

DER BAYERISCHE INTERNIST

Zeitschrift für Klinik und Praxis

6/93



16. Dezember 1993
13. Jahrgang
J 1447 F
DM 8.--
ISSN 0176-4993

Das Thema:

Das Inzidentalom der
Nebenniere: Diagnostik
und Therapie der zufällig
entdeckten adrenalen
Raumforderung 8

Paraneoplastische
Syndrome – als solche
meist verkannt 22

Husten – als
Symptom immer wieder
unterschätzt 45

Fortbildung aktuell:

Klinik und prognostische
Bedeutung der Post-
infarkt-Depression 49

Das Inzidentalom der Nebenniere: Diagnostik und Therapie der zufällig entdeckten adrenalen Raumforderung

M. Reincke
B. Alloio

Einleitung

Die Nebennieren waren lange Zeit mit bildgebenden Verfahren schwer zugänglich. Durch die Entwicklung von Sonographie, Computertomographie und Kernspintomographie ist die Nebennieren-Diagnostik revolutioniert worden. Eine Folge dieser Entwicklung ist der häufige Nachweis von Raumforderungen im Bereich der Nebenniere als Zufallsbefund. Die zufällig entdeckte Raumforderung der Nebenniere wird als Inzidentalom bezeichnet und dürfte heute die häufigste pathologische Veränderung der Nebennieren darstellen. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Nachweis eines Nebennieren-Inzidentaloms ist noch nicht standardisiert. Einerseits bietet die Frühdiagnostik bessere therapeutische Möglichkeiten (zum Beispiel beim Phäochromozytom und beim Nebennierenrindenzinon), andererseits kann der Befund eines Nebennierentumors zu teurer und überflüssiger Diagnostik verleiten. Eine chirurgische Therapie ist nur bei einer Minderheit der Patienten erforderlich und bedarf der genauen Indikation.

Im Sektionsgut finden sich klinisch unerkannte Nebennierenadenome in 1,4 bis 8,7 % der Fälle [4]. Die meisten dieser Adenome sind klein, aber die Prävalenz von Adenomen, die größer als 1,5 cm sind, beträgt immer noch 1,8 %. Raumforderungen mit einem Durchmesser von 6 cm und

mehr wurden im Sektionsgut mit einer Häufigkeit von 0,025 % gefunden [4]. Dies bedeutet, daß etwa eine Million Bundesbürger Träger einer im Computertomogramm sicher nachweisbaren adrenalen Raumforderung sind. Diese Berechnung wird durch computertomographische Untersuchungen gestützt. Hier schwanken die Angaben über die Prävalenz zufällig entdeckter Nebennierentumoren zwischen 0,6 und 4,4 % [10, 17].

Der außerordentlichen Häufigkeit eines adrenalen Inzidentaloms muß das seltene Auftreten des Nebennierenrindenzinons gegenübergestellt werden. Man rechnet auf 1,7 Millionen Einwohner mit einer Neuerkrankung pro Jahr [2, 3]. Bei Diagnosestellung ist das Nebennierenrindenzinon typischerweise bereits sehr groß und hat fast ausnahmslos einen Durchmesser von über 6 cm. Damit ist klar, daß der Nachweis einer adrenalen Raumforderung alleine niemals einen operativen Eingriff rechtfertigt. Bei einer geschätzten Mortalität von 1 % für eine unilaterale Adrenalektomie [18] würden für jedes frühzeitig entfernte Nebennierenrindenzinon mehr als zehn Patienten mit gutartigem Nebennierentumor an den Operationsfolgen versterben. Nicht berücksichtigt in einer solchen Rechnung ist die hohe Morbidität des operativen Eingriffs und der kostspielige Verbrauch diagnostischer und therapeutischer Ressourcen.

Differentialdiagnose

Ob die mit bildgebenden Verfahren nachgewiesene adrenale Raumforderung als zufällig entdeckt eingestuft werden muß, ist gelegentlich nicht

Wir danken Herrn Priv.-Dozent Dr. G. Krestin, Abteilung für Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Zürich, für die freundliche Überlassung der Kernspintomographie-Abbildungen.

- Nebennierenrindenadenom
 - endokrin inaktiv
 - kortisolproduzierendes Adenom
 - Aldosteronom
 - androgenproduzierendes Adenom
 - östrogenproduzierendes Adenom
- Nebennierenrindenkarzinom
- Phäochromozytom
- Knotige Nebennierenrindenhyperplasie
- Nebennierenzyste
- Ganglioneurom
- Neuroblastom
- Myelolipom
- Metastasen
- Malignes Lymphom
- Fibröse Histiozytome
- Nierenzellkarzinom
- Leiomyom des Magens
- Retroperitoneale Sarkome
- Hämatom

Tab. 1: Differentialdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms.

eindeutig festzulegen. Der Nachweis von Nebennierenmetastasen im Rahmen von Staging-Untersuchungen bei einem Malignom erlaubt nicht die Einordnung als Inzidentalom.

Schwieriger ist die Zuordnung im Rahmen der Abklärung einer arteriellen Hypertonie. Der Nachweis einer adrenalen Raumforderung mit der Sonographie könnte als Ergebnis zielgerichteter Diagnostik eingestuft werden. Andererseits gilt für endokrine Ursachen einer Hypertonie, daß einer Lokalisationsdiagnostik der biochemische Nachweis der Störung vorgeschaltet sein soll.

Wir sprechen immer dann von einem Inzidentalom der Nebenniere, wenn vor der Durchführung der bildgebenden Untersuchung ein entsprechender Verdacht nicht geäußert wurde. In den meisten Fällen besteht keinerlei Zusammenhang zwischen dem Inzidentalom und den klinischen Beschwerden, die die bildgebende Un-

tersuchung veranlaßt haben. Hierüber muß man sich bei der Befundbesprechung klar sein, da der Patient schnell eine Beziehung zwischen seinen abdominellen Beschwerden und der Diagnose eines Nebennierentumors herstellt.

Eine Übersicht über die Differentialdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms gibt Tabelle 1. Am häufigsten sind kleine, endokrin inaktive Nebennierenrindenadenome. Wichtig ist auch die Tatsache, daß größere extrarenale Raumforderungen gelegentlich als von der Nebenniere ausgehend eingeordnet werden. Dies betrifft insbesondere retroperitoneale mesenchymale Tumoren und Nierenzellkarzinome.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die pathologisch-anatomischen Diagnosen von operierten Nebennieren-Inzidentalomen. Da nur ein Teil der Inzidentalome – nach variablen Kriterien – operativ entfernt wurde, spiegelt die Tabelle nicht die tatsächliche Prävalenz der einzelnen Diagnosen bei der zufällig entdeckten Nebennierenraumforderung wider.

Klinik

Per definitionem sollte ein Patient mit zufällig entdecktem Nebennierentumor keine richtungweisenden klinischen Zeichen erkennen lassen. Interessanterweise waren in unserer Serie überdurchschnittlich viele Patienten übergewichtige Hypertoniker [15, 16]. Es kann jedoch derzeit nicht entschieden werden, ob solche Patienten häufiger Inzidentalome tragen oder lediglich in diesen Fällen häufiger eine abdominelle Lokalisationsdiagnostik durchgeführt wird. Das häufigere Auftreten von Nebennierentumoren bei Hochdruck-Kranken wurde auch von Kley und Mitarbeiter im Rahmen einer systematischen Auswertung von über 2.500 Computertomogrammen der Universitätsklinik Düsseldorf beobachtet [10]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen dem 60. und

Diagnose	Zahl
Endokrin inaktive Nebennierenrindenadenome	36
Kortisolproduzierende Adenome	8
Aldosteronom	1
Knotige Nebennierenrindenhyperplasie	1
Phäochromozytom	6
Nebennierenzyste*	4
Myelolipom*	5
Ganglioneurom	1
Fibröse Histiozytome	1
Hypernephrom	1
Fibrosarkom	1
Metastase (Schilddrüsenkarzinom)	1

* Diagnose ohne Operation allein durch bildgebende Verfahren gesichert

Tab. 2: Pathologisch-anatomische Diagnosen bei 60 Inzidentalomen, zusammengestellt aus der Literatur [5, 6, 13, 14] und aus dem eigenen Patientengut.

