

Hauptvorlesung Innere Medizin
Medizinische Klinik 1
Prof. Dr. med. E. G. Hahn, MME (Bern)

15.01.2009

**Krankheiten der Nebennieren:
M. Cushing und Inzidentalom**

PD Dr. med. Igor A. Harsch

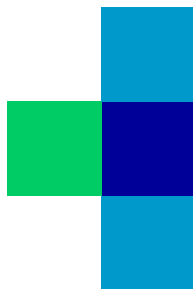
Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie und Stoffwechsel

Medizinische Klinik 1

Universitätsklinikum Erlangen

(Direktor: Prof. Dr. med. E.G. Hahn)

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Harvey Cushing



- *8. April, 1869, Cleveland, Ohio
- ✚ 7. Oktober, 1939, New Haven, Connecticut.

Cushing-Syndrom: Verteilung

- Iatrogenes Cushing-Syndrom 90%

- Endogenes Cushing-Syndrom 10%
 - **Zentrales** Cushing-Syndrom (= M. Cushing) 70%
 - Hypophysenadenome
 - **Adrenales** Cushing-Syndrom 20%
 - NNR-Adenome
 - NNR-Karzinome
 - **Paraneoplastisches** Cushing-Syndrom 10%
 - kleinzellige Bronchialkarzinome, Karzinoide



Cushing-Syndrom: Definition

Cushing-Syndrom = Hyperkortisolismus:

- **Cushing-Syndrom** ist Oberbegriff aller Formen des Hyperkortisolismus,
- **Morbus Cushing**: von einem ACTH-bildenden Hypophysenadenom verursachtes Krankheitsbild)

Morbus Cushing:

Prävalenz: 1-4 Fälle/100.000 Einwohner

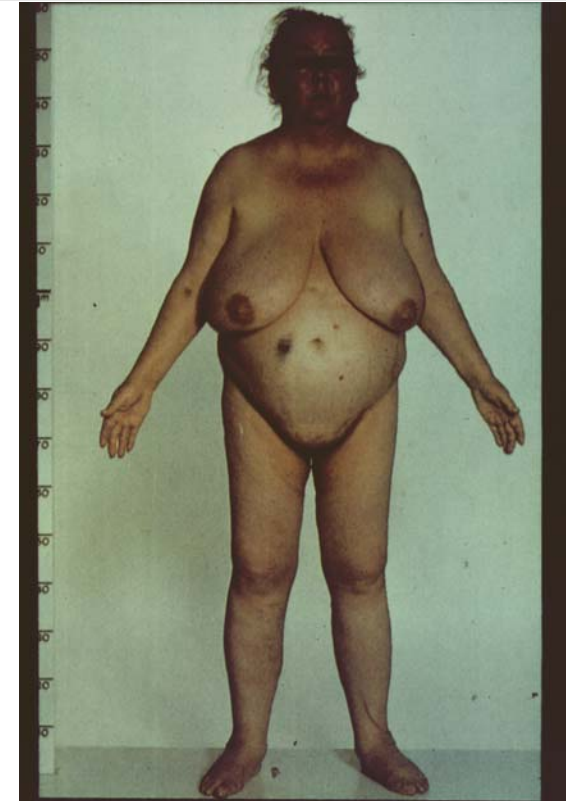
Inzidenz: 1-2,4 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr

Alter: Typischerweise zwischen **20 und 40 Jahren**



Cushing-Syndrom: Klinik

- Steroiddiabetes 85%
- Hypertonie 80%
- Hyperlipoproteinämie 75%
- Frauen: Virilisierung, Hirsutismus, 70%
- Steroidpsychose 45%
- Steroidkatarakt 25%
- Polyzythämie mit Lymphopenie 20%





