

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Mikro- und makronoduläre ACTH-unabhängige Nebennieren-Hyperplasie

Pallauf A, Beuschlein F

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (3), 34-39*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Mikro- und makronoduläre ACTH-unabhängige Nebennieren-Hyperplasie

A. Pallauf, F. Beuschlein

Kurzfassung: Die mikro- und makronoduläre ACTH-unabhängige Nebennieren-Hyperplasie ist eine seltene Ursache für die Entwicklung eines endogenen Hyperkortisolismus und nur in etwa 1 % der Patienten mit ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom lässt sich eine dieser beiden Diagnosen sichern. Typischerweise sind die Patienten, die an einer mikronodulären ACTH-unabhängigen Nebennierenhyperplasie erkranken, jung, d. h. < 30 Jahre alt. Bei der makronodulären Nebennieren-Hyperplasie findet sich eine bimodale Altersverteilung mit einem Altersgipfel im Kindesalter und einem zweiten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Für die Diagnosestellung einer mikro- oder makronodulären Hyperplasie lassen sich aus der abdominalen Bildgebung bereits erste Schlüsse ziehen. Während sich bei der mikronodulären Form kleine Nebennieren finden, sind die Nebennieren bei Patienten mit einer makronodulären Hyperplasie deutlich vergrößert und knotig verändert. In aller Regel sind beide Nebennieren betroffen. Zur genaueren Eingrenzung wurden spezifische Testschemata etabliert, die z. B. eine Nahrungsabhängigkeit bei der makronodulären Nebennieren-Hyperplasie nachweisen können. Die mikronoduläre ACTH-unabhängige Form ist häufig auf eine somatische Mutation als Teil eines genetischen Syndroms zurückzuführen. Die exakte Diagnose kann meist nur nach Ausschluss anderer Ursachen

mit Einbeziehung der Vorgeschichte, funktioneller Befunde und des Ergebnisses der Histologie gestellt werden. Die Therapie der Wahl für Patienten mit einer mikronodulären Nebennieren-Hyperplasie stellt die beidseitige Adrenalectomie dar, während bei Patienten mit makronodulärer Nebennieren-Hyperplasie zunächst bei milder Ausprägung auch nur die einseitige Adrenalectomie der dominanten Nebenniere oder auch nur eine medikamentöse Therapie erfolgen kann.

Schlüsselwörter: Cushing-Syndrom, Nebennieren-Hyperplasie, AIMAH, PPNAD

Abstract: Micro- and Macronodular ACTH-Independent Adrenal Hyperplasias. Micro- and macronodular ACTH-independent adrenal hyperplasias are rare causes for the development of Cushing's syndrome. Only 1 % of patients with hypercortisolism are diagnosed with either entity. While patients with micromodular adrenal hyperplasia are usually young at first presentation (i. e. < 30 years), for the occurrence of macronodular adrenal hyperplasia a bimodal age distribution has been described with one peak of incidence during childhood and one between the ages of 50 and 60. Abdominal CT scans or MR imaging can provide evidence for macro- or micromodular disease. While the adre-

nal glands of patients with micromodular ACTH-independent adrenal hyperplasia are small those of patients with macronodular ACTH-independent adrenal hyperplasia are enlarged and usually contain multiple nodules. To substantiate the diagnosis of ACTH-independent macromodular hyperplasia specific test algorithms have been described which evaluate the existence of aberrant receptors in the adrenal cortex. For example, a dependency of cortisol secretion on food supply can be present in patients with macromodular hyperplasia leading to food-dependent Cushing's syndrome. Conversely, somatic mutations as part of genetic syndromes play an important role in the development of micromodular adrenal disease. An exact diagnosis can often only be made after exclusion of other causes and by taking into consideration findings from medical history, functional tests, and histological results. Bilateral adrenalectomy is the best long-term treatment for patients with micromodular ACTH-independent adrenal hyperplasia while in some patients with macromodular hyperplasia surgical removal of the dominant adrenal or specific medical treatment can result in hormonal control over an extended period of time. **J Klin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (3): 34–9.**