70. Lebensjahr, wobei Frauen häufiger betroffen zu sein scheinen.

Ist ein Nebennierentumor nachgewiesen worden, muß man natürlich sorgfältig nach Hinweisen einer endokrinen Aktivität suchen. Keinesfalls darf bei Fehlen klinischer Zeichen oder entsprechender anamnestischer Angaben ohne biochemische Analyse eine endokrine Aktivität des Tumors verneint werden, da symptomarme Phäochromozytome und kortisolsezernierende Adenome nicht ungewöhnlich sind [8, 12, 16].

Endokrinologische Diagnostik

Jede adrenale Raumforderung mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm oder mit suspekter Klinik bedarf einer endokrinologischen Abklärung. In allen Fällen ist die Bestimmung

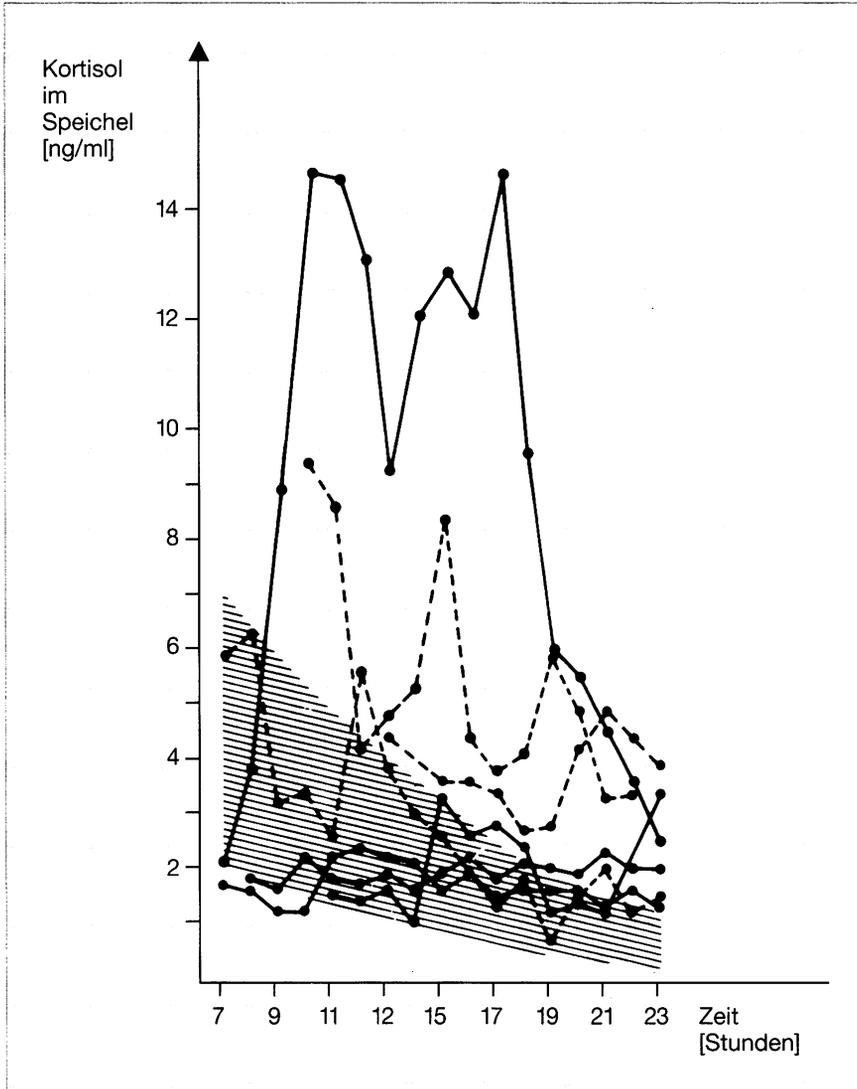


Abb. 1: Pathologische Tagesrhythmik des freien Kortisols im Speichel bei Patienten mit zufällig entdecktem kortisolproduzierendem Nebennierenadenom ohne typische Klinik eines eindeutigen Cushing-Syndroms (Prä-Cushing-Syndrom). Der schraffierte Bereich entspricht dem Mittelwert \pm 2SD von zwölf Normalpersonen.