2 Jahre später



Symptome des Hyperkortisolismus: „Büffelnacken“



Striae

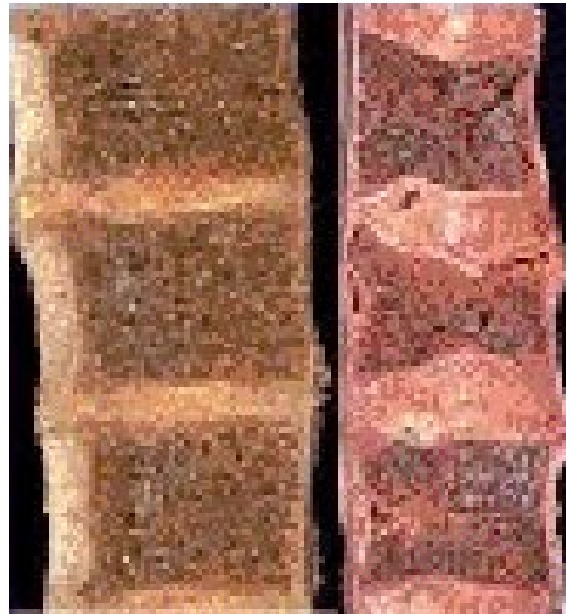
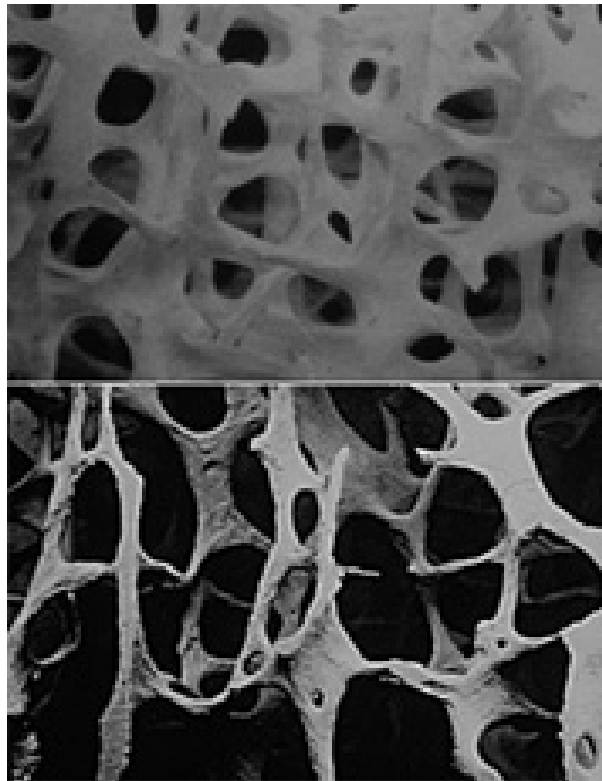


DD:

„Schwangerschaftsstreifen“
sind typischerweise blass



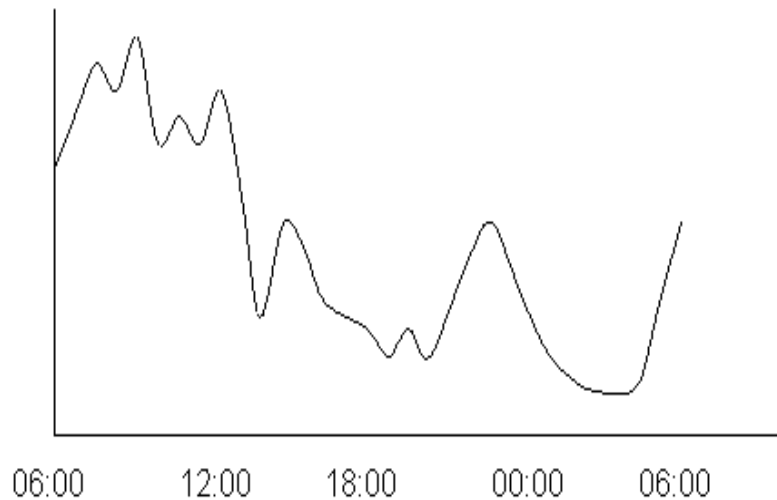
Osteoporose



„Tannenbaumphänomen“



Cushing-Syndrom: Diagnostik



Zirkadiane Rhythmik der
Cortisolkonzentrationen im Blut

1. Klinik
2. ACTH im Plasma
3. Dexamethason-Hemmtest
4. CRH-Stimulationstest
5. Cortisol im 24-h-Urin
6. CT, MRT



Cushing-Syndrom: Diagnostik

Diagnostik bei V.a. Morbus Cushing

1. Dexamethason Kurztest (2 mg um 23 Uhr, BE am nächsten Morgen um 8 Uhr): Cortisol muss supprimiert werden („Suchtest“, normal). Bei pathologischem Ausfall:
2. Dexamethason Test mit 8 mg, dann 16 mg: Suppression bei M. Cushing, nicht bei Nebennierentumor o. ektooper Produktion
3. ACTH-Bestimmung: Bei (zentralen) M. Cushing leicht bis mässig erhöht, bei NNR Tumor supprimiert, bei Ektopie mässig bis stark erhöht
4. CRH-Test: Bei zentralem M.Cushing deutlicher ACTH-Anstieg, nicht bei NNR-Tumor oder Ektopie



Cushing-Syndrom: Diagnostik

Weitere Diagnostik bei V.a. Morbus Cushing

- Bestimmung eines Cortisol Tagesprofils
- Bestimmung Cortisol im 24h Urin

Lokalisationsdiagnostik:

