

## Ein Überblick

## Cushing-Syndrom 2016

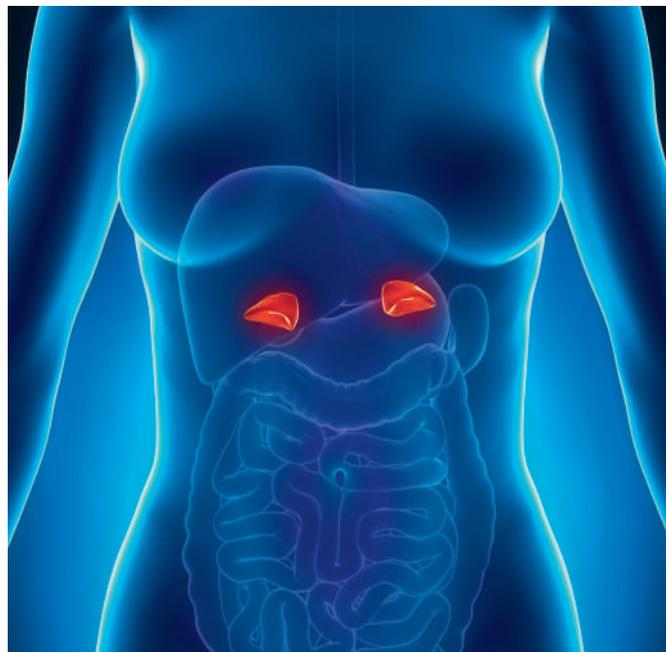
Matthias Gasser<sup>a</sup>, Christoph A. Meier<sup>b</sup><sup>a</sup> Departement Innere Medizin und Spezialdisziplinen, Stadtspital Triemli, Zürich; <sup>b</sup> CMO Office, Universitätsspital Basel

Adipositas, Diabetes und Hypertonie – häufige, jedoch unspezifische Wegbegleiter des Cushing-Syndroms – sind auch in der Allgemeinbevölkerung weitverbreitet. Umso wichtiger ist daher eine gezielte Diagnostik, um falsch positive Resultate und unnötige Abklärungen zu vermeiden.

## Einführung

Das Cushing-Syndrom ist eine seltene, aber schwere Erkrankung, die durch eine pathologische und prolongierte Exposition des Körpers gegenüber Glukokortikoiden aus endogenen Quellen verursacht wird. Unbehandelt besteht eine hohe Morbidität und Mortalität vor allem durch kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (Hypertonie, Diabetes) und Infektionen. Die meisten Komplikationen des Cushing-Syndroms lassen sich nach einer gezielten Diagnostik und Lokalisation durch eine entsprechende chirurgische und/oder medikamentöse Therapie kausal behandeln und sind teilweise reversibel. In einer kürzlich publizierten dänischen Studie, die auf Populationsebene von 1980 bis 2010 Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Cushing-Syndrom untersuchte, war die Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung mehr als verdoppelt [1]. So steigen einerseits die kardiovaskulären Risikofaktoren (Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie) und somit die Prädisposition für Myokardinfarkt, linksventrikuläre Dysfunktion und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Andererseits liegt ein hyperkoagulabler Zustand aufgrund einer aktivierten Gerinnung und einer reduzierten Fibrinolyse vor, die das zehnfach erhöhte Risiko für venöse Thromboembolien bei unbehandelten Patienten mit Cushing-Syndrom erklärt.

Der Glukokortikoidexzess führt häufig zu Depressionen, Angststörungen, Schlafstörungen oder neuropsychologischen Defiziten wie vermindertem Erinnerungsvermögen und exekutiver Dysfunktion (wie z.B. unfokussiertes Denken, mangelnde Impulskontrolle, reduzierte Aufmerksamkeit). Akute Psychosen sind hingegen selten. Die immunsuppressiven Eigenschaften des Cushing-Syndroms erhöhen die Anfälligkeit auf opportunistische und nicht selten tödlich verlaufende Infekte und Sepsis [2]. Der Knochenmetabolismus ist ebenfalls gestört und führt zu einer Osteoporose mit entsprechender Morbidität und Mortalität.



