

Bilaterale massive makronoduläre Nebennierenhyperplasie

Eine seltene Ursache des adrenalen Cushing-Syndroms

M. Strohm, M. Reincke, M. Theiß, K.-L. Diehl und B. Allolio

Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek) und Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Frohmüller) der Universität Würzburg

Bei einem 46jährigen Patienten bestand seit 10 Jahren eine arterielle Hypertonie. In den letzten beiden Jahren entwickelten sich eine stammbetonte Adipositas sowie weitere typische Stigmata eines Cushing-Syndroms. Hormonanalysen ergaben einen Hypercortisolismus und ein supprimiertes Plasma-ACTH. Der Dexamethason-Hemmtest erbrachte keine signifikante Suppression des Serum-Cortisols. Im CRH-Test und im Metopiron®-Test erwies sich das Plasma-ACTH als nicht stimulierbar. Im ACTH-Kurztest fand sich ein überschießender Cortisolanstieg. Die abdominelle Computertomographie zeigte beidseits stark vergrößerte (6×4 cm), großknotig veränderte Nebennieren. Eine adrenostatische Therapie mit Ketoconazol (400 mg/d) führte zu Symptomen der adrenalen Insuffizienz, eine reduzierte Dosis von 200 mg/d senkte das Serum-Cortisol auf Werte zwischen 5 und $11 \mu\text{g/dl}$ und normalisierte den Blutdruck, und die klinischen Symptome des Cushing-Syndroms bildeten sich zurück. Die anschließende bilaterale Adrenaektomie bestätigte die Diagnose einer massiven makronodulären Nebennierenhyperplasie. Postoperativ wurde eine Substitutionstherapie mit zweimal 25 mg/d Cortisonacetat und 0,05 mg/d Fludrocortison eingeleitet.

Der endogene Hypercortisolismus wird in ACTH-abhängige und ACTH-unabhängige Formen unterteilt. Beim ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom kommt es aufgrund einer vermehrten Stimulation der Nebennierenrinde durch ACTH zur beidseitigen Hyperplasie. Sie ist meist diffus, oft jedoch auch knotig. Beim ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom besteht ein autonomer Cortisolexzeß – in der Regel aufgrund

Bilateral massive macronodular adrenal hyperplasia, a rare cause of Cushing's syndrome

A 46-year-old man with known arterial hypertension for 10 years had, over the last two years, developed increasing obesity, particularly of the trunk, with other symptoms typical of Cushing's syndrome. Hormone analysis demonstrated hypercortisolism and decreased plasma ACTH concentration. The dexamethasone inhibition test failed to show any significant suppression of serum cortisol. Plasma ACTH was not increased in the corticotrophin-releasing hormone and the metyrapone tests. In the short ACTH test there was an excessive cortisol increase. Abdominal computed tomography revealed both adrenals to be enlarged (6×4 cm) and coarsely nodular. Adrenolytic treatment with ketoconazole (400 mg daily) caused symptoms of adrenal insufficiency, but a reduced dosage of 200 mg daily lowered the cortisol level to between 5 and $11 \mu\text{g/dl}$ and normalized the blood pressure and clinical signs of Cushing's syndrome disappeared. Subsequent bilateral adrenalectomy confirmed the diagnosis of massive macronodular adrenal hyperplasia. Substitution treatment with twice daily 25 mg cortisone acetate and 0.05 mg fludrocortisone was started postoperatively.

eines Nebennierenadenoms oder -karzinoms, in seltenen Fällen aufgrund einer pigmentierten mikronodulären Nebennierenhyperplasie. Eine weitere seltene Ursache des ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom ist die beidseitige massive makronoduläre Nebennierenhyperplasie. Von diesem Krankheitsbild wurden bisher 21 gesicherte Fälle in der Literatur (Übersichten: 1, 4, 5, 12) beschrieben. Wir berichten über einen weiteren Patienten und fassen die bisher bekannten Daten zu diesem Krankheitsbild zusammen.

Kasuistik

Anamnese

Bei dem 46jährigen Patienten bestand seit 10 Jahren eine zuletzt mit Enalapril (10 mg/d) behandelte arterielle Hypertonie (Blutdruckwerte maximal 180/110 mmHg) sowie seit 4 Jahren eine Hypercholesterinämie. In den letzten beiden Jahren hatte sich eine stammbetonte Adipositas entwickelt. Ferner wurden eine Neigung zu Hämatomen, eine deutliche Muskelschwäche, Rückenschmerzen sowie ein Nachlassen der Potenz angegeben.

