

Seltene Ursache einer häufigen Elektrolytstörung

Eine Hyponatriämie kommt selten allein

Dr. med. Gabor Forgo^a, Dr. med. Tim Finkenstaedt^b, Dr. med. Samuel Morf^a

Universitätsspital Zürich: ^a Institut für Notfallmedizin; ^b Klinik für Neuroradiologie, Universitätsspital Zürich

Fallbeschreibung

Ein bis anhin gesunder und sportlicher 26-jähriger Patient stellte sich auf unserer Notfallstation vor. Er berichtete, seit drei Tagen Schnupfen, Halsschmerzen und Übelkeit zu haben. Zusätzlich klagte der Patient über frontal betonte Kopfschmerzen, die neuartig und heftig seien. Die Einnahme von Paracetamol und Ibuprofen hätten nicht ausreichend geholfen.

Bei der Untersuchung zeigte sich ein normotoner, normokarder und afebriler Patient mit normaler Sauerstoffsättigung (SaO₂ 97%) unter Raumluft. Auffällig war der schlanke und grossgewachsene Habitus (Grösse 198 cm, Gewicht 77 kg, Body-Mass-Index 19,6 kg/m²). Die Herztöne waren rein und rhythmisch und die Lungenauskultation ergab ein normales Atemgeräusch. Laboranalytisch zeigten sich ein unauffälliges Blutbild und eine nur minime Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) von 9,5 mg/l. Das Serumnatrium lag mit 135 mmol/l knapp unterhalb des Referenzwertes (136–145 mmol/l).

Der Patient erhielt auf der Notfallstation 1 g Paracetamol intravenös, worunter er sich besser fühlte. Er wurde bei Verdacht auf einen viralen Atemwegsinfekt mit symptomatischer Therapie (Metamizol, Ibuprofen, Xylometazolin-Nasentropfen und Neocitran[®]) wieder entlassen.

Drei Tage später stellte sich der Patient erneut auf unserer Notfallstation vor wegen nun starker Nausea mit Erbrechen sowie weiterhin bestehenden Hals-, Glieder- und starken Kopfschmerzen. Zudem gab er an, keinen Appetit mehr zu haben und sich insgesamt sehr schwach zu fühlen.

Im Untersuchungszeitpunkt zeigte sich der Patient nun in deutlich reduziertem Allgemeinzustand (Blutdruck 180/96 mm Hg, Puls 97/min, SaO₂ 97% unter Raumluft, Temperatur 36,5 °C, «Glasgow Coma Scale» 15). Der kardiopulmonale Status war weiterhin unauffällig und es bestanden initial bis auf eine Hyperreflexie der Patellar- und Achillessehnenreflexe beidseits keine fokal neurologischen Ausfälle.

Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes mit Nausea und Erbrechen wurde eine laboranalytische Verlaufskontrolle durchgeführt. Hierbei zeigte sich nun

eine schwere euvoläme hypotone Hyponatriämie mit einem Natrium von 113 mmol/l und einer Osmolalität von 251 mmol/kg (Norm: Natrium 136–145 mmol/l, Osmolalität 280–295 mmol/kg) bei Konstellation eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) mit Urinnatrium von 278 mmol/l und einer Urinosmolalität von 818 mmol/kg (Norm: Urinnatrium 30–90 mmol/l, Urinosmolalität 50–1200 mmol/kg). Das Serumkreatinin lag im Normbereich und das CRP nur leicht erhöht (23 mg/l) bei normaler Leukozytenzahl. Im Blutbild fielen zudem eine diskrete Thrombozytopenie von 136 G/l (Norm: 143–400 G/l) sowie eine Lymphozytopenie von 1,15 G/l (Norm: 1,5–4,0 G/l) auf, die wir als infektsbedingt interpretierten. Elektrokardiographisch zeigte sich ein normokarder Sinusrhythmus (85/min) bei Steillage mit normaler De- und Repolarisation.

Frage 1: Welche initiale Differentialdiagnose ist die wahrscheinlichste Ursache der Hyponatriämie und sollte notfallmässig weiter abgeklärt werden?

- Die Hyponatriämie ist wahrscheinlich infektsbedingt und sollte mittels konventionellem Thoraxröntgenbild weiter abgeklärt werden zum Ausschluss einer Pneumonie.
- Bei heftigen, neuartigen frontalen Kopfschmerzen mit Nausea und Erbrechen und gleichzeitig akutem Abfall des Serumnatriums ist bei diesem jungen Patienten eine zentrale Genese der Hyponatriämie wahrscheinlich und sollte rasch mittels zerebraler Bildgebung abgeklärt werden.
- Diese Hyponatriämie ist am wahrscheinlichsten medikamentös bedingt.
- Bei auffällig schlankem Habitus des Patienten ist diese Hyponatriämie am ehesten malnutritiv bedingt und durch Erbrechen verstärkt.
- Es handelt sich um eine Pseudohyponatriämie, die nicht weiter abgeklärt werden muss.