## Epidemiologie

Das Cushing-Syndrom hat eine Inzidenz von 0,2–5 pro Million Menschen und eine Prävalenz von 39–79 pro Million Menschen.

Die Diagnose wird meist im mittleren Lebensalter gestellt mit einem medianen Alter von 40 Jahren und einer Prädominanz von Frauen bei einem Verhältnis von 3:1 zu den Männern [2].

Ätiologisch wird das endogene Cushing-Syndrom in eine vom Adrenokortikotropen Hormon (ACTH) abhängige (75%) und eine ACTH-unabhängige Form (25%) eingeteilt (Tab. 1). Bei den ektopen ACTH-produzierenden Tumoren sind benigne und maligne Läsionen etwa gleich häufig, wobei dies sehr von der untersuchten Population abhängig ist.



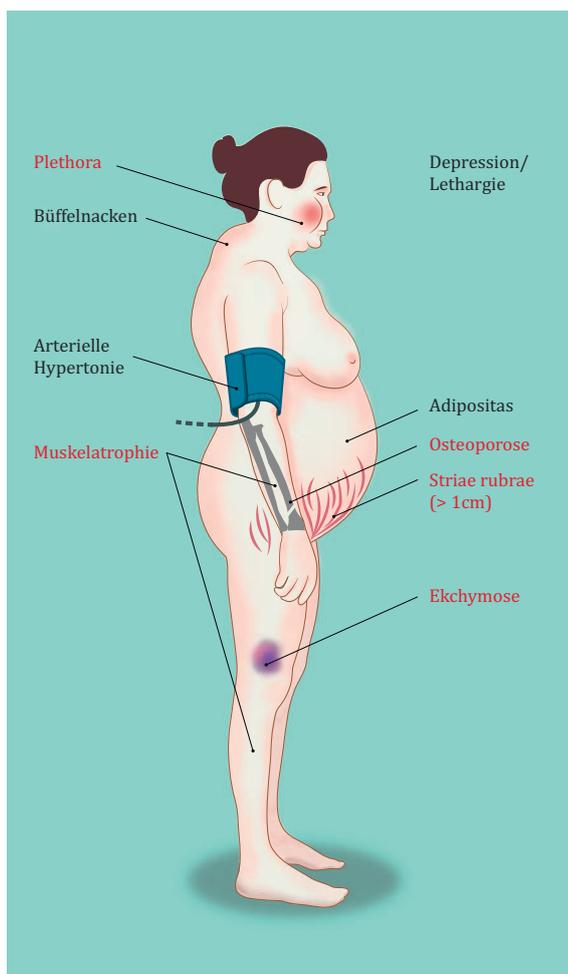
Matthias Gasser

## Klinische Präsentation und Symptomatik

Die initialen Manifestationen eines Cushing-Syndroms sind sehr unterschiedlich, jedoch haben sich gewisse klinische Merkmale als charakteristisch erwiesen, um ein Cushing-Syndrom von einer einfachen Adipositas unterscheiden zu können (Abb. 1). Hierzu zählen: proximale Muskelschwäche und -atrophie, Ekchymosen,

**Tabelle 1:** Ursachen für ein Cushing-Syndrom (adaptiert nach [2]).

	Anteil
<b>ACTH-abhängig</b>	<b>75%</b>
Morbus Cushing	65%
Ektope ACTH-Produktion	10%
<b>ACTH-unabhängig</b>	
Nebennieren-Adenome, Karzinome, Hyperplasie	<b>25%</b>



**Abbildung 1:** Klinische Präsentation des Cushing-Syndroms.

**Rot:** relativ spezifische klinische Zeichen wie Hautatrophie mit Ekchymosen, proximale Muskelatrophie und -schwäche, faciale Plethora, Striae rubrae und Osteoporose [3].

