

## Seltene Komplikation

# Weitreichende Folge eines Infekts in Panzytopenie

Dr. med. Valerie Will<sup>a</sup>; Dr. med. Regula Fankhauser<sup>a</sup>; Prof. Dr. med. Gregor Lindner<sup>b</sup><sup>a</sup> Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Notfallmedizin, Bürgerspital Solothurn, Solothurn; <sup>b</sup> Universitäres Notfallzentrum, Inselspital Bern, Bern

## Fallbeschreibung

Die notfallmässige Vorstellung des 79-jährigen Patienten erfolgte bei progredienten Unterbauchschmerzen sowie fehlender Miktion seit einem Tag. Die Anamnese des Patienten ergab ein ossär, hepatisch und pulmonal metastasiertes, kastrationsrefraktäres und Chemotherapie-resistentes Prostatakarzinom. Im Rahmen der ossären Metastasierung war es zu einer Knochenmarksinsuffizienz mit einer Panzytopenie gekommen.

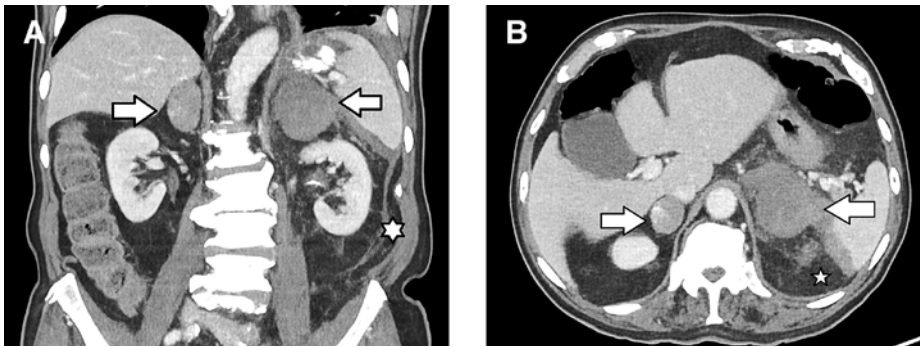
Auf der Notfallstation sahen wir einen hämodynamisch stabilen, afebrilen Patienten mit indolentem Abdomen. Bei sonographisch sichtbar gefüllter Harnblase wurde von einem Harnverhalt ausgegangen und ein Dauerkatheter eingelegt. Eine Hyponatriämie wurde im Rahmen einer Hypovolämie gewertet. Der Patient wurde zur Rehydratation stationär aufgenommen.

Im Verlauf verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten. Er klagte über zunehmende Abgeschlagenheit, Emesis sowie abdominelle Beschwerden. Klinisch sahen wir einen febrilen (39,0 °C), tachykarden (109/min), hypotonen (94/49 mm Hg), vigilanzgeminderten (Glasgow Coma Scale [GCS] 13) Patienten mit auskultatorischem Rasselgeräusch links basal. Die Laborwerte sind in Tabelle 1 abgebildet.

Aufgrund des Fiebers, der erhöhten Entzündungswerte sowie eines SOFA-Scores («sepsis-related organ failure assessment score») von 5 Punkten (Vigilanz, Hypotonie, Hyperbilirubinämie, Aggravation der Thrombozytopenie) gingen wir primär von einer Sepsis aus, asservierten Urin- und Blutkulturen und etablierten eine antibiotische Therapie mit Cefepim aufgrund der Neutropenie. Bei mit Vigilanzminderung und Emesis symptomatischer Hyponatriämie wurde eine Therapie mit 100 ml 3%iger Natriumchlorid-(NaCl)-Lösung etabliert.