der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden-Urin erforderlich. Außerdem sollte unseres Erachtens das Serum-Kortisol im Dexamethason-Kurztest gemessen werden. Dabei erfolgt die morgendliche Blutentnahme zur Kortisol-Bestimmung nach Gabe von 3 mg Dexamethason um 23.00 Uhr des Vortages. Eine Serum-Kortisolkonzentration unter 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ schließt eine signifikante Kortisol-Produktion durch den Tumor aus. Konzentrationen zwischen 3 und 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ weisen möglicherweise auf ein kortisolproduzierendes Ade-

nom hin, das in Analogie zum warmen Knoten der Schilddrüse weniger als den Kortisol-Tagesbedarf sezerniert. Eine Demaskierung dieser Autonomie ist durch hochdosiertes Dexamethason (zum Beispiel je 8 mg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) möglich, da in diesem Falle auch keine Suppression unter 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ gelingt. Auch die Durchführung von Kortisol-Tagesprofilen kann den autonomen Anteil demaskieren, da die Kortisolkonzentration in den späten Abendstunden nicht so tief absinkt wie bei Normalpersonen. Bei uns hat

sich dabei die Bestimmung des freien Kortisols im Speichel [1], der ambulant und nichtinvasiv gewonnen wird, sehr bewährt (Abbildung 1).

Muß eine Kortisol-Produktion durch den Tumor angenommen werden, sind eine Bestimmung des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin und die Durchführung eines CRH-Stimulationstestes (100 μg Corticotropin-Releasing-Hormon als Bolus intravenös) sinnvoll, um das Ausmaß des Kortisol-Exzesses sicherer beurteilen zu können. Bleibt ein Kortisol- und ACTH-Anstieg im CRH-Test aus, ist nach operativer Entfernung eines solchen Adenoms mit einer postoperativen passageren Nebennierenrindeninsuffizienz zu rechnen, die adäquat substituiert werden muß, um eine krisenhafte Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden [9].

Nur bei arterieller Hypertonie und gleichzeitiger spontaner Hypokaliämie sollte eine Bestimmung des Aldosterons im 24-Stunden-Urin erfolgen, gegebenenfalls mit ergänzender Messung der Plasma-Reninaktivität.

Nicht sinnvoll sind die Bestimmungen der 17-Hydroxy-Steroide und der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin sowie des Plasma-ACTH wegen ihrer ungenügenden diagnostischen Spezifität und Sensitivität. Nicht angemessen ist darüber hinaus die Messung von Testosteron, Östradiol oder Dehydroepiandrosteronsulfat. Androgen- oder östrogenproduzierende Nebennierenadenome sind außerordentlich selten und erzeugen fast stets richtungweisende klinische Stigmata wie Hirsutismus, Virilisierung oder Gynäkomastie. Isoliert androgen- oder östrogensezernierende Inzidentalome sind bisher nicht beschrieben worden.

Die Messung der Vanillinmandelsäure im 24-Stunden-Urin oder die Bestimmung der Plasma-Katecholamine ist der Urin-Katecholamin-Bestimmung in der Diagnostik des Phäochromozytoms unterlegen und hat keinen Platz in der Inzidentalomabklärung.

