

## KASUISTIK

## Hypoosmolare Hyponatriämie als Leitsymptom bei Hypothyreose

Roland Schmitt<sup>1</sup>, Anna Maria Dittrich<sup>2</sup>, David Groneberg<sup>2</sup>, Wanja Griethe<sup>3</sup>

## ZUSAMMENFASSUNG

□ **Anamnese und Diagnostik:** Ein 75-jähriger Patient wies neben unspezifischen anamnestischen Symptomen (Appetitverlust, Merkfähigkeitsstörung und Muskelschwäche) klinisch diskrete Beinödeme, abgeschwächte Muskeleigenreflexe und eine deutliche Gedächtnisstörung auf. Aufgrund einer eurolämi-schen, laborchemisch hypoosmolaren Hyponatriämie und eines Urinnatriums im Normbereich wurde als Arbeitsdiagnose von einem Syndrom der inad-äquaten ADH-Sekretion (SIADH) ausgegangen. Während sich weder in der Anamnese noch in den folgenden Untersuchungen eine dem SIADH zugrun-de liegende Pathologie eruieren ließ, ergab sich in den weiteren Laborunter-suchungen der Befund einer ausgeprägten Hypothyreose. Die Hyponatriämie bei Hypothyreose spiegelt eine Komponente der renalen Funktionsstörung bei Schilddrüsenhormonmangel wider.

□ **Therapie und Verlauf:** Nach Flüssigkeitsrestriktion und Hormonsubstitution erreichte der Patient schnell normale Natriumwerte und zeigte eine deutliche Besserung seiner kognitiven Fähigkeiten.

□ **Schlussfolgerung:** Als Schlussfolgerung aus dieser Kasuistik wird Zurückhal-tung bei der Diagnose eines SIADH empfohlen, bevor nicht eine sorgfältige Untersuchung des Nebennieren- und Schilddrüsenhormonstatus erfolgt ist.

**Schlüsselwörter:** Hyponatriämie · Hypothyreose · SIADH

Med Klin 2002;97:484–7.

DOI 10.1007/s00063-002-1184-2

## ABSTRACT

## Hypoosmolar Hyponatremia as a Main Symptom in Hypothyroidism

□ **Case History and Diagnosis:** A 75-year-old male patient presented with a history of anorexia, muscle weakness, and increasing memory loss. He had mild pedal edema and decreased deep tendon reflexes. As the laboratory tests showed hypoosmolar hyponatremia and urinary sodium within the normal range, a syn-drome of inappropriate ADH secretion (SIADH) was presumed. While neither the medical history nor any of the diagnostic procedures revealed any underly-ing pathology explaining the SIADH, laboratory tests showed significant hy-pothyroidism. Hypothyroid states are associated with significant changes in re-nal function, one of which is hypoosmolar hyponatremia.

## Fallbericht

□ **Anamnese:** Ein 75-jähriger Patient wurde von seinen Kindern in der Am-bulanz vorgestellt, da ihnen über meh-rere Wochen zunehmender Appetit-mangel, Schwindel und Gedächtnispro-bleme aufgefallen waren. Der Patient selbst berichtete von einer generalisier-ten Muskelschwäche, gab aber anson-sten keinerlei Beschwerden an. Die Anamnese war bis auf eine unbehandel-te labile Hypertonie unauffällig. Der Pa-tient nahm keinerlei Medikamente ein.

□ **Körperlicher Untersuchungsbe-fund:** Es zeigte sich ein 173 cm großer und 56 kg schwerer Patient in reduzier-tem Allgemeinzustand. Haut unauffäl-lig. Diskrete Ödeme der unteren Extre-mitäten, vorwiegend prätibial und im Fußbereich. Lymphknotenstatus un-auffällig. Kopf-Hals-Bereich unauffäl-lig, Schilddrüse nicht palpabel. Herzak-tion regelmäßig, mit einer Frequenz von 70/min, ohne pathologische Geräusche. Lunge auskultatorisch und perkutorisch unauffällig. Unauffällige Darmgeräusche, Leber und Milz nicht vergrößert tastbar.

Im neurologischen Status zeigten sich abgeschwächte Muskeleigenreflexe und eine deutliche Störung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses.