Key words: Cushing's syndrome, adrenal hyperplasia, AIMAH, PPNAD

■ Einleitung

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einem endogenen Hyperkortisolismus – ca. 85 % – leiden an einem ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom. In dieser Patientengruppe lässt sich in ca. 80 % ein Morbus Cushing mit einem ACTH-sezernierenden Hypophysenadenom diagnostizieren. In den übrigen 20 % der Fälle findet sich eine ektope ACTH-Produktion [1]. Ein Cushing-Syndrom kann sich aber auch ACTH-unabhängig entwickeln, dies ist für 15 % der Patienten mit Cushing-Syndrom zutreffend. In diese Gruppe gehören neben unilateralen Adenomen und Karzinomen der Nebennierenrinde als seltene Differenzialdiagnosen die mikro- und makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie (Tab. 1) [2]. Beide Krankheitsbilder haben durch ihre Manifestation als Cushing-Syndrom eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke, zeich-

nen sich aber durch unterschiedliche genetische, funktionelle und morphologische Charakteristika aus.

Tabelle 1: Ursachen des endogenen Cushing-Syndroms. Aus [1].

ACTH-abhängig	Häufigkeit
Hypophysäre ACTH-Überproduktion	
Morbus Cushing	60 %
CRH-sezernierende Tumoren	selten
Nicht-hypophysäre ACTH-Überproduktion	
Ektopes ACTH-Syndrom	5–10 %
ACTH-unabhängig	
Unilateraler Nebennierentumor	
Nebennierenrindenadenom	10–15 %
Nebennierenrindenkarzinom	10–15 %
Bilaterale Erkrankung der Nebenniere	
PPNAD	< 1 %
AIMAH	< 1 %

PPNAD: „primary pigmented nodular adrenocortical disease“; AIMAH: „ACTH-independent macronodular hyperplasia“

Eingelangt am 15. März 2010; angenommen nach Revision am 28. Juni 2010

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt, Schwerpunkt Endokrinologische Forschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Felix Beuschlein, Medizinische Klinik Innenstadt, Schwerpunkt Endokrinologische Forschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, D-80336 München, Ziemssenstraße 1; E-Mail: felix.beuschlein@med.uni-muenchen.de

■ Fallbericht

Anamnese

Eine 32-jährige Patientin berichtet über eine ungewollte Gewichtszunahme von 15 kg im vergangenen Jahr. Die Patientin habe das Gefühl, ihr Gesicht sei runder und sie bekomme leichter Hämatome bei Bagateltraumata. Zudem seien neu eine arterielle Hypertonie und eine vermehrte Körperbehaarung aufgetreten. Psychisch sei sie im vergangenen Jahr häufig aggressiv verstimmt gewesen. Ihre Periode sei unregelmäßig.

Körperliche Untersuchung

163 cm, 71 kg, BMI 26,7 kg/cm². Blutdruck unter Dauermedikation mit Bisoprolol und Hydrochlorothiazid 130/90 mmHg. Rundes Gesicht mit mild ausgeprägter Akne. Mäßige periphere Ödeme.

Befunde

Klinische Chemie: basales Kortisol 25 µg/dl, Kortisolausscheidung 452 µg in 24 h, ACTH < 5 pg/ml. Kortisolwert nach 2 mg Dexamethason 9,4 µg/dl, nach 8 mg Dexamethason 11,4 µg/dl. Orthostase-Test und Gabe von LHRH/GnRH: keine Stimulierbarkeit von Kortisol. Signifikanter Anstieg des Kortisols auf das 3–4-Fache des Basalwerts nach Einnahme einer Testmahlzeit.

Bildgebung

NMR-Abdomen: rechte Nebenniere: 4 × 1,6 × 3,5 cm, linke Nebenniere 5 × 3 × 4,5 cm, beide Nebennieren makronodulär verändert (Abb. 1).

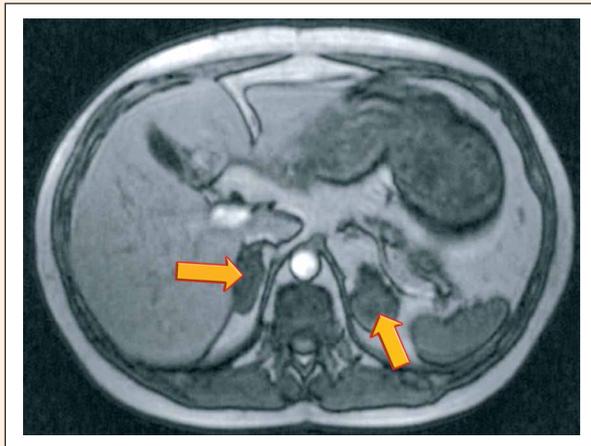


Abbildung 1: NMR-Tomographie des Abdomens mit 2 deutlich vergrößerten, inhomogen erscheinenden und knotig aufgetriebenen Nebennieren (Pfeile). Quelle: Institut für Radiologie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Diagnose