Aufnahmebefund

Der geringgradig adipöse Patient (Größe 170 cm, Gewicht 73 kg) war in gutem Allgemeinzustand. Bei der Inspektion fielen folgende Befunde auf: stammbetonte Adipositas, Vollmondgesicht mit Rubeosis faciei, Muskelatrophie vor allem im Bereich der proximalen Extremitäten, diskrete Knöchelödeme sowie leichte Protrusio bulbi. Ferner bestand eine atrophische Haut mit zahlreichen Ekchymosen, aber ohne Striae rubrae distensae. Die Herzfrequenz betrug 60/min., der Blutdruck (unter Medikation) 140/100 mmHg. Herz und Lungen waren auskultatorisch und perkutorisch unauffällig. Die Lebergröße betrug in der Medioklavikularlinie perkutobil 12 cm; das Organ war am Rippenbogen palpabel; die Milz war nicht tastbar. Der Reflexstatus war seitengleich unauffällig; es bestanden keine Sensibilitätsstörungen.

Klinisch-chemische Befunde

Die Serum-Kaliumkonzentration war grenzwertig erniedrigt (3,4 mmol/l), die Konzentrationen der Triglyceride (433 mg/dl) und des Gesamtcholesterins (295 mg/dl) waren deutlich erhöht (HDL-Cholesterin 52 mg/dl). Das Blutzuckertagesprofil lag im Normbereich.

Hormonanalysen

Der morgendliche Serum-Cortisolspiegel war mit Werten zwischen 20 und 23 µg/dl hochnormal. Die Tagesrhythmik war aufgehoben. Das freie Cortisol im Urin war auf 389,5 µg/24h (Norm: 10–90 µg/24h) erhöht. Die Plasma-ACTH-Konzentration war mit Werten zwischen 1,2 und 3,3 pg/ml supprimiert (Norm: 8–60 pg/ml). Das follikelstimulierende Hormon (FSH) war mit 1,6 mU/ml niedrignormal, das luteinisierende Hormon (LH) mit 4,3 mU/ml normal (Norm: 2–12 bzw. 1,5–12 mU/ml). Testosteron war mit 1,7 ng/ml erniedrigt (Norm: 3–9 ng/ml), ebenso Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) mit 68,5 ng/ml (Norm: 700–6400 ng/ml). Im Normbereich lagen Estradiol und Estron sowie die Schilddrüsenparameter freies Trijodthyronin, freies Thyroxin und thyreoideastimulierendes Hormon (TSH). Alle Hormone wurden mit kommerziell verfügbaren Immunoassays gemessen.



Abb. 1 Die Computertomographie des Abdomens ergab erheblich vergrößerte, großknotig strukturierte Nebennieren (Pfeil) rechts und links.

Endokrinologische Funktionsdiagnostik

Ein hochdosierter Dexamethason-Hemmtest mit 16 mg Dexamethason über 48 Stunden (2 mg im Abstand von je 6 Stunden) erbrachte keine Suppression des Serum-Cortisols. Im CRH-Test (CRH = corticotropin-releasing hormone; Corticobiss®, 100 µg als intravenöser Bolus) war über 120 Minuten nur ein geringgradiger Anstieg von Plasma-ACTH und Cortisol zu verzeichnen. Der Metopiron®-Test (einmalige Gabe von 2 g Metyrapon um 24 Uhr) ergab nach 9 Stunden bei kompletter Suppression des Serum-Cortisols ein unverändert supprimiertes Plasma-ACTH. Im ACTH-Kurztest (Synacthen®, 0,25 mg als intravenöser Bolus) kam es innerhalb von 90 Minuten zu einem überschießenden Anstieg des Serum-Cortisols. Die einzelnen Ergebnisse sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Bildgebende Diagnostik

Sonographisch waren beidseits 5–6 cm große unregelmäßig strukturierte Nebennieren nachweisbar. Computertomographisch ergab sich eine Vergrößerung der rechten Nebenniere auf 6,1 × 4,2 cm, der linken auf 4,3 × 4,6 cm; die Nebennieren bestanden deutlich erkennbar aus multiplen Knoten (Abbildung 1). Kernspintomographisch stellte sich die Hypophyse unauffällig dar. (Prinzipiell ist eine Darstellung der Hypophyse bei funktionell gesichertem adrenalem Cushing-Syndrom nicht erforderlich. Sie erfolgte hier, um bei dem geschilderten Krankheitsbild ein zusätzlich bestehendes Hypophysenadenom auszuschließen.)

