

Redaktion: O. Bartels, Nürnberg
H. Hornbostel, Hamburg
U. Kuhlmann, Stuttgart

H. Lode, Berlin
J. F. Riemann, Ludwigshafen
E. Ritz, Heidelberg

M. Rothmund, Marburg
K.-H. Usadel, Mannheim

Das okkulte ektope Cushing-Syndrom

M. Reincke, B. Allolio und W. Winkelmann

Medizinische Universitätsklinik II, Köln-Merheim (Direktor: Prof. Dr. W. Kaufmann)

Die Folgen einer länger dauernden inadäquaten Erhöhung der Plasma-Corticoidspiegel werden als Cushing-Syndrom bezeichnet. Es gehört seit seiner ersten Beschreibung durch H. Cushing im Jahre 1912 zu den facettenreichsten endokrinen Erkrankungen. Das liegt einerseits an den vielfältigen Ursachen, die dem Cushing-Syndrom zugrunde liegen können, andererseits daran, daß sich die Diagnose nicht durch die Messung eines einzelnen Hormons, sondern nur durch den differenzierten Einsatz dynamischer endokriner Tests stellen läßt (25). Allen Formen des Cushing-Syndroms (außer dem exogen durch Corticosteroide induzierten Cushing-Syndrom) ist gemeinsam, daß das Serum-Cortisol im Dexamethason-Hemmtest nicht supprimiert wird, die Tagesrhythmik der Cortisolsekretion aufgehoben und die Ausscheidung von Cortisol im 24-Stunden-Urin erhöht ist (14). Die Differentialdiagnose umfaßt Tumoren der Nebennierenrinde, das zentrale Cushing-Syndrom (Morbus Cushing) auf dem Boden eines Adenoms oder einer Hyperplasie corticotroper Hypophysenzellen sowie das ektope Cushing-Syndrom (paraneoplastische ACTH- bzw. Corticotropin-Releasing-Hormon-Sekretion).

Eine noch relativ unbekannte Sonderform des ektopen Cushing-Syndroms ist das okkulte ektope Cushing-Syndrom. Hier liegt eine paraneoplastische ACTH-Sekretion auf dem Boden eines mittels Primärdiagnostik nicht nachweisbaren, also okkulten Tumors vor (11). Dieses Krankheitsbild ist eine seltene, aber differentialdiagnostisch wichtige Ursache des Hypercortisolismus. Bisher sind einschließlich einer eigenen Beobachtung 60 Fälle dieser Erkrankung bekanntgeworden (1, 2, 5–7, 9, 12, 15, 18, 21, 23, 27, 29, 33, 35–37).

Abzugrenzen ist das okkulte ektope Cushing-Syndrom einerseits vom zentralen Cushing-Syndrom, andererseits vom ektopen Cushing-Syndrom, das im Rahmen einer bekannten malignen Erkrankung, zum Beispiel eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, auftritt. Die Diagnose dieses Krankheitsbildes ist besonders dadurch erschwert, daß klinisches Bild und endokrine Funktionsdiagnostik ein zentrales Cushing-Syndrom vortäuschen können (14). Um Fehldiagnosen zu vermeiden, muß deshalb bei der Differentialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms immer auch an das okkulte ektope Cushing-Syndrom gedacht werden.

Epidemiologie

Im Gegensatz zum sehr viel häufiger bei Frauen auftretenden zentralen Cushing-Syndrom (Morbus Cushing) ist das okkulte ektope Cushing-Syndrom bei männlichen und weiblichen Patienten etwa gleich häufig (Tabelle 1). Das durchschnittliche Alter der Patienten ist höher als beim Morbus Cushing, liegt jedoch unter dem von Patienten mit nachgewiesenem Tumor und paraneoplastischem Cushing-Syndrom. Bis zum Nachweis der Quelle der ACTH-Hypersekretion vergehen beim okkul-ten ektopen Cushing-Syndrom im Mittel 30 Monate, wobei es in Einzelfällen jedoch auch zwölf Jahre dauern kann, bis der ACTH-bildende Tumor gefunden ist (11). Fehldiagnosen als Morbus Cushing sind häufig und führen in 27% der Fälle zu ungeeigneten Maßnahmen (Hypophysenbestrahlung, -operation).

Klinik

Tabelle 2 gibt die Leitsymptome von Patienten mit »klassischem« Cushing-Syndrom, okkultem und nicht okkultem ektopem Cushing-Syndrom wieder. Dabei nimmt das okkulte Cushing-Syndrom eine Mittelstellung ein.

