

Muskelschwäche, Gewichtsverlust, Ödeme

Wenn der Tumor stresst

Laura A. Moeri^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Michael Egloff^{a,b}; Dr. med. Priska Bützberger^{a,c}; Prof. Dr. med. Jürg Hans Beer^a; Dr. med. Anton Schmick^a

Kantonsspital Baden, Baden: ^a Departement Medizin; ^b Endokrinologie, Departement Medizin; ^c Onkologie, Departement Medizin

Fallbeschreibung

Vorstellung einer 63-jährigen Patientin, bei der neben einer beinbetonten Schwäche zunehmende Beinödeme sowie eine generelle Verlangsamung bestanden. Verneint wurden Cephalgie, Emesis, Diarrhoe, Poly- und Dysurie. Die Patientin litt seit drei Jahren unter einem kleinzelligen Bronchuskarzinom (SCLC). Sie hatte drei Monate vor Eintritt eine Therapie mit Carboplatin/Etoposid und Atezolizumab erhalten. Zwei Monate vor Eintritt wurde computertomographisch ein Progress des SCLC mit Infiltration der Thoraxwand sowie lymphatischen und hepatischen Metastasen diagnostiziert und die Therapie auf Best Supportive Care (BSC) umgestellt (Abb. 1).

Klinisch sahen wir eine affektlabile, verlangsamte, hypertone, kachektische Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Neben der leichten Dysarthrie bestanden keine weiteren fokale-neurologischen Defizite. Es imponierten zudem ein rundes Gesicht mit vermehrter Gesichtsbehaarung, eine pergamentartige Haut, ein ausladendes Abdomen, atrophe Muskulatur und Unterschenkelödeme (Abb. 2).

Laborchemisch bestanden eine schwere Hypokaliämie (1,8 mmol/l) – passend dazu abgeflachte T-Wellen im EKG – sowie eine hypochloräme metabolische Alkalose

(Tab. 1). Der Urin-Kalium/Urin-Kreatinin-Quotient von $>1,5$ sprach für einen renalen Kaliumverlust und im Gesamtkontext des erhöhten extrazellulären Volumens und der Hypertonie für einen Mineralokortikoid-/Glukokortikoidexzess als Ursache dessen. Der Spontan-Blutzucker lag bei 6,4 mmol/l, das Nüchtern-Cortisol war mit 1338 nmol/l (Norm 133–537 nmol/l) erhöht.

Frage 1: Was ist keine typische Ursache einer Hypokaliämie?

- a) Mineralkortikoidexzess
- b) Glukokortikoidexzess
- c) Kontrastmittelgabe
- d) Laxanzien
- e) Diarrhoe

Wir interpretierten die Befunde im Gesamtkontext im Rahmen eines Cushing-Syndroms infolge einer ektopten Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) bei bekanntem SCLC.

Bei psychomotorischer Verlangsamung und Dysarthrie stellten wir den Verdacht auf eine intrakranielle Tumorausbreitung und fertigten ein Magnetresonanztomogramm Neurocranium (cmRT) an. Hier fanden sich metastasensuspekte, supra- und infratentorielle Läsionen ohne Hinweise auf Blutung, Schlaganfall oder intrakranielle Druckerhöhung. Passend zur Dysarthrie



