

Ein mitunter lebensbedrohlicher Zustand

Die Karzinoidkrise beim Karzinoidsyndrom

Charles Payot^a, dipl. Arzt; Hannah Wozniak^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Eugenio Fernandez^b

Hôpitaux Universitaires Genève

^a Service de médecine interne générale, ^b Service d'oncologie



Fallbeschreibung

Ein 73-jähriger Patient mit bekanntem, gut differenziertem neuroendokrinen Bronchialtumor und Knochen- sowie Lebermetastasen, ängstlich-depressiver Ver Stimmung und nicht insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes wird aufgrund eines akuten Verwirrheitszustands ins Spital eingewiesen. Er ist zeitweise desorientiert, redet wirr und klagt seit zwei Tagen über produktiven Husten und eine Verschlimmerung seiner chronischen Diarrhoe. Seine übliche Medikation besteht in 10 mg Prazepam abends, 50/500 mg Sitagliptin/Metformin 1× tägl. und einer Octreotid-retard-Injektion von 30 mg alle 28 Tage (wobei die letzte Injektion aufgrund einer metabolischen Strahlentherapie über sechs Wochen zurückliegt).

Bei der klinischen Untersuchung weist der Patient eine Tachykardie von 113 Schlägen/min, einen arteriellen Blutdruck von 125/82 mm Hg, eine Sauerstoffsättigung unter Raumluft von 96%, Fieber mit einer Temperatur von 39,4 °C und ein Gesichtserythem auf. Bei der Auskultation der Lunge werden eine bronchiale Obstruktion und starke Rasselgeräusche über beiden Lungenfeldern festgestellt. Bei der neurologischen Untersuchung ist der Patient verwirrt, zeitlich und örtlich desorientiert, ohne sensomotorisches Defizit. Er weist keine Nackensteifigkeit auf und das Kernig- sowie das Brudzinski-Zeichen sind negativ. Bei der Abdomenuntersuchung wird eine Hepatomegalie ohne Splenomegalie festgestellt.

Die Laboruntersuchungen ergeben eine Leukozytose von 16,5 G/l, eine Thrombozytose von 544 G/l und einen CRP-Wert von 71 mg/l. Die Nierenfunktion, der Natrium- sowie der Kreatininwert sind im Normbereich, es wird jedoch eine schwere Hypokaliämie von 1,8 mmol/l festgestellt. Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigt eine regelmässige Sinustachykardie von 100/min, mit einem verlängerten QT- und einem QTc-Intervall von 500 ms gemäss Framingham-Formel. Das Urinsediment ist unauffällig, es werden Blutkulturen entnommen. Eine Thorax-Röntgenaufnahme zeigt ein interstitielles Infiltrat der linken Lungenbasis. Das



Charles Payot

Ergebnis der Suche nach *Legionella pneumophila* mittels Urinantigentest ist negativ.

Aufgrund der Assoziation von Fieber, des seit zwei Tagen bestehenden produktiven Hustens und des radiologisch nachgewiesenen Infiltrats wird die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie als am wahrscheinlichsten angesehen und eine Antibiotikabehandlung mit Amoxicillin-Clavulansäure begonnen. Aufgrund der schweren Hypokaliämie mit verlängertem QTc-Intervall wird der Patient zur Kontrolle seines Herzrhythmus und zur intravenösen Kaliumsubstitution auf die Überwachungsstation verlegt. 48 Stunden nach der Spitaleinweisung ist der klinische Verlauf trotz Kaliumsubstitution und Beginn einer Antibiotikatherapie ungünstig mit persistierenden Symptomen und verschlimmerten Entzündungswerten.

Frage 1: Welche Untersuchung ist in diesem Stadium am wenigsten sinnvoll?

- a) Erneute Blutkulturen
- b) Eine Computertomographie (CT) Thorax-Abdomen
- c) Ein Schädel-CT
- d) Eine Lumbalpunktion
- e) Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Es werden erneut Blutkulturen entnommen, und ein CT Schädel-Thorax-Abdomen wird angefertigt. Letzteres zeigt den endobronchialen Tumor des unteren linken Lungenlappens sowie einen an der breitesten Stelle 1,4 cm grossen linksseitigen Pleuraerguss, assoziiert mit einem milchglasartigen Infiltrat des angrenzenden Lungenparenchyms. Abdominal sind multiple Lebermetastasen sichtbar, die das gesamte Leberparenchym einnehmen. Das Schädel-CT ist unauffällig und es wird eine Lumbalpunktion durchgeführt. Dabei wird eine klare Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) ohne erhöhte Leukozytenzahl, ohne erhöhten Proteinwert oder Keime bei der direkten Untersuchung festgestellt. Die Untersuchung auf Viren und Bakterien der CSF mittels «polymerase chain reaction» (PCR) und die Kultur sind ebenfalls negativ. Überdies werden Stuhl-kulturen entnommen, die ebenfalls negativ sind. Eine