Bei
Fettstoffwech-
selstörunge

Duolip

1. Diät
2. Kontrolle
3. Duolip 500



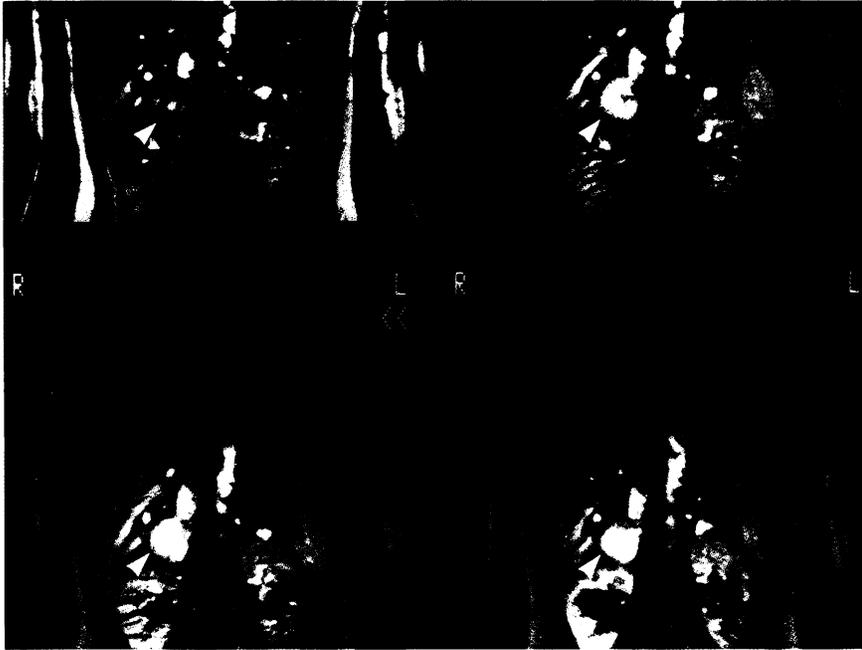


Abb. 2: Dynamische Kontrastmittelsequenz vor (oben links), 1 Minute (oben rechts), 5 Minuten (unten links) und 15 Minuten (unten rechts) nach intravenöser Injektion von Gadolinium-DTPA bei einem Patienten mit rechtsseitigem Nebennierenkarzinom: kräftige und langanhaltende Kontrastmittelanreicherung.

Bildgebende Verfahren

Je nachdem, mit welcher Taktik das Inzidentalom primär nachgewiesen wurde und welche klinischen Verdachtsmomente vorliegen, kann der Einsatz weiterer bildgebender Verfahren sinnvoll sein. Die Sonographie ist im Nachweis adrener Raumforderungen der Computertomographie, insbesondere bei kleinen Tumoren, unterlegen. Oft wird daher eine Computertomographie zur besseren anatomischen Darstellung ergänzend durchgeführt. Dies kann auch für Verlaufuntersuchungen zur Frage einer Größenzunahme der Raumforderung wichtig sein. Eine differentialdiagnostische Klärung gelingt mit Sonographie und Computertomographie in der Regel nicht. Ausnahmen sind zystische Veränderungen und das Myolipom, das durch seine typische Echotextur sicher diagnostiziert werden kann.

Einen Fortschritt stellt die Entwicklung der Kernspintomographie dar, durch die in gewissem Umfang Aussagen zur Dignität der Raumforderung möglich geworden sind. Mit T2-betonen Sequenzen liegt die relative, auf das Fettgewebe bezogene Signalintensität der meisten gutartigen Raumforderungen zwischen 0,6 und 1,4, während Malignome und Phäochromozytome überwiegend Signalintensitätswerte über 2,0 aufweisen. Durch dynamische Kontrastmitteluntersuchungen mit Gadolinium-DTPA gelingt darüber hinaus oft noch die Differenzierung unklar gebliebener Fälle, da Malignome und Phäochromozytome einen deutlich stärkeren Signalintensitätsanstieg und eine länger anhaltende Anreicherung nach Kontrastmittel zeigen (Abbildung 2) [11]. Ausnahmen hiervon sind möglich bei Melanometastasen, die eine Adenom-typische Signalintensität aufweisen können, und bei stark vaskularisierten Nebennierenadenomen mit Malignom-typischem Signalverhalten.