Laura A. Moeri

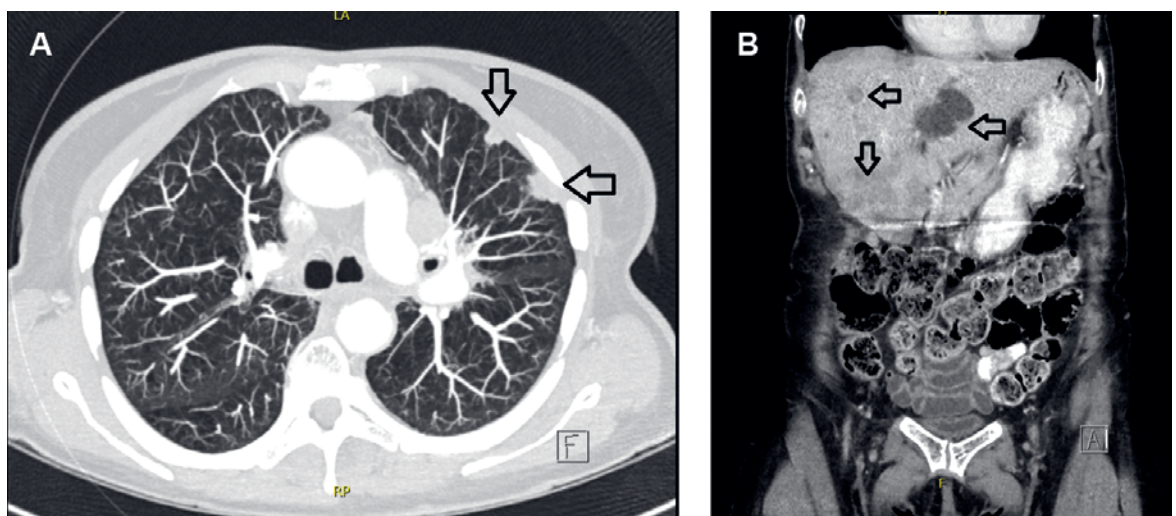


Abbildung 1: Computertomogramm Thorax-Abdomen, venöse Kontrastmittelpphase. A) Axialschnitt: mehrere Tumorableger in linken Oberlappen mit Infiltration der Thoraxwand (Pfeile). B) Koronarschnitt: zahlreiche Lebermetastasen mit einem Konglomerat im rechten Leberlappen (Pfeile).



Abbildung 2: Stammbetonte Adipositas, Muskelatrophie und Unterschenkelödeme. Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

zeigten sich zerebelläre Läsionen (Vermis superior cerebelli und zerebellär rechts) sowie weitere Metastasen rechts frontoparietal und multiple punktförmige Läsionen rechts okzipital und links parietal (Abb. 3). Im Elektroenzephalogramm (EEG) fehlte der Nachweis epilepsietypischer Potentiale.

Frage 2: Welcher Screeningtest ist bei Verdacht auf Hypercortisolismus nicht geeignet?

- a) Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin
- b) Dexamethason-Hemmtest
- c) Speichel-Cortisol um Mitternacht
- d) ACTH im Serum um Mitternacht
- e) Serum-Cortisol um Mitternacht

Frage 3: Was ist die häufigste Ursache des Cushing-Syndroms?

- a) Morbus Cushing
- b) Nebennierenadenom
- c) Langanhaltende Glukokortikoidtherapie
- d) Ektoper ACTH-Sekretion
- e) ACTH-Gabe

Aus den gängigen Screeningtests (Speichel-Cortisol um Mitternacht, freies Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin, Dexamethason-Hemmtest) entschieden wir uns – da bei stationärer Patientin mit Dauerkatheter zuverlässig – für das Cortisol im 24-Stunden-Urin. Der Wert war mit 1400 nmol/d (Norm 11–138 nmol/Tag) deutlich erhöht. Das Serum-ACTH von 38,9 pmol/l (Norm <10,3 pmol/l) war bei gleichzeitigem Serum-Cortisol von >2000 nmol/l

Tabelle 1: Laborresultate bei Eintritt.

	Eintrittstag	Referenzwerte
Natrium (mmol/l)	133	135–145
Kalium (mmol/l)	1,8	3,5–4,8
Kreatinin (µmol/l)	35	44–80
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m ²)	111	
Glukose (mmol/l)	6,7	4,6–6,4
C-reaktives Protein (mg/l)	6,3	<5,0
Leukozyten (10 ⁹ /µl)	11,0	3,7–11,2
Cortisol (nmol/l)	1338	
Venöse Blutgasanalyse		
pH	7,56	7,35–7,45
pO ₂ (mm Hg)	57,7	
pCO ₂ (mm Hg)	26,7	
Bikarbonat (mmol/l)	52,5	21–26
Chlorid (mmol/l)	68	98–106