Eine infektsbedingte Genese der Hyponatriämie ist unwahrscheinlich bei der Klinik eines viralen Infektes mit normalen Atemgeräuschen und nur diskret erhöhten Entzündungsparametern sowie fehlendem Fieber. Auch der rasche Abfall des Serumnatriums spricht nicht für eine infektiöse Ursache der Hyponatriämie, dennoch sollte bei SIADH-Konstellation ein konventionelles Thoraxröntgenbild durchgeführt werden zum Ausschluss eines Rundherdes oder pneumonischen Infiltrates. Aufgrund der Anamnese mit heftigen, neuar-



Gabor Forgo

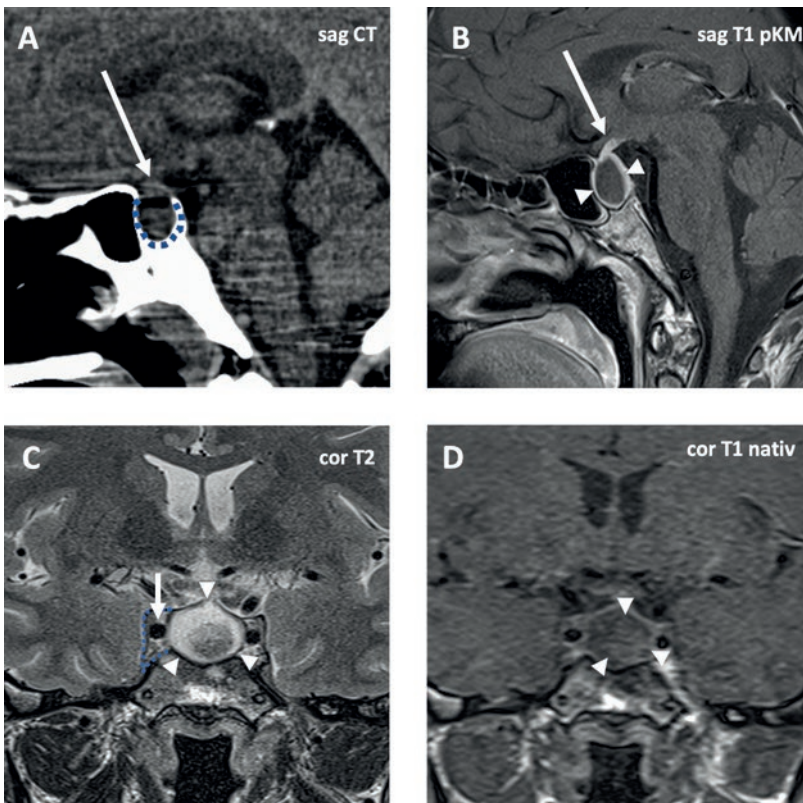


Abbildung 1: Computertomographie-(CT-) und Magnetresonanztomographie-(MRT-) Bilder der Sella turcica. Die initial durchgeführte CT des Schädels (A) zeigt andeutungsweise eine konvexe Kranialverlagerung des Diaphragma sellae (weisser Pfeil). Das Hypophysengewebe innerhalb der Sella (blau gestrichelte Linie in A) ist aufgrund von Aufhärtungsartefakten durch die dichten Schädelbasisknochen nicht konklusiv beurteilbar. Jedoch zeigt sich eine pathologische ossäre Aufweitung der Sella. Die anschließend durchgeführte MRT (B–D) zeigt eine Kontrastmittel-(KM-)Ausparung innerhalb der Adenohypophyse (Pfeilspitzen in B), deren KM-aufnehmendes Resthypophysengewebe zirkumferentiell in die Peripherie verlagert wird, und zu einer Anhebung des Hypophysenstiels (Pfeil in B) führt. Diese nicht KM-aufnehmende Raumforderung weist vorrangig T2-hyperintense, zystische Anteile auf (Pfeilspitzen in C). Der Sinus cavernosus (blau gestrichelte Linie in C) und insbesondere die Arteria carotis interna im kavernösen Segment (Pfeil in C) sind durch die Raumforderung nicht infiltriert. Die Raumforderung zeigt in der nativen T1-Sequenz ohne KM flau, T1-hyperintense, zentrale Sedimentierungsphänomene (Pfeilspitzen in D), die hinweisend auf eine subakute Einblutung sind. Der Befund ist vereinbar mit einem vorrangig zystischen Hypophysenmakroadenom mit subakuten Einblutungen, dessen langsames Wachstum zu einer ossären Aufweitung der Sella geführt hat. Differentialdiagnostisch wäre rein bildmorphologisch auch eine Rathke-Zyste möglich.