**Schwarz:** bei Cushing-Syndrom häufig vorhanden, aber unspezifisch.

Illustriert von Martin Heynen.

faziale Plethora, Striae rubrae (rötlich verfärbte Dehnungstreifen über 1 cm), Gewichtszunahme mit rascher Kinetik und Osteoporose [3]. Häufig kommen arterielle Hypertonie, Menstruationsunregelmäßigkeiten, Akne und Hirsutismus vor. Im Kindesalter ist eine mit einer Gewichtszunahme einhergehende Wachstumsretardierung die vorherrschende klinische Präsentation. Laboranalytisch können eine hypokaliämische Alkalose und eine Hyperglykämie auffallen. Die Wahrscheinlichkeit eines Cushing-Syndroms steigt stark an, wenn klinische Marker kombiniert vorkommen, bei der Kombination von Osteoporose und Adipositas auf das über 50-Fache [4].

Beim Vollbild eines Cushing-Syndroms ist die Verdachtsdiagnose relativ einfach. Bei milden Fällen wird die Diagnosestellung jedoch zur Herausforderung. Aufgrund der Zunahme von Adipositas, Diabetes mellitus und Hypertonie sind Allgemeininternisten und Hausärzte zunehmend mit dieser Fragestellung konfrontiert, und die in Abbildung 1 in roter Schrift illustrierten Merkmale sind wichtige Elemente zur Identifizierung von Patienten, die weiter abgeklärt werden sollten [3]. Die Manifestationen eines Cushing-Syndroms nehmen mit der Zeit zu, so dass es hilfreich ist, ältere Fotos (vor allem Porträts) hinzuzuziehen. Eine neuere Studie konnte aufzeigen, dass eine Software zum Gesichtsvergleich die Mehrheit der Patientinnen (85%) und die Kontrollgruppe (95%) richtig klassifizieren konnte [5].

## Wer sollte getestet werden?

Aufgrund der geringen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist der positiv prädiktive Wert (PPW) auch hochspezifischer Labortests leider sehr tief. Aus diesem Grunde sollten nur selektionierte Patienten mit einer hohen klinischen *a priori*-Wahrscheinlichkeit für einen Cushing getestet werden. Verbreitete Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie rechtfertigen ein Screening nicht. Wenn man von einer Spezifität der Labortests von 95% ausgeht, werden demnach 5% falsch positive Resultate generiert. Angenommen, es findet sich ein Cushing-Syndrom als Ursache für eine sekundäre Hypertonie bei maximal einem von 1000 Patienten, so werden bei einer Spezifität von 95% 50 Patienten falsch positiv getestet, wohingegen nur einer dieser 1000 tatsächlich an einem Cushing-Syndrom leidet (PPW 2%). Komplizierend kommt hierbei hinzu, dass kein Goldstandard-Test für die Diagnose des Cushing-Syndroms besteht und die Anamnese und Klinik immer unverzichtbare Bestandteile der diagnostischen Endbeurteilung bleiben. Das Problem des tiefen PPW lässt sich nur mit

**Tabelle 2:** Beispiele für erhöhte Plasma-Kortisolwerte ohne Cushing-Syndrom (adaptiert nach [3]).**Physischer Stress**

Intensive chronische sportliche Überbelastung  
Operationen, Trauma  
Malnutrition  
Schwangerschaft

**Mentaler Stress**

Drogen, Alkohol, Entzug  
Schwere majore Depression  
Anorexia nervosa  
Hospitalisationen

**Metabolische Abnormitäten**

Erhöhtes Kortisol-bindendes Globulin (Transcortin),  
erhöhtes Serumkortisol, normaler UFC  
Glukokortikoidresistenz  
Schlecht kontrollierter Diabetes mellitus  
Hypothalamische Amenorrhoe  
Schwere Adipositas, viszerale Adipositas oder PCOS

UFC = urinary-free cortisol, PCOS = Polyzystisches Ovar-Syndrom.

einer Erhöhung der Vortestwahrscheinlichkeit lösen, das heisst, es sollten nur diejenigen Patienten getestet werden, die eine erhöhte klinische Wahrscheinlichkeit für ein Cushing-Syndrom aufweisen (siehe oben erwähnte Kriterien).

