

Nebennieren- und Hypophysenerkrankungen

XXIX. Intensivkurs Innere Medizin

Professor Dr. Bruno Neu

Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Onkologie, Palliativmedizin,
Endokrinologie und Diabetologie

Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf

12.10..2022

Endokrinologische Grundregeln:

1. Diagnose durch Hormonbestimmung bzw. Funktionstests
Lokalisationsdiagnostik durch Bildgebung
2. Bestimmung diagnostischer Paare
3. Funktionstests:
Stimulationstests bei V.a. Hormondefizite
Suppressionstests bei V.a. Hormonexzesse

Übersicht

Erkrankungen der Nebennieren

- Inzidentalom
- Nebenniereninsuffizienz
- Cushing-Syndrom
- Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)
- Phäochromozytom

Erkrankungen der Hypophyse

- Inzidentalom
- Hypophyseninsuffizienz
- M. Cushing
- Prolaktinom
- Akromegalie

Inzidentalom

Tumor der Nebenniere, der bei einer aus anderen Gründen durchgeführten bildgebenden Untersuchung (Sono.,CT, MR) des Bauchraumes auffällt.

Sie sind zumeist **inaktiv** (Keine Hormonproduktion) **80%**

Die restlichen **20 %** sind vor allem

- Endokrin-aktive Adenome der Nebennierenrinde
(**Cushing- und Conn-Adenome**)
- **Phäochromozytome ca. 2-5 %**
- **Nebennierenkarzinome ca. 2 %**
- **Nebennierenmetastasen 15 %**
- Myolipome
- Ganglioneurome