bronchoalveoläre Lavage wird aufgrund fehlender Anomalien beim Gasaustausch und des CT-Resultats nicht durchgeführt.

Frage 2: Welche Diagnose ist in diesem Stadium am wahrscheinlichsten?

- a) Eine bakteriell bedingte Diarrhoe
- b) Eine bakterielle Pneumonie
- c) Eine virale oder bakterielle Meningitis
- d) Ein schweres Karzinoidsyndrom
- e) Ein Tumorfieber

Aufgrund der fehlenden Hinweise für eine infektiöse Ursache, einer starken Flush-Symptomatik im Gesicht, sechs- bis siebenmaligen Diarrhoeepisoden pro Tag

und pulmonalen Symptomen wird ein Karzinoidsyndrom (KS) vermutet (Abb. 1). Ein Tumorfieber erscheint aufgrund der raschen Manifestation und der assoziierten Symptome unwahrscheinlich.

Frage 3: Welches Hormon ist hauptsächlich für die Symptome des Karzinoidsyndroms verantwortlich?

- a) Serotonin
- b) Insulin
- c) Adrenalin
- d) Renin
- e) Aldosteron

Obleich Tumorzellen zahlreiche Substanzen, wie Bradykinine, Tachykinine, Prostaglandine und Histamin

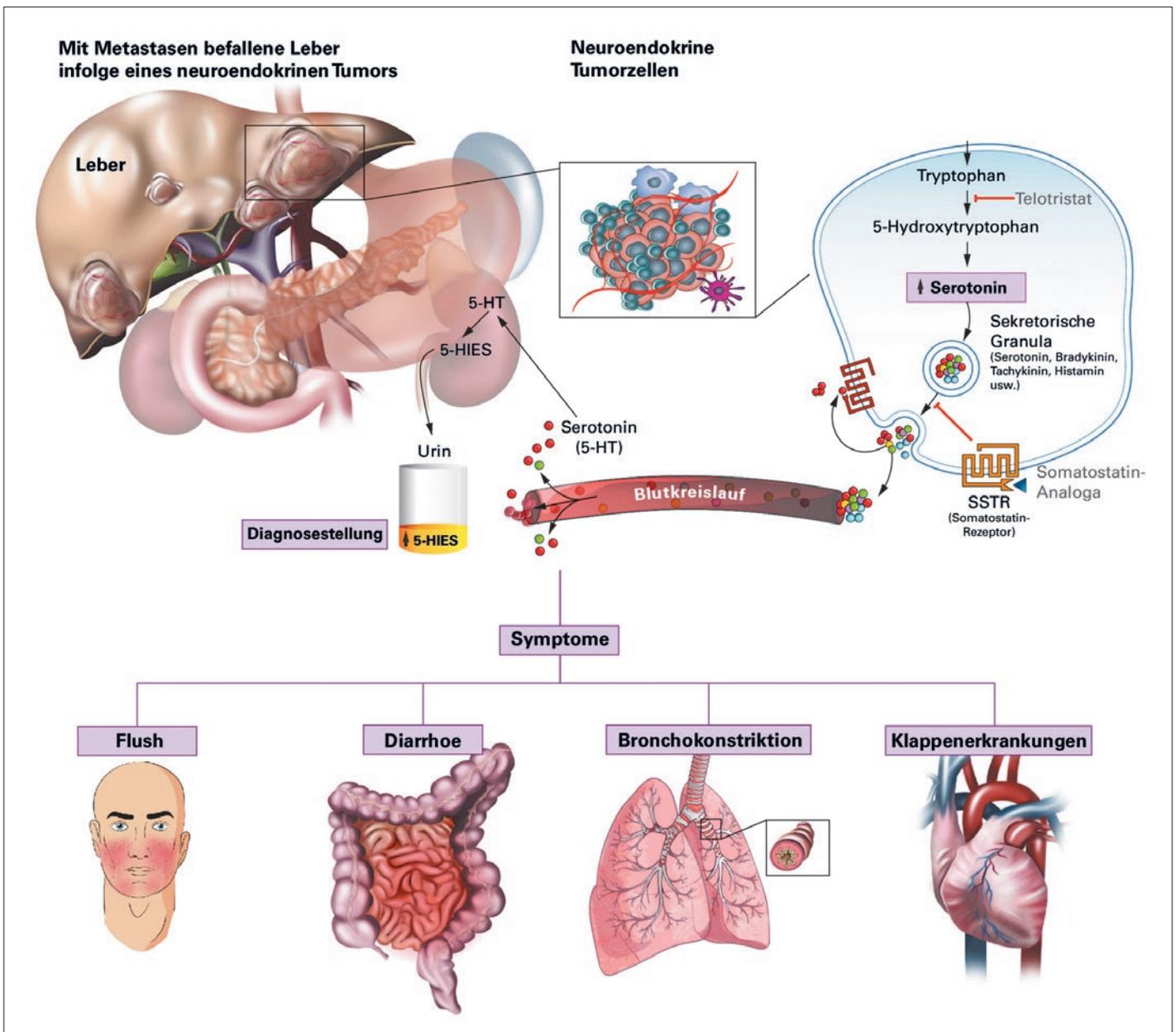


Abbildung 1: Das Karzinoidsyndrom (© Laurence Zulianello).

sezernieren können, spielt Serotonin bei der Entstehung des KS eine entscheidende Rolle [1].

Frage 4: Welches der folgenden Symptome ist nicht mit dem Karzinoidsyndrom assoziiert?

- a) Flush-Symptomatik im Gesicht
- b) Diarrhoe
- c) Giemen
- d) Gelenkschmerzen
- e) Beinödeme

Das KS (Abb. 1) ist bei über 90% der Patienten durch eine Flush-Symptomatik im Gesicht, bei 70% durch eine sekretorische Diarrhoe und bei 15% durch einen Bronchospasmus gekennzeichnet [1]. Die Symptome treten plötzlich auf und dauern üblicherweise einige Minuten an. Ferner ist es wichtig zu wissen, dass bis zu 60% der Patienten mit KS ein Karzinoidherz entwickeln [2]. Diese Herzerkrankung ist durch die Bildung fibröser Plaques auf den Klappenblättern und dem subvalvulären Apparat des rechten Herzens gekennzeichnet. Durch die fortschreitende Fibrosierung entstehen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine Pulmonalklappenstenose/-insuffizienz, die zu einer Rechts-herzinsuffizienz führen [2].