**Diagnostik**

Die Abklärungen bestehen einerseits aus der Etablierung der Diagnose, gefolgt von der Lokalisation der Hormonüberproduktion. Bevor die ersten Laborabklärungen erfolgen, müssen andere Ursachen erhöhter Plasma-Kortisolwerte geprüft werden (Tab. 2). Diese finden sich bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen, Angst-, Zwangsstörungen, Alkoholabhängigkeit, Anorexia nervosa wie auch bei morbider Adipositas oder ungenügend kontrolliertem Diabetes mellitus. Insbesondere empfiehlt es sich, in Situationen mit hohen physischen oder psychischen Stressoren, wie etwa auf der Intensivstation, keine Screeningtests durchzuführen. Patienten mit einem Alkoholüberkonsum können die physischen Merkmale eines Cushing-Syndroms aufweisen, sollten jedoch vor einer Testung für eine geraume Zeit abstinent und nicht im Alkoholentzug sein. Vor einer laboranalytischen Diagnostik kommt man nicht umhin, eine exogene Kortisonzufuhr auszuschliessen, inklusive übersehener Quellen wie intraartikulärer Injektionen, Crèmen oder pflanzlicher respektive nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel, vor allem aus dem asiatischen Raum. HIV-Patienten mit dem Proteaseninhibitor Ritonavir können aufgrund der hepatischen Inhibierung des gemeinsamen Isoenzym P450 3A4 ein Cushing-Syndrom bei lediglich geringer Applikation von inhalativen,

**Tabelle 3:** Schwierigkeiten bei der Interpretation des 1-mg-Dexamethason-Hemmtests (adaptiert nach [3]).**Falsch positive Tests (keine adäquate Suppression)**

Non-Cushing-Hyperkortisolämie  
Adipositas  
Stress  
Alkoholismus  
Psychiatrische Erkrankungen  
Erhöhtes Kortisol-bindendes Globulin (Östrogene, Schwangerschaft, Hyperthyreose)  
Glukokortikoid-Resistenz

**Testspezifische Artefakte**

Laborfehler  
Ungenügende Dexamethason-Verteilung im Kreislauf  
Noncompliance  
Verminderte Absorption  
Verstärkter Metabolismus (CYP-P450-Induktoren)

**Falsch negative Tests**

Chronische Niereninsuffizienz (eGFR <15 ml/min)  
Dexamethason-Hypometabolismus (Leberinsuffizienz)

CYP P450 = Cytochrom P450, eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate).

intra nasalen oder intraartikulären Kortikosteroiden entwickeln.

Die Wahl des geeigneten laboranalytischen Screenings bei einer seltenen Erkrankung stellt hohe Anforderungen an die Charakteristika des diagnostischen Tests und an die gewählten Schwellenwerte. Im Laufe der Zeit wurden die Grenzwerte neu definiert, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen, dies allerdings um den Preis einer geringeren Spezifität. Gemäss den amerikanischen Guidelines von 2008 könnte einer der drei zur Verfügung stehenden Tests verwendet werden, um die initiale Verdachtsdiagnose eines Cushing-Syndroms zu erhärten: 24-Stunden-Kortisolurie (urinary-free cortisol, UFC), der niedrig dosierte Dexamethason-Hemmtest (dexamethasone suppression test, DST) oder das nächtliche Speichelkortisol (late-night salivary cortisol, LNSC) [6]. In der Praxis ist allerdings die UFC zu favorisieren, da diese analytisch weniger Probleme bietet. Die UFC alleine hat eine höhere positive und tiefere negative Likelihood-Ratio als alle anderen gängigen Tests zusammen [7]. Somit bleibt die UFC der effektivste Test, um ein Cushing-Syndrom zu detektieren. Das LNSC ist hierzu eine gute, bei korrekter Durchführung und sorgfältiger Laboranalytik gleichwertige und praktikablere Alternative [8]. Der 1-mg-DST ist weit verbreitet, einfach durchzuführen und erreicht eine hohe Sensitivität von ca. 98%, wohingegen die Spezifität unbefriedigend ist (siehe Tab. 3 für Ursachen falsch positiver Tests).