□ **Klinisch-chemische Befunde** (von der Norm abweichende Werte sind kursiv gesetzt): BSG 26 mm, Hämoglobin 12,5 g/dl (Referenzwert [RW] 14–18), Erythrozyten 3,85 T/l (RW 4,7–6,1), Hämatokrit 34,8% (RW 42–52), Leu-kozyten 9,5 G/l (RW 5–10), Throm-bozyten 326 G/l (140–420). Glucose 96 mg/dl (RW 70–125), Harnstoff 10 mg/dl (RW 10–26), Kreatinin 1,0 mg/dl (RW 0,7–1,5), Natrium 108 mmol/l (RW 136–145), Kalium 3,7 mmol/l (RW 3,5–5), Chlorid 75 mmol/l (RW 95–108). Gesamteiweiß 5,9 g/dl (RW 6–8,5), Albumin 3,5 g/dl (RW 3,5–5), alkalische Phosphatase 59 U/l

<sup>1</sup> Franz-Vollhard-Klinik, Charité Campus Buch,

<sup>2</sup> Abteilung für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Campus Virchow, und

<sup>3</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité Campus Virchow, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin.

(RW 30–115),  $\gamma$ -GT 13 U/l (RW 0–65), GOT 95 U/l (RW 0–45), GPT 13 U/l (RW 0–41), LDH 432 U/l (RW 60–200), CK 2230 U/l (RW 0–200), CK-MB 1,5% (RW 0–4), Troponin 0,2 ng/ml (RW 0–2,3). Urin: Natrium 83 mmol/l (RW 75–200), Kalium 23,5 mmol/l (RW 30–100), Osmolarität 341 mosmol/kg (RW 250–1 000).

Hormonelle Untersuchungen: TSH 66,1 mU/l (RW 0,4–4,3),  $T_4$  1,01  $\mu$ g/dl (RW 4,4–12,5), Cortisol 17,5 (g/dl (RW 4,0–22,0).

**□ Apparativer Verfahren:** EKG: regelmäßiger Sinusrhythmus ohne Extrasystolie, Herzfrequenz 70/min, Steiltyp, unauffällige Erregungsausbreitung und -rückbildung, normale Zeitwerte.

Röntgenthorax: altersentsprechende Herzgröße ohne Verbreiterung des Mediastinums, Lunge gut belüftet.

**□ Diagnose:** Klinisch manifeste Hyponatriämie bei Hypothyreose.

#### Therapie und Verlauf

Der Patient wurde zur engmaschigen Kontrolle der Hyponatriämie auf die internistische Intensivstation aufgenommen. In Anbetracht stabiler Vitalparameter bei offenbar seit längerem bestehender Elektrolytstörung wurde auf eine aggressive Therapie der Hyponatriämie verzichtet. Stattdessen bestand die initiale Behandlung lediglich aus einer Flüssigkeitsrestriktion. Unter dieser Therapie besserte sich die Hyponatriämie zunächst langsam, blieb dann aber auf einem Niveau um 120 mmol/l konstant. Nach Diagnosestellung der Hypothyreose wurde eine Substitutionstherapie mit zunächst 50  $\mu$ g Levothyroxin täglich eingeleitet. Nach 3 Tagen wurde die Dosis auf täglich 100  $\mu$ g Levothyroxin gesteigert. Die Flüssigkeitsrestriktion wurde beibehalten. Unter dieser Therapie besserten sich die Natriumwerte deutlich (Natrium 137 mmol/l am 12. Tag nach Aufnahme). Der in der Zwischenzeit auf eine Normalstation verlegte Patient tolerierte die Therapie abgesehen von episodischer Diarrhö sehr gut. Subjektiv gab er eine Steigerung der vorher verminderten Muskelkraft an. Die Muskeleigenreflexe wurden deutlich lebhafter, und die Gedächtnisstörung verbesserte sich signifikant.

**□ Treatment and Course:** Treatment included fluid restriction and hormone substitution and resulted in a quick correction of the hyponatremia and a clear improvement of the patient's cognitive function.

**□ Conclusion:** It is concluded that the diagnosis of SIADH should only be made after thorough investigation of the adrenal and thyroid hormone status.

**Key Words:** Hyponatremia · Hypothyroidism · SIADH

Med Klin 2002;97:484–7.