tigen frontalen Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen sowie akuter schwerer Hyponatriämie mit SIADH-Konstellation ist eine notfallmässige zerebrale Bildgebung (Hirn-Magnetresonanztomographie [-MRT] oder bei fehlender Verfügbarkeit eine Computertomographie [CT]) indiziert zur schnellen Abklärung einer akuten zentralen Genese der Hyponatriämie. Die oben erwähnten Medikamente sind nicht die typischen Auslöser einer Hyponatriämie. Der akute Verlauf der Hyponatriämie spricht gegen eine nutritive Genese und eine Pseudohyponatriämie liegt in der Regel bei einer Hyperlipoproteinämie vor, was beim Patienten nicht bekannt war.

Bei unserem Patienten konnten im konventionellen Thoraxröntgenbild Infiltrate und pulmonale Raumforderungen ausgeschlossen werden.

Aufgrund der schweren Hyponatriämie haben wir ein stationäres Vorgehen festgelegt und der Patient erhielt auf der Notfallstation initial eine Infusion mit 500 ml Kochsalzlösung (NaCl) 0,9% über vier Stunden, wobei die SIADH-Konstellation noch nicht bekannt war. Im kurzzeitigen Verlauf erlitt der Patient nach kurzer Hyperventilation plötzlich einen komplex-fokalen Anfall mit Herdblick nach rechts und Myokloni am rechten Arm, weshalb eine notfallmässige Schädel-CT durchgeführt wurde. Eine intrakranielle Blutung wie auch eine Sinusvenenthrombose konnten ausgeschlossen werden. Es zeigte sich jedoch eine pathologische ossäre Aufweitung der Sella mit prominenter Hypophyse (Abb. 1A).

Wir interpretierten den Krampfanfall im Rahmen der schweren hypotonen Hyponatriämie, die wahrscheinlich verstärkt wurde durch die initiale 9%ige NaCl-Infusion. Der Patient wurde daraufhin auf Intermediate-Care-Station aufgenommen und die Hyponatriämie bei vorliegender SIADH-Konstellation nun korrekterweise mittels hypertoner 10%iger NaCl-Lösung (via Perfusor) vorsichtig korrigiert (Natriumanstieg maximal 0,5 mmol/Stunde) mit stündlichen Kontrollen des Natriumwertes in der Blutgasanalyse. Zusätzlich wurde eine Trinkmengenrestriktion verordnet.

Die Liquorpunktion und das Elektroenzephalogramm (EEG) im Verlauf waren unauffällig, sodass eine Epilepsie ausgeschlossen werden konnte.

Trotz dieser Massnahmen konnte das Serumnatrium jedoch nicht adäquat angehoben werden. Zur weiteren Abklärung der bereits im Schädel-CT sichtbaren prominenten Hypophyse wurde deshalb zusätzlich eine zerebrale MRT durchgeführt. Hierbei ergab sich eine bei deutlicher ossärer Aufweitung der Sella am ehesten schon länger bestehende zystische intra- und supraselläre Raumforderung (17 × 13 × 16 mm) mit zirkumferentieller Verlagerung des Adenohypophysengewebes, vereinbar mit einem zystischen, zentral nicht kontrastmittelaufnehmenden Makroadenom (Abb. 1 B–C). Die Läsion zeigte des Weiteren zentrale Sedimentierungsphänomene im Sinne einer subakuten Einblutung (Abb. 1D).

Frage 2: Welche weitere Laboranalytik würden Sie nun veranlassen?

- Bestimmung des Basalcortisols
- Bestimmung von Testosteron- und Prolaktinwert
- Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH)
- Bestimmung von luteinisierendem (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) sowie «Insulin-like growth factor 1» (IGF-1)
- Bestimmung aller dieser Hormone

Aufgrund des MRT-Befundes muss ein Panhypopituitarismus in Betracht gezogen werden, weshalb die Bestimmung aller dieser Hormone indiziert ist.