Frage 5: Welche Untersuchung führen Sie durch, um die Diagnose Karzinoidsyndrom zu bestätigen?

- a) Eine Chromogranin-A-Bestimmung
- b) Eine Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung (5-HIES) im 24-Stunden-Sammelurin
- c) Eine Bestimmung des Plasmaserotonins
- d) Eine Ga-68-DOTATATE-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
- e) Eine Bestimmung des NT-pro-BNP-Werts («brain natriuretic peptide»)

5-Hydroxyindolessigsäure ist ein Serotoninmetabolit, der über den Urin ausgeschieden wird, was seine Sekretion durch die neuroendokrinen Tumorzellen bestätigt. Bei Patienten mit KS weist die Bestimmung der 5-HIES-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 90% sowie einen positiven und negativen Vorhersagewert von 60 bzw. 92% auf [3]. Die Vermeidung serotoninreicher Nahrungsmittel (Grapefruits, Bananen, Kiwis, Nüsse) und von Paracetamol ist unerlässlich, um keine falsch positiven Resultate zu erhalten [4]. Da die Sensitivität und Spezifität der Plasmaserotoninbestimmung nicht eindeutig geklärt ist, wird letztere nicht empfohlen [3]. Der NT-pro-BNP ist ein prädiktiver und prognostischer Wert für eine Herzbeteiligung bei Patienten mit vorbekanntem KS [2]. Neuroendokrine Tumore (NET) sind häufig mit einer erhöhten Plasmakonzentration von Chromogranin A assoziiert. Nichtsdestotrotz ist dieser Marker unspezi-

fisch, und ein erhöhter Chromogranin-A-Wert kann ebenfalls bei der Einnahme von Protonenpumpenhemmern, Kortikosteroiden oder Niereninsuffizienz auftreten. Bei der Ga-68-DOTATATE-PET handelt es sich um die radiologische Untersuchung mit der höchsten Performance zur morphologischen Evaluation von NET. Sie liefert jedoch keine Informationen über eine eventuelle sekretorische Komponente [4].

