

# Erkrankungen der Nebennieren

## - Sekundäre Hypertonien -

Prof. Dr. M. Schott  
Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf

- **Nebennierenrinde** (maligne: ~10%)  
endokrin inaktiv
    - Kortisol-produzierendes Adenom
    - Aldosteron-produzierendes Adenom
    - Androgen-produzierendes Adenom (sehr selten)
    - Östrogen-produzierendes Adenom (sehr selten)
    - Nebennierenrindenhypertrophie
  - **Nebennierenmark**
    - Phäochromozytom
- 
- Metastasen, Lymphome, Ganglioneurinom, Schwannom, Myelolipom etc.

### **Tumore chromaffiner Zellen des sympathischen Nervengewebes**

Nebennierenmark (~85-90%)

Bilaterales Phäochromozytom (10%)

Extraadrenal (~10-15%) : Paraganglien, Glomus caroticum

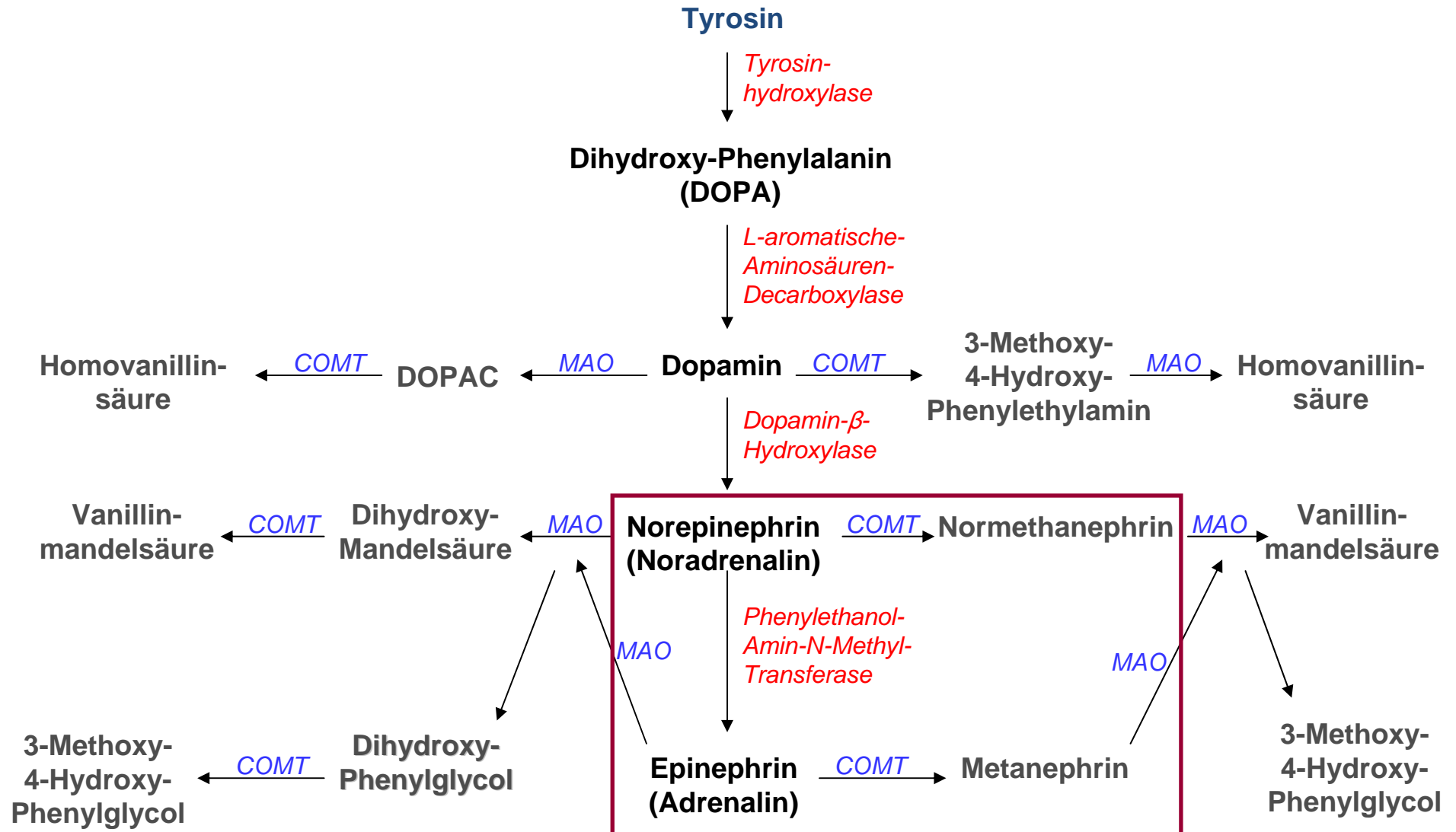
### **Malignes Phäochromozytom (10-15%)**