Test	Zeitpunkt der Blutentnahme (Minuten)	Serum-Cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Plasma-ACTH (pg/ml)
Basalwerte	8 Uhr	21,8	1,2
ACTH-Kurztest	0	20,3	
	30	44,6	
	60	58,0	
	90	70,6	
CRH-Test	0	22,1	1,2
	15	21,8	1,6
	30	21,8	2,3
	45	22,9	2,0
	60	23,4	2,2
	90	28,9	3,3
	120	30,2	3,2
Metopiron®-Test	9 Uhr	2,3	1,5
Dexamethason-Hemmtest		17,2	<1,0

Tab. 1 Ergebnisse der Funktionstests des hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Regelkreises

Therapie und Verlauf

Präoperativ leiteten wir noch ambulant eine adrenostatische Therapie mit Ketoconazol ein. Unter einer initialen Dosierung von zweimal 200 mg/d kam es bereits am sechsten Behandlungstag zu Symptomen der adrenalen Insuffizienz: Kopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz und Adynamie. Eine sofort eingeleitete Steroid-Substitution führte innerhalb weniger Stunden zum Abklingen der Symptome. Die Therapie wurde in einer Dosierung von zweimal 100 mg/d fortgeführt. Die Serum-Cortisolwerte lagen hierunter zwischen 5,7 und 9,9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (8 Uhr morgens). Nach einer zehnwöchigen Therapie hatte sich die Symptomatik deutlich gebessert: Normotonie des Blutdrucks, beginnende Normalisierung der Körperproportionen, vollständiges Abklingen der Rubeosis faciei und der Protrusio bulbi. Daraufhin erfolgte die bilaterale Adrenalektomie. Makroskopisch wiesen beide Nebennieren (rechts $9 \times 9 \times 4,5$ cm; links $9 \times 7 \times 4,5$ cm) eine hellgelbe mehrfach gelappte Schnittfläche auf. Mikroskopisch zeigten sich ausgedehnte, zum Teil konfluierende Tumoren mit bindegewebiger Kapsel. Der Aufbau erinnerte an Strukturen der Zona fasciculata und glomerulosa. Die Zellen waren relativ groß und besaßen ein helles, zum Teil feingranuliertes Zytoplasma. Die Kerne waren gleichmäßig rundoval. Das perinoduläre Gewebe war teilweise atrophiert. Die makroskopischen und histologischen Organbefunde bestätigten die Diagnose.

6 Monate postoperativ lag der Blutdruck weiterhin ohne Medikation im Normbereich. Als Langzeittherapie erfolgte eine Substitution mit 50 mg Cortisonacetat (verteilt auf zwei Einzelgaben von je 25 mg) und 0,05 mg Fludrocortison. Das Plasma-ACTH war weiterhin niedrig. Die Cortisonacetatdosis soll im weiteren Verlauf reduziert werden.

Diskussion

Im Jahre 1955 wurde erstmals von Mellinger und Smith (8) das Krankheitsbild einer bilateralen nodulären Nebennierenhyperplasie beschrieben. Seitdem folgten zahlreiche ähnliche Berichte; rein deskriptiv wurde zwischen einer makro- und einer mikronodulären Form unterschieden. Aufgrund der Seltenheit dieses Krankheitsbildes und vor allem mangels diagnostischer Möglichkeiten bestand zunächst Unklarheit darüber, ob es sich dabei um verschiedene Ausprägungen derselben Erkrankung oder um mehrere unterschiedliche Krankheitsentitäten handelt. Dieses Problem spiegelt sich bis heute in der uneinheitlich gebrauchten und vielgestaltigen Nomenklatur wider.

Wir beschreiben hier einen Patienten, der die typischen klinischen Stigmata des Hypercortisolismus bot. Die Funktionsuntersuchungen des hypophysär-adrenalen Regelkreises ergaben die klassischen Befunde des adrenalen Cushing-Syndroms: supprimiertes Plasma-ACTH, Fehlen einer Dexamethason-Suppression, negativer CRH-Test, negativer Metopiron-Test. Auffallend war eine überschießende Cortisol-Antwort im ACTH-Test. Die bildgebenden Verfahren zeigten deutlich vergrößerte, großknotig aufgebaute Nebennieren, so daß die Diagnose einer ACTH-unabhängigen, bilateralen massiven makronodulären Nebennierenhyperplasie gestellt wurde.

Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um die seltenste Form der adrenalen nodulären Hyperplasien. Bisher wurden 21 Fälle in der Literatur beschrieben (1, 4, 5, 12). Es überwiegt dabei etwas das männliche Geschlecht (13 Männer, acht Frauen), das Manifestationsalter (39–62 Jahre) liegt höher als bei den anderen Formen des Cushing-Syndroms. Einheitlich kommen eine niedrige bis

nicht-meßbare Plasma-ACTH-Konzentration sowie ein negativer Dexamethason-Hemmtest vor. Der CRH-Test verlief in allen Fällen, in denen er durchgeführt worden war, negativ. Ein ACTH-Test ist bei 13 Patienten dokumentiert. Lediglich in einem Fall (3) verlief er negativ, ansonsten fand sich – wie bei unserem Patienten – eine normale bis überschießende Cortisol-Stimulation. Charakteristisch für diese Erkrankung sind die meist erheblich vergrößerten Nebennieren, die in der Mehrzahl der Fälle zusammen über 100 g wiegen (69–900 g). Makroskopisch sind sie aus gelblichen, maximal 4–5 cm großen Knoten aufgebaut; außerhalb dieser Knoten liegen nur noch kleine Reste regulären Gewebes. Histologisch findet man in diesen perinodulären Bereichen normal aufgebautes oder atrophisiertes Gewebe, jedoch keine Hyperplasie. Mit bildgebenden Verfahren war der großknotige Aufbau der hyperplastischen Nebennieren in allen Fällen eindeutig zu identifizieren. Kernspintomographisch zeigten die Nebennieren in vier Fällen im T₂-gewichteten Bild eine höhere Signalintensität als die Leber (im Gegensatz zu den ACTH-abhängigen Hyperplasien) (4). Ein ACTH-produzierender Hypophysentumor war in keinem Fall nachweisbar. Auch die in einigen Fällen durchgeführte Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung schloß einen hypophysären ACTH-Exzeß als Ursache der Erkrankung aus. In allen Fällen erfolgte die bilaterale Adrenalectomie. Im Laufe der sich teilweise über mehrere Jahre erstreckenden Nachbeobachtungszeiten ist bisher in keinem einzigen Fall die postoperative Entwicklung eines Hypophysentumors beschrieben worden. Lediglich in einem Fall (6) kam es postoperativ zu einem überschießenden ACTH-Anstieg, jedoch auch hier ohne Nachweis eines Tumors oder einer Hyperpigmentierung.

Die Genese des Krankheitsbildes ist bisher unklar. Daß es sich – wie immer wieder vermutet – um das Resultat einer sehr lange bestehenden adrenalen Stimulation durch ein primäres Hypophysenadenom mit sekundärer adrener Autonomie handelt, erscheint aufgrund der dargestellten Befunde sehr unwahrscheinlich, da in keinem Fall ein Hypophysenadenom nachgewiesen wurde.

Streng abzugrenzen ist das Krankheitsbild von der weitaus häufigeren ACTH-abhängigen makronodulären Nebennierenhyperplasie. Sie wird bei 8–40% (7) der Patienten mit einem zentralen Morbus Cushing beschrieben. Entsprechend sind die Plasma-ACTH-Spiegel normal oder erhöht; in den meisten Fällen kommt es zur Suppression von ACTH und Cortisol nach hochdosiertem Dexamethason. Die Nebennieren sind aber nur mäßig vergrößert (5,3 bis 44,5 g Gesamtgewicht) und in ihrer Form erhalten. Sie sind durchsetzt von zahlreichen maximal 2–3 cm großen Knoten. Histologisch ist das perinoduläre Gewebe typischerweise hyperplastisch (9). Kernspintomographisch (im T₂-gewichteten Bild) ist die Signalintensität der Nebennieren im Unterschied zur

ACTH-unabhängigen bilateralen makronodulären Nebennierenhyperplasie ähnlich derjenigen der Leber (4). Therapie der Wahl ist die selektive transphenoidale Hypophysenadenomentfernung, die zur Rückbildung der Nebennierenhyperplasie und auch einzelner Knoten (2) führt.

Von diesen beiden makronodulären Hyperplasieformen ist die beidseitige primäre (ACTH-unabhängige) pigmentierte mikronoduläre Nebennierenhyperplasie abzugrenzen. Diese Erkrankung tritt ganz überwiegend in den drei ersten Lebensdekaden auf und betrifft vor allem das weibliche Geschlecht. Neben sporadischen Fällen gibt es eine familiäre Verlaufsform. Die Nebennieren sind nicht oder nur geringgradig vergrößert. Histologisch zeigen sich multiple bis 5 mm große, auffallend dunkel pigmentierte Noduli. Das perinoduläre Gewebe ist atrophiert. Die bilaterale Adrenalectomie ist die Therapie der Wahl.