Nächster Schritt -> Biochemie, Hormonbestimmungen

Inzidentalom

< 4 cm
 2 % NNkarzinome

> 6 cm
 25 % NNkarzinome

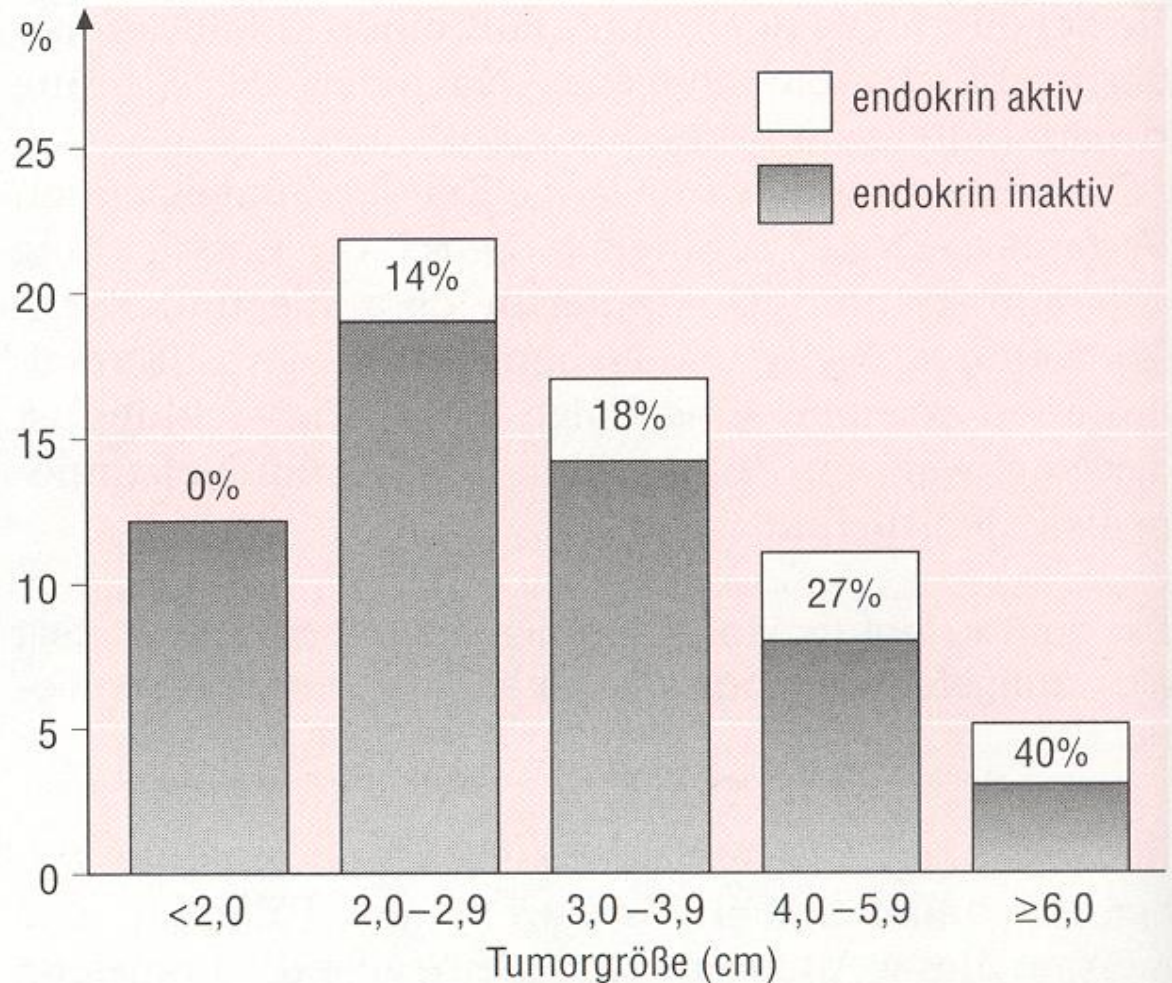


Abb. 32-1 Tumorgröße und endokrine Aktivität bei Patienten mit Nebenniereninzidentalom. Mit zunehmender Größe des zufällig entdeckten Nebennierentumors steigt die Wahrscheinlichkeit einer subklinischen endokrinen Aktivität (nach [6]).