Verdacht auf makronoduläre ACTH-unabhängige Nebennierenhyperplasie mit nahrungsabhängigem Cushing-Syndrom (z. B. bei aberranter GIP-Rezeptorexpression).

Therapie

Zunächst bei Diagnosestellung Adrenaektomie der größendominanten Nebenniere links. Histologisch ist der Befund vereinbar mit einer makronodulären Nebennieren-Hyperplasie (Abb. 2).

Verlauf

Nach 3 Jahren wurde die Patientin mit einer erneuten Gewichtszunahme und vermehrter Körperbehaarung erneut symptomatisch. In der Diagnostik zeigte sich wiederum ein supprimiertes ACTH. Das Kortisol nach 2-mg-Dexamethason-Hemmtest betrug 2,6 µg/dl, die Kortisolausscheidung im 24-h-Sammelurin 261 µg. Das Kortisol-speichel-Tagesprofil zeigte wieder eine deutliche Stimulierbarkeit des Kortisols nach Nahrungsaufnahme. Wegen der erneuten Manifestation des Cushing-Syndroms erfolgte die laparoskopische Resektion der verbliebenen Nebenniere. Postoperativ war die Patientin unter einer Substitution mit Hydrokortison und Fludrokortison beschwerdefrei.

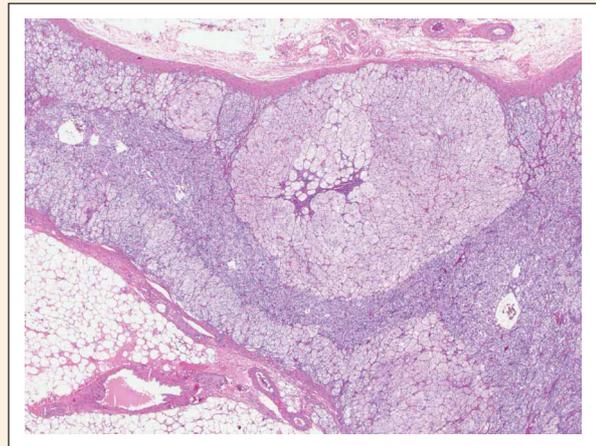


Abbildung 2: Lichtmikroskopisches Bild einer Nebenniere mit makronodulären Veränderungen mit Anschnitt von 2 typischerweise nicht-pigmentierten Knoten (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. Kirchner und Mitarbeitern, Pathologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München).

■ Mikronoduläre ACTH-unabhängige Nebennieren-Hyperplasie

Epidemiologie

Die mikronoduläre ACTH-unabhängige Nebennieren-Hyperplasie ist in < 1 % als ursächlich für ein Cushing-Syndrom anzusehen. Die häufigste Form der mikronodulären ACTH-unabhängigen Nebennieren-Hyperplasie ist die primär pigmentierte mikronoduläre Nebennieren-Erkrankung („primary pigmented nodular adrenocortical disease“ [PPNAD]). Autonome knotig-pigmentierte Areale in der Nebennierenrinde führen zu einer vermehrten Sekretion von Kortisol, was schließlich klinisch zur Ausprägung eines Cushing-Syndroms führt.

Pathophysiologie

Sowohl sporadische als auch familiäre Formen der PPNAD sind beschrieben. Häufig tritt die PPNAD als Teil des so genannten Carney-Komplexes auf (Tab. 2). J. A. Carney beschrieb 1985 ein Zusammentreffen von Myxomen, fleckigen Pigmentationen an der Haut und endokriner Überaktivität [4]. In Linkage-Analysen konnten in der Folge Genloci auf den Chromosomen 2 und 17 mit dem Auftreten des Carney-Komplexes in Zusammenhang gebracht werden. Weitere genetische und funktionelle Untersuchungen konnten zeigen, dass Mutationen in der regulatorischen Untereinheit der Proteinkinase A (PKA-R1 α) auf Chromosom 17 einen ursächlichen Mechanismus für die hormonelle Autonomie der Nebennierenknoten darstellen [5]. Eine Übersicht über weitere zugrunde liegende Genmutationen gibt Tabelle 3.

Tabelle 2: Die Hauptmerkmale des Carney-Komplexes. Übersetzt nach [3].

Hauptmerkmale	Häufigkeit
PPNAD	25–60 %
Kardiale Myxome	30–60 %
Kutanes Myxom	20–63 %
Lentigines/blaue Nävi	60–70 %
Duktales Mammaadenom	25 %
Hodentumoren (großzellig-kalzifizierender Sertoli-Zell-Tumor)	33–56 %
Ovarialzysten	20–67 %
Akromegalie	10 %
Schilddrüsentumoren	20–67 %
Schwannome	8–18 %
Osteochromomyxome	< 10 %

PPNAD: „primary pigmented nodular adrenocortical disease“

Histologie

Histologisch liegen der mikronodulären Nebennieren-Hyperplasie kleine, nicht verkapselte Knötchen zugrunde, die sich nicht an die Zonierung der Nebennierenrinde halten. Die Zellen eines Patienten mit PPNAD sind groß mit eosinophilem oder klarem Zytoplasma und beinhalten häufig große Mengen an Lipofuszin, das sich aus Protein- und Lipidresten zusammensetzt und mit seiner bräunlichen Farbe namensgebend für die Erkrankung ist.

Diagnostik

Patienten, die unter einer mikronodulären ACTH-unabhängigen Nebennieren-Hyperplasie leiden, erkranken häufig früher – überwiegend vor dem 30. Lebensjahr – als Patienten mit einem ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom. Kinder und Jugendliche vor Abschluss des Längenwachstums können primär durch einen frühzeitigen Wachstumsstillstand klinisch auffällig werden. Die klassischen Symptome eines Hyperkortisolismus entwickeln sich in der Regel relativ protrahiert. Einzelne Fallberichte beschreiben außerdem zum Teil ausgeprägte zyklische Schwankungen des Hyperkortisolismus, wodurch die Diagnosestellung zudem erheblich erschwert wird.

Prinzipiell wird zunächst bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom auf einen endogenen Hyperkortisolismus gescreent. Dies kann durch einen niedrigdosierten Dexamethason-Hemmetest, Mitternachtskortisol im Speichel oder durch die Bestimmung von freiem Kortisol im 24-Stunden-Sammelurin erfolgen. Bei einem pathologischen Befund sollte die Verifizierung mit einem der beiden anderen Screening-Tests erfolgen.

In einem weiteren Schritt wird bei bestätigtem Hyperkortisolismus zwischen einem ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom unterschieden. Hierfür ist die Messung der basalen ACTH-Konzentration im Serum notwendig. Eine niedrige ACTH-Konzentration von < 5 pg/ml (1,1 pmol/l) bei erhöhter Serum-Kortisol-Konzentration von > 15 μ g/dl (415 nmol/l) ist beweisend für einen ACTH-unabhängigen Hyperkortisolismus.

Sollten die genannten Screening-Verfahren bei Verdacht auf einen Hyperkortisolismus negativ ausfallen, sich anhand der Klinik jedoch eine hohe klinische Prätest-Wahrscheinlichkeit ergeben, kann zur Diagnosestellung einer mikronodulären Nebennieren-Hyperplasie der Liddle-Test hilfreich sein. Bei diesem Test wird das freie Kortisol im 24-Stunden-Sammel-

Tabelle 3: Übersicht über die bei den verschiedenen Untergruppen der PPNAD betroffenen Gene. Übersetzt aus [6].