**Tabelle 1: Laborwerte des Patienten**

Parameter	Einheit	Referenzbereich	Wert
<b>Hämatologie</b>			
Hämoglobin	g/l	137–165	81
Leukozyten	G/l	3,9–9,5	1,2
Neutrophile Granulozyten	G/l	1,5–5,7	0,4
Thrombozyten	G/l	140–360	20
<b>Gerinnung</b>			
International Normalized Ratio (INR)		0,85–1,15	1,3
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	sec	25,4–36,9	30,3
Fibrinogen	g/l	2–3,93	5,65
<b>Chemie</b>			
Natrium	mmol/l	136–145	115
Kalium	mmol/l	3,6–5,1	4,2
Osmolalität	mmol/kg	270–295	247
Kreatinin	µmol/l	64–104	61
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)	ml/min	>90	90
Bilirubin	µmol/l	<21	32
Aspartat-Aminotransferase (ASAT)	U/l	5–35	159
Alanin-Aminotransferase (ALAT)	U/l	<45	16
Alkalische Phosphatase (AP)	U/l	40–150	60
Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)	U/l	12–64	58
C-reaktives Protein	mg/l	<5,1	150,8
<b>Urin-Diagnostik</b>			
Urin-Natrium	mmol/l		131
Urin-Osmolalität	mmol/kg		581



**Abbildung 1:** Computertomogramm des Abdomens, Koronar- (A) und Transversalschnitt (B): Inhomogen kontrastierbare Raumforderung der linken Nebenniere (→) mit nach kaudal verlaufenden Flüssigkeitsstrassen (\*) sowie eine etwa 3 cm grosse Raumforderung der rechten Nebenniere (→) mit hyperdensen Anteilen, im Sinne einer bilateralen Nebennierenhämorrhagie.

### Frage 1

Welche Aussage zur Abklärung einer Hyponatriämie stimmt nicht?

- Zur Einteilung in eine hypo-, eu- oder hypervoläme Form sollte ein Volumenstatus erhoben werden.
- Es sollte die Bestimmung der Serum- und Urin-Osmolalität sowie des Urin-Natriums erfolgen.
- Bei erhöhter Serum-Osmolalität ist an eine Hyperglykämie zu denken.
- Ein erhöhtes Urin-Natrium passt zu einer Hyponatriämie bei einer Sepsis.
- Eine Normovolämie ist Diagnosekriterium eines Syndroms der inadäquaten ADH-(Antidiuretisches-Hormon-)Sekretion (SIADH).

Die Bestimmung des Volumenstatus sowie die Urindiagnostik gehören zur Abklärung einer Hyponatriämie. Eine erhöhte Serum-Osmolalität ist ein Hinweis auf osmotisch aktive Substanzen, bei unserem Patienten lag jedoch eine hypoosmolare Hyponatriämie vor. Bei hypotonem, tachykardem und febrilem Patienten gingen wir von einer hypovolämen Hyponatriämie bei Infekt aus. Die Urin-Diagnostik zeigte ein erhöhtes Urin-Natrium, was eher zu einem SIADH passen würde. Die Hypovolämie wäre jedoch ein Ausschlusskriterium, zudem müssten Ursachen wie eine Schilddrüsen-dysfunktion oder eine Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) ausgeschlossen sein. Trotz der Urindiagnostik entschieden wir uns für eine Volumentherapie, zudem erfolgte eine Fokussuche. Der Urinstatus war unauffällig. Aufgrund der Immunsuppression entschieden wir uns für eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken. Dabei liess sich links basal ein Pleuraerguss mit angrenzenden Dys-telektasen sowie möglichem Infiltrat darstellen, weshalb wir von einem pulmonalen Fokus ausgingen. Abdominell zeigte sich ein auffälliger Befund der Nebennieren (Abb. 1).

### Frage 2

Wie ist der Befund zu interpretieren?

- Bilaterale Nebennierenhämorrhagien (NNH)
- Nebennierenmetastasen
- Nebennierenadenome
- Nebennierenkarzinome
- Autoimmunadrenatitis

Der Befund war am ehesten als parainfektös sowie als im Rahmen der Thrombozytopenie aufgetretene NNH zu interpretieren. Tumoren sind differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen, womit jedoch die Flüssigkeitsstrassen sowie das akute Auftreten nicht erklärt wären. Bei einer Autoimmunadrenatitis wären die Nebennieren typischerweise normal gross oder atrophiert.

