatsache, dass insbesondere im Fall 1 zuvor mehrmals an eine primäre NNR-Insuffizienz gedacht wurde, diese bei normalem Nüchternkortisol aber nicht als solche erkannt wurde.

Dies ist um so bemerkenswerter, als eine Behandlung mit Steroiden eine prompte, eindruckliche Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringen kann, wie unsere beiden Patienten illustrieren. Man mag einwenden, dass das Fieber und das stark erhöhte CRP Ausdruck einer durch das Melanom induzierten unspezifischen Entzündungsreaktion oder einer durch das eingesetzte Breitbandantibiotikum nicht abgedeckten Infektion sein könnten. Das erhöhte ACTH belegt aber auch für diese Hypothesen eine Insuffizienz der endogenen Glukokortikoidproduktion und somit die Notwendigkeit einer Substitution. In Zusammenhang mit NNR-Insuffizienz – auch iatrogen bei Steroiddauertherapie – sei noch darauf hingewiesen, dass in körperlichen Stresssituationen wie Infektionen oder Operationen die Dosis der Steroide erhöht werden muss und den Patienten ein Notfall-Ausweis ausgestellt werden sollte.

Korrespondenz:

Dr. B. Kessler
Klinik für Allgemeine
Innere Medizin
Inselspital
CH-3010 Bern
bernhardkessler@freesurf.ch

Literatur

- 1 Redman BG, Pazdur R, Zingas AP, Loredi R. Prospective evaluation of adrenal insufficiency in patients with adrenal metastases. *Cancer* 1987;60:103–7.
- 2 Siedenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, Williams EK, Morris DG, Hoffman AR. Metastases to the adrenal gland and the development of Addison's disease. *Cancer* 1984;54:552–7.

3 Kidess AI, Caplan RH, Reynertson RH, Wickus GG, Good-nough DE. Transient corticotropin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc* 1993;68:435–41.

4 Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727–4.