Tab. 1. Epidemiologie des zentralen (15, 26), ektope okkulten (1, 2, 5–6, 7, 9, 15, 18, 21, 23, 27, 29, 33, 35–37) und nicht okkulten (15, 20–22, 27, 35) Cushing-Syndroms

	zentrales Cushing-Syndrom n = 81	ektopes Cushing-Syndrom	
		okkult n = 60	nicht okkult n = 17
Geschlecht (männlich/weiblich)	17/64	30/30	11/6
durchschnittliches Alter bei Diagnose (Jahre)	35 (15–67)	41 (7–72)	51 (33–68)
Dauer bis zum Tumornachweis (Monate)	keine Angabe	30 (3–144)	3,5 (1–6)
Hypophysenoperation oder Hypophysenbestrahlung	63%	27%	0%
bilaterale Adrenalectomie	37%	68%	18%
definitive Heilung		56%	0%
Überlebenszeit der übrigen Patienten (Monate)		50 (1–126)	3 (1–8)

Neben klassischen Cushing-Zeichen wie stammbetonter Adipositas, Mondgesicht, Hirsutismus und arteriellem Hypertonus sind auch Symptome wie Hypokaliämie und Myopathie häufig, die beim Morbus Cushing eher selten auftreten und auf eine ausgeprägte Cortisol-Überproduktion hinweisen. Dagegen ist das paraneoplastische Cushing-Syndrom, das im Zusammenhang mit einem nachgewiesenen Malignom auftritt und überwiegend mit exzessiv erhöhten ACTH- und Cortisolwerten einhergeht, häufig oligosymptomatisch. Hypokaliämie, starke Hautpigmentation (infolge der MSH-ähnlichen Wirkung von ACTH), ausgeprägte Myopathie sowie eine diabetische Stoffwechsellage sind hier die Leitsymptome. Typische Cushing-Stigmata haben sich meistens noch nicht ausgebildet.

Endokrine Diagnostik

Die in der Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms allgemein bewährten endokrinen Testverfahren haben beim okkulten ektope Cushing-Syndrom nur eine eingeschränkte Bedeutung. Metopiron-Test (Blockierung der Cortisol-Synthese mit reaktivem Anstieg von Plasma-ACTH und 11-Deoxycortisol bei Morbus Cushing und gesunden Probanden) und Lysin-Vasopressin-Test (Stimulation der ACTH-Sekretion corticotroper Hypophysenzellen bei Morbus Cushing und gesunden Probanden) tragen zur Differentialdiagnose zwischen Morbus Cushing und okkultem ektope Cushing-Syndrom wenig bei (15). Die Messung des Plasma-ACTH ist wenig richtungsweisend. Sowohl beim Morbus Cushing als auch beim okkulten ektope Cushing-Syndrom liegen die Plasma-

Tab. 2. Klinik des Cushing-Syndroms (2, 7, 17, 23, 26, 27, 29, 30, 33–37)

	»klassisches« Cushing-Syndrom (M. Cushing, Nebennierenadenom) n = 70 %	ektopes Cushing-Syndrom	
		okkult: n = 22 %	nicht okkult: n = 17 %
Gewichtszunahme	91	64	29
Gewichtsabnahme	0	18	50
stammbetonte Adipositas	90	77	47
Mondgesicht	88	82	59
Zyklusunregelmäßigkeiten bei Frauen	84	25	25
Hirsutismus bei Frauen	81	64	18
arterieller Hypertonus	74	72	53
psychische Auffälligkeiten	62	60	0
livide Striae	56	32	24
diabetische Stoffwechsellage	50	54	64
Osteoporose	50	29	6
Knöchelödeme	50	50	64
Myopathie	29	81	76
Akne	21	45	12
Hautpigmentation	12	36	76
Hypokaliämie	9	73	94

ACTH-Konzentrationen überwiegend zwischen 30 und 300 pg/ml (28) (Normwert < 80 pg/ml um 9 Uhr) und ermöglichen somit keine Differenzierung zwischen diesen beiden Erkrankungen (15).

Der hochdosierte Dexamethason-Test, von Liddle (17) 1960 in die Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms eingeführt, ist ebenfalls wenig hilfreich. Eine Suppressibilität des Serum-Cortisols unter 50% des Ausgangswertes, typisch für den Morbus Cushing, findet sich auch in etwa 30% der Fälle von okkultem ektope Cushing-Syndrom (11).