Inzidentalom

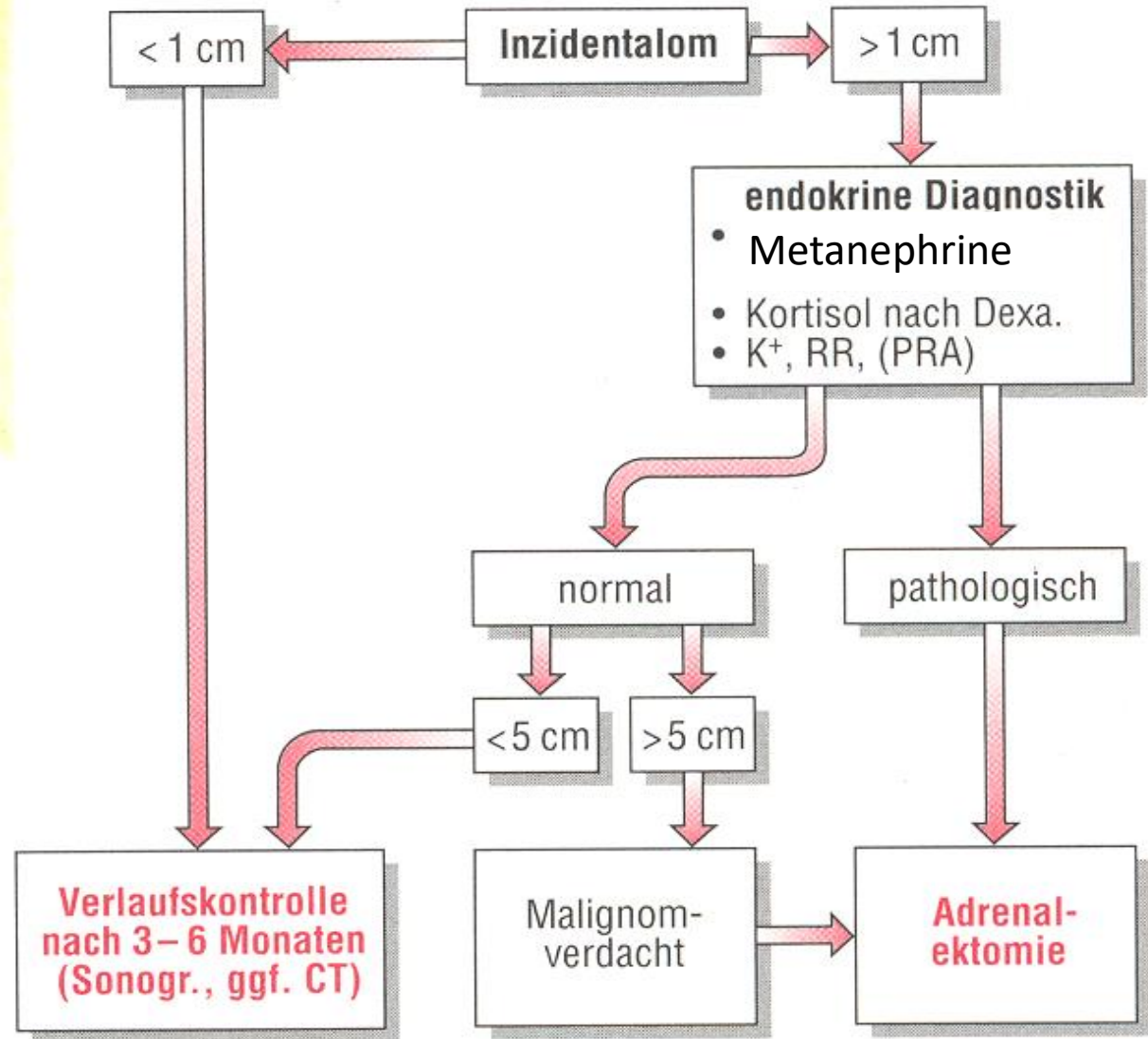


Abb. 32-3 Flußdiagramm zur Abklärung und Therapie des Nebenniereninzidentaloms.

Inzidentalom: Anamnese, körperliche Untersuchung

- Art. Hypertonie ?
- Zeichen eines klin. manifesten Cushing-Syndroms
 - Pergamenthaut
 - Striae rubrae
 - Stammbetonte Adipositas
 - Vollmondgesicht
 - Proximale Myopathie
 - Diabetes mellitus Typ 2
 - Osteoporose

Inzidentalom: Bildgebung

- Festlegung der Dignität
- Vermeidung aufwendiger und belastender Folgebildgebungen
- *Nur Daten für **natives CT** ausreichend robust:*
 - RF homogen, **Hounsfield Units ≤ 10** → **RF gutartig**, bei **RF < 4 cm** dann keine weitere Bildgebung mehr notwendig
 - Natives CT nicht eindeutig (z.B. Hounsfield Units > 10 , keine sicher Beurteilung mögl.) :
3 Optionen (individueller Entscheidung im TU-Board):
 1. Weitere Bildgebung
 - CT mit 10-min-KM-Washout
 - MRT mit chemical-shift-Analyse
 - FDG-PET/CT
 2. Folgebildgebung in 6-12 Monaten
 3. Direkte OP
- Cave: Von einer Biopsie der NN-RF wird grundsätzlich –von wenigen Ausnahmen abgesehen– abgeraten

Fallbeispiel 1

Beschwerdefreie 26jährige Patientin wird zur Abklärung einer Mikrohämaturie in der Urologie vorgestellt. Bei der Sonographie findet sich eine 4 cm große rechtsseitige Nebennierenraumforderung. Die Patientin wird zur CT-gesteuerten Nebennierenpunktion eingewiesen.

Fallbeispiel 1

Bei der Punktion kommt es akut zu Kopfschmerz, Herzrasen, Unruhe und Schweißausbruch. Die Histologie ist nicht eindeutig.

Bei der Wiederholung der Punktion kommt es zu einem erneuten Auftreten der Symptomatik. Die endokrinologische Abklärung erbringt stark erhöhte Katecholaminkonzentrationen im 24-Stunden-Sammelurin.

Diagnose: **Phäochromozytom**

Phäochromocytom

- Definition:** Von den chromaffinen Zellen ausgehender Tumor, in 90% im Nebennierenmark entstehend. Oft bilateral.
- Einteilung:**
1. Sporadische Phäochromozytome
 2. Familiäre Formen, autosomal-dominant (MEN Iia, Iib)
 3. Familiäre Formen im Rahmen von Phakomatosen
- Prävalenz:** Selten 0,1% aller Hochdruckpatienten
50% werden erst postmortem diagnostiziert
- Klinik:** Hypertonus (kontinuierlich 50%, anfallsartig 50%)
Kopfschmerzen, Schwitzen, Palpitationen
Gewichtsabnahme, Blässe