### Frage 3

Von welcher Diagnose ist unter Einbezug sämtlicher Befunde auszugehen?

- Addison-Krise (AK)
- Sekundäre NNRI
- Hämorrhagischer Schock
- Durch die Befunde hinreichend erklärte Sepsis
- SIADH

Bei Hyponatriämie sowie bilateralen NNH interpretierten wir die Hypotonie, die Emesis sowie die Vigilanzminderung nicht nur im Rahmen des Infekts, sondern auch im Sinne einer beginnenden AK. Bei Pathologien der Nebenniere ist eine primäre NNRI vorliegend. Ein hämorrhagischer Schock wäre grundsätzlich möglich, die Hyponatriämie wäre dadurch jedoch nicht erklärt. Die Urindiagnostik mit erhöhtem Urin-Natrium sowie die Hypovolämie passen zu einer NNRI, womit die Diagnose eines SIADH nicht gestellt werden darf.

### Frage 4

Welche Massnahme sollte bei Verdacht auf eine AK unmittelbar erfolgen?

- Ausführliche Diagnostik und Abwarten der Resultate vor Etablieren einer Therapie

- Sofortige Blutabnahme zur Bestimmung von Serum-Kortisol und adrenocorticotropem Hormon (ACTH) sowie Aldosteron/Renin im Serum, anschliessend Gabe von 100 mg Hydrocortison intravenös
- Wie bei b), jedoch Gabe von 125 mg Methylprednisolon
- Gabe von 30 mg Hydrocortison täglich
- Alleinige Volumentherapie

Eine AK bedarf einer sofortigen Therapie mit 100 mg Hydrocortison, fortgeführt in einer Dosierung von 200 mg pro Tag. Vor der ersten Gabe sollte die Blutabnahme zur Bestimmung von Serum-Kortisol und -ACTH erfolgen, zudem können Aldosteron und Renin zur Differenzierung einer primären von einer sekundären NNRI im Serum bestimmt werden. Methylprednisolon ist weniger mineralokortikoid wirksam und daher nicht die erste Wahl. Die Gabe von 30 mg Hydrocortison entspricht einer üblichen Erhaltungsdosis. Eine Volumentherapie soll ergänzend erfolgen.

Aufgrund der aktiven Blutung bei Thrombozytopenie erfolgten bei unserem Patienten die Transfusion von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten sowie die Gabe von 3 × 500 mg Tranexamsäure. Die Bestimmung des Gerinnungsstatus hatte eine diskrete Erhöhung der «International Normalized Ratio» (INR) sowie eine Hyperfibrinogenämie gezeigt. Letztere interpretierten wir im Rahmen des Infekts sowie des Tumorleidens als Akute-Phase-Reaktion. Der Allgemeinzustand und die Vigilanz des Patienten besserten sich im Verlauf deutlich und der Patient blieb hämodynamisch stabil. Das Natrium stieg an und normalisierte sich schliesslich. Die intravenöse Substitution mit Hydrocortison wurde auf 20 mg Prednisolon sowie 0,1 mg Fludrocortison umgestellt.

### Frage 5

Welche Aussage stimmt in Bezug auf die Prognose?

- Die Therapie mit Hydrocortison kann abgeschlossen werden.
- Eine Dosisanpassung ist nicht mehr notwendig.
- Bei akutem Stress wie einer Operation muss die Dosis erhöht werden.
- Eine Erholung der Nebennieren ist wahrscheinlich.
- Aussagen a) und d) sind richtig.

Eine Erholung der Nebennieren ist in Anbetracht der bilateralen Einblutungen unwahrscheinlich, und der Patient bedarf einer lebenslangen Substitution mit Kortikoiden. Im Rahmen von Stress durch Infektionen, Traumata oder Operationen kommt es zu einem vermehrten Bedarf, und die Dosierung muss daher gesteigert werden.