Der CRH-Test, bei dem das hypothalamische Releasing-Hormon von ACTH gegeben wird, hat die größte differentialdiagnostische Aussagekraft (4, 24). Der für den Morbus Cushing charakteristische überschießende ACTH- und Cortisol-Anstieg wird bei 88–91% der Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom beobachtet (13, 26). Beim ektope Cushing-Syndrom findet sich im allgemeinen kein ACTH-Anstieg, wenn auch ganz selten über falsch-positive Reaktionen berichtet wird.

Die Messung von weiteren Hormonwerten (Gastrin, Calcitonin, Somatostatin, pankreatisches Polypeptid, vasoaktives intestinales Polypeptid, Parathormon, 5-Hydroxyindolessigsäure, Katecholamine) hat sich in einzelnen Fällen als sinnvoll erwiesen und kann einen Hinweis auf den Primärtumor geben (15).

Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung

Die einzige Möglichkeit, ein zentrales Cushing-Syndrom sicher zu diagnostizieren oder auszuschließen, besteht in der simultanen bilateralen Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung (10, 32). Hierbei wird beiderseits im Abflußgebiet der Hypophyse die Plasma-ACTH-Konzentration bestimmt und mit simultan gemessenen peripheren Plasma-ACTH-Werten verglichen. Zusätzlich sollte eine Stimulation mit CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) durchgeführt werden, da die basal gemessenen Hormonwerte nicht immer zur Diagnose des zentralen Cushing-Syndroms ausreichen (32). Ein ACTH-Gradient zur Peripherie spricht für einen Morbus Cushing, während beim ektope Cushing-Syndrom Peripherie und Sinus petrosus inferior gleich hohe Konzentrationen aufweisen. Bei jedem Patienten mit ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom und Symptomen, die auf eine ektope ACTH-Bildung hinweisen (Hypokaliämie, ausgeprägte Myopathie, negativer CRH-Test, computertomographisch unauffällige Sella), sollte diese Untersuchung vorgenommen werden. Wegen der Aufwendigkeit und der Komplikationen bleibt die Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung jedoch wenigen erfahrenen Zentren vorbehalten.

Lokalisationsdiagnostik

Der Versuch, den okkulten ACTH-sezernierenden Tumor zu lokalisieren, ist aufwendig und häufig frustan. Von Drury und Mitarbeitern (8) wird eine exten-

sive Katheterisierung über die Vena femoralis empfohlen, mit der es in 40% der Fälle gelang, den Tumor durch den Nachweis signifikant erhöhter ACTH-Konzentrationen in seinem venösen Abflußgebiet zu lokalisieren. Ein arteriovenöser ACTH-Gradient gilt als Hinweis auf eine pulmonale Ursache der ACTH-Hypersekretion (11, 15). Die Computertomographie von Thorax und Abdomen kann hilfreich sein, um kleine, auf Röntgen-Übersichtsaufnahmen nicht sichtbare Tumoren, zum Beispiel Bronchuskarzinome oder Tumoren des Thymus, zu lokalisieren. Häufig jedoch fallen alle genannten Untersuchungen negativ aus, so daß man zu einem abwartenden Verhalten gezwungen ist. Im weiteren Verlauf gelingt es zumeist nach Monaten bis Jahren, durch Wiederholung dieser Untersuchungen den inzwischen größer gewordenen Tumor nachzuweisen.

Tab. 3. Histologische Befunde bei Patienten mit okkultem ektope Cushing-Syndrom (n = 60)

Tumorart	Häufigkeit	
	n	%
Karzinome		
bronchogen	30	50
andere (Thymus, Leber)	10	17
kleinzelliges Bronchialkarzinom	5	8
Pankreastumoren		
Inselzelltumoren	3	5
Adenokarzinom	1	2
Phäochromozytom	1	2
medulläres Schilddrüsenkarzinom	1	2
unbekannt oder unklassifizierbar	9	15

Histologie

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die häufigsten Tumoren beim okkulten ektope Cushing-Syndrom. Die Karzinome überwiegen mit etwa 70%, wobei die Lunge am häufigsten betroffen ist. Das kleinzellige Bronchialkarzinom, häufigste Ursache des nicht okkulten ektope Cushing-Syndroms, ist eher selten. Nicht alle Tumoren lassen sich histologisch eindeutig einordnen, da zum Teil eine diffuse Metastasierung vorliegt, ohne daß ein Primärtumor gefunden wird, und eine Klassifizierung der Metastasen bei undifferenzierten Malignomen häufig nicht möglich ist.