Phäochromocytom

- Diagnostik: Klinik? hereditäre Belastung? Inzidentalom?
Dilemma -> Seltene Erkrankung, aufwendige Diagnostik
Plasma:
Metanephrine, Katecholamine (bei erhöhtem RR)
24 Stunden Urin: fraktionierte Metanephrine
Katecholamine, Gesamtmetanephrine, ~~VMA~~
- Lokalisations-
diagnostik: Nur bei biochemischem Hinweis, Sono, CT, MR
MIBG-Szintigraphie
Keine Punktion !!! -> Gefahr der Hochdruckkrise
- Therapie: Krise: 2-5 mg Phentolamin, Nitro
Oral Einstellung: Dibenzyran 20 bis 220mg,
alternativ Prazosin, Calciumantagonisten
Nach Alphablockade auch Betablockade
Op nach 1-2 Wochen, Volumengabe, Nitro

Labordiagnostik bei Phäochromozytom

	Sensitivität (%)		Spezifität (%)	
	Familiär	Sporadisch	Familiär	Sporadisch
Plasma				
Freie Metanephrine	97	99	96	82
Katecholamine	69	92	89	72
24 Stundenurin				
Fraktionierte Metanephrine	96	97	82	45
Katecholamine	79	91	96	75
Gesamtmetanephrine	60	88	97	89
Vanillinmandelsäure	46	77	99	86

Manger et al. 2006

Fallbeispiel 2

61-jährige Patientin stellt sich elektiv in der Sportorthopädie zur Knie-TEP bei ausgeprägter Gonarthrose rechts vor

Begleiterkrankungen:

Arterielle **Hypertonie** (Monotherapie mit Amlodipin),

Hypothyreose bei Z.n. Strumektomie (L-Thyroxin 75µg),

Adipositas Grad I (74kg, 150cm),

Mittelgradige **Depression** (Therapie mit SSRI (Paroxetin)

Asymptomatische **Hypokaliämie** ED 03/10 (Kalinor-Brause 3x2 Tb)

.

Fallbeispiel 2

Abbruch der Narkose noch während der Einleitung bei plötzlich auftretenden **rigorartigen Tetanien** aller vier Extremitäten

Labor:

Blutgasanalyse: K^+ 2,5 mmol/L (Normbereich 3,5 – 5,0 mmol/L)
(Präoperative Kontrolle 4,0 mmol/L)

Neurologisches Konsil: V.a. **Serotonin-Syndrom** ausgelöst durch die Kombination von SSRI + Opioid

.

Fallbeispiel 2

Abbruch der Narkose noch während der Einleitung bei plötzlich auftretenden **rigorartigen Tetanien** aller vier Extremitäten

im weiteren Verlauf:

RR 140/95 mmHg, Hf 72/min

Kalium 3,7 mmol/L, Natrium 146 mmol/L, Krea 0,6 mmol/L

BGA: pH 7,533, PO₂ 105,1 mmHg, PCO₂ 36,1 mmHg,

HCO₃ 29,7mmol/L, BE 6,9 mmol/L, sO₂ 98,9%, Lactat 0,9 mg/dl

Fallbeispiel 2

Abbruch der Narkose noch während der Einleitung bei plötzlich auftretenden **rigorartigen Tetanien** aller vier Extremitäten

im weiteren Verlauf:

RR 140/95 mmHg, Hf 72/min

Kalium 3,7 mmol/L, Natrium 146 mmol/L, Krea 0,6 mmol/L

BGA: pH 7,533, PO_2 105,1 mmHg, PCO_2 36,1 mmHg,

HCO_3 29,7 mmol/L, BE 6,9 mmol/L, sO_2 98,9%, Lactat 0,9 mg/dl.