DOI 10.1007/s00063-002-1184-2

Bei Aufnahme wurde ein erhöhter CK-Wert festgestellt (2230 U/l). Da kardiale Symptome fehlten, EKG, Troponin und prozentuale CK-MB unauffällig waren, wurde dies am ehesten als Zeichen einer hypothyreoten Myopathie gewertet. Übereinstimmend mit dieser Überlegung wurde unter Levothyroxinsubstitution eine Normalisierung des CK-Werts beobachtet.

Mit einem normalisierten Natriumspiegel konnte der Patient 12 Tage nach Aufnahme in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Ambulant wurde die Levothyroxintherapie in einer Dosis von 100  $\mu$ g täglich beibehalten und soll anhand regelmäßiger TSH-Bestimmungen bedarfsgerecht fortgeführt werden.

#### DISKUSSION

Nachdem bei dem Patienten, der sich mit recht unspezifischen Symptomen vorstellte, eine orientierende Routine-laboruntersuchung erfolgt war, engte sich das differentialdiagnostische Spektrum schnell auf eine Störung im Natrium- und Wasserhaushalt ein. Bei dem Patienten lag, bei offenbar weitgehend intakter Nierenfunktion, eine signifikante Hyponatriämie vor. Dabei betrug die berechnete Serumosmolarität 223 mosmol/kg ( $2 \times \text{Serum-Na [mmol/l]} + \text{Glucose [mg/dl]}/18 + \text{Harnstoff [mg/dl]}/6$ ). Der Patient bot also das Bild einer hypoosmolaren Hyponatriämie.

#### Hypoosmolare Hyponatriämie

Die hypoosmolare Hyponatriämie lässt sich laborchemisch unterteilen in eine Form, die mit niedrigem Urinnatrium einhergeht ( $\leq 20$  mmol/l), und

eine zweite Form, die sich durch ein höheres Urinnatrium ( $\geq 20$  mmol/l) auszeichnet [14]. Mit einem Urinnatrium von 83 mmol/l fiel der Patient in letztere Kategorie. Diese lässt sich nach der klinischen Volumensituation weiter differenzieren in eine Form mit 1. Hypovolämie, 2. Euvolämie und 3. Hypervolämie. Bei der hypovolämischen Form, die durch einen renalen Salzverlust hervorgerufen wird (z.B. Diuretika), überwiegt der Natriumgegensüber dem Wasserverlust. Die hypervolämische Variante hingegen resultiert aus einer Salz- und Wasserretention, wobei die Wasserretention überwiegt (z.B. chronische Niereninsuffizienz).

Während bei dem Patienten keine Anzeichen für eine Hypovolämie vorlagen, fanden sich zwar leichte Beinödeme, die aber so diskret ausgeprägt waren, dass auch die Kriterien einer Hypervolämie nicht erfüllt schienen (nach Diagnose der Hypothyreose wurden die Ödeme am ehesten als unschriebener, myxödematöser Prozess gedeutet). Stattdessen wurde geschlussfolgert, dass es sich um eine hypoosmolare Hyponatriämie mit euvolämischem Wasserhaushalt handelte.

#### Differentialdiagnosen

In Anbetracht dieser Befundkonstellation grenzt sich die Liste der Differentialdiagnosen auf eine überschaubare Anzahl an Erkrankungen ein: Morbus Addison, perioperatives Stresssyndrom, schwere Hypokaliämie, Schwartz-Bartter-Syndrom und Hypothyreose [8, 13]. Als Differentialdiagnosen für den vorgestellten Patienten blieben aus dieser Liste der Morbus Addison, der aufgrund der fehlenden klinischen Stigmata und eines norma-

## KASUISTIK

len Cortisospiegels ausgeschlossen werden konnte, das Schwartz-Bartter-Syndrom und die Hypothyreose. Das Schwartz-Bartter-Syndrom oder auch Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), welches durch eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen wie Lungen-, Tumor- und ZNS-Erkrankungen, aber auch durch Medikamente ausgelöst werden kann, stellt die häufigste Ätiologie einer hypoosmolaren euvolämischen Hyponatriämie dar [10]. Ein SIADH war auch bei dem vorgestellten Patienten die erste Arbeitsdiagnose.