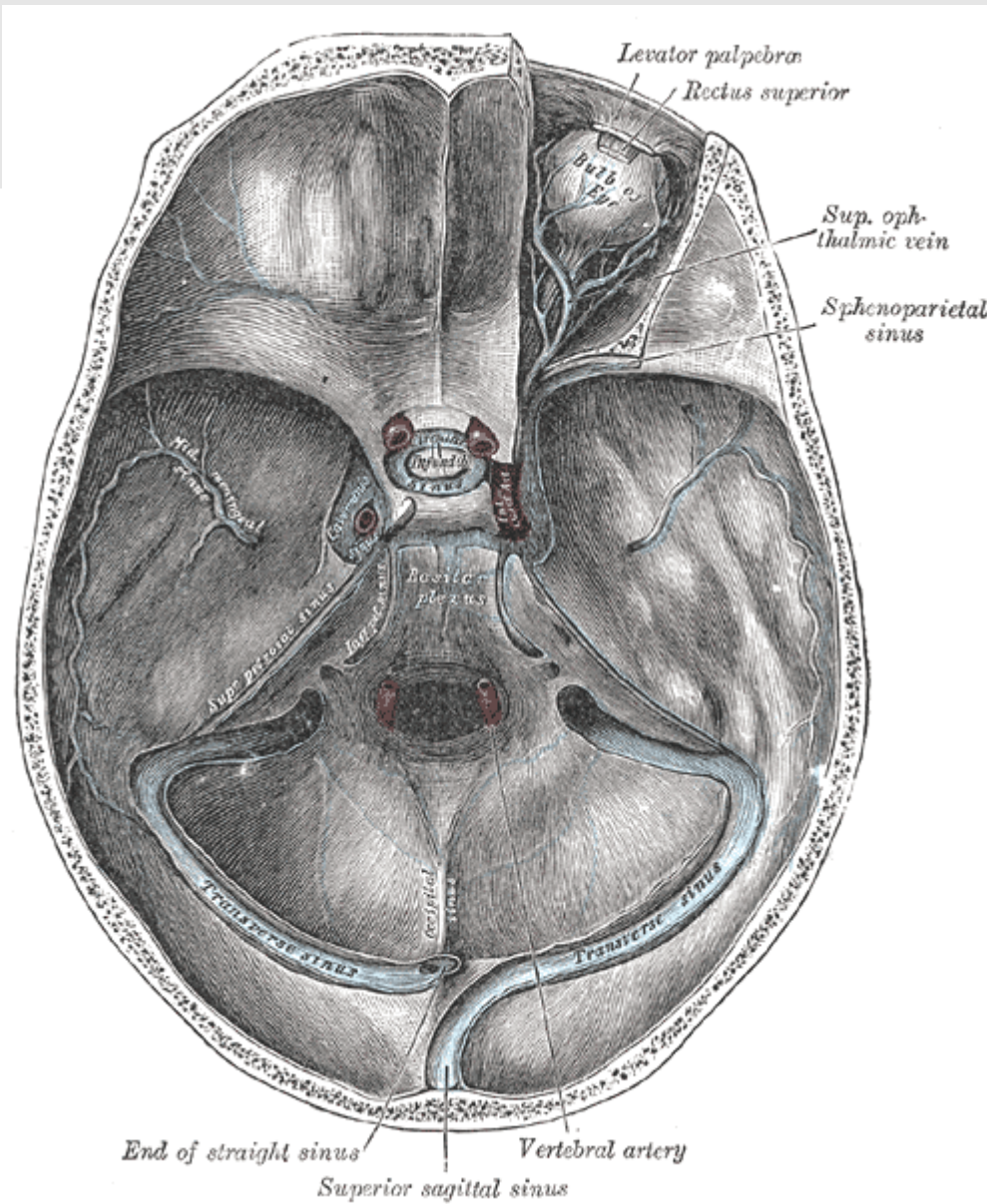
- NMR der Hypophyse (Problem: Cushing Adenome sind oft sehr klein)
- Sono der Nebennieren
- CT der Nebennieren

Ultima Ratio bei hochgradigem Verdacht auf M. Cushing:

Katheterisierung des Sinus petrosus inferior

mit seitengetrennter ACTH Bestimmung nach CRH-Stimulation





Cushing-Syndrom: Diagnostik

Laut Lehrbüchern gelingt bei ungefähr 5-10% der Fälle eine Lokalisation der Quelle des Hypercortisolismus nicht