Fällt das Resultat des UFC negativ aus, ist ein Cushing-Syndrom sehr unwahrscheinlich (Abb. 2). Bei einem positiven Testresultat wird der Test wiederholt oder ein weiterer Test (z.B. der LNSC) durchgeführt, um die Diagnose zu bestätigen [9].

### Lokalisation

Konnte die Diagnose eines Cushing-Syndroms klinisch und biochemisch gesichert werden, erfolgt zuerst die laboranalytische und dann die radiologische Lokalisationsdiagnostik.

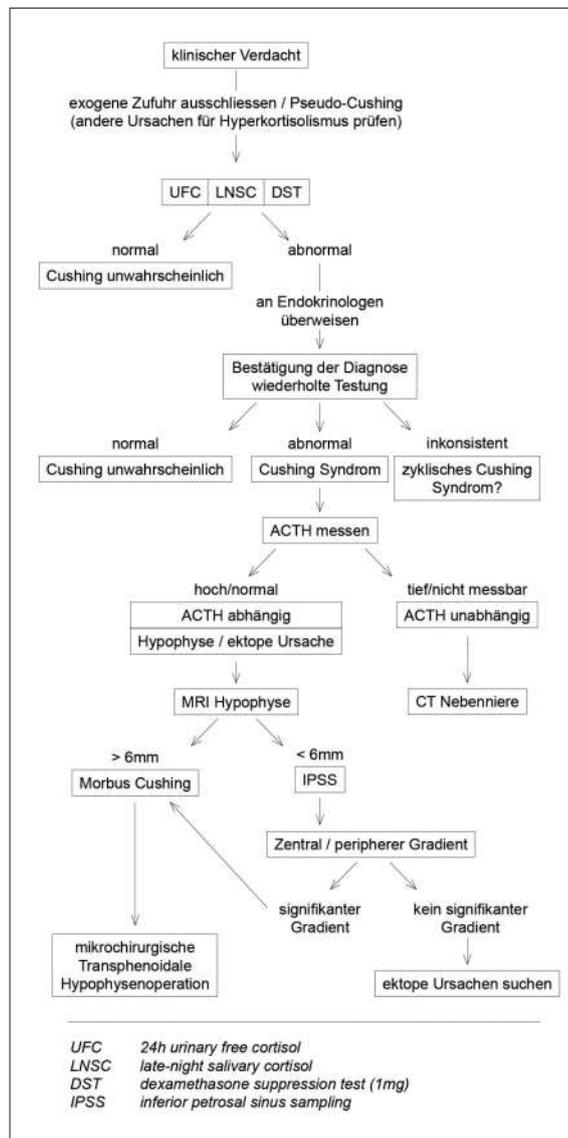


Abbildung 2: Abklärungsalgorithmus bei klinischem Verdacht auf Cushing-Syndrom.

Der erste Schritt zur Lokalisation besteht in einer Messung der ACTH-Konzentration im Serum (Abb. 2). Ein tiefer ACTH-Spiegel spricht für eine ACTH-unabhängige Produktion in den Nebennieren, wofür eine weiterführende Bildgebung der Nebenniere indiziert ist. Ein hoher oder hochnormaler ACTH-Spiegel deutet auf eine hypophysäre oder ektope Produktion hin. In diesen Fällen wird eine hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse durchgeführt. Zeigt sich eine hypophysäre Raumforderung von über 6 mm, so kann die Diagnose eines hypophysären Morbus Cushing gestellt werden.

Ist dies nicht der Fall, das heisst, das MRT zeigt keine oder eine Raumforderung < 6 mm, so bleibt der diagnostische Goldstandard zur Lokalisation der ACTH-Quelle die Katheterisierung des Sinus petrosus inferior nach CRH(Corticotropin-releasing hormone)-Stimulation (inferior petrosal sinus sampling, IPSS); es bestehen aber auch weiterführende nichtinvasive biochemische Tests, die allerdings mit geringerer Zuverlässigkeit eine Lokalisation erlauben können. Liegt im IPSS ein signifikanter zentral-peripherer Gradient vor, spricht dies für einen Morbus Cushing.

Findet sich kein Gradient, muss mit unterschiedlichen Bildgebungen nach einer ektope Quelle gesucht werden [9]. Kann mittels Computertomographie (CT) und MRT der (häufig im Thorax befindliche) CRH- oder ACTH-produzierende Tumor nicht gefunden werden, so können nuklearmedizinische Verfahren wie die Octreotidszintigraphie oder eine FDG-PET eingesetzt werden. Ein <sup>68</sup>Gallium-Somatostatinrezeptor-PET/CT weist mit 82% die höchste Sensitivität auf [11].

### Therapie

Die chirurgische Exzision eines ACTH-produzierenden hypophysären oder ektope Tumors ist die Therapie der Wahl. Die transsphenoidale Resektion eines Hypophysenadenoms bringt Heilungsraten zwischen 80 und über 95%. Falls der Tumor nicht zu lokalisieren ist, kann in ganz ausgewählten Fällen eine bilaterale Nebennierenexzision in Betracht gezogen werden.

Tabelle 4: Übersicht von Medikamenten zur Therapie eines Cushing-Syndroms. Bei allen Substanzen besteht die Gefahr der Induktion einer Nebennierenrinden-Insuffizienz.

Wirkprinzip	Substanz	Substanzklasse	Nebenwirkungen
Steroidgeneseinhibitoren	Metyrapon	11-Beta-Hydroxylase-Hemmer	Hirsutismus, Hypertonie, Nausea
	Mitotan	Zytostatikum	Gastrointestinal, zentralnervös
	Etomidat	Hypnotikum	Sedierung
	Ketoconazol	Antimykotikum	Hepatotoxizität
Glukokortikoidrezeptorblocker	Mifepriston	Progesteron-Rezeptor-Antagonist	
Zentral wirksame Präparate	Pasireotid	Somatostatin-Analagon	Hyperglykämie

Korrespondenz:  
 Christoph A. Meier  
 CMO Office  
 Universitätsspital Basel  
 Fäsch-Haus, Spitalstrasse 22  
 CH-4031 Basel  
 Christoph.Andreas.Meier  
 [at]usb.ch

Für ACTH-unabhängige Kortisol-produzierende Nebennierentumore ist eine laparoskopische Adrenalektomie die Operation der Wahl.

Junge und adoleszente Patienten werden bei biochemischer Heilung im ersten Jahr postoperativ wieder komplett normotensiv, wobei ältere Patienten zu ca. 60% hypertensiv bleiben [9]. Die Länge der Exposition gegenüber Glukokortikoiden korreliert mit dem postoperativen Outcome.

Bei inoperablen Patienten und vor allem solchen ektopten Quellen im Rahmen eines malignen Tumors werden pharmakologische Therapien benötigt, um die Kortisonspiegel zu senken. Hierfür stehen Wirkstoffe zur Senkung der Freisetzung von ACTH zur Verfügung (Somatostatinagonisten wie Pasireotid), Steroidgeneseinhibitoren (Metyrapon, Ketoconazol und Mitotan) oder Glukokortikoidrezeptorblocker (Mifepriston), wobei deren Verfügbarkeit in der Schweiz problematisch ist (Tab. 4).

Um einen schnellen Wirkungseintritt zu erreichen, bieten sich Steroidgeneseinhibitoren wie Ketoconazol an, wobei die Möglichkeit einer durch diese Behandlung induzierten Nebennierenrinden-Insuffizienz immer im Auge behalten werden muss.

