

» Startseite

Patienteninfo

Funktion der Nebennieren

Symptome

Diagnosestellung

Erkrankungen der NN

Indikation

OP Verfahren

Nachsorge

Arztinfo

Zusammenfassung

Erkrankungen der NN

Diagnostik und Therapie

Histologie

Malignität

Genetik

OP Verfahren

Nachsorge

Allgemeines

Kontakt

Links

Impressum



Prof. Dr. D.K. Bartsch

Erkrankungen der Nebenniere

Inzidentalom

Unter einem Inzidentalom versteht man eine Raumforderung der Nebenniere, die zufällig bei Schnittbilduntersuchungen aus anderer Indikation in bis zu 8% der Fälle entdeckt wird. Inzidentalome sind häufiger bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus, Adipositas und arterieller Hypertonie zu finden. Die Herausforderung beim Inzidentalom liegt in der Differenzierung von primären Nebennierentumoren, bzw. funktioneller von nicht-funktionellen Tumoren, und Metastasen. Dabei ist ein diagnostisches Ziel, ein Phäochromozytom oder ein Kortisol- bzw. Aldosteronproduzierendes Nebennierenadenom von nichtfunktionellen Tumoren zu differenzieren. Die Dignität lässt sich nur bedingt zuverlässig aus der Tumorgroße ableiten. Bei Tumoren mit einem Durchmesser über 6 cm ist wegen des Malignitätsrisikos eine Operation indiziert. Bei kleineren, endokrin inaktiven Tumoren ist eine Verlaufskontrolle gerechtfertigt (nach 6 - 12 Monaten).

Conn-Syndrom

Das Syndrom des primären Hyperaldosteronismus ist klinisch durch die Symptome Hypertension und Hypokaliämie charakterisiert. Sie sind Folge einer erhöhten adrenalen Sekretion von Aldosteron und konsekutiver Suppression der Plasmareninaktivität. Weitere charakteristische Symptome (Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, intermittierende Lähmungen, Kopfschmerzen, Polydipsie, Polyurie) sind überwiegend verursacht durch die Hypokaliämie. Häufigste Ursache des Conn-Syndroms ist ein unilaterales aldosteronproduzierendes Nebennierenrindenadenom (Angiotensin-II-unabhängig bzw. -abhängig), extrem selten ein aldosteronproduzierendes Nebennierenrindenkarzinom. In etwa 20-40% der Fälle liegt dem primären Hyperaldosteronismus eine bilaterale mikronoduläre Hyperplasie der Zona glomerulosa (idiopathischer primärer Aldosteronismus IHA), eine primär makronoduläre Hyperplasie (PMH) oder ein Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GSH) zugrunde. Die Diagnostik soll zunächst den biochemischen Nachweis der Erkrankung erbringen und anschließend eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Subtypen ermöglichen. Durch weitere Diagnostik sollte das unilaterale Adenom von den verschiedenen bilateralen Erkrankungen differenziert werden, da nur von einer Operation profitieren.

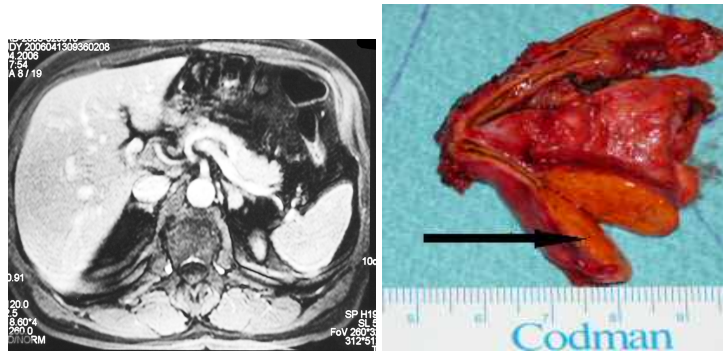
Als sensitivster biochemischer Test gilt die Bestimmung des Aldosteron/Plasmareninaktivitäts-Quotienten. In frühen Phasen des Conn-Syndroms (klinisch lediglich Erhöhung des Blutdrucks) sind Aldosteron und Plasmareninaktivität noch im Normbereich, der Quotient zwischen beiden ist allerdings bereits verändert. Die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus wird dann durch den Fludrokortison-Suppressionstest bestätigt. Die Differenzierung zwischen unilateraler und bilateraler Erkrankung erfolgt durch den Orthostasetest und die selektive Stufenkatheterisierung. Der invasive Diagnostik geht in der Regel eine Computertomographie voran, der mikronoduläre Formen noch immer entgehen können.

Präoperativ sollte bei ausgeprägter Hypokaliämie eine Therapie mit dem Aldosteronrezeptorantagonisten Spironolacton begonnen werden. Zusätzlich ist meistens die Gabe von Kalium und weiteren Antihypertensiva erforderlich.

Als operatives Standardverfahren hat sich die laparoskopische Adrenaektomie etabliert. Auch ein retroperitoneoskopisches Vorgehen ist möglich. Aufgrund der Rarität maligner Aldosteronome ist eine totale unilaterale Adrenaektomie nur selten erforderlich, bei unauffälliger Restnebeniere ist die subtotale Adrenaektomie ausreichend.

Postoperativ kommt es beim unilateralen primären Hyperaldosteronismus in über

70% der Fälle zu einer schnellen und dauerhaften Blutdrucknormalisierung. Bei einer bilateralen Erkrankung nimmt die Blutdruckregulation bis zu einem Jahr in Anspruch und die Rate persistierender Hypertonien liegt höher.



