

Cushing-Syndrom

Diagnose eines Hyperkortisolismus

Klinische Bedeutung

Der Begriff Cushing-Syndrom fasst eine Konstellation klinischer Zeichen und Symptome zu einem Krankheitsbild zusammen, das durch einen chronischen Glukokortikoidexzess über einen längeren Zeitraum im Organismus entsteht. Das Krankheitsbild wurde durch Harvey Cushing erstmals 1912 beschrieben und in Zusammenhang mit einer hypophysären Dysfunktion gebracht.

Die thrombembolischen und kardiovaskulären Komplikationen sind die Hauptursache für die Mortalität beim unbehandelten Cushing-Syndrom. Die arterielle Hypertonie ist oft nur mäßig ausgeprägt. Eine Herzinsuffizienz entwickelt sich bei der Hälfte der Patienten im höheren Lebensalter und ist abhängig von Dauer und Schweregrad der Erkrankung. Die Ursache des häufigen exogenen Cushing-Syndroms ist die therapeutische Gabe von Glukokortikoiden über eine längere Zeit (oral, topisch, inhalativ, Injektionen). Das endogene Cushing-Syndrom wird in die ACTH-abhängigen Formen und in die ACTH-unabhängigen Formen unterteilt (siehe Tab. 1).

Das ACTH-abhängige Cushing-Syndrom ist in 85% der endogenen Formen Ursache der Erkrankung. Es wird durch vermehrte hypophysäre ACTH-Sekretion in 80% der Fälle und durch ektope ACTH-Sekretion in ca. 20% der Fälle verursacht.

Das ACTH-unabhängige Cushing-Syndrom umfasst überwiegend benigne kortisolsezernierende NNR-Adenome

Das Wichtigste auf einen Blick

Der Begriff Cushing-Syndrom fasst eine Konstellation klinischer Zeichen und Symptome zu einem Krankheitsbild zusammen, das durch einen chronischen Glukokortikoidexzess über einen längeren Zeitraum im Organismus entsteht. Man unterscheidet im Wesentlichen einen ACTH-abhängigen M. Cushing (hypophysär) von einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom (adrenal).

Weitere Ursachen sind ein exogen induziertes Cushing-Syndrom durch therapeutische Gabe von Glukokortikoiden oder eine paraneoplastische ACTH-Sekretion. Alle Formen des Cushing-Syndroms müssen in der Abklärung einer endokrinen Hypertonie in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1: ACTH-abhängige und -unabhängige Formen des Cushing-Syndroms

| Form | Prävalenz |
|---|-----------------|
| ACTH-abhängige Form | Ca. 85 % |
| – ACTH-produzierendes Hypophysenadenom (Morbus Cushing) | 80 % |
| – ektope ACTH-Bildung in einem Tumor (manifest oder okkult) | 20 % |
| – ektope CRH-Bildung (paraneoplastisch) | < 1 % |
| ACTH-unabhängige Form | Ca. 15 % |
| – NNR-Adenom/NNR-Karzinom | |
| – mikro-/makronoduläre Hyperplasie (sehr selten) | |
| – exogene Glukokortikoidgabe | |

und die malignen NNR-Karzinome. Seltene Formen sind die mikronoduläre und die makronoduläre Hyperplasie. Die Inzidenz des endogenen Cushing-Syndroms wird auf 1 : 100.000 bis 1 : 500.000 geschätzt, Frauen sind beim M. Cushing (ACTH-Produktion durch hypophysäre Mikro- oder Makroadenome) häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 5 : 1). Überwiegend erkranken Frauen im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt; vereinzelt kommt die Erkrankung auch bei Kindern und im hohen Alter vor.

Anamnese

Die typischen Symptome des endogenen Cushing-Syndroms werden durch die Stoffwechselwirkungen des vermehrt produzierten Kortisols verursacht. Das Krankheitsbild ist bunt, und es dauert oft Jahre, bis die Diagnose gestellt wird. Die wichtigsten klinischen Zeichen und Symptome sind in Tabelle 2 aufgeführt. Keines dieser Zeichen ist pathognomonisch, und häufig führt erst eine Zunahme verschiedener dieser Symptome zur Verdachtsdiagnose Hyperkortisolismus.