## Was ist Ihre Diagnose?

Die Entzündungswerte zeigten sich unter antibiotischer Therapie regredient, sodass diese nach fünf Tagen sistiert wurde. Urin- und Blutkulturen zeigten kein Wachstum. Eine Sepsis schien in Anbetracht der raschen Erholung sowie des fehlenden Keimnachweises als eher unwahrscheinlich, zumal die Parameter des SOFA-Scores auch durch die NNRI beeinflusst worden sein könnten.

### Diskussion

Eine NNH stellt eine seltene Ursache einer primären NNRI dar [1–3]. Dabei führt eine Zerstörung der Nebenniere zu einer verminderten Produktion von Kortisol, Aldosteron sowie Androgenen [1–3]. Im Gegensatz dazu steht bei einer sekundären NNRI eine Pathologie der Hypophyse im Vordergrund [1–3]. Im Folgenden wird auf die primäre NNRI eingegangen. Die autoimmune Genese, isoliert oder bei einem autoimmunem polyglandulären Syndrom, stellt die häufigste Ursache einer primären NNRI dar [2]. Weitere Ursachen sind infiltrative Erkrankungen wie Sarkoidose, Amyloidose oder Hämochromatose, maligne Erkrankungen wie Metastasen oder primäre Tumoren der Nebenniere, infektiöse Erkrankungen wie Tuberkulose oder fungale Infektionen sowie genetische Ursachen [1–3].

Insbesondere bei einer akuten Zerstörung der Nebenniere, wie bei einer NNH, oder in Stresssituationen, wie bei Infektionen, Operationen und Traumata bei bisher nicht therapierter NNRI, kann eine AK auftreten [4]. Die AK ist definiert als eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustands mit Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Symptome/Befunde: Hypotonie, Nausea/Emesis, schwere Fatigue, Fieber, Somnolenz, Hyponatriämie oder Hyperkaliämie sowie Hypoglykämie [4]. Laboranalytisch finden sich zudem häufig Hyperkalzämie, Anämie, Eosinophilie und Lymphozytose [1–3]. Die AK ist ein endokrinologischer Notfall und bedarf einer sofortigen Therapie mit 100 mg Hydrocortison intravenös sowie einer Volumentherapie [5].

Vor der ersten Gabe sollte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Serum-Kortisol und -ACTH erfolgen, um die Diagnose zu bestätigen [5]. Bei einem erniedrigten Serum-Kortisol von <140 nmol/l sowie einem reflektorisch erhöhten ACTH über dem Zweifachen der Norm lässt sich die Diagnose einer primären NNRI stellen [5]. Aufgrund der Abhängigkeit von der Tageszeit sollte primär das Nüchtern-Kortisol für die Diagnostik einer NNRI gemessen werden, was bei einer AK aufgrund der dringlichen Therapieindikation jedoch nicht praktikabel ist. Gleiches gilt für den ACTH-Stimulationstest, der unabhängig von der Tageszeit durchgeführt werden kann und insbesondere zur Unter-

scheidung einer primären von einer sekundären NNRI genutzt wird [5].

Die Therapie mit Hydrocortison erfolgt in einer Dosierung von 200 mg täglich, entweder kontinuierlich oder als Bolus à 50 mg sechsstündlich [5]. Nach Stabilisierung kann auf eine Basistherapie mit einem Steroid (Hydrocortison oder Prednisolon) sowie einem Mineralokortikoid (Fludrocortison) umgestellt werden [5].

Bei unserem Patienten lag als Ursache der AK eine bilaterale NNH vor. Die NNH ist als Folge eines Traumas [6, 7], einer Koagulopathie wie der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) [6, 7], des systemischen Lupus erythematoses (SLE) [7] oder einer COVID-19-Infektion [6, 7] beschrieben, ebenso unter Antikoagulation [6], bei «vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia» (VITT) [6], in der Schwangerschaft [6, 7], bei Vorliegen des Antiphospholipidsyndroms (APS) [6, 7], bei Tumoren der Nebenniere [6, 7], nach abdominalen Operationen [6], nach Nebennierenvenensamplung [6] oder bei Infektionen [6, 7]. Eine NNH bei einer Sepsis wird primär mit einer Meningokokken-Infektion assoziiert, diese kann jedoch durch viele weitere Keime wie Streptokokken der Gruppe A, Pneumokokken, Rickettsien und *Staphylococcus aureus* ausgelöst werden [8].