Bei unserem Patienten wird aufgrund des heftigen klinischen Erscheinungsbildes eine 3× tägliche subkutane Octreotidbehandlung begonnen. In den darauffolgenden 12 Stunden ist ein Abklingen der Symptome zu beobachten. Auch die Entwicklung der Laborwerte ist günstig mit einer Normalisierung des Blutbilds und einem Sinken des CRP-Werts.

Diskussion

Das KS gehört, ebenso wie das Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom), das Vipom, das Glucagonom und viele andere zu den zahlreichen mit gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren assoziierten sekretorischen Syndromen. Es wird bei 50% der Patienten mit NET und Lebermetastasen beobachtet, insbesondere, wenn erstere im Dünndarm lokalisiert sind. Dabei sezernieren die metastatischen Tumorzellen verschiedene Hormone direkt in den systemischen Blutkreislauf, weshalb diese nicht über die Leber abgebaut werden können [1]. Gut differenzierte neuroendokrine Tumore weisen eine jährliche Inzidenz von fünf bis sieben Fällen pro 100 000 Personen auf und befinden sich am häufigsten im Verdauungstrakt (55%) oder in der Lunge (30%) [5]. Sie wachsen üblicherweise langsam und werden häufig zufällig bei chirurgischen Abdominaleingriffen entdeckt.

Das Absetzen einer Behandlung mit einem Somatostatin-Analogen, eine Generalanästhesie, die Einnahme inotroper Substanzen oder invasive Eingriffe können zu einer massiven Serotoninfreisetzung führen, die eine für den Patienten mitunter lebensbedrohliche Karzinoidkrise zur Folge hat. Das klinische Erscheinungsbild ist durch eine starke Flush-Symptomatik, ein hämodynamisches Ungleichgewicht, mitunter arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Bronchospasmus, Verwirrtheit und in manchen Fällen Fieber gekennzeichnet [4].

Die medikamentöse Behandlung des KS beruht auf Somatostatin-Analoga, Lanreotid und Octreotid, die durch die Bindung an die entsprechenden Rezeptoren die Sekretion verschiedener Hormone hemmen [6]. Durch die subkutane oder intravenöse Gabe von Octreotid können bei einer Karzinoidkrise die Freisetzung vasoaktiver Substanzen und so die Symptomschwere

verringert werden. Kürzlich hat Telotristat, ein Tryptophan-Hydroxylase-Inhibitor, der die Serotoninsynthese hemmt, bei mittels Somatostatin-Analogen unzureichend kontrolliertem KS eine Verringerung der Diarrhoehäufigkeit bei 44% der Patienten gezeigt [7]. Zusammengefasst ist das KS bei Patienten mit einem neuroendokrinen, meist metastasierenden Tumor zu beobachten. Es kann mit einer Flush-Symptomatik im Gesicht, Diarrhoe und Atemwegssymptomen einhergehen. Es zu erkennen ist wichtig, da der Beginn einer Behandlung mit einem Somatostatin-Analogen eine rasche Verbesserung der Symptome ermöglicht und das Risiko herzbedingter Komplikationen verringert [2].

Korrespondenz:

Dr. med. Eugenio Fernandez
Service d'oncologie médicale
Hôpitaux Universitaires
Genève
Rue Gabrielle-Perret Gentil 4
CH-1205 Genève
eugenio.fernandez[at]
hcuge.ch

Verdankung

Die Autoren danken Frau Laurence Zulianello für die Abbildung. Ihre Arbeit stellt eine Bereicherung dieses Beitrags dar.

Antworten:

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

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Schnirer, Il, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid – a comprehensive review. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 2003;42:672–92.
- 2 Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment – «Something in the Way It Moves». *Neuroendocrinology*. 2015;101:263–73.
- 3 Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clinical chemistry*. 2000;46:1588–96.
- 4 Michael J, Raphael MD DL, Calvin Law MD, Simron Singh MD. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ*. 2017;189.
- 5 Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Annals of surgery*. 2004;240:117–22.
- 6 Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, Jacobsen MB, Van Cutsem EJ, Fiasse RH, et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17:1111.
- 7 Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Oberg K, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *Journal of clinical oncology*. 2017;35:14–23.