Das klinische Bild wird durch Alter und vorbestehende Erkrankungen wie Übergewicht, Hypertonie und Glukoseintoleranz geprägt. Vor allem Frauen klagen häufig über eine progressive Gewichtszunahme mit zentraler Adipositas, die das Gesicht, den Nacken, Oberkörper und Abdomen einbezieht. Die Extremitäten sind meist dünn infolge der Muskelatrophie. Die zervikodorsale Zunahme des Fettgewebes, manchmal akzentuiert durch eine BWS-Kyphose bei Osteoporose, führt zum typischen „Büffelnacken“. Eine Fettzunahme im Bereich der Wangen und unterhalb

des Kinns zusammen mit einer Plethora zeichnen das „Mondgesicht“ (facies lunata) aus. Die Lebensqualität ist stark beeinträchtigt. Müdigkeit und Leistungsabfall, beim Mann Potenz- und Libidoverlust, bei der Frau Zyklusunregelmäßigkeiten bis zur sekundären Amenorrhö sind häufig Anlass für den ersten Besuch beim Arzt.

Tabelle 2: Häufigste Symptome und klinische Zeichen des Cushing-Syndroms

| Klinische Symptomatik | Häufigkeit |
|---|------------|
| Stammbetonte Adipositas | 80–100 % |
| Mondgesicht | 50–95 % |
| Glukoseintoleranz/Diabetes mellitus 2 | 40–90 % |
| Muskelschwäche | 30–90 % |
| Bluthochdruck | 75–85 % |
| Psychische Veränderungen | 30–85 % |
| Gefäßfragilität, Ekchymosen („blaue Flecken“) | 25–85 % |
| Hirsutismus | 60–80 % |
| Oligo-/Amenorrhö | 55–80 % |
| Impotenz | 55–80 % |
| Striae rubrae (breit) | 50–70 % |
| Knöchelödeme | 30–60 % |
| Frakturen (Wirbelkörper, Rippen) | 40–50 % |
| Polydipsie/Polyurie | 25–45 % |

Anamnese bei Verdacht auf Cushing-Syndrom:

- Äußerliche Veränderungen (Vergleich mit früheren Fotos): Vollmondgesicht, Striae rubrae
- Progrediente Müdigkeit und Muskelschwäche trotz „blühendem Aussehen“
- Leistungsknick
- Wirbelsäulen-, Knochenschmerzen
- Gewichtszunahme
- Sexualanamnese (Libidoverlust, bei Frauen Zyklusstörungen, bei Männern Potenzstörungen)
- Psychische Veränderungen (Depressionen, Euphorie)
- Glukokortikoidlangzeitbehandlung (Prednisolonäquivalent: 7,5 mg/d)
- Kopfschmerzen, Sehstörungen (bei Hypophysentumor)

Labordiagnostik

Die Differenzierung von ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Ursachen des Hyperkortisolismus erfolgt durch verlässliche Hormonbestimmungsmethoden und durch dynamische Testverfahren.

Kortisolproduzierende Tumoren der Nebennierenrinde reagieren nicht auf die Gabe von CRH oder im Dexamethasonhemmtest. Die Konzentration von ACTH im Plasma liegt unterhalb oder nahe der Nachweisgrenze.

Die bildgebenden Verfahren weisen sicher auf die Lokalisation des Tumors hin.

Dagegen ist beim M. Cushing und bei der ektope ACTH-Sekretion die Konzentration von ACTH im Plasma normal oder gering erhöht.

Die Katheterisierung des Sinus petrosus inferior ist dann indiziert, wenn durch bildgebendes Verfahren kein Mikroadenom nachgewiesen werden kann und die Ergebnisse der dynamischen Tests Zweifel an der Diagnose eines Morbus Cushing nicht ausräumen. Diese Untersuchung erlaubt eindeutig die Differenzierung zwischen ektope und hypophysärer ACTH-Sekretion. Nach CRH-Stimulation werden die ACTH-Spiegel in beiden Sinus gemessen und mit denen der Peripherie verglichen.