Eine Besonderheit bei dem von uns beschriebenen Patienten ist das gute Ansprechen auf sehr niedrige Dosen Ketoconazol. Während bei den meisten Formen des Hypercortisolismus die adrenostatische Dosis zwischen 400 und 1200 mg/d liegt (10, 11), reichten hier 200 mg aus, um die Plasma-Cortisolkonzentration auf 5 µg/dl zu senken. Eine höhere Dosierung führte zu Symptomen der adrenalen Insuffizienz.

Resümee

1. Bei der bilateralen massiven makronodulären Nebennierenhyperplasie handelt es sich um eine eigenständige Variante des adrenalen Cushing-Syndroms, die bereits durch die typischen morphologischen Veränderungen in den bildgebenden Verfahren charakterisiert ist.
2. Eine adrenostatische Therapie mit Ketoconazol vor der Adrenalectomie sollte niedrig dosiert begonnen und engmaschig überwacht werden.

Literatur

- 1 Aiba, M., A. Hirayama, H. Iri, Y. Ito, Y. Fusimoto, G. Mabuchi, T. Saruta: Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome. *Amer. J. clin. Pathol.* 96 (1991), 334–340.
- 2 Aron, D., J. W. Findling, P. A. Fitzgerald, R. M. Brooks, F. E. Fisher, P. H. Forsham, J. B. Tyrrell: Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome. *Amer. J. Med.* 71 (1981), 302–306.
- 3 Cheitlin, R. A., M. Westphal, C. M. Cabrera, D. K. Fujii, J. Snyder, P. A. Fitzgerald: Cushing's syndrome due to bilateral adrenal macronodular hyperplasia with undetectable ACTH. Cell culture of adenoma cells on extracellular matrix. *Horm. Res.* 29 (1988), 162–167.
- 4 Doppman, J. L., L. K. Nieman, W. D. Travis, D. L. Miller, G. B. Cutler, G. P. Chrousos, J. A. Norton: CT and MR imaging of massive macronodular adrenocortical disease. A rare cause of autonomous primary adrenal hypercortisolism. *J. Computer assist. Tomogr.* 15 (1991), 773–779.
- 5 Findlay, J. C., L. R. Sheeler, W. C. Engeland, D. C. Aron: Familial Adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocr.* 76 (1993), 189–191.
- 6 Hidai, H., H. Fujii, K. Otsuka, K. Abe, N. Shimizu: Cushing's syndrome due to huge adrenocortical multinodular hyperplasia. *Endocr. jap.* 22 (1975), 555–560.
- 7 Leiba, S., B. Shindel, I. Weinberger, J. Fuchs, Z. Rotenberg, C. Mor, H. Kaufman: Cushing's disease coexisting with a single macronodule simulating adenoma of the adrenal cortex. *Acta endocr. (Kbh.)* 112 (1986), 323–328.
- 8 Mellinger, R. C., R. W. Smith: Studies of the adrenal hyperfunction in two patients with atypical Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr. Metab.* 16 (1956), 350–366.
- 9 Smals, A. G. H., G. Pieters, U. van Haelst, P. Kloppenborg: Macronodular adrenocortical hyperplasia in longstanding Cushing's disease. *J. clin. Endocr. Metab.* 58 (1984), 25–31.
- 10 Sonino, N., M. Boscaro, A. Paoletta, F. Mantero, D. Ziliotto: Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome. Experience in 34 patients. *Clin. Endocr.* 35 (1991), 347–352.
- 11 Tabarin, A., A. Navarrane, J. Guerin, J.-B. Corcuff, M. Parneix, P. Roger: Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's disease and ectopic ACTH syndrome. *Clin. Endocr.* 34 (1991), 63–69.
- 12 Tillil, H., H. J. Streicher, J. Köbberling: Bilaterale makronoduläre adrenocorticale Hyperplasie ohne meßbares Plasma-ACTH: Eine seltene Ursache des Cushing-Syndroms. Abstrakt, VIII. Tagung der Arbeitsgemeinschaft chirurgische Endokrinologie (ACE) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München, 27.–28. Oktober 1989.

*Dr. M. Strohm, Dr. K.-L. Diehl, Dr. M. Reincke,
Prof. Dr. B. Allolio*
Medizinische Klinik
der Universität

Dr. M. Theiß
Urologische Klinik
der Universität
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg