

Wenn Ästhetik zum Problem wird

Absichtliche Hautaufhellung mit gefährlichen Konsequenzen

Sofia Theodoropoulou^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Peter Andreas Kopp^b; Damiano Pongan^a, dipl. Arzt

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme

Fallbeschreibung

Eine 38-jährige Patientin afrikanischer Abstammung wird aufgrund von starker Asthenie, diffusem Muskelschmerz und Schwindel vorstellt. Sie gibt an, im Vorjahr drei Monate lang wöchentliche Kortikosteroidinjektionen (Triamcinolon) zum Zwecke der Hautaufhellung erhalten zu haben. Ebenso erwähnt sie eine Gewichtszunahme von 26 kg. Bei der klinischen Untersuchung liegen Blutdruck und Herzfrequenz im Normbereich, die Patientin ist afebril, jedoch ist ein leichtes Zittern der Finger festzustellen. Die Muskelmasse ist normal. Die Patientin weist an den Knien, Ellbogen und Händen depigmentierte Flecken auf, die den Stellen der Kortikosteroidinjektionen entsprechen (Abb. 1). Elektrolyte, Nierenfunktion und Blutbild sind normal.



Abbildung 1: Depigmentierte Flecken an den Stellen der Kortikosteroidinjektionen. Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Frage 1

Welche erste Differenzialdiagnose scheint am wahrscheinlichsten?

- Cushing-Syndrom
- Autoimmunadrenalitis
- Nebennierentuberkulose
- Nebennierenkrise
- Iatrogene Nebennierenrindensuffizienz

Das Cushing-Syndrom kann tatsächlich zu einer Gewichtszunahme und zu Muskelschwäche führen, so wie sie von der Patientin beschrieben wurden. Häufig treten neben der cushingoiden Adipositas andere klinische Anzeichen auf (Stiernacken, Gesichtspothora, Striae rubrae, Ekchymosen), die bei unserer Patientin jedoch fehlen. Auch wenn die Verabreichung der Glukokortikosteroide (GK) möglicherweise die Gewichtszunahme beeinflusste, scheint ein aktueller Hyperkortisolismus unwahrscheinlich [1].

Die Nebennierenrindensuffizienz (NNI) wird je nach Ort der Entstehung in eine primäre (Nebennieren), sekundäre (Hypophyse) und tertiäre Form (Hypothalamus) eingeteilt. Die beiden letztgenannten Formen werden auch als zentrale NNI bezeichnet. Ein Synonym der primären Form ist Morbus Addison. Bei der primären NNI ist die Plasmakonzentration von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) erhöht, oftmals in Verbindung mit einer Hyperpigmentierung der Haut, die durch die gesteigerte Freisetzung des α -Melanozytenstimulierenden Hormons (α MSH) verursacht wird. Ebenso wie ACTH entsteht α MSH aus dem Peptid-Prohormon Proopiomelanocortin (POMC). Falls die Aldosteron-Synthese vermindert ist (vor allem bei primärer NNI), zeigt der Laborbefund zudem eine Hyperkaliämie und/oder Hyponatriämie. Dieses Bild entspricht nicht jenem unserer Patientin. Darum sind eine Autoimmunadrenalitis oder ein anderer Prozess, der die Nebennieren beeinträchtigt (wie Metastasen, Blutung, Tuberkulose, Virusinfektion), wenig wahrscheinlich.

Als Komplikation einer NNI kann eine Nebennierenkrise mit starkem Blutdruckabfall, Dehydratation, Elektrolytstörungen, Pseudoperitonitis und Bewusstseinstörung auftreten, was bei unserer Patientin nicht der Fall ist.

Eine zentrale NNI beruht auf einer verringerten oder fehlenden Sekretion von ACTH, entweder als isolierter ACTH-Mangel oder in Verbindung mit dem Mangel an anderen Hypophysenhormonen. Die Unterscheidung zwischen sekundärer und tertiärer NNI kann im Prinzip durch Gabe von Corticoliberin («corticotropin-releasing hormone» [CRH]) getroffen werden, auch wenn vom therapeutischen Standpunkt her eine solche Unterscheidung selten relevant ist. Die Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindens-Achse (HHN-Achse) durch übermäßige GK-Exposition ist die häufigste Ursache eines isolierten ACTH-Mangels. Ein exo- oder endogener Überschuss an GK wirkt durch negative Rückkopplung sowohl auf den Hypophysenvorderlappen als auch den Hypothalamus, wodurch die Freisetzung von ACTH und CRH unterdrückt wird. Die zentrale NNI äussert sich vor allem durch einen Mangel an GK, während Aldosteron im Rahmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems reguliert wird [2]. Kortisol verstärkt die Reaktion der Gefässe auf vasoaktive Wirkstoffe und führt zu moderater Natrium- und Flüssigkeitsretention. Bei Kortisolmangel kann es zu Asthenie, Antriebsverlust sowie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen. Die wahrscheinlichste Diagnose ist bei unserer Patientin daher eine iatrogene NNI infolge der GK-Injektionen.



Sofia Theodoropoulou, dipl. Ärztin
Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

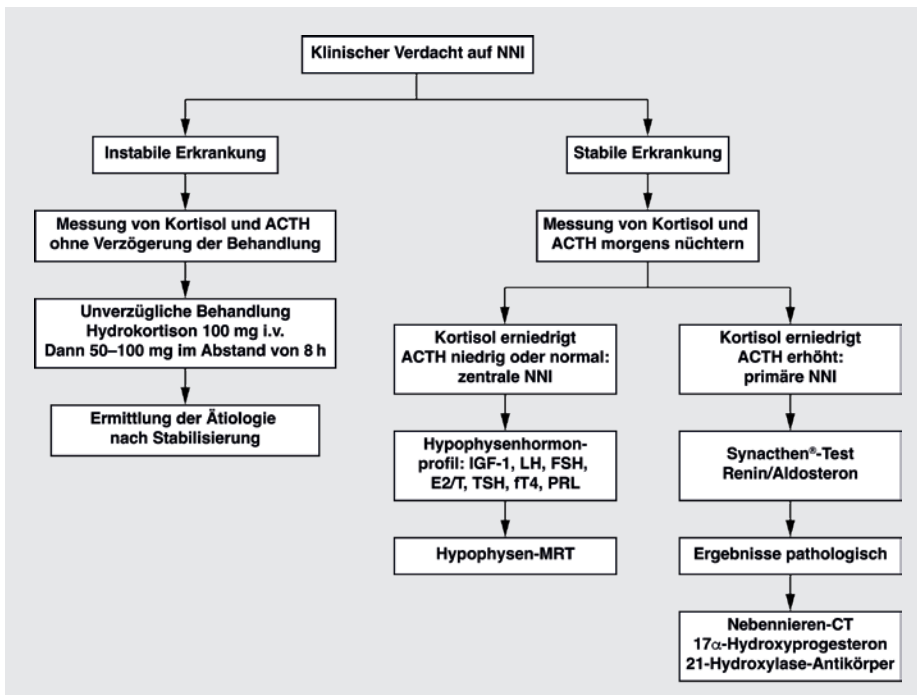


Abbildung 2: Algorithmus zur Abklärung des Verdachts auf Nebenniereninsuffizienz (modifiziert nach [2]: Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta.* 2020;505:78–91). NNI: Nebenniereninsuffizienz; ACTH: adrenokortikotropes Hormon; IGF-1: insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; LH: luteinisierendes Hormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon; E2: Östradiol; T: Testosteron; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT4: freies Thyroxin; PRL: Prolaktin; MRT: Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie.

Frage 2

Welche Untersuchung ist zu diesem Zeitpunkt am wenigsten zielführend?

- Synacthen®-Test
- Computertomographie (CT) der Nebennieren
- Kortisol-Basalwert und ACTH
- Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns
- Bestimmung der Hypophysenhormone

Im Normalfall ist der Kortisolspiegel bei Personen ohne Erkrankung der HHN-Achse und mit gewohntem Zirkadianrhythmus gegen Mitternacht am niedrigsten [3]. Liegt der um 08:00 Uhr bestimmte Serumwert von Kortisol unter 80 nmol/l (3 µg/dl), weist dies stark auf eine NNI hin, bei Werten unter 275 nmol/l (10 µg/dl) ist die Diagnose möglich, aber nicht zwingend [4].

Die Messung von ACTH und des Kortisol-Basalwerts kann dazu beitragen, zwischen primärer und zentraler NNI zu unterscheiden [5]. Der Normbereich der Basal-Plasmawerte von ACTH um 08:00 Uhr liegt zwischen 4,5 und 12 pmol/l (20 und 52 pg/ml). Bei einer primären NNI ist die Plasmakonzentration von ACTH um 08:00 Uhr erhöht, während sie bei einer zentralen NNI eindeutig oder leicht verringert oder normal ist, aber nicht zur gleichzeitigen Kortisol-Konzentration passt.

Zur Bestätigung der primären NNI dient in der Regel der ACTH-Stimulationstest (Injektion von Tetracosactid [Synacthen®], das den ersten 24 Aminosäuren von ACTH entspricht) (Abb. 2): Dabei wird die Fähigkeit der Nebennieren untersucht, auf die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung von 250 µg ACTH zu reagieren, indem die Serumkonzentration von Kortisol 0, 30 und 60 Minuten nach der Stimulation gemessen wird. Das Testergebnis gilt als normal, wenn die Maximalkonzentration von Kortisol über 500–550 nmol/l (18–20 µg/dl) liegt, wodurch eine primäre NNI ausgeschlossen werden kann. Neben den Absolutwerten von Kortisol zeigt die Veränderung der Kortisol-Serumkonzentration nach der Stimulation durch ACTH eine signifikante Assoziation mit einer NNI: Je niedriger das «Delta-Kortisol», desto grösser die Wahrscheinlichkeit einer NNI [6].

Der Synacthen®-Test weist allerdings Limitationen im Falle einer zentralen NNI auf: Ist diese erst kürzlich aufgetreten, sind die Nebennieren noch nicht atrophiert und somit noch in der Lage, auf die Stimulation normal zu reagieren. In diesem Fall kann zur Bestätigung der Diagnose ein Insulin-Hypoglykämie-Test nötig sein.

Bei unserer Patientin weisen der ACTH-Wert von 16 pg/ml, der Synacthen®-Test mit einem kaum bestimmbar Kortisol-Basalwert (T0 8 nmol/l) und eine schwache Stimulation

(T60 264 nmol/l) auf eine zentrale NNI hin.

Wenn der Laborbefund eine zentrale NNI bestätigt, ist eine Gehirn-MRT nötig, um allfällige strukturelle Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Region nachzuweisen. Bei unserer Patientin zeigt die MRT keine Auffälligkeiten.

Auch die übrigen Hypophysenhachsen (gonadotrop, thyreotrop, somatotrop, laktotrop) müssen bei einer zentralen NNI untersucht werden, um andere Hormonstörungen auszuschliessen [4]. Der Befund unserer Patientin ist diesbezüglich normal.

Eine Nebennieren-CT ist bei Personen mit primärer NNI und ohne assoziierte Autoimmunerkrankung angezeigt, um allfällige strukturelle Veränderungen wie Metastasen, Blutungen und Infektionen nachzuweisen. Diese Untersuchung ist bei unserer Patientin nicht relevant, da die Konstellation der Laborwerte auf eine zentrale NNI hindeutet.

Frage 3

Welche Behandlung ist im Zusammenhang mit einer NNI in erster Linie indiziert?

- Hydrokortison per os, 20–30 mg/Tag, zwei Drittel der Dosis morgens und ein Drittel mittags
- Hydrokortison per os 30 mg als Einzeldosis abends
- Fludrocortison 0,05–0,2 mg/Tag als Einzeldosis morgens
- Hydrokortison intravenös 100 mg als Bolus, dann 50–100 mg/24 h intravenös dreimal innert 24 Stunden
- Dehydroepiandrosteron (DHEA) 25–50 mg per os, als Einzeldosis morgens

Eine NNI kann sich zu einer Nebennierenkrise entwickeln, die tödlich verlaufen kann. Darum muss die Behandlung begonnen werden, sobald die Diagnose gestellt ist. Sie muss die Substitution der GK im Einklang mit dem Zirkadianrhythmus gewährleisten. Folglich wird bei unserer Patientin – bei der keine Notfallkriterien vorliegen – eine Behandlung mit Hydrokortison per os begonnen, aufgeteilt auf zwei Dosen (20 mg um 8 Uhr und 10 mg um 12 Uhr).

Bei primärer NNI kann eine zusätzliche Substitution von Mineralkortikoiden angezeigt sein [4].

Eine Nebennierenkrise muss unverzüglich mit intravenösem Hydrokortison 100 mg behandelt werden. Da es sich um einen medizinischen Notfall handelt, sollten alle Personen mit bekannter NNI eine Notfallkarte oder ein Notfallarmband tragen.

Randomisierte, doppelverblindete Studien, an denen Personen mit primärer oder zentraler NNI teilnahmen, haben ergeben, dass die Gabe von mikronisiertem DHEA das Wohlbefinden,

Was ist Ihre Diagnose?

die Knochendichte und bestimmte psychologische Parameter verbessert [7, 8]. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass DHEA in Betracht gezogen werden kann, um bei Frauen mit NNI die Hormonsubstitutionstherapie zu ergänzen [7,8].

Frage 4

Wie lautet bei iatrogener NNI die Prognose für die Reaktivierung der HHN-Achse?

- Keine Reaktivierung bei etablierter NNI
- Abhängig von der Dauer der Kortikosteroidtherapie, die zur sekundären NNI geführt hat
- Abhängig von der Dosis der Kortikosteroidtherapie, die zur sekundären NNI geführt hat
- Wiederherstellung nach fünf Monaten oder mehr
- Es gibt keine Anamnesefaktoren, die die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit und der Dauer der Reaktivierung erlauben.

In der klinischen Praxis wird im Falle einer Kortikosteroidtherapie häufig die Frage nach der Dosis und der Dauer gestellt, die nötig sind, bis die HHN-Achse durch die GK-Therapie gehemmt wird, und wie lange es dauert, um diese Achse bei iatrogener NNI nach Absetzen der Behandlung zu reaktivieren. Die Dosis und Dauer der GK-Gabe, die erforderlich sind, um die Achse zu beeinträchtigen, wurden bisher nur in wenigen Studien untersucht [9]. Eine hoch dosierte und langfristige Kortikosteroidtherapie ist in der klinischen Praxis mit einem höheren NNI-Risiko assoziiert. Es gibt jedoch keine Anamnesefaktoren, die die Dauer der Normalisierung der Achse nach Absetzen der Kortikosteroide bei einer Kortikosteroidbedingten NNI vorhersagen lassen.

Frage 5

Was ist die beste Strategie, um eine Langzeit-Kortikosteroidtherapie abzusetzen?

- Beenden ohne progressive Verringerung
- Progressives Ausschleichen nur nach Gabe von über drei Monaten
- Progressive Verringerung bis zur geringsten Dosierung, bei der die Grunderkrankung unter Kontrolle gehalten werden kann, und ihre Fortführung auf Lebenszeit
- Progressive Verringerung um 5–10 mg Hydrokortison pro Monat, gleichzeitige Überwachung auf allfällige Reaktivierung der Krankheit
- Alternierende Gabe (jeden zweiten Tag)

Die Gabe von GK in superphysiologischer Dosierung kann mit zahlreichen unerwünschten Wirkungen einhergehen. Eine Ausschleichstrategie sollte sobald wie möglich geplant werden, falls das klinische Problem keine Langzeittherapie rechtfertigt. Die progressive Verringerung

muss umsichtig erfolgen, um sowohl die Reaktivierung der Grunderkrankung als auch einen möglichen Kortisolmangel infolge der Unterdrückung der HHN-Achse zu vermeiden. Bei zwei Komplikationen können ein abruptes Beenden oder eine rasche Verringerung statt eines progressiven Ausschleichens angezeigt sein: bei akuter steroidinduzierter Psychose, die nicht auf Antipsychotika anspricht, sowie beim Hornhautulkus im Rahmen einer Virus- oder Protozoen-Infektion, die rasch zu Hornhautperforation und Erblindung führen kann.

Falls die Kortikosteroidtherapie nicht länger als drei Wochen dauert, ist im Allgemeinen kein Ausschleichen nötig und die Untersuchung der Integrität der HHN-Achse nicht indiziert.

Bei langfristiger und/oder hochdosierter Gabe von GK wird empfohlen, die Dosis progressiv zu verringern, sofern es die Grunderkrankung erlaubt. Dazu wird ein degressives Schema mit enger klinischer Überwachung auf eine mögliche Reaktivierung der Krankheit und auf Absetzsymptome (Steroidentzugssyndrom) empfohlen. Es besteht indes kein Konsens hinsichtlich des degressiven Dosierungsschemas, das individuell anzupassen ist [10]. Ein degressives Schema mit Stufen zu 5 mg Hydrokortison pro Monat scheint jedenfalls sinnvoll.

Bei einem alternierenden Schema wird die gesamte Dosis jeden zweiten Tag verabreicht. Diese Methode ist zwar im Allgemeinen wirksam, aufgrund der Verstärkung der Symptome an den Tagen ohne Behandlung ist sie jedoch nicht immer gut verträglich [11].

Festzuhalten ist, dass bei einer Langzeittherapie mit GK eine Kalzium- und Vitamin-D-Substitution angezeigt sind, um eine sekundäre Osteoporose zu verhindern. Zudem ist eine Knochendichtemessung empfohlen, wenn eine längere Behandlung vorgesehen ist. Bei hohem Frakturrisiko (ältere Personen, bereits bestehende Osteoporose oder hohe GK-Dosis) wird üblicherweise eine primäre Prophylaxe gegen GK-induzierte Osteoporose mit Bisphosphonaten empfohlen [12].

Diskussion

Die absichtliche Depigmentierung der Haut mithilfe aufhellender, bleichender topischer Produkte ist in Bevölkerungsgruppen mit dunkler Hautfarbe eine verbreitete Praxis. Studien in Subsahara-Afrika zeigen, dass 25–67% der Frauen in städtischen Gebieten im Senegal, in Mali und in Burkina-Faso dies praktizieren, aber auch in anderen Ländern in West- und Zentralafrika wird diese Praxis, auch von Männern, angewendet [13,14]. Die verwendeten Produkte enthalten vor allem Hydrochinon

(24–89%), Dermokortikoide (18,5–70%) oder Quecksilberverbindungen (10–31%). Oftmals werden verschiedene Produkte abwechselnd oder gleichzeitig angewandt. In der Fachliteratur werden Fälle von Quecksilbervergiftungen infolge der Anwendung von Hautbleichmitteln beschrieben [15].

Angesichts der häufigen und potentiell gravierenden Hautnebenwirkungen ist die Praxis der absichtlichen Depigmentierung den Dermatologinnen und Dermatologen besser bekannt; die systemischen Nebenwirkungen sind dagegen weniger bekannt und jene auf die HHN-Achse nur sehr wenig dokumentiert. Aufgrund des Anstiegs von Reisen und Migration können es Gesundheitsfachpersonen auf der ganzen Welt mit Personen, bei denen unerwünschte Wirkungen von hautaufhellenden Wirkstoffen («skin lightening») auftreten, zu tun haben. Hautaufhellende Produkte sind zudem in vielen Ländern und im Internet ohne Beschränkung zugänglich.

Die Zahl der Fälle von sekundärer NNI wird in diesem Zusammenhang wahrscheinlich unterschätzt, da die Betroffenen die Anwendung von Kortikosteroiden selten angeben oder gar leugnen. Allen Personen, die auf Hautbleichmittel zurückgreifen oder bei denen dies zu vermuten ist, sollte darum vorgeschlagen werden, eine Anamnese der Anwendung verschreibungsfreier GK zu erstellen und die HHN-Achse (Kortisol, ACTH) zu überprüfen.

Im Falle einer zentralen NNI ungeklärter Ursache bei Personen mit dunkler Hautfarbe sollte also die absichtliche Hautaufhellung durch längere Anwendung von (topischen oder systemischen) Kortikosteroiden als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: b. Frage 3: a. Frage 4: e. Frage 5: d.

Korrespondenz

Sofia Theodoropoulou
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Sofiethe[at]hotmail.com

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09115>.