- 
1. Grenzwertige RR-Werte
 2. Hypokaliämie
 3. Metabolische Alkalose

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Epidemiologie: Normokaliämisches Conn-Syndrom: 5-10% der Hyperton.
(häufigste Ursache einer sek. Hypertonie)
Hypokaliämisches Conn-Syndrom: < 5% der Hypertoniker

Ätiologie:

Idiopathischer Hyperaldosteronismus (IHA) durch bilaterale Hyperplasie der Zona glomerulosa (oft normales Kalium)	20-30%
Aldosteron-produzierende Adenome (APA) (Hypokaliämie)	70-80%
bilateral Adenome	2%

Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I und II
Typ I: GSH
(Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus)
Typ II: Adenome oder Hyperplasien

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Labordiagnostik:

- **Aldosteron/Renin-Quotient (ARQ) ↑ (sensitivster Parameter)**
(Cave: Falsch hoch bei Einnahme von Betablockern,
falsch niedrig bei ACE-Hemmern, AT-II- Antagonisten,
Aldosteronantagonisten)
- **Plasmaaldosteron ↑**
- **Plasmareninaktivität ↓**

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Labordiagnostik: Funktionstests

- **Kochsalzbelastungstest:** 2 Liter NaCl über 4 Stunden
(bei fehlender Suppression des Aldosterons Hinweis auf Conn-Syndrom)
- **Fludrocortison-Suppressionstest** (0,1mg alle 6h über 4 Tage)
- **Captopril-Test**
Aldosteronmessung vor und 2h nach Gabe von 25mg Captopril
- Differenzierung des Subtyps
 - **Orthostastest** (2h):
 - IHA: Anstieg (>30%) von Aldosteron
 - APA: Abfall von Aldosteron

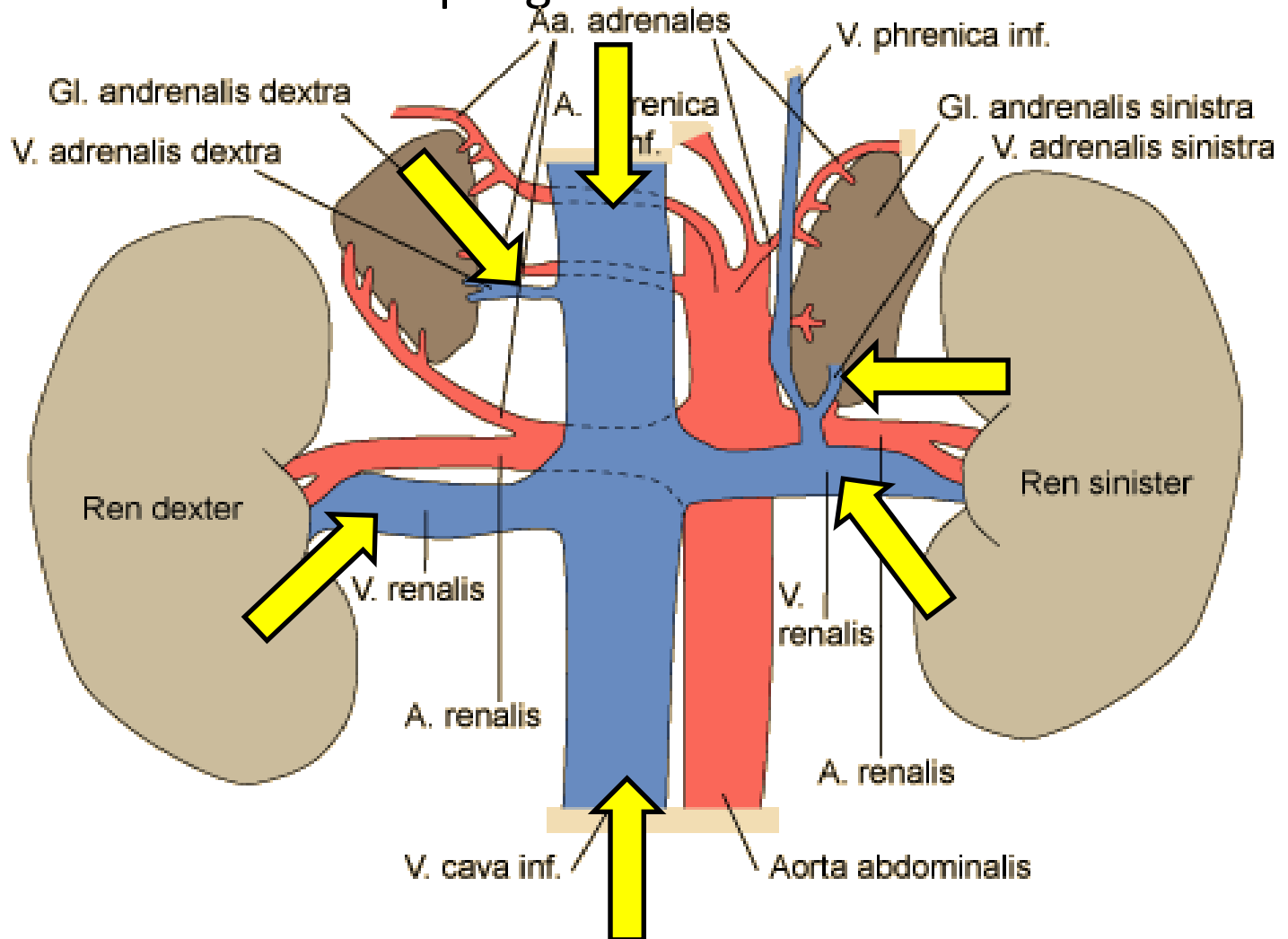
Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Diagnostik: Lokalisation