Labordiagnostik bei Verdacht auf Cushing-Syndrom:

- Kortisol ↑
- Kortisol im Urin ↑
- Kortisol im Mitternachts-Speichel ↑
- Kalium normal oder ↓
- Nüchternblutzucker normal oder ↑
- Orale Glukosetoleranztest: gestörte Glukosetoleranz
- Blutbild: Polyglobulie, Granulozytose, Lymphopenie, Eosinopenie

Ausschluss eines Cushing-Syndrom durch 2-mg-Dexamethason-Kurztest

Eine Suppression von Kortisol nach abendlicher Gabe um 23:00 Uhr von 2 mg Dexamethason und Kortisolwerte um 8:00 Uhr < 1,9 µg/dl (< 50 nmol/l) schließt ein Cushing-Syndrom aus.

Nachweis Cushing-Syndrom:

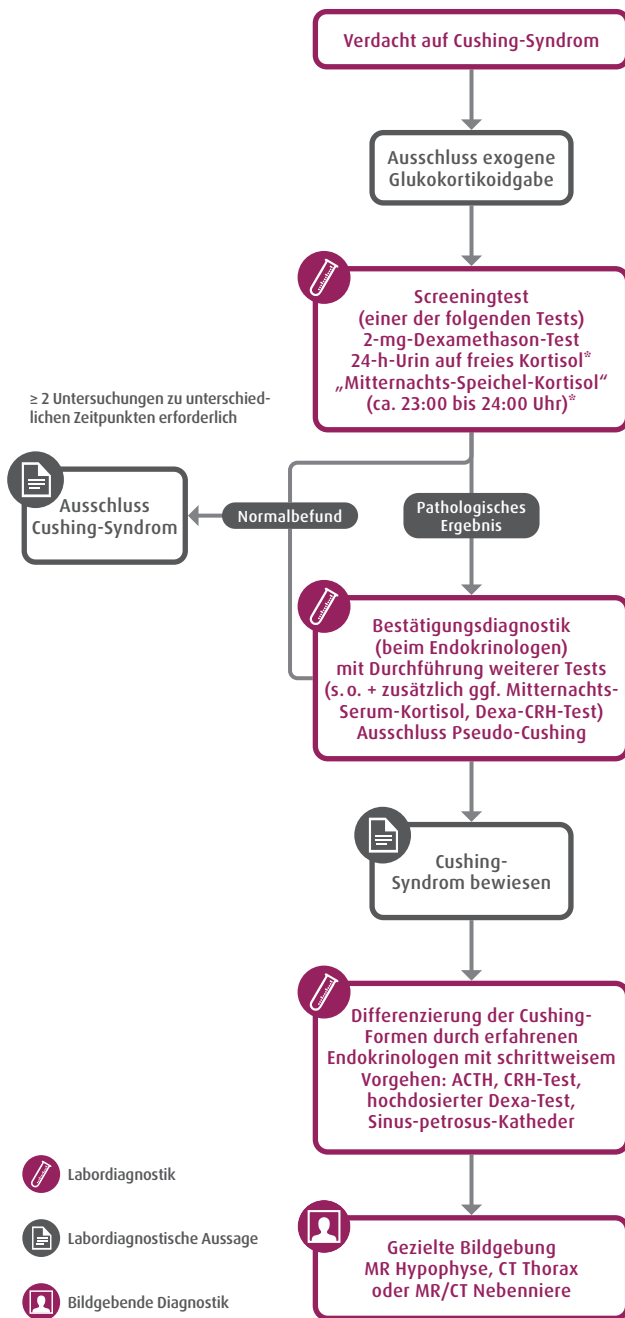
- Kortisoltagesprofil (Serum/Speichel): aufgehobene Tages-Rhythmik
- Kortisol im 24-Stunden-Sammelurin ↑

Differenzierung der Cushing-Formen:

- ACTH ↑: hypothalamisch-hypophysäre Form
- ACTH ↓: NNR-Tumor
- ACTH ↑↑: ektope ACTH-Bildung
- 8-mg-Dexamethason-Test: Abfall Kortisol/Urinsteroide: hypothalamisch-hypophysäre Form; kein Abfall: NNR-Adenom, NNR-Karzinom, ektope ACTH-Bildung
- CRH-Test: starker Anstieg ACTH und Kortisol: hypophysäre Ursache; kein Anstieg: NNR-Tumor, ektope ACTH-Bildung
- Katheterisierung des Sinus petrosus inferior (basale und CRH-stimulierte ACTH-Bestimmung): Nachweis hypophysärer Form, ggf. Seitenlokalisierung eines Hypophysentumors

Ggf. zusätzliche Diagnostik hypophysärer Ausfälle:

- fT3 ↓, fT4 ↓, TSH ↓
- TRH-Test negativ
- Testosteron ↓, LH ↓, FSH ↓
- LH-RH-Test negativ



Bildgebung

Die bildgebenden Verfahren untermauern dabei die Ergebnisse der primären Hormondiagnostik. Die Regel ist: erst Diagnostik im Labor und dann Bildgebung, nicht umgekehrt. Weder ist ein positives MRT (in 15% der Fälle sogenannte Inzidentalome der Hypophyse) bei fehlenden klinischen Zeichen eines Hyperkortisolismus hinweisend auf ein Cushing-Syndrom, noch schließt ein negatives kraniales MRT ein ACTH-produzierendes Mikroadenom der Hypophyse aus.

Bildgebung bei Verdacht auf Cushing-Syndrom:

- Schädelmagnetresonanztomographie: Abklärung von Hypophysentumor
- NN-Sonographie, -Computertomographie und -Magnetresonanztomographie, NNR-Szintigraphie: Abklärung von NN-Tumor/-Hyperplasie
- Röntgen Wirbelsäule, Osteodensitometrie: Abklärung von Osteoporose

Ophthalmologische Untersuchung

Bei Nachweis eines Hypophysentumors ist die Vorstellung beim Augenarzt obligat: Nachweis von Gesichtsfeldeinschränkungen, Frage einer Visusminderung.

Differenzialdiagnostik

Die Differenzierung von ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Ursachen des Hyperkortisolismus erfolgt durch verlässliche Hormonbestimmungsmethoden und durch weitere dynamische Testverfahren. Die bildgebenden Verfahren untermauern dabei die Ergebnisse der Hormondiagnostik. Allerdings ist nach wie vor die Differenzialdiagnose der ACTH-abhängigen Formen des Cushing-Syndroms, d. h. die Differenzialdiagnose zwischen Morbus Cushing, ektopter ACTH-Sekretion und Pseudo-Cushing, schwierig.

Erkrankungen wie Hyperthyreose, chronische Lebererkrankungen oder chronisches Nierenversagen können durch Veränderungen der Konzentration von kortisolbindendem Globulin (CBG) oder durch Änderungen des Kortisolmetabolismus diagnostische Tests verfälschen. Erhöhte Kortisolwerte im Serum sind daher nicht mit einer erhöhten Kortisolproduktion gleichzusetzen. Die erhöhten Kortisolkonzentrationen aufgrund der Eiweißbindung und der Erhöhung der Bindungsproteine durch Östrogene wie z. B. in der Schwangerschaft oder bei Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva führen häufig zur Fehldiagnose eines Hyperkortisolismus.

Ein weiterer Grund für die Abklärung eines Cushing-Syndroms ist eine Adipositas. Adipositas in Kombination mit z. B. schwangerschaftsbedingten Striae kann bei der Inspektion der Patienten zur Verdachtsdiagnose „Hyperkortisolismus“ führen.

Zufällig gefundene Nebennierentumoren bei einer abdominalen Computer- oder Kernspintomographie führen zu gezielten diagnostischen Maßnahmen. Gibt es Hinweise auf das Vorliegen eines subklinischen Cushing-Syndroms, so sollten diese Patienten im Verlauf kontrolliert werden, da das Risiko, ein manifestes Cushing-Syndrom zu entwickeln, erhöht ist.

Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf Cushing-Syndrom:

- Adipositas:
 - Kortisol ↑ möglich
 - aber: Suppression von Kortisol im 2-mg-Dexamethason-Hemmtest
- Pseudo-Cushing, z. B. bei Alkoholabusus, chronischen psychischen Leiden:
 - Kortisol ↑
 - aber: meist Suppression im 2-mg-Dexamethason-Hemmtest
- Andere Virilisierungsursachen: androgenproduzierende Ovarialtumoren, adrenogenitales Syndrom
- Andere Ursachen von Striae: Adipositas, Gravidität (meist weiße Striae)

Therapie

Hypophysentumoren werden neurochirurgisch transphenoidal selektiv entfernt und bedürfen postoperativ einer Substitution mit 10–20 mg Hydrokortison/Tag. Bei Erfolglosigkeit oder Operationsunfähigkeit medikamentöse Therapie (Pasireotide SOM 230) oder Hypophysenbestrahlung. Bei fehlender Remission ist auch die bilaterale Adrenaektomie mit allerdings lebenslanger Substitutionsbedürftigkeit sowie der möglichen Entwicklung eines Nelson-Syndroms (ACTH-produzierender Hypophysentumor mit Addison-ähnlichen Pigmentierungen) zu diskutieren.

Nebennierenrindentumoren sowie ektop ACTH-produzierende Tumoren werden operativ entfernt. Bei Inoperabilität und hormonaktiven Metastasen ist die Gabe von Adrenostatika (o,p'-DDD, Aminoglutethimid, Ketoconazol, Metyrapon) zu diskutieren. Postoperative Hormonkontrollen und entsprechende Substitutionsbehandlung erfolgen in einer endokrinologischen Sprechstunde.

Autor:

Dipl.-Med. Jens W. Jacobeit MD FECSM, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Allolio B (Hrsg.), Schulte HM (Hrsg.): Praktische Endokrinologie. Urban & Fischer in Elsevier, 2. Auflage, April 2010.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al.: The Diagnosis of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, May 2008; 93 (5): 1526–40; doi: 10.1210/jc.2008-0125.
3. Valassi E, Swearingen B, Lee H et al.: Concomitant Medication Use Can Confound Interpretation of the Combined Dexamethasone-Corticotropin Releasing Hormone Test in Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 2009; 94 (12): 4851–9; doi: 10.1210/jc.2009-1500.
4. Bansal V, El Asmar N, Selman WR et al.: Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*, Feb 2015; 38 (2): E4. doi: 10.3171/2014.11.FOCUS14704.
5. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH et al.: Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol.* 2014, Mar 8; 170 (4): 477–86. doi: 10.1530/EJE-13-0702.

Stand: Februar/2020

endokrinologie@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Laboratorien

Aachen

MVZ Dres. Riebe & Cornely
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen

Berlin

MDI Limbach Berlin
www.mdi-limbach-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund
Dr. Niederau und Kollegen
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen
www.labor-clotten.de

Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover
www.mlh.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg
www.mvz-labor-lb.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Labor Limbach
Vorpommern-Rügen
www.labor-stralsund.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Klinische Zentren

Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg
Zweigpraxis MVZ Clotten
www.infektionsmedizin-freiburg.de

Füssen

MVZ Limbach Füssen
Praxis für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
www.dialyse-schweiger.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus
Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie,
Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin
und Pädiatrische Endokrinologie
www.praxis-chilehaus.de

Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin
www.rheuma-hh.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose
und Pränatalmedizin
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin
www.stoffwechselmedizin-leipzig.de

Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin
und Immundefizienz
www.labor-leipzig.de

Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
www.gerinnungspraxis-leipzig.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
und Gefäßkrankheiten
www.gerinnungszentrum-md.de

Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum
www.hormonzentrum-muenster.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie
www.endokrinologie-wuppertal.de

Humangenetische Beratung

Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin
www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de

Ingolstadt

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Ingolstadt
www.humangenetik-ulm.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Leipzig

Praxis für Humangenetik
www.genetik-praxis.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

Passau

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Passau
www.humangenetik-ulm.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com