Eine adrenale Insuffizienz ist aufgrund der ausgedehnten Blutung in den meisten Fällen zu erwarten [6]. Bauchschmerzen und Zeichen einer AK sind typische Symptome [6]. Computertomographisch lässt sich eine Blutung als ovale oder runde Auftreibung der Nebenniere mit gemischter oder erhöhter Dichte (50–90 Hounsfield-Units) ohne Kontrastmittelaufnahme darstellen [6, 7]. Zudem finden sich häufig eine Imbibierung des Umgebungsgewebes sowie ein retroperitoneales Hämatom [6, 7]. Eine konservative Therapie sowie die Substitution der NNRI sind meist ausreichend [6, 7]. Bei hämodynamisch instabilen Patientinnen und Patienten ist die endovaskuläre Embolisation eine therapeutische Option [6, 7]. Bei fehlender Möglichkeit zur Embolisation oder bei Karzinomverdacht sollte eine explorative Laparotomie erfolgen [6, 7].

Bei unserem Patienten lagen mehrere Symptome vor, die sowohl einer Sepsis als auch einer NNRI zugeordnet werden konnten. Jedoch konnten wir erst durch die Bildgebung eine AK diagnostizieren und entsprechend behandeln. Die initiale Diagnose einer Sepsis ist in Anbetracht des guten Verlaufs, des fehlenden Keimnachweises sowie einer möglichen Beeinflussung der Parameter des SOFA-Scores durch die Symptomatik der NNRI kritisch zu hinterfragen. Möglicherweise waren die erhöhte Durchblutung der Nebenniere im Rahmen des Infekts sowie die Thrombozytopenie als Ursache der

NNH bereits ausreichend. Eine Bestimmung von Serum-Kortisol und -ACTH erfolgte nicht, um den Therapiebeginn nicht zu verzögern. Unter Anbetracht der bilateralen Einblutung sowie der Hyponatriämie, die sich durch die Gabe von Hydrocortison ausgleichen liess, ist jedoch von einer NNRI auszugehen. Die Schwierigkeit bezüglich einer AK besteht somit nicht in der Therapie, sondern darin, an eine Pathologie der Nebenniere zu denken. Oder wie es C. Brosnan formuliert hat: «Addison's disease remains the unforgiving master of non-specificity and disguise» [9].

### Antworten

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

### Korrespondenz

Dr. med. Valerie Will  
Buchsi-Praxis  
Weissensteinstrasse 31  
CH-3360 Herzogenbuchsee  
valerie[at]brunihus.ch

### Verdankung

Wir danken Dr. med. Yassir El Baz für die Aufarbeitung und Bereitstellung des radiologischen Bildmaterials.

### 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.

### Literatur

- 1 Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(12):1407–33.
- 2 Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(3):216–26.
- 3 Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M, et al. An update on Addison's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127(2–03):165–75.
- 4 Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. *Adrenal crisis.* *Eur J Endocrinol.* 2015;172(3):R115–24.
- 5 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364–89.
- 6 Elhassan YS, Ronchi CL, Wijewickrama P, Baldeweg SE. Approach to the patient with adrenal hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):995–1006.
- 7 Badawy M, Gaballah AH, Ganeshan D, Abdelalziz A, Remer EM, Alsabbagh M, et al. Adrenal hemorrhage and hemorrhagic masses: diagnostic workup and imaging findings. *Br J Radiol.* 2021;94(1127):20210753.
- 8 Guarner J, Paddock CD, Bartlett J, Zaki SR. Adrenal gland hemorrhage in patients with fatal bacterial infections. *Mod Pathol.* 2008;21(9):1113–20.
- 9 Brosnan CM, Gowing NF. Addison's disease. *BMJ.* 1996;312(7038):1085–7.



Dr. med. Valerie Will  
Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Notfallmedizin, Bürgerspital Solothurn, Solothurn