- **MRT (chemical shift imaging), CT-Abdomen**
(unilaterale Adenome, bilaterale Adenome, Hyperplasie)
- Angiographisches **“adrenal vein sampling“**
aus Nierenvene, V. cava, beiden Nebennierenvenen;
Ziel: Nachweis isoliert erhöhter Werte im Bereich einer Nebenniere

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Diagnostik: Adrenal vein sampling



Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Therapie:

- Idiopathischer Hyperaldosteronismus (**IHA**):
Spironolacton 50-100mg/d
- Aldosteron-produzierendes Adenom (**APA**):
Adrenalektomie, 4 Wochen Vorbehandlung mit Spironolacton
- Familiärer Hyperaldosteronismus Typ I (**GSH**):
Dexamethason-Dauertherapie

**Symptome:**

- *rotes rundes Gesicht (Vollmondgesicht, Plethora)* 90%
- *Stammbetonte Fettsucht* 85%
- *Diabetogene Stoffwechsellage* 85%
- *Hypertonie* 80%
- *Hypogonadismus* 80%
- *Osteoporose* 75%
- *Striae rubrae* 70%
- *Muskelschwäche* 70%
- *Psychische Veränderungen* 70%
- *Stiernacken* 55%
- *Knöchelödeme* 55%
- *Wundheilungsstörung* 35%

Häufigkeit:

Cushing-Syndrom

- ACTH- abhängiges Cushing- Syndrom:

Morbus Cushing eutop (ACTH aus der Hypophyse)	65-70 %
ektope ACTH- Sekretion (NET, paraneoplastisch)	10- 15 %
ektope CRH- Sekretion (NET, paraneoplastisch)	< 1%

- ACTH- **un**abhängiges Cushing- Syndrom:

Adrenocorticale Adenome und Karzinome 18- 20 %

Bilaterale adrenale mikro- und makronoduläre Hyperplasie 1%

(z.B. Carneykomplex / food- induced Cushing- Syndrom)

Steroidtherapie bei anderen Erkrankungen („iatrogen“)

Cushing-Syndrom

Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein endogenes Cushing-Syndrom

- Cortisol- Bestimmung im 24- Stundenurin
3-fach über der Norm
- Mitternachtscortisol im Speichel (24:00 Uhr)
fehlender Abfall (< 1,6 ng/ml / 4,3 nmol/l)
- Niedrig dosierter Dexamethasonhemmtest (1 oder 2 mg)
(< 1,8 µg/dl / 50 nmol/l)
(< 2,0 µg/dl / 55 nmol/l)

2008 Endocrine Society Clinical Guidelines:

Niemann LK et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526

V.a. Cushing-Syndrom

Dexamethasonhemmttest
Mitternachtscortisol
Cortisol im 24 Stundenurin

Cushing- Syndrom

Plasma- ACTH

ACTH < 20 pg/ml
Kein Anstieg im CRH-Test

ACTH-unabhängig



NN-Karzinom

6%

NN-Adenom

9%

ACTH > 20 pg/ml
Anstieg im CRH-Test

ACTH-abhängig



M. Cushing

70%

Ektopes Cushing-Syn.

(kein Anstieg im CRH-Test)

15%

Therapie des Cushing-Syndrom

Hypophysäres Cushing-Syndrom

Transphenoidale Hypophysen-Op

Radiatio

Pasireotid 2 x 0,6 mg

Ektopes Cushing-Syndrom

Resektion des Tumors

bilaterale Adrenalektomie bei unklarer Lokalisation des Tumors

Adrenales Cushing-Syndrom

laparoskopische Adrenalektomie

Medikamentöses Senken des Cortisol-Exzesses präoperativ z.B. durch Etomidate, Ketoconazol

Fallbeispiel 4

37-jährige Patientin stellte sich bei zunehmender Adynamie, Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust und verstärkter Hautpigmentierung in die Medizinische Notaufnahme vor

Vitalparameter: RR: 90/50 mmHg, HF: 98/min, T: 35,7° C, Blutzucker: 71 mg/dl

Klinik: extrem verlangsamt, adynam,

Labor: ACTH >1200 pg/ml

Cortisol-Tagesprofil

1,3 µg/dl (8:00)
11,5 µg/dl (12:00)
4,6 µg/dl (16:00)
2,0 µg/dl (20:00)

ACTH-Stim. test	Cortisol basal	12,8 µg/dl
	Cort. 30 min. nach Synacthen	11,1 µg/dl
	Cort. 60 min. nach Synacthen	9,2 µg/dl
	Cort. 90 min nach Synacthen	8,4 µg/dl

Cortisol basal < 3 µg/dl Nebenniereninsuffizienz gesichert
Cortisol basal > 25 µg/dl Nebenniereninsuffizienz ausgeschlossen
Cortisol > 3 µg & < 25 µg/dl brauchen eine Dynamische Testung

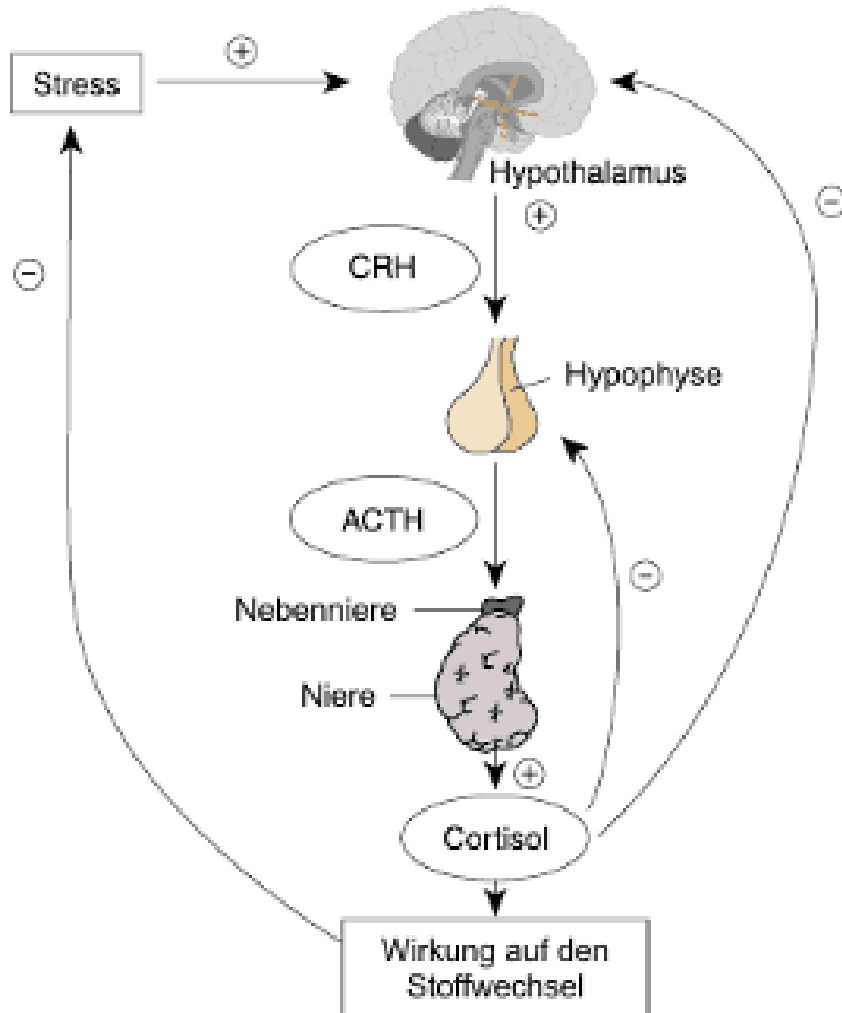
Morbus Addison = Nebenniereninsuffizienz