Therapie

Die einzige kurative Therapie ist selbstverständlich die chirurgische Entfernung des Tumors, eventuell mit regionaler Lymphadenektomie, Bestrahlung und Chemotherapie kombiniert. Wie Tabelle 1 zeigt, können dabei definitive Heilungen erzielt werden. In der Zeit bis zum Tumornachweis muß der Hypercortisolismus durch eine adrenostatische Therapie mit Ketoconazol (22), Amino-

Tab. 4. Medikamentöse Therapie des okkulten ektope Cushing-Syndroms

Freiname	Handelsname	Wirkungsmechanismus	Initialdosis	Maximaldosis	Nebenwirkungen	Literatur
Metyrapon	Metopiron	Hemmung der 11 β -Hydroxylase	dreimal 250 mg	viermal 500 mg	Übelkeit, Müdigkeit, Hirsutismus	(16)
Amino-glutethimid	Orimeten	Hemmung der Desmolase	zweimal 250 mg	viermal 500 mg	Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgien, Exantheme	(3)
Mitotan	Lysodren	Zerstörung der Zona reticularis und fasciculata	dreimal 0,5 g	dreimal 3 g	Übelkeit, Schwindel, Somnolenz	(32)
Ketoconazol	Nizoral	Hemmung der Cytochrom-P450-abhängigen Enzyme der Nebenniere	zweimal 200 mg	viermal 200 mg	Übelkeit, Pruritus, Diarrhoe, Hypogonadismus, Hepatotoxizität	(19)

glutethimid (3), Metyrapon (18) oder Mitotan (33) kontrolliert werden, was häufig über Monate bis Jahre gelingt (3). Zwingen die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen (Tabelle 4) zum Absetzen der medikamentösen Therapie, oder kommt es zu einem »Escape« der Plasma-ACTH-Konzentrationen, kommt alternativ eine bilaterale Adrenalectomie in Betracht, die jedoch wegen des Operationsrisikos sowie der damit notwendigen lebenslangen Steroidsstitution möglichst lange hinausgezögert werden sollte.

Literatur

- Brown, L. R., G. L. Aughenbaugh, M. R. Wick et al.: Roentgenologic diagnosis of primary corticotropin-producing carcinoid tumors of the mediastinum. *Radiology* 142 (1982), 143.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercises. Case 53. *New Engl. J. Med.* 305 (1981), 1637.
- Child, D. F., C. W. Burke, D. M. Burley: Drug control of Cushing's syndrome. Combined aminoglutethimid and metyrapone therapy. *Acta endocr. (Kbh.)* 82 (1976), 330.
- Chrousos, G. P., H. M. Schulte, E. H. Oldfield, P. W. Gold, G. B. Cutler, D. L. Loriaux: The corticotropin-releasing factor stimulation test. An aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 310 (1984), 622.
- Cohen, R. B., G. D. Toll, B. Castleman: Bronchial adenomas in Cushing's syndrome. Their relation to thymomas and oat cell carcinomas associated with hyperadrenocorticism. *Cancer (Philad.)* 13 (1960), 812.
- Davies, C. J., G. F. Joplin, R. B. Welbourn: Surgical management of the ectopic ACTH syndrome. *Ann. Surg.* 196 (1982), 264.
- De Stephano, D. B., R. V. Lloyd, D. E. Scheingart: Cushing's syndrome produced by a bronchial carcinoid tumor. *Hum. Path.* 15 (1984), 890.
- Drury, P. L., S. Ratter, S. Tomlin, J. Williams, J. E. Dacie, L. H. Rees, G. M. Besser: Experience with selective venous sampling in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Brit. med. J.* 284 (1982), 9.
- Dupont, A. G., G. Somers, A. C. van Steirteghem et al.: Ectopic adrenocorticotropin production. Disappearance after removal of inflammatory tissue. *J. clin. Endocr.* 58 (1984), 654.
- Findling, J. W., D. C. Aron, J. B. Tyrell et al.: Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome. Differentiation between Cushing's disease and the ectopic ACTH syndrome. *Ann. intern. Med.* 94 (1981), 647.
- Findling, J. W., J. B. Tyrell: Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arch. intern. Med.* 146 (1986), 929.
- Flint, L. D., E. C. Jacobs: Related recognition of adrenocorticotrophic hormone-producing tumors in post-adrenalectomized Cushing's syndrome. *J. Urol. (Baltimore)* 112 (1974), 688.
- Hermus, A. R., G. Pieters, G. J. Pesman, T. J. Benraad, G. F. Pieters, A. G. Smals, P. W. Kloppenborg: The corticotropin-releasing-hormone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Lancet* 1986/II, 540.
- Howlett, T. A., P. L. Drury, S. Tomlin et al.: Cushing's syndrome. *Clin. Endocr.* 14 (1985), 911.
- Howlett, T. A., P. L. Drury, I. Perry et al.: Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin. Endocr.* 24 (1986), 699.
- Jeffcoate, W. J., L. H. Rees, S. Tomlin et al.: Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. *Brit. med. J.* 1977/2, 215.
- Liddle, G. W.: Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 20 (1960), 1593.
- Lipsett, M. B.: Humoral syndromes associated with nonendocrine tumors. *Ann. intern. Med.* 61 (1964), 733.
- Loli, P., M. E. Berselli, M. Tagliaferri: Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 63 (1986), 1365.
- Lovern, W. J., B. L. Farris, J. N. Wettlaufer et al.: Ectopic ACTH production in disseminated prostatic adenocarcinoma. *Urology* 5 (1975), 817.
- Masan, A. M. S., J. G. Radcliffe, R. M. Buckle et al.: ACTH secretion by bronchial carcinoid tumors. *Clin. Endocr.* 1 (1972), 3.
- Meador, C. K., G. W. Liddle, D. P. Island et al.: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from »nonendocrine« tissue. *J. clin. Endocr.* 22 (1962), 693.
- Morse, W. I., N. Kerenyi, D. H. Nelson: Prolonged hyperadrenocorticism and pigmentation associated with bronchial carcinoid tumour. *Canad. med. Ass. J.* 96 (1967), 104.
- Müller, O. A., G. K. Staller, K. von Werder: CRF: a new tool in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 57 (1983), 227.
- Müller, O. A.: Diagnose des Cushing-Syndroms. *Dtsch. med. Wschr.* 110 (1985), 1897.
- Nieman, L. K., G. P. Chrousos, E. H. Oldfield et al.: The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann. intern. Med.* 105 (1986), 862.
- O'Riordan, J. L. H., G. P. Blanshard, A. Moxham et al.: Corticotropin secreting carcinomas. *Quart. J. Med.* 35 (1966), 137.
- Ratcliffe, J. G., R. A. Knight, G. M. Besser et al.: Tumor and plasma ACTH concentrations in patients with and without the ectopic ACTH syndrome. *Clin. Endocr.* 1 (1972), 27.