Histologisch nicht zu sichern

Metastasierung einzig sicheres Zeichen

Lokalrezidiv, Knochen, Leber (im CT oft nicht sichtbar)

# Katecholamin-Synthese & Abbauweg



Symptome	Häufigkeit
Hypertonie	95 - 100%
Kopfschmerzen	60 - 90%
Palpitationen / Tachykardie	50 - 70%
Schwitzen	55 - 75%
Blässe	40 - 45%
Übelkeit	20 - 40%
Gewichtsverlust	20 - 40%
Müdigkeit	20 - 40%
Hyperglykämie	20 - 40%

- Adrenalin ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ )
- Noradrenalin ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ )
- Dopamin ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ )
- Vanillinmandelsäure ( $\text{mg}/24\text{h}$ )

Messung im  
angesäuerten  
24h-Urin

- **Nor- /Metanephrine im Plasma / Urin**

(4-fach über der Norm praktisch beweisend für ein Phäochromozytom)

# Falsch positive Ergebnisse einer Nor-/ Metanephrin-Bestimmung

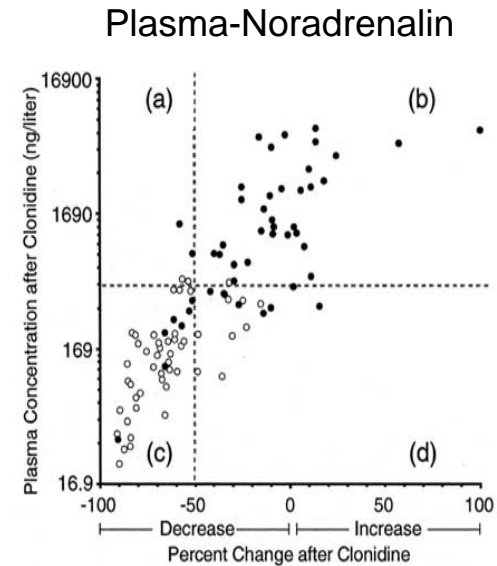
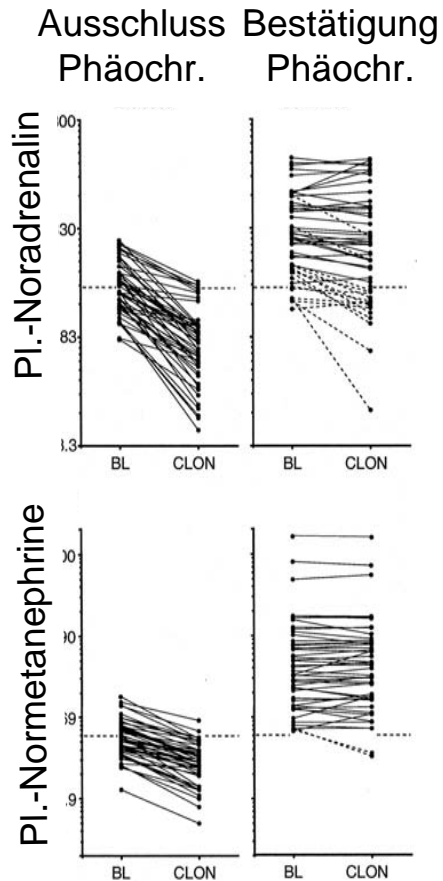
---

- trizyklische Antidepressiva
- Theophyllin
- Phenoxybenzamin
- L-Dopa
- Diuretika in hohen Dosen
- Niereninsuffizienz ...