Laboranalytisch zeigte sich beim Patienten im Verlauf ein tiefes Basalcortisol von 8 nmol/l (Norm: 133–537 nmol/l), sodass eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz vorlag. Es fanden sich zudem ein erniedrigter Testosteronwert (0,09 nmol/l, Norm: 8,6–29 nmol/l) und tiefer Prolaktinwert (3,1 µg/l, Norm: 4,0–15 µg/l) sowie ein erniedrigtes FT4 (7,5 pmol/l, Norm: 13–21 pmol/l) bei normwertigem TSH, sodass ein Panhypopituitarismus vorlag (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, zentrale Hypothyreose, Hypogonadismus). LH und FSH waren dazu passend ebenfalls erniedrigt (LH 0,6 IE/l, Norm: 1,7–8,6 IE/l; FSH 1,0 IE/l, Norm: 1,5–12 IE/l). Das IGF-1 war mit 84,6 µg/l nicht erhöht (Norm: 94–271 µg/l), sodass ein Akromegalieadenom ausgeschlossen werden konnte.

Frage 3: Welche definitive Diagnose kann nun gestellt werden?

- a) Panhypopituitarismus infolge subakuter Einblutung mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz, zentraler Hypothyreose und Hypogonadismus
- b) Zentrale Hypothyreose
- c) Hypogonadismus
- d) Hypophyseninfarkt
- e) Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Der Panhypopituitarismus war bedingt durch die gestörte Hypophysenachse infolge subakuter Einblutung im Hypophysenvorderlappen bei zystischem Makroadenom. Somit liegen auch gleichzeitig eine sekundäre (nicht primäre) Nebennierenrindeninsuffizienz, eine zentrale Hypothyreose sowie ein Hypogonadismus vor.

Frage 4: Welche Behandlung sollte als nächstes eingeleitet werden?

- a) Hypertone NaCl-Infusionen
- b) Hochdosiertes Hydrocortison
- c) Operative Entfernung des Makroadenoms
- d) Exspektatives Vorgehen
- e) Testosteron-Spritzen

Die vorsichtige Korrektur der akuten Hyponatriämie erfolgte mittels hypertoner NaCl-Infusionen. Aufgrund des Panhypopituitarismus ist jedoch eine im Akutzustand intravenöse und hochdosierte Substitution mit Hydrocortison (mindestens 100 mg/Tag in 2–3 Dosen) unerlässlich. Es wurde zusätzlich eine Substitution mit Levothyroxin (50 µg/Tag) begonnen. Ein exspektatives Vorgehen und Evaluation einer operativen Entfernung des Makroadenoms folgten im Verlauf. Die Gonadenachse muss im weiteren Verlauf wieder geprüft und dann gegebenenfalls auch substituiert werden.

Der Patient war bei anhaltend normwertigen Elektrolyten asymptomatisch und konnte nach einer Hospitalisationsdauer von insgesamt sieben Tagen nach Hause entlassen werden. Der MRT-Befund wurde mit den Neurochirurgen besprochen und es wurde ein vorerst exspektatives Vorgehen festgelegt mit MRT-Verlaufskontrollen in drei und sieben Monaten. Zusätzlich wurden weitere ambulante Verlaufskontrollen alle drei Monate bei den Endokrinologen vereinbart zur Anpassung der Substitutionstherapie.

Das Hydrocortison konnte im Verlauf über sechs Wochen schrittweise bis auf 15 mg/Tag reduziert werden. Da der Patient Leistungssportler ist, wurde eine zusätzliche Stressdosis von 10–20 mg Hydrocortison p.o. vor einem Match in Reserve verschrieben. Bezüglich des Hypogonadismus normalisierte sich das Testosteron und es wurde ein exspektatives Vorgehen festgelegt und auf eine Testosteronsubstitution verzichtet.

Frage 5: Welches weitere Vorgehen würden Sie veranlassen und wie sehen Sie die Prognose?

- a) Die Situation ist weiterhin ernsthaft, eine Operation sollte deshalb baldmöglichst reevaluiert werden, dann ist die Prognose gut.
- b) Die Prognose ist gut, ein exspektatives Vorgehen und Verlaufskontrollen mittels Hirn-MRT sind gerechtfertigt.
- c) Es sind keine weiteren Kontrollen notwendig, da bereits eine Komplikation aufgetreten ist.
- d) Die Hormonsubstitution ist nicht weiterzuführen.
- e) Die Prognose ist ungünstig wegen des hohen Rezidivrisikos.

Insgesamt ist die Prognose günstig, ein sorgfältiges Abwägen von konservativer versus operativer Behandlung ist jedoch wichtig.