- 29 Reincke, M., B. Allolio, C. Jaurisch-Hancke, D. Kaulen, W. Saeger, U. Leonhard, R. W. Günther, W. Winkelmann: Diagnostische Probleme beim ektope Cushing-Syndrom. *Med. Klin.* 83 (1988), im Druck.
- 30 Ross, E. J., D. C. Linch: Cushing's syndrome – killing disease. Discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982/II, 646.
- 31 Schteingart, D. E., H. S. Tsao, C. I. Tayler et al.: Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary radiation. *Ann. intern. Med.* 92 (1980), 613.
- 32 Schulte, H. M., B. Allolio, G. Benker et al.: Bilaterale und simultane Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung zur Lokalisationsdiagnostik bei ACTH-produzierenden Hypophysentumoren. Plasma-ACTH-Konzentrationen vor und nach CRF-Gabe. *Klin. Wschr.* 65, Suppl. IX (1987), 79.
- 33 Strott, C. A., C. A. Nugent, F. H. Tyler: Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas. *Amer. J. Med.* 44 (1968), 97.
- 34 Styne, D. M., R. Isaac, W. L. Miller et al.: Endocrine, histological and biochemical studies of adrenocorticotropin producing islet cell carcinoma of the pancreas in childhood with characterization of propiomelanocortin. *J. clin. Endocr.* 57 (1983), 723.
- 35 Thorner, M. O., W. H. Martin, G. E. Ragan et al.: A case of ectopic ACTH syndrome. Diagnostic difficulties caused by intermittent hormone secretion. *Acta endocr. (Kbh.)* 99 (1982), 364.
- 36 Vingerhoeds, A. C. M., P. J. der Kinderen, J. H. H. Thijssen et al.: Detection of an ACTH-secreting bronchial carcinoid tumour 18 months after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)* 67 (1971), 625.
- 37 Welbourn, R. B., D. A. D. Montgomery, T. L. Kennedy: The natural history of treated Cushing's syndrome. *Brit. J. Surg.* 58 (1971), 1.

Dr. M. Reincke, Dr. B. Allolio, Prof. Dr. W. Winkelmann
Medizinische Universitätsklinik II
Ostmerheimer Str. 200
5000 Köln 91