Andere bildgebende Verfahren sind in der Regel überflüssig. Dies gilt ins-

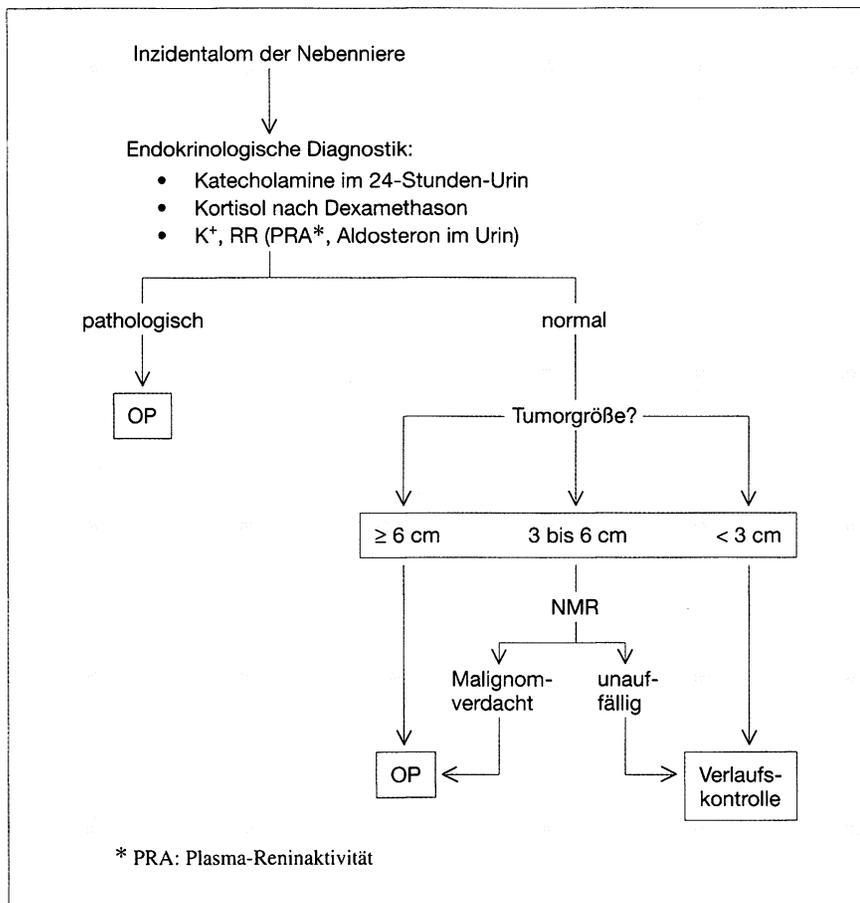


Abb. 3: Flußdiagramm zur Abklärung und Therapie des Nebennieren-Inzidentaloms.

besondere für die Szintigraphie der Nebenniere, die von einigen Autoren befürwortet wird [7]. Sie ist für das therapeutische Vorgehen selten hilfreich, dabei kostenaufwendig und mit einer signifikanten Strahlenbelastung verbunden. Eine Ausnahme bildet natürlich die szintigraphische Diagnostik mit Jod¹²⁵-Metajodbenzylguanidin beim biochemisch gesicherten Phäochromozytom zur Frage einer Metastasierung.

Praktisches Vorgehen

Mögliche endokrine Aktivität sowie Größe des nachgewiesenen Inzidentaloms bestimmen die Vorgehensweise (siehe Flußdiagramm, Abbildung 3). Wie ausgeführt, beschränkt sich eine sparsame endokrine Funktionsdiagnostik auf die Bestimmung des Serum-Kaliums, die Serum-Kortisolkonzentration nach Dexamethason und die Katecholamin-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin. Nur wenn hier pathologische Befunde erhoben wurden, erfolgt eine weitergehende endokrine Diagnostik wie oben dargestellt. Endokrin aktive Tumoren werden operativ entfernt, beim Phäochromozytom nach entsprechender pharmakologischer Vorbehandlung [12].

Ist der Tumor endokrin inaktiv, entscheidet seine Größe über das weitere Vorgehen. Bei Tumoren über 6 cm Durchmesser besteht unseres Erachtens in der Regel eine Operationsindikation wegen des Risikos der Malignität. Bei kleineren endokrin inaktiven Tumoren ist eine Verlaufsbeobachtung sinnvoll. Dabei sollte die Kontrolluntersuchung mit der Sonographie oder Computertomographie je nach Tumorgöße in engerem oder größerem Abstand erfolgen: Tumoren bis 3 cm sollten nach sechs Monaten, solche von 3 bis 6 cm nach drei Monaten nachuntersucht werden. Um eine Größenzunahme zuverlässig erkennen zu können, ist eine optimale Befunddokumentation notwendig. Eine signifikante Größenzunahme stellt eine Operationsindikation

dar, da dann ein Malignitätsverdacht geäußert werden muß. Eine Größenzunahme im beobachteten Verlauf ist selten und war bisher in keinem Fall unserer Serie ein Grund zur Operation.

