

Eine nicht alltägliche Ursache eines Cushing-Syndroms

R. Inauen^a, Ph. Rochat^a, P. Wiesli^b, G. Delmore^a, J. G. Magun^c, T. Breitbach^d, St. Duewell^e, B. Frauchiger^a

- ^a Medizinische Klinik, Kantonsspital Frauenfeld, Spital Thurgau AG
^b Abteilung Endokrinologie, DIM, Universitätsspital Zürich
^c Neurologie FMH, Rosenbergstr. 12, 8500 Frauenfeld
^d Institut für Pathologie, Kantonsspital Münsterlingen, Spital Thurgau AG
^e Institut für Röntgendiagnostik und Nuklearmedizin, Kantonsspital Frauenfeld, Spital Thurgau AG

Korrespondenz:
 Dr. med. B. Frauchiger
 Medizinische Klinik
 Kantonsspital
 Postfach
 CH-8501 Frauenfeld

beat.frauchiger@stgag.ch

Fallbeschreibung

Bei einer 76jährigen Patientin mit einer Kataraktoperation und einer Vorderarmfraktur in der Vorgeschichte wurden im Frühling 2001 bei rasch progredienten, immobilisierenden Rückenschmerzen radiologisch frische Kompressionsfrakturen im Bereich BWK 10, LWK 1 und 3 sowie in der Osteo-Densitometrie eine Osteoporose nachgewiesen. Der Patientin fiel auf, dass sie im Vergleich zu früher aufgrund der Grössenminderung auf Hilfsmittel (Sitzkissen) beim Autofahren angewiesen war, eine genauere Quantifizierung der Grössenabnahme gelang anamnestisch jedoch nicht. Der stationäre Rehabilitationsaufenthalt in einer auswärtigen Klinik wurde bereits nach einigen Tagen unterbrochen und die Patientin zur weiteren Abklärung zu uns verlegt, nachdem

sie generalisierte Ödeme mit Gewichtszunahme und Suffusionen im Bereiche der Extremitäten entwickelt hatte. Bei Eintritt bei uns fielen ein stammbetontes Übergewicht (BMI 25,0), ein angedeuteter Büffelnacken, Striae rubrae und auf beide Unterschenkel beschränkte, leicht teigige Ödeme mit multiplen bis 1,5 cm grossen Suffusionen auf. Es bestanden hypertone Blutdruckwerte (BD 170/95 mm Hg, HF 91/min) bei sonst unauffälligem kardiopulmonalem Befund. Laborchemisch bestand eine hypokaliämische (3,1 mmol/l) metabolische Alkalose und ein Natrium von 138 mmol/l (weitere Laborparameter bei Eintritt siehe Tabelle 1).

Klinisch waren die Unterschenkelödeme nach Einbinden rasch regredient und die Suffusionen bildeten sich im Verlauf spontan zurück. Die Hypokaliämie blieb trotz peroraler Kaliumsubstitution bestehen. Sonographisch liess sich eine Raumforderung von ca. 6 cm Querdurchmesser oberhalb resp. vor der linken Niere und zwei kleine metastasenverdächtige Läsionen (Durchmesser je ca. 1 cm) im rechten Leberlappen darstellen. Die Abdomen-Computertomographie zeigte eine 6×5 cm messende Raumforderung (Abb. 1) mit Verkalkungen in der linken Nebenniere. Die sonographisch beschriebenen Läsionen in der Leber konnten computertomographisch nicht verifiziert werden. Bei klinischem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom wurde ein Dexamethason-Hemmtest mit 2 mg durchgeführt, welcher einen nicht supprimierbaren Kortisolspiegel von 1037 nmol/l (Norm <140) ergab. Diese Befunde und die Tumorgrösse deuteten auf eine maligne, endokrin aktive Neoplasie der linken Nebenniere hin.

