



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Paraneoplastische endokrine Syndrome: Hypoglykämie und Hyperkalzämie

Reusch, Claudia E

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-68272>
Conference or Workshop Item
Accepted Version

Originally published at:
Reusch, Claudia E (2012). Paraneoplastische endokrine Syndrome: Hypoglykämie und Hyperkalzämie.
In: Thüringer 11. Tierärztetag, Friedrichroda, 12 October 2012 - 14 October 2012.

Paraneoplastische Endokrine Syndrome: Hypoglykämie und Hyperkalzämie

CLAUDIA REUSCH

DIPL ECVIM-CA

Unter einem paraneoplastischen Syndrom werden Begleitsymptome einer Krebserkrankung verstanden, die weder primär durch den Tumor noch durch Metastasen ausgelöst werden. Die Ursache ist eine Freisetzung von Hormonen oder Zytokinen aus dem Tumor oder auch eine gegen den Tumor gerichtete Antikörperbildung mit Kreuzreaktivität gegenüber anderen Geweben. Im Vortrag werden paraneoplastische endokrine Syndrome besprochen, der Schwerpunkt liegt dabei auf Hypoglykämie/Insulinomen und Hyperkalzämie/Hyperparathyreoidismus.

Hypoglykämie

Der Blutglukosespiegel wird normalerweise unabhängig von Fasten oder Nahrungsaufnahme innerhalb relativ enger Grenzen konstant gehalten. Ermöglicht wird dies durch das komplexe Zusammenspiel vieler verschiedener Organe und Hormone. Insulin ist das einzige Hormon, das blutzuckersenkende Wirkung hat, Gegenspieler, d.h. Hormone, die zur Erhöhung der Blutglukose führen, sind Glukagon, Cortisol, STH und Adrenalin. Die Leber ist das zentrale Organ für die Glukosehomöostase, da sie sowohl zur Glukoneogenese als auch zur Glukosespeicherung (als Glykogen) befähigt ist. Von einer Hypoglykämie wird dann gesprochen, wenn der Blutglukosespiegel unter 60 mg/dl (3.3 mmol/l) liegt. Die wesentlichen Differentialdiagnosen für Hypoglykämie sind: Artefakt (zu langes Stehenlassen einer Vollblutprobe), neonatale Hypoglykämie, Leberinsuffizienz (einschl. portosystemischer Shunt),

Insulinom, extrapankreatischer Tumor (z.B. Leber, Darm), Hypoadrenokortizismus, Sepsis, Polyzythämie. Bei einem Tier mit Diabetes mellitus muss zuerst an eine Insulinüberdosierung gedacht werden.

Insulinom

Insulinome sind Tumoren der β -Zellen des Pankreas. Die Erkrankung tritt bei Hunden im Alter zwischen 3 und 14 Jahren auf, eine Geschlechtsdisposition gibt es nicht. Hunde mittelgrosser und grosser Rassen sind häufiger betroffen als Hunde kleiner Rassen. Insulinome sind praktisch immer maligne, eine Metastasierung betrifft vorwiegend regionäre Lymphknoten, Mesenterium, Netz und Leber. Etwa 90% der Insulinome sind solitäre Knoten, in 10% der Fälle liegen multiple oder diffus wachsende Tumore vor.

Zu Beginn der Erkrankung sind die klinischen Symptome oft subtil, weshalb es Wochen bis Monate dauern kann, bis das Tier vorgestellt wird. Typisch ist ein episodisches Auftreten, manchmal in zeitlichem Zusammenhang mit Fasten, Anstrengung, Aufregung oder Futteraufnahme. Beobachtet werden Unruhe, Nervosität, Muskelzittern, Hunger (sogenannte Frühwarnsymptome bei Glukoseabfall) und Verhaltensänderungen, Apathie, Schwäche, Ataxie, Zusammenbrechen, Krämpfe, Stupor und ausnahmsweise auch Koma (Symptome der Neuroglykopenie). In den meisten Fällen sind die Symptome nur von kurzer Dauer (wenige Sekunden bis Minuten), sehr selten werden Patienten im Status epilepticus eingeliefert. Zwischen den Episoden sind die Tiere häufig klinisch unauffällig.