zu hoch, was einem ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom entspricht. Im Kontext der bekannten Tumorerkrankung passte dies zu einem Cushing-Syndrom infolge ektoper paraneoplastischer ACTH-Sekretion. Differentialdiagnostisch ist bei dieser Konstellation an einen Morbus Cushing aufgrund eines ACTH-sezernierenden Hypophysenmikroadenoms zu denken. Aufgrund der rasch auftretenden Klinik, der bekannten Vorgeschichte mit einem metastasierenden SCLC und des unauffälligen Befundes der Hypophyse im cMRI kam ein Morbus Cushing nicht infrage. Bei unauffälliger Hypophyse im cMRI konnte neben einem Mikroadenom eine Hypophysitis nach Atezolizumabtherapie als Ursache ausgeschlossen werden.

Frage 4: Welche Therapieoption sehen Sie im aktuellen Kontext als sinnvoll an?

- a) Palliative Tumorresektion mit Leber- und Lungenteilresektion
- b) Radiochemotherapie
- c) Lorazepam
- d) Metyrapon
- e) Agomelatin

Wir begannen eine Therapie mit Metyrapon zur Hemmung der Cortisolproduktion sowie eine intravenöse und perorale Kalium- und Magnesiumsubstitution. Hierunter war die Hypokaliämie regredient, sodass die Kaliumsubstitution ausgeschlichen werden konnte und die Therapie mit Metyrapon fortgeführt wurde. Zur Wirksamkeitskontrolle des Metyrapon wurde wöchentlich der basale Morgen-Cortisolspiegel bestimmt und die Dosis angepasst.

Die Beinödeme interpretierten wir im Rahmen des Cushing-Syndroms infolge ektoper ACTH-Sekretion (Wirkung der Glukokortikoide auf den Mineralokortikoidrezeptor), sekundär verstärkt durch Metyrapon,

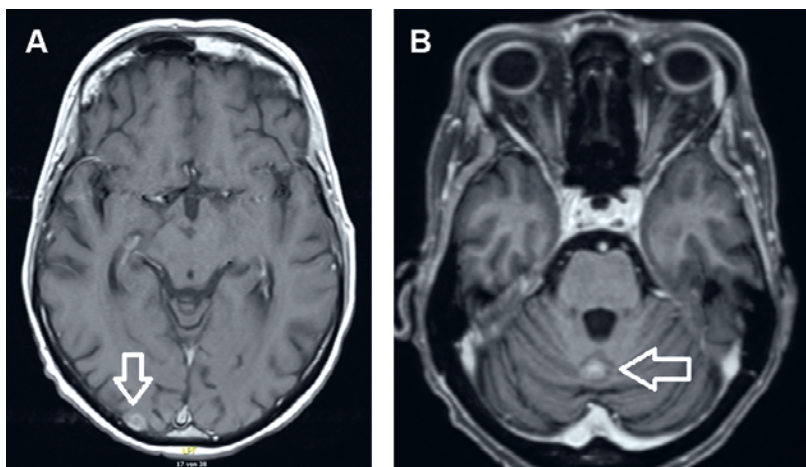


Abbildung 3: cMRI (T1-gewichtet, post Kontrastmittelgabe), Axialschnitte: exemplarisch kleine Metastasen okzipital rechts (A) und im Vermis cerebelli (B).

das durch den Anfall von Mineralokortikoidvorstufen periphere Ödeme unterhalten kann.

Besonders eindrücklich und für die Patientin subjektiv von grosser Erleichterung zeigte sich die Stabilisierung der Affektlabilität unter der Metyrapontherapie. Vierzig Tage nach Diagnosestellung des Cushing-Syndroms verstarb die Patientin.

Diskussion

Das Cushing-Syndrom entsteht durch chronischen endo- oder exogenen Exzess an Glukokortikoiden. Bei ersterem wird ein ACTH-unabhängiger Hypercortisolismus von einem ACTH-abhängigen Hypercortisolismus unterschieden. Ein Subtyp des ACTH-abhängigen Hypercortisolismus ist das Cushing-Syndrom infolge ektopter ACTH-Sekretion, das neben dem häufigsten Grund des Morbus Cushing bei ACTH-produzierendem Tumor der Hypophyse durch eine ACTH-Sekretion der neuroendokrinen aktiven Karzinomzellen (z.B. bei SCLC, Karzinoiden, Ovarialkarzinomen) entsteht. Das Cushing-Syndrom infolge ektopter paraneoplastischer ACTH-Sekretion tritt bei 1–5% der SCLC-Betroffenen auf. Das häufigste paraneoplastische Syndrom des SCLC ist mit 15–40% ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) [2].