In Zweifelsfällen kann die Kernspintomographie hilfreich sein, um die Dignität der Raumforderung sicherer einzuordnen. Aus Kostengründen sollte sie nur bei größeren Tumoren (> 3 cm) veranlaßt werden.

Die Feinnadelpunktion eines Inzidentaloms ist fast nie indiziert, da das gewonnene Material eine Differenzierung zwischen Nebennierenadenom und Nebennierenkarzinom nicht erlaubt. Als Ausnahme kann gelten, wenn eine Nebennierenraumforderung der einzige metastasenverdächtige Befund im Rahmen eines Tumor-Stagings ist. Hier kann die Feinnadelpunktion unter Umständen den Nachweis der Metastasierung erbringen. Bei unseren Patienten war eine Feinnadelpunktion bisher nie erforderlich.

Schlußfolgerung

Das Inzidentalom der Nebenniere ist sehr häufig und hat nur ausnahmsweise Krankheitswert. Eine zurückhaltende Diagnostik und Therapie sind notwendig. Die endokrine Diagnostik konzentriert sich auf den Ausschluß beziehungsweise Nachweis eines Phäochromozytoms und eines kortisolproduzierenden Nebennierenadenoms. Nur bei Hypokaliämie und arterieller Hypertonie muß ein Aldosteronom ausgeschlossen werden. Die Dignität des Tumors ist am zuverlässigsten aus seiner Größe ableitbar. Tumoren mit einem Durchmesser von über 6 cm sollen wegen des hohen Malignitätsrisikos chirurgisch entfernt werden. Bei kleineren endokrin inaktiven Tumoren ist eine Verlaufsbeobachtung gerechtfertigt. Nur bei eindeutiger Größenzunahme muß operiert werden. In Zweifelsfällen kann die Kernspintomographie zur Differenzierung zwischen Adenom einerseits und Malignom, Phäo-

chromozytom andererseits herangezogen werden.

Dr. med. M. Reincke
Prof. Dr. med. B. Allolio
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Literatur

1. ALLOLIO B, FELTES G, DEUB U et al.: Direkter Radioimmunoassay von freiem Cortisol im Speichel. *Lab. Med.* 9 (1985) 281 - 284.
2. ARLT W, REINCKE M, WINKELMANN W et al.: Therapie des Nebennierenkarzinoms. *Therapiewoche* 40 (1990) 2400 - 2406.
3. BERTAGNA C, ORTH DN: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 - 1978). *Am. J. Med.* 71 (1981) 855 - 875.
4. COPELAND PM: The incidentally discovered adrenal mass. *Ann. Int. Med.* 98 (1983) 940 - 945.
5. GARZ G, LUNING M, MELZER B: Computertomographische Zufallsbefunde von hormoninaktiven Nebennierenrindenadenomen. *Radiol. Diagn. (Berlin)* 26 (1985) 761 - 766.
6. GLAZER HS, WEYMAN PJ, SAGEL SS et al.: Nonfunctioning adrenal masses. *Amer. J. Radiol.* 139 (1982) 81 - 85.
7. GROSS MD, SHAPIRO B, BOUFFARD JA et al.: Distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Ann. Int. Med.* 109 (1988) 613 - 618.
8. HENSEN J, BUHL M, OELKERS W: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit zufällig entdeckten Nebennierentumoren. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg.): *Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen*. Schattauer, Stuttgart (1990) 210 - 215.
9. HUIRAS CM, PEHLING GB, CAPLAN RH: Adrenal insufficiency after operative removal of apparently nonfunctioning adrenal adenomas. *JAMA* 261 (1989) 894 - 898.
10. KLEY HK, WAGNER H, JARESCH S et al.: Endokrin inaktive Nebennierentumoren. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg.): *Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen*. Schattauer, Stuttgart (1990) 216 - 222.
11. KRESTIN GP, STEINBRICH W, FRIEDMANN G: Adrenal masses: Evaluation with fast gradient-echo MR imaging and Gd-DTPA-enhanced dynamic studies. *Radiology* 171 (1989) 675 - 680.

Weitere Literaturstellen können bei den Verfassern angefordert werden.