Sollte in einem intensivmedizinischen Setting ein schneller Wirkungseintritt vonnöten sein, lässt sich das intravenöse Narkotikum Etomidat einsetzen, das in der Nebennierenrinde das Enzym 11-Beta-Hydroxylase reversibel hemmt.

Seit 2010 steht auch in der Schweiz Pasireotid, eine Weiterentwicklung des Somatostatin-Analogons Octreotid, zur Behandlung des inoperablen oder operativ nicht geheilten Patienten mit Morbus Cushing zur Verfügung. Dieses Medikament, das vier von fünf Somatostatinrezeptoren stimuliert, hemmt die Freisetzung von ACTH und führt zu einer Reduktion der UFC um drei Viertel, wobei circa ein Drittel der Patienten wegen der Wirkungen auf das endokrine Pankreas eine Hyperglykämie entwickelten [10].

Alternativ kann bei operativ nicht geheilten Patienten mit Morbus Cushing eine hypophysäre Radiotherapie erwogen werden.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Titelbild

© Woodooart | Dreamstime.com

#### Literatur

- Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2277–84.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913–27.
- Meier CA, Biller BM. Clinical and Biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(4):741–62.
- Broder MS, Chang E, Cherepanov D, Neary MP, Ludlam WH. Identification of potential markers for Cushing's disease. *Endocr Pract.* 2016;22(5):567–74.
- Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, Berr CM, Schopohl J, Reincke M, et al. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M39–44.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–40.
- Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Frigo AC, Albiger N, Camozzi V, et al. Screening Tests for Cushing's Syndrome: Urinary Free Cortisol Role Measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3856–61.
- Raff H. Cushing syndrome: update on testing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):43–50.
- Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):379–91.
- Fleseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):51–70.
- Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A et al. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3231–44.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Das Cushing-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die durch einen endogenen Glukokortikoidexzess, meist durch eine ACTH-produzierende hypophysäre Raumforderung, einen ektopten Tumor oder eine ACTH-unabhängige Kortisolproduktion durch die Nebenniere, hervorgerufen wird.
- Der Symptomkomplex von Obesitas, Hypertonie und Diabetes findet sich häufig in der Allgemeinbevölkerung, so dass nur eine gezielte Diagnostik bei Patienten mit spezifischen Anhaltspunkten zielführend ist; nur so können falsch positive Resultate und unnötige Abklärungen vermieden werden.
- Recht spezifische Merkmale für ein Cushing-Syndrom sind eine proximale Muskelschwäche, Hautatrophie mit Ekchymosen, Gewichtszunahme mit rascher Kinetik, Striae rubrae (rötlich verfärbte Dehnungstreifen über 1 cm), faciale Plethora und Osteoporose. Arterielle Hypertonie, Menstruationsunregelmässigkeiten, Akne und Hirsutismus kommen häufig vor, wobei bei Kindern eine Wachstumsretardierung einhergehend mit Gewichtszunahme zu finden ist.
- Als initiale Diagnostik ist die 24-Stunden-Kortisolurie der verlässlichste Test mit höchster Sensitivität und Spezifität. Der häufig durchgeführte 1-mg-Dexamethason-Suppressionstest ist hingegen fehleranfällig.
- Das Cushing-Syndrom lässt sich nach einer gezielten biochemischen und radiologischen Diagnostik und Lokalisation kausal behandeln.
- Die operative Resektion einer hypophysären, adrenalen oder einer solitären ektopten Raumforderung bleibt die Therapie der Wahl.
- Die medikamentösen Optionen bei inoperablen Patienten haben sich in den vergangenen Jahren verbessert, wie zum Beispiel das Somatostatin-Analogon Pasireotid für einen hypophysären M. Cushing. Die schon seit Jahrzehnten verfügbaren Steroidgeneseinhibitoren Metyrapon und Ketoconazol sowie der Glukokortikoidrezeptorblocker Mifepriston lassen sich zur medikamentösen Kontrolle eines therapierefraktären Cushing-Syndroms einsetzen.