In diesem Fallbeispiel trat ein Cushing-Syndrom bei ektopter ACTH-Sekretion drei Jahre nach Diagnose eines SCLC auf. Die Manifestation dieses paraneoplastischen Syndroms beim SCLC gilt im Hinblick auf das Gesamtüberleben als schlechter prognostischer Faktor [3, 4]. Hierzu tragen Infektanfälligkeit, schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie, das Auftreten im fortgeschrittenen Tumorstadium und Thromboembolien bei [3]. Die oben beschriebenen Beschwerden der Patientin (proximale Muskelschwäche, Gewichtsverlust, Hirsu-

tismus, Unterschenkelödeme) sind – obwohl passend zu einem Cushing-Syndrom – differentialdiagnostisch ebenso auf das progrediente Tumorleiden zurückzuführen. Insbesondere da die klassische Symptomatik des Morbus Cushing mit unter anderem Striae rubrae, proximaler Muskelschwäche und abnormer Fettverteilung mit einem chronischen/langzeitigen Glukokortikoidexzess vergesellschaftet ist und nicht, wie hier beschrieben, bei einem akuten Cushing-Syndrom infolge ektopter ACTH-Sekretion auftritt. Diagnostisch wegweisend zeigten sich hier folglich trotz passender Klinik eher die Hypokaliämie sowie die hypochlorämie metabolische Alkalose in Kombination mit dem erhöhten extrazellulären Volumen und den psychomotorischen Auffälligkeiten.

Zur Diagnostik eines Hypercortisolismus dienen einer oder mehrere der Screeningtests (siehe oben), wobei falsch positive Resultate vor allem im Grenzbereich häufig sind. Eine Bestätigung durch ein zweites positives Resultat mittels des gleichen oder idealerweise eines anderen Tests ist deshalb erforderlich. Bei klar positivem Resultat kann anhand morgendlicher Nüchternbestimmung von ACTH und Cortisol im Serum zwischen ACTH-abhängigen und -unabhängigen Formen differenziert werden.

Nach medikamentöser Einstellung des Hypercortisolismus wird eine kurative oder palliative Chemotherapie empfohlen, da die Therapie des SCLC die beste Therapieoption des Cushing-Syndrom ist [3]. Eine erneute Chemotherapie des SCLC stand in diesem Fall ausser Frage, da der Entscheid zur Palliation Monate vor Manifestation des paraneoplastischen Syndroms gefallen war. Folglich entschlossen wir uns für die alleinige medikamentöse Behandlung des Cushing-Syndroms mit dem Ziel der Verbesserung der durch den Hypercortisolismus bedingten Symptome.

Diese Behandlung lässt sich mit zwei Wirkstoffgruppen durchführen: Steroidgeneseinhibitoren und Glukokortikoidrezeptorantagonisten (Tab. 2). Im Rahmen unserer Therapie des Hypercortisolismus entschieden wir uns für Metyrapon, einen Steroidgeneseinhibitor, bei bestmöglichem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. Es ist ein 11- β -Hydroxylaseinhibitor und hemmt vor allem die Bildung der Endstufe des Cortisols. Es zeigt einen schnellen Wirkungseintritt. Nebenwirkungen entstehen durch die Ansammlung von Mineralokortikoidvorstufen, die zu peripheren Ödemen und Hypokaliämie beitragen können.

Weitere Substanzen zur Inhibition der Steroidgenese (Hemmung von Cholesterin-20,22-Desmolase und 11-Beta-Hydroxylase) sind das weit verbreitete Ketoconazol, das ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil (insbesondere Hepatotoxizität) und aufgrund der

Tabelle 2: Übersicht der medikamentösen Therapieoptionen des ektopten paraneoplastischen Cushing-Syndroms.