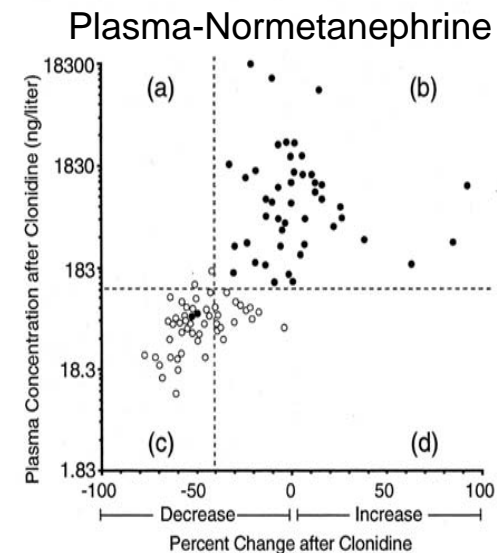
# Nor-/ Metanephrin-Bestimmung

## Ausschluss falsch positiver Ergebnisse

### Clonidin-Hemmtest



**Phäochr. bei  
Abfall < -50%**



**Phäochr. bei  
Abfall < -40%**

n = 208 Phäochromozytome  
n = 648 Kontrollen (Phäo-Ausschluss)

Eisenhofer, G. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003



### CT und MRT weitgehend gleichwertig

- CT:**
- häufig ähnliche Intensität wie Leber
  - häufig zystische Komponenten aufgrund zentraler Nekrosen
  - starkes *Enhancement* aufgrund der Hypervaskularisation
- MRT:**
- häufig niedriges T1-Signal und leuchtendes T2-Signal
  - häufig kaum Signaländerungen von *out-of-phase* zu *in-phase*

T2-Wichtung

T1; opposed phase

T1; in-phase

# MIBG-Szintigraphie

---

- MIBG = Meta-Iodobenzylguanidine
- Noradrenalin-Analogon
- $^{131}\text{J}$ -MIBG
  - Sensitivität: 77 – 90%
  - Spezifität: 95 – 100%
- $^{123}\text{J}$ -MIBG
  - Sensitivität: 83 – 100%
  - Spezifität: 95 – 100%
- HWZ:  $^{123}\text{J}$ -MIBG <  $^{131}\text{J}$ -MIBG

# Phäochromozytom

## Genetik

### Familiäre Phäochromozytome (~50%)

<i>Syndrom</i>	<i>Häufigkeit Pheo</i>	<i>Gen</i>
MEN 2A (C-Zell-CA, Pheo, pHPT)	30-60%	RET-Protoonkogen
von Hippel-Lindau-Syndrom	15-20%	VHL-Gen
Neurofibromatose Typ 1 (M. Recklingh.)	3-5%	NF1-Gen
Fam. Glomustumore	?	Succinat-Dehydrogen.

# Phäochromozytom

## Therapie

---

### Medikamentöse Therapie

- $\alpha$ -Blockade:
  - Phenoxybenzamin (Dibenzylan®)  
5-10 mg 3 x/d in steigender Dosis (200 mg/d)
  - NW: verstopfte Nase, orthostatische Hypotonie u.a.
  - Alternativ Prazosin (Minipress®) 3 x 2 mg/d (16 mg/d)
  - Phentolamin 2-5 mg i.v.
- **danach** ggf.  $\beta$ -Blockade: Selektive  $\beta_1$ -Blocker (z.B. Atenolol)
- Weitere:
  - Kalziumantagonisten
  - Nitroprussidnatrium, Urapidil