Erkrankung	Epidemiologie	Beschreibung	Syndrome (Mechanismus der Vererbung)	Gene
Isolierte mikronoduläre Hyperplasie	Kinder und junge Erwachsene	Mikroadenomatöse Hyperplasie mit einigen Pigmentanteilen	Isoliert (autosomal-dominant)	PRKAR1A, PDE11A, PDE88, 2p16, andere
Mit dem Carney-Komplex assoziierte mikronoduläre Hyperplasie	Kinder, junge Erwachsene und Erwachsene mittleren Alters	Mikroadenomatöse Hyperplasie mit atrophischem Gewebe zwischen den Knötchen und Pigmentierung	Carney-Komplex (autosomal-dominant)	PRKAR1A, 2p16, andere
Adrenokortikale Erkrankung	Meist Kinder und junge Erwachsene	Mikroadenomatöse Hyperplasie mit Hyperplasie auch zwischen den Knötchen mit limitierter oder nicht vorhandener Pigmentierung	Häufig isoliert, z. T. mit anderen Defekten assoziiert (meist sporadisch, selten, autosomal-dominant)	PDE11A, 2p12-p16, 5q, andere

urin über 2 Tage während der Gabe von 0,5 mg Dexamethason alle 6 Stunden (über 2 Tage) und unter der Gabe von 2 mg alle 6 Stunden (ebenfalls 2 Tage lang) bestimmt. Paradoxerweise haben Patienten, bei denen ein PPNAD vorliegt, einen Anstieg des freien Kortisols im Urin; ein Anstieg > 50 % des Ausgangswerts unterstützt die Diagnose einer PPNAD [7].

In der Computertomographie haben die Nebennieren meist eine normale Größe. Nur sehr hochauflösende Geräte bzw. Untersuchungsprotokolle können die Mikronoduli neben dem atrophischen Gewebe aufzeigen.

Therapie und Verlaufskontrollen

Die Therapie der Wahl für Patienten mit einer mikronodulären ACTH-unabhängigen Nebennieren-Hyperplasie ist die beidseitige Adrenalectomie. Eine medikamentöse adrenostatische Therapie ist zwar prinzipiell möglich, eine lebenslange adäquate Kontrolle des Hyperkortisolismus durch verfügbare Präparate erscheint jedoch praktisch ausgeschlossen. Die Erkrankung kann vielmehr durch die Entfernung beider Nebennieren geheilt werden, es folgt die substituionspflichtige Nebennierenrindeninsuffizienz. Allen Patienten sind aufgrund der häufig zugrunde liegenden genetischen Syndrome regelmäßige endokrinologische, kardiologische, dermatologische und gynäkologische bzw. urologische Verlaufskontrollen anzuraten.

■ **Makronoduläre ACTH-unabhängige Nebennieren-Hyperplasie**

Epidemiologie

Auch die makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie („ACTH-independent macronodular hyperplasia“ [AIMAH]) ist für < 1 % der Cushing-Syndrome verantwortlich. Die AIMAH zeigt eine bimodale Altersverteilung. Einmal kann sie im Kindesalter im Rahmen eines McCune-Albright-Syndroms auftreten, ihren zweiten Altersgipfel hat sie im 50.–60. Lebensjahr. Frauen und Männer können gleichermaßen von einer AIMAH betroffen sein (Tab. 4).

Die Genetik, die zur Ausprägung einer AIMAH führen kann, ist bisher nicht vollständig geklärt. Dem McCune-Albright-Syndrom im Kindesalter liegt eine aktivierende Mutation ei-

nes G-Proteins zugrunde, die durch Aktivierung des cAMP-Pathways neben Endokrinopathien zu fibröser Dysplasie, erhöhter Frakturneigung und *Café-au-lait*-Flecken führen kann [8]. Weiter scheint es eine Assoziation zum MEN-1-Syndrom zu geben, nachdem die Prävalenz für eine AIMAH bei Patienten mit MEN-1 mit 6 % bestimmt wurde [9]. Auch für Patienten, die an einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) leiden, ist eine gehäuftes Auftreten von AIMAH beschrieben worden, ohne eine genetische Mutation zu kennen [10, 11].

Bereits frühe Untersuchungen an Tiermodellen haben Hinweise dafür erbracht, dass die Kortisolproduktion nicht alleine nur durch ACTH, sondern auch durch Katecholamine, TSH, FSH, LH und Prostaglandine verstärkt werden kann [12]. Diese Regulationsmechanismen spielen auch bei Patienten mit AIMAH eine Rolle, in denen eine aberrante Expression von Hormonrezeptoren zu einer gesteigerten Kortisol-Biosynthese führt. Ein prominentes Beispiel ist die adrenale Expression des „Gastric inhibitory polypeptide“-Rezeptors (GIP), die bei betroffenen Patienten durch einen physiologischerweise nahrungsabhängig ansteigenden GIP-Spiegel zu einer erhöhten Kortisolsekretion führt (Abb. 3) [13–15]. Auch der LH/hCG-Rezeptor, der erstmals bei einer Frau mit einem transienten Cushing-Syndrom im Rahmen einer Schwangerschaft beschrieben wurde, kann, wenn er aberrant in der Nebenniere auftritt, zu einer AIMAH führen [16]. Andere Beispiele umfassen beta-adrenerge, Vasopressin-V1-, -V2- und -V3- und Angiotensin-1-Rezeptoren.