Inzidenz der Nebenniereninsuffizienz: 39-60 / 1 000 000

Inzidenz einer Addison Krise: c.a. 1-5/ 1000 000

NEJM 1996, Vol.335 No.16 p. 1206- 1212, Oelkers W

Physiologischer Regelkreis von Cortisol und ACTH:



Primäre Nebenniereninsuffizienz

Morbus Addison:

Cortisol: ↓

ACTH: ↑

Sekundäre Nebenniereninsuffizienz:

Cortisol: ↓

ACTH: ↔ ↓

Klinik der Nebenniereninsuffizienz

- Herz-Kreislauf:** Hypotonie, Blutdruckabfall, Schock, Oligurie, Exsikose
- ZNS- Symptomatik:** Adynamie, Depressionen, Schwindel, Delir, Koma,
- Gastrointestinal:** Bauchschmerzen, Durchfälle & Erbrechen, Bild eines Akuten Abdomens,
- Stoffwechsel:** Gewichtsverlust, Anorexie, Hypovolämie, Salzhunger, Fieber, Hypoglykämie, Metabolische Azidose,
- Labor:** Hyponatriämie, Lymphozytose, Eosinophilie, Anämie, evtl. Hyperkaliämie
- Haut:** Hyper- oder Hypopigmentation, Vitiligo (autoimmun)

In Abhängigkeit der Genese, ob eine primäre oder sekundäre Nebenniereninsuffizienz vorliegt, bestehen weitere spezifische Symptome.

Genese der Primären Nebenniereninsuffizienz

Autoimmunadrenalitis: 60-90%

assoziiert mit Polyglandulärem Autoimmunsyndrome Typ I und II

Typ I Hypoparathyreodismus, mukokutaner Candidiasis, Vitiligo

Typ II Hypothyreose, Diabetes mellitus Typ I (Schmidt-Syndrom)

Tumorerkrankungen: Metastasen der Nebenniere

Infektionen: Tuberkulose, Waterhaus- Friderichsen-Syndrom, Meningokokkensepsis, CMV und andere opportunistische Erkrankungen bei HIV Patienten,

Blutungen: Markumarpatienten

Z. n. Operationen: bds. Adrenalektomie

Angeboren: z.B. Adrenoleukodystrophie, Triple A- Syndrom

Medikamente: Etomidate, Ketokonazol,

Genese der sekundären Nebenniereninsuffizienz

Langzeit Glucocorticoidtherapie: häufigste Ursache

Hypophysentumore: Makroadenome, Kraniopharyngeome, Metastasen,

Systemische Erkrankungen: Sarkoidose; Histiozytose

Trauma: Schädelhirntrauma,

Blutungen/ Nekrose: Sheehan Syndrom, Markumar

Iatrogen: Z. n. Hypophysenoperation, Bestrahlung

Autoimmunerkrankungen: Lymphozytäre Hypophysitis

Nach einer Operationen eines Cushingsyndroms kommt es ebenfalls zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz.

Take home message 1

Erkrankungen der Nebennieren -> **potentiell lebensgefährlich**

- **Inzidentalom** -> CT, endokrine Diagnostik! Immer Op > 5 cm
- **Nebenniereninsuffizienz** -> Klinik (Adynamie, Hypotonie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, metab. Azidose, kolikartige Bauchschmerzen)
Substitution schon bei Verdacht
- **Cushing-Syndrom** -> Klinik (Plethora, Vollmondgesicht, Striae Hypertonie, Diabetes), ACTH-ab- oder unabhängig? Bildgebung

Take home message 2

Erkrankungen der Nebennieren -> **potentiell lebensgefährlich**

- **Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)**

-> Klinik (Hypertonie, Hypokaliämie, metab. Alkalose), ARQ, Funktionsteste, Bildgebung

- **Phäochromozytom** -> seltene Erkrankung, Metanephrine, α -, dann β -Blockade, dann erst Op