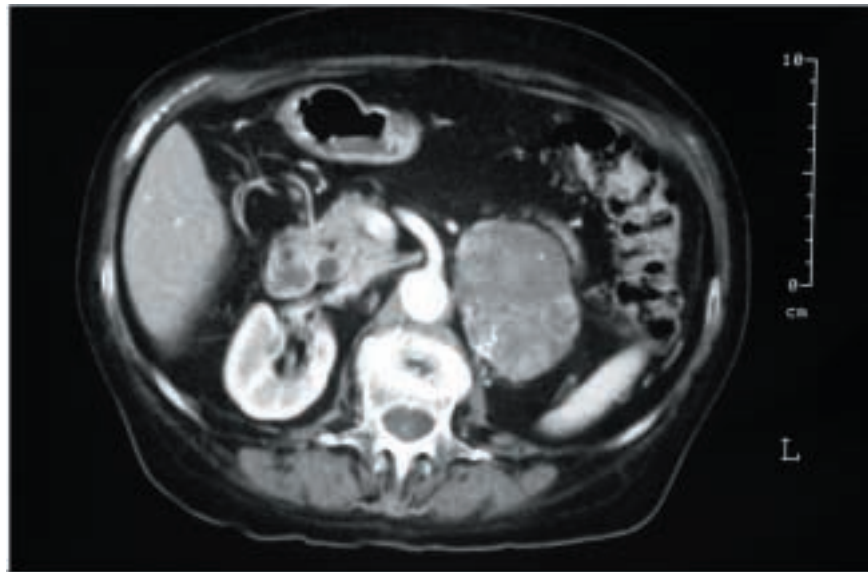
Im Verlauf berichtete die Patientin über eine motorische Schwäche des rechten Armes. Objektiv fielen an den oberen Extremitäten distal und rechtsbetont und an den unteren Extremitäten distal und linksbetont Paresen auf – bei erhaltener Sensibilität (inkl. Lage- und Vibrationssinn). Das MRI des Neurokraniums und der HWS zeigten keine Anhaltspunkte für eine Metastasierung. Während die Klinik eher mit einer subakuten motorischen Neuropathie vereinbar war, liessen die neurophysiologischen Befunde differentialdiagnostisch auch an eine mild verlaufende Polyradikulitis Guillain-

Tabelle 1: Wichtigste Laborparameter bei Eintritt.

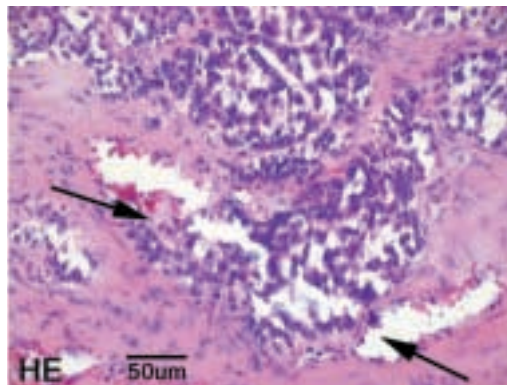
Parameter	Wert	Norm
Hämoglobin	116 g/l	140–180 g/l
Leukozyten	10 000/μl	4000–10 500/μl
Thrombozyten	244 000/μl	150 000–375 000/μl
Lymphozyten	8%	25–35%
Eosinophile	0%	2–4%
Glukose	6,7 mmol/l	<6,1 mmol/l
INR	1,1	2,5–4,5
Blutungszeit	5 min	<9 min
Natrium	138 mmol/l	135–148 mmol/l
Kalium	3,1 mmol/l	3,8–4,8 mmol/l
CRP	27 mg/l	<5 mg/l
Tot. Protein	56 g/l	62–80 g/l
ASAT	40 U/l	<41 U/l
ALAT	94 U/l	<41 U/l
Alkal. Phosphatase	171 U/l	<117 U/l
LDH	776 U/l	<430 U/l
ABGA		
pH	7,60	7,37–7,40
pO ₂	6,59 kPa	>10 kPa
Basenabweichung	13,9 mmol/l	
Bikarbonat	37,2 mmol/l	20–24 mmol/l
O ₂ -Sättigung	0,90	>0,94

Abbildung 1.

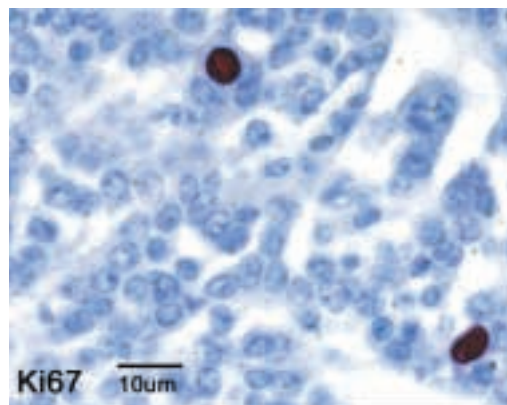
7 mm axialer CT-Schnitt auf Höhe des Abganges der A. mesenterica sup. in der arteriellen Phase. Im linken Perirenalraum zeigt sich eine grosse scharf begrenzte, aber unregelmässig konturierte Raumforderung. Das Kontrastenhance-ment weist auf die gute arterielle Durchblutung hin. Gut zu erkennen sind die stippchen-artigen Verkalkungen.

**Abbildung 2.**

Nebennierenrindenkarzinom mit trabekulärem Wachstumsmuster und soliden inselartigen Strängen mit breiter venöser Gefäss-invasion (bei Pfeilen; Original-vergrößerung 200×, HE).