Histologie

Histologisch finden sich in der Nebenniere multiple, nicht-pigmentierte Knoten, die im Durchmesser > 5 mm sind.

Diagnostik

Bei erwachsenen Patienten stehen die typischen klinischen Zeichen des Cushing-Syndroms z. B. mit Hautatrophie, Ruberosis, Plethora, Ekchymosen, lividen Striae und Akne im Vordergrund. Die klinische Diagnose kann aber durch die ungewöhnliche Abhängigkeit z. B. von der Nahrungsaufnahme oder einer bestehenden Schwangerschaft verzögert sein. Retrospektiv evaluiert waren Symptome bei AIMAH-Patienten im Mittel bereits fast 8 Jahre vor Diagnosestellung vorhanden [17].

Tabelle 4: Gegenüberstellung der mikro- und makronodulären ACTH-unabhängigen Nebennieren-Hyperplasie

	Mikronoduläre Nebennieren-Hyperplasie	Makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie
Erkrankungsalter	< 30 Jahre	Bimodale Altersverteilung
Geschlechtsverteilung	Unklar	Männer = Frauen
Zeitlicher Verlauf	Symptome entwickeln sind langsam	Symptome entwickeln sich langsam
Histologie	Pigmentierte Knötchen meist < 4 mm	Nicht-pigmentierte Knötchen > 5 mm
Gewicht der Nebenniere	Klein bis normal groß (4–17 g)	Groß (bis zu 500 g)
Besonderheit der Kortisol-freisetzung	Häufig zyklischer Hyperkortisolismus	Z. T. nahrungsabhängiger Hyperkortisolismus
ACTH-Konzentration im Plasma	ACTH im Plasma ↓	ACTH im Plasma ↓
Little-Test	Anstieg des freien Kortisols im Urin	Kein Anstieg
Therapie	Beidseitige Adrenalectomie	Medikamentöse Therapie möglich, bilaterale Adrenalectomie

Der Nachweis des endogenen Hyperkortisolismus erfolgt durch die üblichen Screening-Untersuchungen, das basale ACTH sollte regelhaft supprimiert sein. Die aberrante Expression von Rezeptoren in den Nebennieren von AIMAH-Patienten lässt sich mittels verschiedener Testungen funktionell näher untersuchen. Zur Überprüfung werden den Patienten einzelne Rezeptoragonisten konsekutiv verabreicht und nach festgelegten Zeitfenstern das Serumkortisol bestimmt

[16, 18]. Ein mögliches Testschema wurde von Lacroix entwickelt (Tab. 5). Ein vollständiges Ansprechen wird hierbei definiert als ein Anstieg des Serumkortisols um > 50 % über den Ausgangswert.

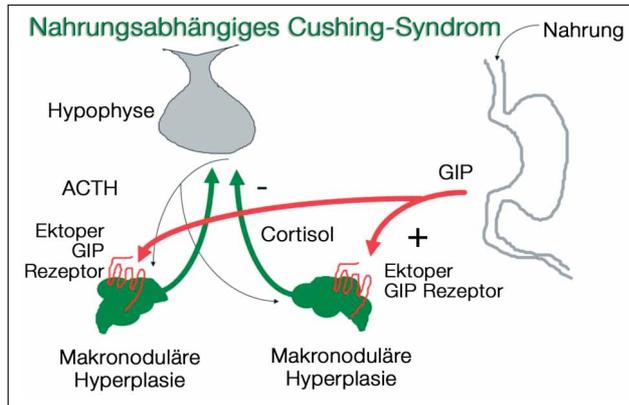


Abbildung 3: Schematische Darstellung zum Nahrungsabhängigen Cushing-Syndrom: Nahrungsabhängige Ausschüttung von GIP aktiviert ectopie GIP-Rezeptoren in der Nebennierenrinde. In der Folge kommt es zu einer vermehrten Cortisolsekretion mit negativem Feedback auf die Hypophyse.