In der Literatur sind definierte Empfehlungen zur diagnostischen Abklärung bei Verdacht auf SIADH des älteren Patienten beschrieben [5]. Entsprechend diesen Empfehlungen wurde neben der sorgfältigen körperlichen Untersuchung und Medikamentenanamnese ein Röntgenthorax zur Abklärung eines neoplastischen Geschehens durchgeführt. Dabei ergab sich kein Anhalt für eine SIADH-induzierende Pathologie. Zur differentialdiagnostischen Abklärung des Hormonstatus wurden neben der Cortisolbestimmung auch die Schilddrüsenfunktionsparameter untersucht. Dabei ergab sich der Befund einer deutlichen Hypothyreose.

### Hyponatriämie bei Hypothyreose

Unter hypothyreoter Stoffwechsellaage kommt es zu verschiedenen Veränderungen der renalen Funktion [4]. Dazu gehören neben einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate eine tubuläre Natriumreabsorptionsstörung und eine eingeschränkte Verdünnungskapazität, so dass die betroffenen Patienten nicht in der Lage sind, einen verdünnten Urin auszuschcheiden [1]. Daraus kann eine Hyponatriämie resultieren. Bislang konnte der für die gestörte Verdünnungskapazität verantwortliche Pathomechanismus nicht vollständig aufgeklärt werden [4]. Grundsätzlich sind aber drei Störungen, die auch additiv wirken könnten, als potentielle Hauptmechanismen denkbar [9]: 1. Bei einer starken Abnahme der distal-tubulär eintreffenden Flüssigkeitsmenge kann das Verdünnungssegment (dicker Teil des aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife und distales Konvolut) seiner

Aufgabe, Elektrolyte zu reabsorbieren und freies Wasser im Tubuluslumen zurückzuhalten, nicht mehr nachkommen; dies einfach deshalb, weil nicht ausreichend Vorurin zur Verdünnung angeboten wird. 2. Ist die Funktion der aktiven Elektrolytreabsorption im Verdünnungssegment bei Hypothyreose per se gestört, muss trotz eines normalen Flüssigkeitsangebots eine Verdünnungsunfähigkeit resultieren. 3. Eine erhöhte Aktivität von ADH macht das Sammelrohr waserdurchlässiger, wodurch die daraus resultierende Wasseraufnahme den vom Verdünnungssegment regelrecht verdünnten Urin wieder aufkonzentriert. Während bezüglich des letzten Punkts in älteren Studien zunächst eine Korrelation von Hypothyreose und erhöhtem ADH-Spiegel nachgewiesen werden konnte [11], fanden recentere Studien normale oder sogar erniedrigte ADH-Spiegel in hypothyreoten Patienten [6]. Zudem zeigen im Tierversuch auch Ratten eines ADH-defizienten Stamms deutlich gestörte Verdünnungskapazitäten [2], was gegen einen ADH-abhängigen Vorgang spricht. Auch in Bezug auf den ersten vorgeschlagenen Pathomechanismus, das erniedrigte distale Flüssigkeitsangebot, gibt es kontroverse Befunde. Zwar sind die glomeruläre Filtrationsrate und damit auch das Gesamtfiltrat unter Hypothyreose deutlich erniedrigt, so dass man von einem abgesenkten distalen Flüssigkeitsangebot ausgehen könnte [2]. Jedoch ist gleichzeitig auch die Funktionskapazität des proximalen Tubulus, der normalerweise den Großteil des glomerulären Filtrats reabsorbiert, signifikant eingeschränkt. Im Versuchstier ergibt sich daraus, dass das distal-tubuläre Flüssigkeitsangebot letztendlich unverändert gegenüber gesunden Kontrollen bleibt, was die Rolle des erniedrigten Flüssigkeitsangebots als verantwortlichem Mechanismus weniger wahrscheinlich macht [9]. Offen bleibt der an zweiter Stelle erwähnte Pathomechanismus, der von einer Störung der Elektrolytreabsorption im Verdünnungssegment ausgeht. Die in diesem Tubulusabschnitt für die Reabsorption verantwortlichen Transportproteine sind inzwischen kloniert und funktionell charakterisiert [12], allerdings fehlen Untersuchungen über ih-

re Funktion bei Hypothyreose, so dass über eine potentielle Implikation in die beobachtete Störung nur spekuliert werden kann [9].