Steroidgeneseinhibitoren			
	Wirkungsweise	Vorteil	Nachteil
Metyrapon	Inhibitor der 11- β -Hydroxylase	Schneller Wirkungseintritt	Anfall Mineralokortikoidvorstufen, die ebenfalls auf den Mineralokortikoidrezeptor wirken
Ketoconazol	Steroidgeneseinhibitor (Hemmung von Cholesterol-20,22-Desmolase und 11-Beta-Hydroxylase), Antimykotikum	Einsatz am weitesten verbreitet und erprobt	Hepatotoxizität, Inhibition von CYP3A4
Mitotan	Zyto- und Adrenostatikum	Zeitgleiche zytostatische Wirkung bei Nebennierenrindenzinon	Langsamer Wirkungseintritt, Nebenwirkungsprofil neurologisch und gastrointestinal
Etomidat	Injektionsanästhetikum und Adrenostatikum	Einziges Medikament, bei dem eine intravenöse Verabreichung möglich ist	Bei Sedation ist eine Intensivstationsbetreuung notwendig, folglich als Übergangslösung geeignet
Osilodrostat	Steroid-18- und 11- β -Hydroxylase-inhibitor	-	Anfall Mineralokortikoidvorstufen, die ebenfalls auf den Mineralokortikoidrezeptor wirken
Glukokortikoidrezeptor-Antagonisten			
Mifepriston	Progesteronrezeptorantagonist und Glukokortikoidrezeptorantagonist	-	Monitoring erschwert bei erhöhtem Anfall von ACTH und Cortisol

CYP3A4-Inhibition ein starkes Interaktionspotential besitzt. Es wird in der Schweiz nicht mehr vertrieben. Osilodrostat ist ein neuer Wirkstoff mit ähnlichem Nebenwirkungsprofil wie Metyrapon. Letzteres ist seit 01/2020 in Europa, jedoch noch nicht in der Schweiz zugelassen [5]. Andere Substanzen wie Mitotan (Zyto- und Adrenostatikum), Etomidat (I.v.-Anästhetikum) und der Glukokortikoid- und Progesteronrezeptorantagonist Mifepriston sind in speziellen Situationen Alternativen, beim Cushing-Syndrom infolge ektopter ACTH-Sekretion jedoch nicht erste Wahl [1] (Tab. 2). In unserem Fallbeispiel konnten durch die Gabe von Metyrapon die Hypokaliämie und die metabolische Alkalose normalisiert werden, ausserdem wurde eine Verbesserung der Affektstabilität erreicht.

Schlussfolgerung

Das Cushing-Syndrom infolge ektopter paraneoplastischer ACTH-Sekretion ist eine mögliche Komplikation des SCLC und anderer Malignome. Bei Hypokaliämie

und hypochlorämer metabolischer Alkalose sowie psychomotorischen Auffälligkeiten muss an diese Diagnose gedacht werden. Das Auftreten dieses paraneoplastischen Syndroms deutet auf eine schlechte Prognose hin. Eine Hemmung der exzessiven Cortisolproduktion ist in palliativer Situation sinnvoll zur Symptomkontrolle des Cushing-Syndroms.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913–27.
- 2 Nagy-Mignotte H, Shestaeva O, Vignoud L, Guillem P, Ruckly S, Chabre O, et al. Multidisciplinary Thoracic Oncology Group at Grenoble University Hospital, France. Prognostic impact of paraneoplastic cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(4):497–505.
- 3 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;2018:18-0004.
- 4 Zechmann S, Villiger L, Grüter E, Hoffmann A, Beer JH, Contartese JV. Paraneoplastisches Cushing-Syndrom. *Swiss Med Forum*. 2015;15(35):777–9.
- 5 Marques JVO, Boguszewski CL. Medical therapy in severe hypercortisolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(2):101487.

Korrespondenz:
Dr. med. Anton Schmick
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
anton.schmick[at]usz.ch

Antworten:

Frage 1: c. Frage 2: d. Frage 3: c. Frage 4: d.