Therapie und Verlaufskontrollen

Die Therapie der Wahl stellt bei manifestem Cushing-Syndrom durch eine makronoduläre ACTH-unabhängige Nebennieren-Hyperplasie – wie auch bei der mikronodulären Hyperplasie – die bilaterale Adrenalektomie dar. Eine einseitige Adrenalektomie lässt sich bei milder Symptomatik und deutlich asymmetrischer Verteilung der Nebennierenknoten diskutieren. Bei einem subklinischen Cushing-Syndrom sind eine abwartende Haltung und regelmäßige Verlaufskontrollen zu favorisieren. Entartungen zu einem malignen Wachstum der Nebenniere sind bei der AIMAH nicht beschrieben. Aus dem Vorhandensein von aberranten Rezeptoren ergeben sich bei einzelnen Patienten Möglichkeiten für eine medikamentöse Intervention. Die postprandiale Ausschüttung von GIP im Magen kann durch Somatostatin-Analoga wie Octreotid blockiert werden. Patienten mit aberranten β -adrenergen Rezeptoren können mit Propranolol behandelt werden und bei LH/hCG-abhängigen Cushing-Syndromen bietet sich der Einsatz von GnRH-Analoga (z. B. Leuprorelin) an (Tab. 6) [2]. Obwohl Einzelfallberichte mit langfristiger endokriner Kontrolle beschrieben sind, ist der therapeutische Stellenwert der medikamentösen Therapie unsicher. Der Einsatz spezifischer Medikamente kann aber überbrückend bis zur Durchführung einer operativen Revision erfolgen.

Tabelle 5: Protokoll für ein In-vivo-Screening auf das Vorkommen aberranter Hormonrezeptoren auf der Nebenniere nach Lacroix [2, 16]; „x“ steht jeweils für eine Blutprobe zur Bestimmung von Kortisol, anderen Hormonen und den Vitalparametern. Das Serum-Kortisol wird 3 h nach Stimulation bestimmt. Ein Anstieg um 25–49 % über dem Basalwert spricht für eine partielle Response, ein Anstieg um > 50 % für eine komplette Response.

Zeit (min.)	Tag 1	Tag 2	Tag 3
-60	Nüchtern liegend	Nüchtern liegend	Nüchtern liegend
-15	x	x	x
0	Aufrecht	GnRH 100 μ g i.v.	Glucagon 1 mg i.v.
30	Aufrecht	x	x
60	Aufrecht	x	x
90	Aufrecht	x	x
120	Aufrecht	x	x
150	Liegend	Mahlzeit	
180	Gemischte Mahlzeit		Vasopressin 10 iU i.m.
210	x		x
240	x		x
270	x	x	x
300	x	TRH 200 μ g i.v.	x
330	x	x	
360	ACTH 1-24 250 μ g i.v.	x	Metoclopramid 10 mg p.o.
390	x	x	
420	x	x	
450	x		
480	x		

Zusammenfassung

Die mikro- und makronodulären Nebennieren-Hyperplasien sind seltene Ursachen für die Ausprägung eines Cushing-Syndroms. Obwohl sich die Klinik dieser beiden voneinander unabhängigen Krankheitsbilder ähneln kann, liegt ihnen doch eine unterschiedliche Pathogenese zugrunde.

Die Diagnose einer mikro- oder makronodulären ACTH-unabhängigen Nebennieren-Hyperplasie lässt sich – nach Ausschluss anderer Gründe für ein Cushing-Syndrom – letzten Endes nur in Zusammenschau mit den klinischen Angaben, der Bildgebung, der Histologie und gegebenenfalls der Humangenetik stellen.

Tabelle 6: Mögliche medikamentöse Behandlungen des endogenen Hyperkortisolismus bei AIMAH-Patienten beim Vorkommen aberranter Rezeptoren [2].