Bei der Aufarbeitung muss im ersten Schritt das Vorhandensein einer Hypoglykämie dokumentiert werden. Falls dies nicht bereits bei der initialen Blutuntersuchung möglich ist, sollte das Tier gefastet werden. Meist genügt eine 12- bis 24-stündige Fastenperiode, in seltenen Fällen muss länger gefastet werden. Während dieser Zeit müssen die Tiere gut überwacht werden. Sobald die Glukosekonzentration auf < 60 mg/dl (3.3 mmol/l) abgefallen ist, wird aus derselben Blutprobe der Insulinspiegel

bestimmt. Beim Insulinom ist dieser typischerweise erhöht oder im oberen Normbereich; ausnahmsweise kann der Insulinspiegel auch im unteren Normalbereich liegen. Bei Hypoglykämien anderer Ursache (Hypoglykämie z.B. durch extra-pankreatische Tumoren, porto-systemischen Shunt, Hypoadrenokortizismus, Sepsis, Polyzythämie) ist der Insulinspiegel erniedrigt oder liegt im unteren Referenzbereich.

Insulinome sind für einen radiologischen Nachweis zu klein. Mittels Ultraschalluntersuchung gelingt die Darstellung der Masse in 30 – 75% der Fälle, eine Metastasensuche im Abdomen kann damit ebenfalls durchgeführt werden. Bisher gibt es noch wenig Erfahrung zur computertomographischen Untersuchung, die Sensitivität ist wahrscheinlich höher als diejenige des Ultraschalls, allerdings scheint es eine grosse Zahl von falsch positiven Resultaten bei der Metastasensuche zu geben. Vielversprechende Methoden sind die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und die Endo-Sonographie, die bis auf weiteres jedoch spezialisierten Einrichtungen vorbehalten bleiben werden.

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist die Kontrolle der klinischen Symptome und nicht zwangsläufig die Normalisierung der Blutglukose. Wird ein Tier mit hypoglykämischen Anfällen in die Praxis eingeliefert, bestehen die Massnahmen aus der parenteralen Applikation von Glukose bis zum Sistieren der Symptome (Richtdosis 1 – 2 ml/kg einer 50%-igen Lösung langsam i.v.; bei Gabe über eine periphere Vene Glukoselösung 1:3 verdünnen). Anschliessend sollte eine 2,5 – 5%-ige Glukoselösung hergestellt (mit 0,9% NaCl oder Ringerlösung) und als Dauertropf verabreicht werden. Bei anhaltenden Krämpfen kann Diazepam oder Propofol verabreicht werden. Wird ein Hypoglykämie-assoziiertes Gehirnödem vermutet, ist die Gabe von Mannitol und Dexamethason indiziert. Eine Heilung mittels medikamentöser Therapie ist nicht möglich, das Ziel ist die Vermeidung akuter hypoglykämischer Krisen. Die therapeutischen Massnahmen werden schrittweise „aufgestockt“: 1. Schritt: Anstrengung vermeiden, 4 – 6 Mahlzeiten pro Tag (Vermeiden von Mono- und Disacchariden); 2. Schritt: zusätzlich Prednisolon

0,25mg/kg 2 x täglich p.o., bei Bedarf Dosis erhöhen; 3. Schritt: zusätzlich Diazoxid (Proglycem). Diazoxid ist ein nicht-diuretisch wirkendes Benzothiadiazid, das die Insulinfreisetzung und die periphere Glukoseverwertung hemmt sowie die hepatische Glukoneogenese stimuliert. Die Dosis sollte zunächst 5 mg/kg 2 x täglich p. o. (mit dem Futter) betragen, bei Bedarf kann eine Erhöhung auf 30 mg/kg 2 x täglich vorgenommen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Anorexie, Vomitus und Diarrhoe. Ein chirurgisches Vorgehen ist Mittel der ersten Wahl, um die Überlebenszeit maximal zu verlängern. Aufgrund des malignen Tumorcharakters (in 50% der Fälle Metastasen zum Zeitpunkt der Operation) und der Gefahr von operationsassoziierten Komplikationen (z.B. Pankreatitis) sollte das Vorgehen jedoch in jedem einzelnen Fall abgewogen werden. Bei alten Tieren, solchen mit bereits präoperativ nachweisbaren Metastasen oder mit schweren anderen Erkrankungen kann auch eine rein medikamentöse Therapie angezeigt sein. Bei Hunden, die die perioperative Phase überstehen, liegt die durchschnittliche Überlebenszeit zwischen 1 und 1^{1/2} Jahren. Diese Zeit kann in einigen Fällen durch medikamentöse Massnahmen (Fütterung, Prednisolon, Diazoxid) auf 3 Jahre und mehr verlängert werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit von rein medikamentös therapierten Tieren ist kürzer, sie liegt meistens unter einem Jahr.