Therapie dann: bilaterale Adrenalektomie

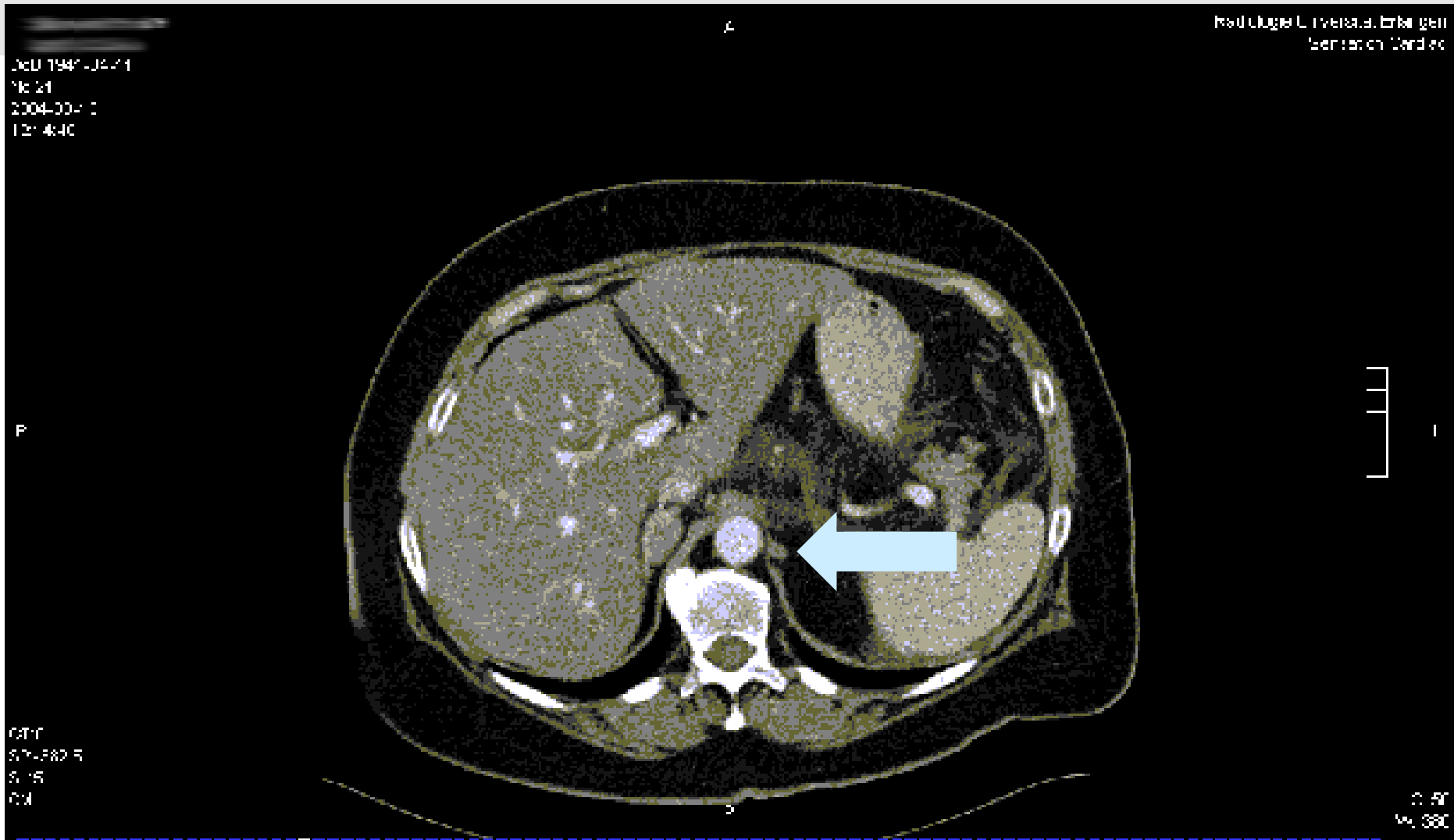


Inzidentalom: Definition

Raumforderungen der Nebennieren, die **zufällig** im Rahmen einer Bildgebung entdeckt werden, welche primär nicht zur Diagnostik von Nebennierenerkrankungen veranlasst worden sind



Inzidentalom im CT



Prävalenz

- Prävalenz variiert in Abhängigkeit der Einschlusskriterien der jeweiligen Studien
- In Autopsiereihen schwankt die Prävalenz zwischen 1,4% und 2,9%



Entitäten

■ Nebennierenadenome	41%
■ Metastasen	19%
■ Nebennierenrindencarcinome	10%
■ Myelolipome	9%
■ Phäochromozytome	8%