### Chirurgische Therapie

- Laparoskopische Adrenalektomie: Standardverfahren
- en Bloc Resektion

# Klassifikation des primären Hyperaldosteronismus

## ***Erhöhtes Plasmaaldosteron:***

- unilaterales Aldosteron-produzierendes Adenom (M. Conn) ~30%
- Idiopathischer HA (IHA = bilaterale NNR-Hyperplasie) ~60%
- makronoduläre Hyperplasie (ein- oder doppelseitig) ~1-5%
- Aldosteron-produzierendes Karzinom (adrenal oder ektop) ~1%
- Dexamethason-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (Fusionsgen von 11 $\beta$ -Hydroxylase und Aldosteron-Synthase; daher ACTH-abhängig) ~1-5%

## ***erniedrigtes Plasmaaldosteron (= Pseudohyperaldosteronismus):***

- 11 $\beta$ - und 17 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel
- apparenter Mineralocorticoidexzess (11 $\beta$ -HSD-Mangel)
  - familiär oder erworben (Lakritze, Carbenoxolon)

# Screening und Diagnosesicherung des primären Hyperaldosteronismus

## Screening auf PHA bei folgenden Patienten

- Spontane Hypokaliämie im ungestauten Blut ( $< 3,7$  mval/l) und Hypertonie
- Patienten mit Nebennierentumor und Hypertonie/Nebenniereninzidentalom
- Bei Familienanamnese für Hypertonie oder zerebrovaskulärem Vorfall im jungen Alter, oder Verwandte 1. Grades mit PHA
- Schwer einstellbare Hypertonie ( $\geq 3$  Medikamente) auch bei Normokaliämie, wenn Kalium  $< 4,5$  mval/l
- Hypertoniker mit unverhältnismäßig starken Hypertonie-Folgeschäden
- Junge Hypertonie-Patienten (Alter  $< 40$  Jahre)

# Screening bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

## Screening-Test bei Patienten mit PHA

(Morgendliche Blutabnahme beim ambulanten, sitzenden Patienten)

- Plasmaaldosteron (PAC) [ng/l] + Plasma-Renin-Konzentration (PRC) [ng/l]
- Falls PRC nicht verfügbar:  
Plasmaaldosteron (PAC) [ng/l] + Plasma-Renin-Aktivität (PRA) [ng/ml/h]

⇒ bei PAC/PRC >20 Bestätigungstest

# Effekte von Antihypertensive auf den Aldosteron-Renin-Quotienten

## Erhöhung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch positive Ergebnisse)

Medikamentengruppe	Empfohlene Pause
β-Blocker	1 Woche
Imidazolinrezeptor-Agonisten (z.B. Clonidin)	1 Woche
Renin-Inhibitor (Aliskiren) bei PRA-Messung	1 Woche

## Erniedrigung des Aldosteron/Renin-Quotienten (falsch negative Ergebnisse)

Medikamentengruppe	Empfohlene Pause
Spironolacton, Eplerenon, Drospirenon	4 Wochen
ACE-Hemmer	1 Woche
AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Antagonisten (Sartane)	1 Woche
Renin-Inhibitor (Aliskiren) bei PRC-Messung	1 Woche
Schleifendiuretika, Kalium sparende Diuretika	1 Woche
α-Antagonisten (z.B. Doxazosin)	-----
Kalziumantagonisten	-----
Thiazid-Diuretika	-----

Den größten Einfluss haben Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon, das antimineralokortikoid wirkende Gestagen Drospirenon, enthalten in Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapiepräparaten). Die umgestellte Medikation sollte während der gesamten Diagnostikphase beibehalten werden.