Hyperkalzämie

Der Kalziumspiegel im Blut wird beim gesunden Individuum in sehr engen Grenzen konstant gehalten, daher sollten auch geringfügige Erhöhungen ernst genommen und überprüft werden. Der Kalzium-Haushalt wird durch Parathormon (PTH) aus den Nebenschilddrüsen, Kalzitinin aus den C-Zellen der Schilddrüsen und Kalzitriol (biologisch aktives Vitamin D) geregelt; deren Wirkungsorte sind Darm, Nieren und Knochen. PTH stimuliert die Resorption von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen, die Kalzium-Resorption und Phosphatausscheidung in der Niere und die

Synthese des Enzyms 1-alpha-Hydroxylase, welches die Synthese von Kalzitriol erhöht. Kalzitriol wiederum fördert die Resorption von Kalzium und Phosphat aus dem Darm. Im Blut liegen etwa 50% des Kalziums in ionisierter Form vor, dieses sogenannte freie Kalzium ist die biologisch aktive Form. Weitere etwa 40% sind an Protein gebunden (v.a. Albumin), etwa 10% liegen in löslichen Komplexen vor (mit Bikarbonat, Zitrat, Phosphat, Laktat). Unter Praxisbedingungen wird meist der Gesamtkalziumspiegel aus dem Serum gemessen.

Die wesentlichen Differentialdiagnosen einer Hyperkalzämie sind: Neoplasie (v.a. Lymphom), Hypoadrenokortizismus, akute und chronische Nierenerkrankung, prim. Hyperparathyreoidismus, Hypervitaminose D, granulomatöse Erkrankungen.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Die Ursache ist in der Mehrheit der Fälle ein Adenom, seltener ein Adenokarzinom, manchmal sind mehrere Nebenschilddrüsen tumorös entartet. Die veränderten Nebenschilddrüsen sezernieren PTH im Überschuss, unabhängig vom Serum-Kalziumspiegel. Dies führt zu einer gesteigerten Mobilisation von Kalzium und Phosphat aus dem Knochengewebe, gesteigerter tubulärer Kalzium-Rückresorption und vermehrter Phosphatausscheidung über die Niere sowie gesteigerter Kalzium- und Phosphatresorption im Darm. Eine Hyperkalzämie hat negative Auswirkungen auf viele Gewebe- und Organsysteme. Besonders bedeutsam sind diejenigen auf die Niere, wo funktionelle (d.h. reversible) und strukturelle (irreversible) Veränderungen auftreten. Es kommt zunächst zu Polyurie und Polydipsie, dann zu einer prärenalen Azotämie und später zu Ischämie und Mineralisation der Basalmembranen mit der Folge einer Niereninsuffizienz.

Von der Erkrankung sind mittelalte bis alte Hunde betroffen. Hunde jeder Rasse können erkranken, häufig ist sie beim Wolfsspitz (Keeshond), für den vor kurzem in den USA ein autosomal rezessiver Erbgang beschrieben wurde.

Die Symptome sind oft nur gering-mässig ausgeprägt. Findet man eine Hyperkalzämie bei einem klinisch schwer kranken Hund, so liegt meist eine andere Erkrankung zugrunde. Häufig sind Polyurie und Polydipsie, reduzierter Appetit, Apathie, Schwäche, Anorexie, Vomitus, Obstipation, Zittern, steifer Gang. Es besteht die Neigung zu kalziumhaltigen Urolithen und bakteriellen Harnwegsinfektionen. Der zentrale labordiagnostische Befund ist eine Hyperkalzämie (Serumkalzium $\geq 3,0$ mmol/l bzw. ≥ 12 mg/dl), der Phosphatspiegel ist typischerweise beim primären Hyperparathyreoidismus erniedrigt oder normal.

Das Vorliegen einer Hyperkalzämie sollte immer durch die Untersuchung einer weiteren Blutprobe bestätigt werden. Empfehlenswert ist die zusätzliche Bestimmung des ionisierten Kalziums. Im nächsten Schritt sollten die nicht-pathologischen Ursachen für Hyperkalzämie ausgeschlossen werden, diese sind: Lipämie, Hämokonzentration, kürzliche Futteraufnahme, Wachstum, schwere Hypothermie, Laborfehler. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine seltene Erkrankung, die Mehrheit der Hunde mit Hyperkalzämie leidet unter einer anderen Erkrankung.

- Maligne oder tumorassoziierte Hyperkalzämie bei malignem Lymphom, Analdrüsenkarzinom, Mammatumoren, multiplem Myelom, Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom der Schilddrüse und vielen anderen Tumoren; mit Abstand die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie (etwa 70% der Fälle). Der Phosphatspiegel ist wie beim primären Hyperparathyreoidismus meist erniedrigt oder normal.
- Hypoadrenokortizismus
- akute und chronische Niereninsuffizienz
- Vitamin-D-Hypervitaminose
- granulomatöse Erkrankungen

Der Befund einer Hyperkalzämie erfordert aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines zugrundeliegenden malignen Geschehens eine

sorgfältige und schrittweise Aufarbeitung; dies schließt eine detaillierte klinische Untersuchung, umfassende Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie inkl. Elektrolytbestimmung, Urinuntersuchung inkl. Sediment, PTH-Messung, ggf. ACTH-Stimulationstest), den Einsatz bildgebender Verfahren (Röntgen- und Ultraschalluntersuchung) und ggf. Lymphknoten- und Knochenmarkpunktion ein.

Die Sicherung der Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus erfolgt mittels der Messung von PTH und der ultrasonographischen Untersuchung. Für die PTH-Bestimmung muss ein Assay verwendet werden, welches das intakte Molekül erfasst und außerdem für den Hund validiert ist; typisch sind normale bis erhöhte Werte bei gleichzeitiger Hyperkalzämie (Achtung: bei Niereninsuffizienz ist das PTH ebenfalls erhöht). PTH ist sehr empfindlich gegenüber Proteolyse, daher müssen die Transportbedingungen vor der Einsendung mit dem Labor abgesprochen werden.

Die Nebenschilddrüsen lassen sich mit etwas Übung und entsprechender technischer Ausstattung (mindestens 10 MHz-Schallkopf) gut darstellen. Der typische Befund beim primären Hyperparathyreoidismus ist eine einzelne prominente bzw. vergrößerte Nebenschilddrüse (Länge meist > 4 mm), während die übrigen Nebenschilddrüsen klein oder gar nicht darstellbar sind.

Bei ausgeprägter Hyperkalzämie sind zur Beseitigung der Hyperkalzämie aggressive Sofortmaßnahmen indiziert. Ansonsten besteht die Gefahr der Weichteilverkalkung, insbesondere Nephrokalzinose. Beim primären Hyperparathyreoidismus wird der kritische Ca_xP-Wert aufgrund des niedrigen Phosphatspiegels allerdings nur selten überschritten, es empfiehlt sich jedoch trotzdem, vor der Durchführung einer Operation den Kalziumspiegel zu normalisieren. Diese wichtigste Massnahme ist die Infusion von 0,9%iger NaCl-Lösung (2- bis 3-facher Erhaltungsbedarf; mit Kaliumsubstitution), ist der Erfolg ungenügend, können zusätzlich Furosemid und Bisphosphonate eingesetzt werden. Nach der Stabilisierung ist die Entfernung der tumorös oder hyperplastischen entarteten

Parathyreoidea Therapie der Wahl. Der Kalzium-Spiegel muss postoperativ eng überwacht werden (1 – 2x/täglich über mindestens 1 Woche). Je höher der präoperative Kalzium-Spiegel war, desto größer das Risiko einer Hypokalzämie. Fällt der Kalzium-Spiegel < 2.0 mmol/l, sollte mit der Gabe von Kalzium und Kalzitriol begonnen werden. Bei Hunden, die einen sehr hohen Kalziumspiegel aufweisen (> 3.8 mmol/l), beginnen wir bereits vor der Operation mit der Kalzitriolgabe. Das Ziel der Kalzium- und Kalzitriol-Supplementation ist es, den Kalzium-Spiegel im unteren Drittel des Referenzbereichs zu stabilisieren. Sobald dies erreicht ist, kann mit einer langsamen Dosisreduktion begonnen werden, es dauert etwa 3 – 4 Monate, bis die verbliebenen Nebenschilddrüsen wieder normal funktionstüchtig sind und die Supplementation eingestellt werden kann. Die Prognose ist günstig, wenn die Hyperkalzämie noch keine Organschäden (Nephrokalzinose) verursacht hat.