Prävalenz der Entitäten in Abhängigkeit von der Größe

■ Größe \leq 4 cm	Adenome	65%
	Karzinome	2%
■ Größe $>$ 6 cm	Adenome	18%
	Karzinome	25%
■ Größe 4-6 cm	Karzinome	6%



Alters- und Geschlechtsverteilung

- Frauen häufiger als Männer
- Verteilungsgipfel zwischen der 6. und 8. Lebensdekade (Durchschnitt $56 \pm 12,9$ Jahre)



Nebennierenadenome

- In größeren Autopsieserien Nebennierenadenome von $> 2-5$ mm in 1,5-5,7%
- Durchschnittliche Größe 3,5 cm (1-15 cm)
- Meist hormon-inaktiv, Sekretion von Mineralokortikoiden in 1,6-6,3%, Sekretion von Kortisol 5-47%, Sekretion von Androgenen oder Östrogenen ist eine Rarität



Phäochromozytom

- Anteil an Nebenniereninzidentalomen 1,5-23%
- In einer großen Serie der Mayo-Klinik in 0,13% aller Autopsien
- 10% der Phäochromozytome sind maligne, wobei eindeutige histologische Kriterien zur Dignitätsklärung nicht existieren, einzig sicheres Malignitätskriterium ist die Metastasierung



Metastasen

- Bronchial- und Mamma-Ca
- Nierenzell- und Ovarial-Ca
- Melanom, Lymphome
- Bei onkologischen Patienten 50-75% klinisch stummer Raumforderungen der Nebenniere durch Metastasen verursacht



Myelolipome

- Langsam wachsende, benigne Neoplasien der Nebennierenrinde
- Gewöhnlich nicht größer als 5 cm
- Bestehend aus reifem Fettgewebe und hämatopoetischen Bestandteilen



Diagnostik: Allgemeines

- Mögliche klinische Zeichen: art. Hypertonie, Tachycardien, Hyperhidrosis, Hirsutismus, Striae, Stammfettsucht, Gynäkomastie
- Ausschluß eines Phäochromozytoms, Hyperkortisolismus und eines primären Hyperaldosteronismus durch endokrinologische Tests anstreben



Diagnostik: Differenzierung mittels Bildgebung

- Nebennierenadenome <18 Hounsfield Einheiten (HU) im Nativ-CT
- Nach Konsensus-Konferenz: ≤ 10 HU keine weitere Diagnostik bezüglich Differenzierung Adenom Karzinom notwendig



Diagnostik: Weitere Bildgebung

- MRT
- Sonographie, insbesondere zur Verlaufsbeobachtung
- Szintigraphie
- ^{18}F -2-Fluoro-D-Deoxyglucose (FDG)-PET, wenn Dignität mittels CT und MRT nicht eindeutig geklärt werden kann



Diagnostik: Histologie und Zytologie

- Feinnadelbiopsie nicht empfohlen
- Bei onkologischen Patienten kann Biopsie sinnvoll sein
- Zuvor auf jeden Fall **Ausschluß eines Phäochromozytoms**



Therapie

- Bei klinisch manifesten, endokrin-aktiven Nebennierentumoren generell Empfehlung zur OP
- Endokrin-inaktive Inzidentalome > 6 cm sollten operativ entfernt werden, weil hier das Risiko eines Karzinoms bei 25%
- Endokrin-inaktive Inzidentalome < 4 cm zunächst nur beobachten



Zusammenfassung (I)

(NIH Consensus Konferenz 2002)

- Bei jedem Patienten 1 mg Dexamethason-Hemmtest und Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma
- Bei arteriellem Hypertonus zusätzliche Bestimmung von Kalium und des Quotienten aus Aldosteron und Plasma Renin Aktivität
- Homogene RF mit niedrigen Dichtewerten (< 10 HU im CT) sehr wahrscheinlich Adenom



Zusammenfassung (II)

(NIH Consensus Konferenz 2002)

- OP bei allen mit funktionellem, klinisch manifestem Tumor und allen mit Phäochromozytom
- RF > 6 cm auf jeden Fall operiert, RF < 4 cm nur beobachten
- Falls keine OP, CT-Kontrolle mit mindestens 6 Monaten Abstand, jährliche endokrinologische Abklärung über 4 Jahre



Zusammenfassung

An ein Cushing-Syndrom (zentral oder peripher) muß man denken bei

- Auffällige muskuläre Schwäche
- Stammfettsucht
- Neu aufgetretener Hypertonus
- Neu aufgetretener Diabetes
- Psychische Veränderungen (z.B. Depression)
- Hypokaliämie
- Vollmondgesicht, Büffelnacken, Gesichtsrötung