# Bestätigungstest bei auffälligem Screeningtest und Normokaliämie

## Bestätigungstests bei auffälligem Screeningtest und Normokaliämie

- Kochsalzinfusionstest (2 l NaCl 0,9% über 4 h):  
Ausschluss bei Aldosteron < 50 ng/l, Nachweis bei Aldosteron > 80 ng/l \*
- Fludrocortison-Suppressionstest (über 4 Tage 4 x 0,1 mg Fludrocortison p.o.):  
Ausschluss bei Aldosteron < 50 ng/l, Nachweis bei Aldosteron > 60 ng/l \*
- Bei Kontraindikation/Undurchführbarkeit des Kochsalzinfusionstests:  
24h-Urin auf Aldosteron: 18-Glucuronid bzw. Tetrahydroaldosteron unter oraler Kochsalzbelastung (Natriumdiurese > 200 mmol/die).\*\*

# Hypercortisolismus

---

## ***ACTH-abhängig***

Hypophysenadenom  
ektope ACTH Produktion  
ektope CRH Produktion

## ***ACTH unabhängig (Nebenniere)***

unilateral	Adenom
	Karzinom
bilateral	makronoduläre Hyperplasie
	mikronoduläre Hyperplasie

# Wirkungen eines Glucokortikoid-Überschusses

---

## *Steroiddiabetes*

- gesteigerte Insulinausschüttung, verstärkte Lipolyse  
(Fettsäuren werden in VLDL und Ketonkörper umgewandelt)

## *Umverteilung des Fettgewebes*

- Stammfettsucht, Büffelnacken,  
Vollmondgesicht

## *Muskelschwund*

- durch peripheren Proteinabbau

## *Stria rubrae*

- Abbau des Unterhaut-  
bindegewebes

## Dexamethasonhemmttest

1 mg Dexamethason um 23 Uhr, Serumcortisol um 8 Uhr am Folgetag (im Normalfall supprimiert)

**Cortisolausscheidung** im 24 Std. Urin erhöht

## Cortisoltagesprofil

(8 Uhr, 18 Uhr, 24 Uhr )  
pathologisch bei aufgehobener  
Tagesrhythmik

# Polyglanduläres Autoimmunsyndrom

---

**Patientin: E.P., 45 J**

**Nebennierenunterfunktion**

Morbus Addison

**Schilddrüsenunterfunktion**

Autoimmunthyreoiditis

**Weißfleckenkrankheit**

Vitiligo

**Diabetes mellitus**

Diabetes-Antikörper

**Magenerkrankung**

Parietalzell-AK

### ***Primäre NNR-Insuffizienz***

- Autoimmunprozeß (~ 80%), bei einigen Patienten im Rahmen eines autoimmunen polyglandulären Syndroms
- Tuberkulose (10 - 20%)
- selten Metastasen, Infarzierung, Sarkoidose etc.

### ***Sekundäre NNR-Insuffizienz***

- im Rahmen einer Hypophysenvorderlappen- oder Hypothalamusinsuffizienz
- nach abruptem Absetzen einer Glukokortikoid-Langzeittherapie

- ***Cortisoldefizit***  
Erbrechen, Pseudoperitonitis,  
Hypoglykämie, Bewußtseins-  
eintrübung bis zu Koma
- ***Aldosterondefizit***  
Hyponatriämie, Hyperkaliämie,  
Schock, Exsikkose, Oligourie

***Merke !***

**Hyperpigmentierung  
beim M. Addison**



# Morbus Addison

## *Diagnostik / Therapie*

---

### *Diagnostik*

- Hyperpigmentierung der Haut
- Na<sup>+</sup> ↓, K<sup>+</sup> ↑, Hypoglykämie, evtl. metabolische Azidose
- Cortisol, ACTH, Renin, ggf. ACTH-Kurztest
- NNR-AK ?
- Bildgebung

### *Therapie*

- *Merke !* Therapiebeginn (auch bei Verdacht) sofort nach Blutabnahme von Cortisol, Renin, ACTH (insbesondere bei Addison-Krise)
- Hydrocortison am 1.Tag 100mg 8stdl. i.v., dann stufenweise Reduktion
- Infusion von NaCl 0,9%- und Glukoselösungen (2 - 4 l/Tag; kein K<sup>+</sup>)
- Zusätzlich Azidoseausgleich, Schocktherapie, Thrombembolieprophylaxe

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!