**Abbildung 3.**

Ki67-Immunhistochemie (MIB1-Antikörper) mit Proliferations-fraktion unter 5% der Karzinom-zellen, was für ein hochdifferen-ziertes, eher langsam wachsendes Nebennierenrindenkarzinom spricht (Originalvergrößerung 400×, Ki67-IHC).



tieferm Plasmakortisol ohne adäquaten Anstieg nach intravenöser Verabreichung von Tetra-cosactid 0,25 mg (Synacthen®) auf eine sekun-däre Insuffizienz der verbleibenden rechten Nebennierenrinde zurückgeführt werden.

Im Rahmen einer Verlaufskontrolle nach neun Monaten präsentierte sich die Patientin klinisch in einem guten AZ. Sonographisch zeigte sich jedoch eine Grössenzunahme einer der beiden Leberläsionen von 10 mm auf 29 mm im Durchmesser. Die zweite Leberläsion konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Aufgrund der Grössenprogression ist von einer Metastase auszugehen (somit T2 N0 M1; Stadium IV), in Rücksprache mit dem behandelnden Onko-logen entschied man sich aufgrund des guten AZ der Patientin vorerst für ein exspektatives Vorgehen.

Abschliessend handelt es sich in unserem Fall um ein hormonell aktives Nebennierenrin-denkarzinom (NNR-Ca) Stadium IV mit Cushing-Syndrom mit u.a. typischem Habitus, Osteo-porose, Zeichen der Bindegewebsschwäche (Suffusionen, Striae rubrae), hypokaliämischer metabolischer Alkalose und arterieller Hyper-tonie.

Kommentar

Barré denken. Der Versuch einer Lumbalpunk-tion misslang. Da die Paresen im Verlaufe spontan deutlich regredient waren, wurde auf eine Wiederholung der Punktion verzichtet. Histologisch und immunhistochemisch konnte aus dem makroskopisch im Gesunden entfer-ten Tumor schliesslich die Diagnose eines hoch differenzierten, noch auf das Organ begrenz-ten, Nebennierenrindenkarzinoms (140 g, 7× 8×4 cm) gestellt werden (Abb. 2 und 3). Post-operativ hypotone Blutdruckwerte konnten bei

Die Ursachen des Cushing-Syndroms in abstei-gender Häufigkeit sind die Einnahme von Steroiden, der Morbus Cushing (hypophysäre bzw. hypothalamisch bedingte Überproduktion von ACTH), Nebennierenrindentumoren sowie weitere seltener Ätiologien.

Neoplasien der Nebenniere können in benigne (Adenome, Zysten, Fibrom etc.) und in maligne Tumoren (Metastasen, primäre Karzinome) eingeteilt werden. Gutartige Adenome sind in der Regel kleiner (<4 cm, <100 g) als die mali-

Tabelle 2: Klinische Zeichen eines Cushing-Syndroms
(modifiziert nach [9]).

Merkmal	Häufigkeit (%)	Präsentation beim Fall
Typischer Habitus	95–97	+
Erhöhtes Körpergewicht	19–100	+
Ermüdbarkeit und Schwäche	>80	+
Hypertonie (BD >150/90 mm Hg)	47–82	+
Hirsutismus	53–82	
Amenorrhoe	41–77	
Kutane Striae rubrae	53–67	+
Persönlichkeitsveränderungen	>60	
Ekchymosen	>60	+
Proximale Myopathie	>60	
Ödeme	>60	+
Polyurie, Polydipsie	>20	
Klitorishypertrophie	>10	

gnen Neoplasien, wobei aktuell die Magnetresonanztomographie die sicherste nicht-invasive Methode zur Differenzierung der Dignität einer NR-Raumforderung darstellt [1]. Im Einzelfall ist aber die histologische Aufarbeitung bzw. der klinische Verlauf entscheidend [2].

Unter den malignen Tumoren stellt das primäre NNR-Ca nach den Metastasen (meist ausgehend von Lunge, Niere oder Kolon) die zweithäufigste Entität dar [3]. Für letzteres bestanden in unserem Fall im Röntgen-Thorax (bei negativer Nikotinanamnese), im Schädel-MRI und im CT-Abdomen keine Anhaltspunkte.