Aberranter Rezeptor	Medikamentöse Interventionsmöglichkeit
Ectoper GIP-Rezeptor	Octreotid, (GIP-Rezeptor-antagonist)
Vasopressin-V1-, -V2- und -V3-Rezeptor	Vasopressin-Rezeptorantagonist
Adrenaler beta-adrenerger Rezeptor	Betablocker
Aberranter LH/hCG-Rezeptor	Lang wirksamer GnRH-Antagonist (Leuprorelinacetat, Enantone)
Angiotensin-1-Rezeptor	AT-1-Rezeptorantagonist (Olmesartan, Telmisartan u. a.)

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt

■ Relevanz für die Praxis

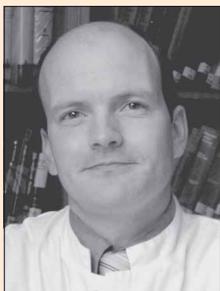
Die mikro- und makronodulären ACTH-unabhängigen Nebennieren-Hyperplasien sind seltene Ursachen für die Ausprägung eines Cushing-Syndroms. Die Symptome entwickeln sich häufig langsamer, was zusammen mit der erschwerten Diagnostik – beispielsweise durch ausgeprägte zyklische Schwankungen des Hyperkortisolismus – häufig erst spät zu der korrekten Diagnose führt. Insbesondere bei jungen Patienten, die im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter an einem Cushing-Syndrom erkranken und bei denen das Vorliegen eines ACTH-unabhängigen Cushing-Syndroms bestätigt werden konnte, sollte differenzialdiagnostisch an eine mikro- oder makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie gedacht werden. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass sowohl die mikronoduläre Nebennieren-Hyperplasie als auch die makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie Teil eines genetischen Syndroms mit diversen Organfehlbildungen und dem gehäuften Auftreten von Tumoren sein kann und sich daher frühzeitig neben der Behandlung des Cushing-Syndroms Vorsorgeuntersuchungen anschließen sollten.

Literatur:

- Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 607–23.
- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 245–59.
- Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 21.
- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 270–83.
- Groussin L, Cazabat L, Rene-Corail F, Jullian E, Bertherat J. Adrenal pathophysiology: lessons from the Carney complex. *Horm Res* 2005; 64: 132–9.
- Stratakis CA. New genes and/or molecular pathways associated with adrenal hyperplasias and related adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 300: 152–7.
- Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med* 1999; 131: 585–91.
- Maurus N, Blizzard RM. The McCune-Albright syndrome. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 279: 207–17.
- Burgess JR, Harle RA, Tucker P, Parameswaran V, Davies P, Greenaway TM, Shepherd JJ. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1996; 131: 699–702.
- Yamakita N, Murai T, Ito Y, Miura K, Ikeda T, Miyamoto K, Onami S, Yoshida T. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia associated with multiple colon adenomas/carcinomas which showed a point mutation in the APC gene. *Intern Med* 1997; 36: 536–42.
- Marchesa P, Fazio VW, Church JM, McGannon E. Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1023–8.
- Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest* 1971; 50: 1295–300.
- Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymarie P, Travert G, Lebrethon MC, Budi I, Balliere AM, Mahoudeau J. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med* 1992; 327: 981–6.
- Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, Dupré J, Poitras P, Fournier H, Garon J, Garrel D, Bayard F, Taillefer R, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion – a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 974–80.
- Hamet P, Laroche P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med* 1987; 10: 530–3.
- Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 1577–81.
- Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, Thompson GB, vanHeerden JA, Lloyd RV, Young WF. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: a clinicopathologic correlation. *Arch Surg* 1998; 133: 541–5.
- Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3531–6.

Prof. Dr. med. Felix Beuschlein

Geboren 1969. 1990–1996 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. 1997 Promotion zum Dr. med. summa cum laude, 1998 Approbation, 2004 Anerkennung als Internist, 2005 Habilitation im Fach Innere Medizin, Ernennung zum Privat-Dozent (Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg) und Anerkennung der Teilbereichsbezeichnung „Endokrinologie“. 2006 W2-Professur auf Lebenszeit „Endokrinologische Forschung“ an der Ludwigs-Maximilians-Universität München.



Dr. med. Anna Pallauf

Geboren 1981. 2001–2008 Medizinstudium an der Universität Regensburg. 2010 Dissertation zum Thema „Regulatorische CD4⁺CD25⁺-T-Zellen und ihr Einfluss auf dendritische Zellen insbesondere in Hinblick auf die Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“. Seit 2008 Assistenzärztin an der Medizinischen Poliklinik Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)