Ein exspektatives Vorgehen ist in dieser Situation gerechtfertigt, wobei jedoch Verlaufskontrollen mittels Hirn-MRT indiziert sind. Unbedingt ist die Hormonsubstitution während dieser Zeit weiterzuführen. Bei entsprechenden Verlaufskontrollen ist das Rezidivrisiko gut kontrollierbar.

Der Patient fühlte sich im Verlauf fit und konnte sein Training wieder uneingeschränkt aufnehmen. Er wurde elf Monate nach Erstdiagnose durch unsere Kollegen der Neurochirurgie erneut nachkontrolliert. Im Hirn-MRT zeigte sich ein regredienter Befund und es wurde weiterhin von einer operativen Behandlung abgesehen. Eine weitere Nachkontrolle mittels Hirn-MRT wurde für in 18 Monaten vereinbart. Der Patient fühlte sich gut und war beschwerdefrei.

Diskussion

Wir beschreiben eine nicht alltägliche Ursache einer Hyponatriämie, verursacht durch eine sekundäre Ne-

bennierenrindeninsuffizienz infolge eines subakut eingebluteten Hypophysenmakroadenoms. Der Hypophysenapoplex ist insgesamt ein seltenes Syndrom und betrifft häufig noch nicht diagnostizierte Hypophysenadenome. Er ist gekennzeichnet durch eine Ischämie oder Einblutung in die Hypophyse, die häufig parallel laufen. Die Inzidenz des Hypophysenapoplex bei vorbestehendem Hypophysenadenom liegt zwischen 2–12% [1]. Die typischen Beschwerden sind plötzlich aufgetretene starke Kopfschmerzen (neu, heftig und frontal), Nausea und Erbrechen, Sehstörungen sowie Vigilanzveränderungen [2]. Der Apoplex kann die erste Manifestation eines Hypophysenadenoms sein [3]. Eine Hyponatriämie infolge eines Hypophysenapoplex ist selten und kann deshalb als notfallmedizinische Perle bezeichnet werden. Pathophysiologisch liegen als Ursache der Hyponatriämie der Hypocortisolismus bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz und das SIADH infolge Hochregulation der ADH-Sekretion aus der Neurohypophyse vor [4]. Das für ein SIADH sehr hohe Urinnatrium von 278 mmol/l war wahrscheinlich zusätzlich durch einen zerebralen Salzverlust oder nutritiv bedingt. Im perakuten Zustand fällt häufig nur die Cortisolachse aus, was hauptsächlich für die Symptomatik verantwortlich ist.

Ein Hypophysenadenom kann bereits in der Schädel-CT vermutet werden, für die definitive Beurteilung der Hypophyse ist jedoch die MRT der Goldstandard [5]. Das Management der Krankheit erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (Notfallmedizin, Innere Medizin, Endokrinologie, Neurochirurgie) und das therapeutische Vorgehen ist individuell und im Einzelfall abzuwägen [1].

Antworten:

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

Die Hyponatriämie ist eine häufige Elektrolytstörung im klinischen Alltag, die Symptombreite ist gross und die Suche nach der Ätiologie stellt eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Jede Hyponatriämie sollte differenziert betrachtet und analysiert werden, um mögliche Komplikationen zu vermeiden. Symptome treten häufig erst bei einer Serumnatriumkonzentration von unter 125 mmol/l auf (Reizbarkeit, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit) und erfordern eine notfallmässige Weiterabklärung und Behandlung.

Wie unser Fall zeigt, ist bei Hyponatriämie mit Auftreten von heftigen Kopfschmerzen, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfallerscheinungen die notfallmässige Durchführung einer zerebralen Bildgebung (CT oder je nach Verfügbarkeit besser eine MRT) obligat zur raschen Abklärung einer zentralen Genese. Bei der Verdachtsdiagnose Hypophysenapoplexie und spätestens bei der Diagnosebestätigung im MRT ist die vitale Gabe von hochdosiertem Hydrocortison unerlässlich.

Eine Hyponatriämie infolge eines Hypophysenapoplex ist insgesamt selten, darf aber nicht verpasst werden.

Disclosure statement

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

Literatur

- 1 Albani A, Ferraù F, Angileri FF, Esposito F, Granata F, Ferreri F, Cannavò S. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7951536.
- 2 Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(1):63–70.
- 3 Semple PL, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* 2007;61(5):956–61.
- 4 Ebner FH, Hauser TK, Honegger J. SIADH following pituitary adenoma apoplexy. *Neurol Sci.* 2010;31(2):217–8.
- 5 Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(1):9–20.

Korrespondenz:
Dr. med. Samuel Morf
Institut für Notfallmedizin
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 8
CH-8091 Zürich
samuel.morf[at]usz.ch