Mit einem Anteil von 0,05–0,20% aller Malignome ist das NNR-Ca eine seltene, jedoch aggressive Neoplasie. Sie tritt gehäuft in der ersten und fünften Dekade auf und kann in eine hormon- und eine nicht hormonproduzierende Form eingeteilt werden [4]. Das hormonell aktive Karzinom wird häufig, wie in unserem Fall, aufgrund der Symptomatik der im Übermass produzierten Hormone entdeckt, wobei je nach Hormon (Kortisol, Aldosteron, Androgene, Östrogene) unterschiedliche Syndrome resultieren können. Bei Kindern steht die Virilisierung mit insgesamt weniger aggressivem Verlauf und bei Erwachsenen gewöhnlich das Cushing-Syndrom im Vordergrund [4]. Insgesamt treten NNR-Ca häufiger bei Frauen als bei Männern auf (3:2); die hormonell aktive Form wird dabei v.a. bei Kindern und Frauen, die inaktive Variante v.a. bei Männern und bei älteren Personen beobachtet [5]. Während die hormonell aktiven Tumoren in der Regel aufgrund der endokrinologischen Aktivität entdeckt werden, führen bei den inaktiven Neoplasien der Masseneffekt des Tumors oder die Metastasen zur Diagnose. Gelegentlich werden die Tumoren auch zufällig entdeckt.

Interessant bei unserer Patientin ist das pas-

sagere Auftreten von distal betonten Paresen, welche klinisch am ehesten mit einer subakuten motorischen Neuropathie vereinbar waren. Aufgrund der neurophysiologischen Befunde könnte es sich auch um eine milde Form eines Guillain-Barré-Syndroms gehandelt haben. Beide neurologischen Krankheitsbilder werden als paraneoplastische Syndrome, allerdings gehäuft bei Lymphomen, gefunden. Die Pathogenese der Neuropathie ist nach wie vor nicht geklärt. Beim Guillain-Barré-Syndrom werden immunologische Phänomene diskutiert [6].

Die Differentialdiagnose von Beinödemen ist breit und reicht von einer kardialen Genese bis hin zum idiopathischen Ödem. In unserem Fall beurteilen wir die Ödeme im Rahmen des Grundleidens. Beim Cushing-Syndrom treten in >60% der Fälle Beinödeme auf (Tab. 2).

Das primäre NNR-Ca wird, basierend auf der TNM-Klassifikation, in die Stadien I–IV eingeteilt. Da die Chirurgie die einzige therapeutische Form darstellt, die das Überleben verlängern kann, ist sie das Mittel der Wahl in den metastasenfren Stadien I und II [7, 8]. Die Möglichkeiten der Systemtherapie sind im Vergleich zur Chirurgie deutlich geringer und kommen daher erst in späteren Stadien (III, IV) zum Tragen. Mitotane ist das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum und kann neben dem symptomatischen Effekt bei 20–25% der Patienten zu einer Verlängerung des Überlebens führen [7]. Symptomatisch kann zur Reduktion der Kortisolbildung Metopiron, Aminoglutethimid oder allenfalls auch Ketokonazol verabreicht werden.

Die Prognose beim NNR-Ca ist nach wie vor insgesamt schlecht mit einer 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 20–35% [7]. Zur Verbesserung derselben müssten Patienten in möglichst frühen Krankheitsstadien erfasst werden, damit diese von einer allenfalls kurativen (chirurgischen) Therapie profitieren könnten. Gemäss neuesten Angaben in der Literatur gelang es in der letzten Zeit – wahrscheinlich durch differenziertere Staging-Methoden – besser, Patienten mit frühen von solchen mit fortgeschrittenen Karzinomstadien zu unterscheiden. Dadurch konnten mehr Patienten einer kurativen Resektion zugeführt werden mit entsprechender Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate (37% versus 16%) [8]. Trotzdem bleibt das primäre NNR-Ca aktuell eine seltene, oft aber fatale Ursache eines Cushing-Syndroms.

Literatur

- 1 Heinz-Peer G, Honigschnabl S, Schneider B, Niederle B, Kaserer K, Lechner G. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:15–22.
- 2 Newhouse JH, Heffes CS, Wagner BJ, Imray TJ, Adair CF, Davidson AJ. Large degenerated adrenal adenomas: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1999;210:385–91.
- 3 Dusenberry D, Dekker A. Needle biopsy of the adrenal gland: retrospective review of 54 cases. *Diagn Cytopathol* 1996;14:126–34.
- 4 Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000;88:711–36.
- 5 Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72:3145–55.
- 6 Hughes RA, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *J R Soc Med* 1994;87:526–30.
- 7 Demeure MJ, Somberg LB. Functioning and nonfunctioning adrenocortical carcinoma: clinical presentation and therapeutic strategies. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:791–805.
- 8 Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 2001;136:543–9.
- 9 Wright-Pascoe R, Charles CF, Richards R, Fletcher P, Hanchard B, Kelly D. A clinico-pathological study of Cushing's syndrome at the University Hospital of the West Indies and a review of the literature. *West Indian Med J* 2001;50:55–61.