### Therapeutische Maßnahmen

Wie bei allen Formen der extremen Hyponatriämie sollte auch bei der durch Hypothyreose bedingten Form die zu rasche Elektrolytkorrektur vermieden werden, da ernste neurologische Komplikationen, wie z.B. eine zentrale pontine Myelinolyse, die Folge sein können [7]. Bei fehlender akuter Bedrohung des vorgestellten Patienten wurde als primäre therapeutische Maßnahme lediglich die Flüssigkeitsaufnahme reduziert. Insgesamt steht bei der hypothyreoten Hyponatriämie aber die Hormonsubstitution im Vordergrund. Im vorliegenden Fall wurde die Therapie mit einer täglichen Levothyroxindosis von 50 µg begonnen, und die Dosis wurde nach 3 Tagen auf 100 µg täglich gesteigert. Die Entscheidung zur relativ hohen Initialdosis sowie zur raschen Dosiserhöhung wurde in Anbetracht einer extremen, auf Flüssigkeitsrestriktion nur zögerlich ansprechenden Hyponatriämie und einer möglichen ätiologischen Verbindung zur hypothyreoten Stoffwechsellaage getroffen. Dabei war von entscheidender Bedeutung, dass der Patient keine Anzeichen einer Koronarfähigung oder von Herzrhythmusstörungen aufwies, was ein vorsichtigeres Eindosieren erfordert hätte [3]. Durch Substitution mit Levothyroxin konnte zügig eine Normalisierung des Serumnatriums erreicht werden. Hätten bei dem Patienten gravierendere hyponatriämische Symptome bestanden, so wäre zusätzlich die Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung (z.B. 3%ig) in Kombination mit einem Schleifendiuretikum eine weitere Rationale gewesen [14].

### SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend ist das Auftreten einer klinisch manifesten Hyponatriämie bei hypothyreoter Stoffwechsellaage zwar relativ selten, sollte aber in der differentialdiagnostischen Überlegung, auch bei Patienten, die keine typischen hypothyreoten Stigmata zeigen, nicht vernachlässigt werden. Wir schließen

uns damit der Kritik von Sterns an [15], der vor einer voreiligen Diagnose eines SIADH bei euvolämischer Hyponatriämie warnt und stattdessen zunächst die sorgfältige Untersuchung des Nebennieren- und Schilddrüsenhormonstatus empfiehlt.

## Literatur

1. Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med* 1971;51:41–53.
2. Emmanouel DS, Lindheimer MD, Katz AI. Mechanism of impaired water excretion in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* 1974;54:926–34.
3. Gammage M, Franklyn J. Hypothyroidism, thyroxine treatment, and the heart. *Heart* 1997;77:189–90.
4. Hierholzer K, Finke R. Myxedema. *Kidney Int Suppl* 1997;59:S82–9.
5. Hirshberg B, Ben-Yehuda A. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *Am J Med* 1997;103:270–3.
6. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, Takatsuki K, Kondo K, Hasegawa H, Tomita A. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:534–9.
7. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57–62.
8. Luft FC. Salz- und Wasserhaushalt für den klinischen Alltag. *Internist (Berl)* 1998;39:804–9.
9. Michael UF, Kelley J, Alpert H, Vaamonde CA. Role of distal delivery of filtrate in impaired renal dilution of the hypothyroid rat. *Am J Physiol* 1976;230:699–705.
10. Palm C, Reimann D, Gross P. Hyponatremia – with comments on hypernatremia. *Ther Umsch* 2000;57:400–7.
11. Pettinger WA, Talner L, Ferris TF. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to myxedema. *N Engl J Med* 1965;272:362–4.
12. Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 2000;80:277–313.
13. Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The kidney*, 6th edn. Philadelphia: Saunders, 1996.
14. Rüchardt A, Lydtin H. Störungen des Natrium- und Wasserhaushaltes. *Internist (Berl)* 1999;40:861–71.
15. Sterns RH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin. *Am J Kid Dis* 1999;33:161–5.

## Korrespondenzanschrift

Dr. Roland Schmitt  
Charité Campus Virchow  
Biomedizinisches Forschungszentrum  
BMFZ Forum 4, Fach 10  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Telefon (+49/30) 450-528-508  
Fax -922  
E-Mail: roland.schmitt@charite.de