CT und Präparat beim Conn-Syndrom (Pfeil markiert Tumor)

Adrenales Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom beschreibt die klinischen und metabolischen Veränderungen unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Die häufigste Ursache des Cushing-Syndroms ist die iatrogene Steroidapplikation. 85% der Fälle zeigen eine bilaterale adrenale Hyperplasie, die meist durch ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom verursacht werden. Der Nachweis von Hypophysenadenomen erfolgt vorzugsweise mit Hilfe der Kernspintomographie (MRT). Falls hierdurch eine Lokalisation nicht gelingt (z.B. Mikroadenom) ist die Indikation zur Durchführung einer simultanen, selektiven, seitengetrenten venösen Blutentnahme aus dem Sinus petrosus inferior gegeben. In ca. 5-10% der Fälle findet sich eine ektope ACTH-Produktion z.B. durch Bronchuskarzinoide, Thymuskarzinoide, medulläre Schilddrüsenkarzinome, Phäochromozytome und Inselzelltumoren des Pankreas.

Das adrenale Cushing-Syndrom (10% der Fälle) ist selten und entsteht häufig als Manifestation eines benignen adrenalen Adenoms oder eines Nebennierenrindenzarzinoms. Als weitere Ursachen sind die mikro- oder makronoduläre bilaterale Hyperplasie zu nennen. Klinisch bestehen die typischen Symptome des Cushing-Syndroms mit stammbetonter Adipositas, charakteristische Hautveränderungen, Myopathie, arterielle Hypertonie und Zyklusstörungen.

Zunächst wird das Cushing-Syndrom mit dem Dexamethason-Hemmtest und der Bestimmung des freien Kortisols im 24-Stunden-Sammelurin biochemisch nachgewiesen. Der adrenale Ursprung lässt sich durch ein supprimiertes Plasma-ACTH und fehlende Stimulierbarkeit durch CRH beweisen. Die Computertomographie ermöglicht die Differenzierung zwischen uni- und bilateraler Erkrankung.

Bei einseitigem Adenom oder Karzinom besteht die Therapie in der unilateralen laparoskopischen Adrenalectomie. Die primären adrenalen Hyperplasie erfordern eine bilaterale Adrenalectomie und konsekutiv lebenslange Substitution mit Glukokortikoiden und Mineralkortikoiden. Nebenniereneingriffe wegen eines Cushing-Syndroms sind mit einer erhöhten Morbidität belastet. Es ist präoperativ erforderlich, die metabolischen und kardiovaskulären Störungen der Patienten soweit wie möglich zu beheben. Beim Vorliegen eines schweren Hyperkortisolismus kann eine Vorbehandlung mit Ketoconazol (Inhibitor der Steroidsynthese) erwogen werden. Perioperativ ist eine adäquate Thrombose (erhöhter Faktor-VIII-Spiegel)- und Antibiotikapropylaxe (Vorbeugung postoperativer Infektionen durch den Hyperkortisolismus) unerlässlich.



Phäochromozytom

Phäochromozytome (PZ) sind die häufigsten Tumoren des Nebennierenmarkes (Inzidenz 1-2 pro 1 Mio. Einwohner und Jahr). Phäochromozytome sind Tumoren, die aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks entstehen. Sie bilden, speichern und sezernieren Katecholamine. Entsprechend der embryonalgeschichtlichen Entwicklung können auch sog. extradrenale Phäochromozytome (auch Paragangliome genannt) auftreten, also Tumoren, die in den extraadrenalen Paraganglien entstehen. Das Phäochromozytom wurde früher auch als "10% Tumor" bezeichnet: 10% der Tumoren sind maligne, 10% treten bilateral auf, 10% entstehen extraadrenal und 10% kommen familiär vor. Nach neueren Studien wird der Anteil der genetisch bedingten PZ auf 25% geschätzt. Es

gibt mehrere hereditäre Tumorsyndrome, die mit Phäochromozytomen assoziiert sind:

Heredit. Tumorsyndrom	Organmanifestation	Gen
MEN 2A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom Hyperparathyreoidismus	RET
Von-Hippel-Lindau	Hämangioblastome (Retina und ZNS) Nierenzellkarzinom Pankreastumoren	VHL
Neurofibromatose Typ1	Fibrome an Haut und Schleimhäuten Cafe-au-lait-Flecken	NF1
Paragangliom-Syndrom	Glomustumoren, Abd. und thorakale Paragangliome	SDHB, SDHD

Die klinischen Symptome sind vielfältig, häufig unspezifisch und v.a. Folgen der gesteigerten Katecholaminfreisetzung: Hypertonie (kontinuierlich od. paroxysmal), Kopfschmerzen, Schwitzen, Palpitationen, Blässe, Gewichtsverlust, Hyperglykämie, Übelkeit, psychische Beeinträchtigung, orthostatische Dysregulation. Auslöser paroxysmaler Blutdruckkrisen können körperliche Anstrengung, Manipulation am Tumor, Narkoseeinleitung und viele chemische Substanzen und Medikamente (Kontrastmittel, trizyklische Antidepressiva, etc.) sein.

Erste diagnostische Maßnahme bei V.a. ein Phäochromozytom sollte immer die Bestimmung der Katecholamine im Urin sein. Bei betroffenen Patienten beträgt die gemessene Katecholaminkonzentration meistens das 2- bis 40-fache der Norm. Erhöhungen der Katecholaminkonzentrationen bis zum Doppelten des Normalwertes sind Folge psychischer und physischer Belastung und bedürfen lediglich einer Verlaufskontrolle. Die höchste Sensitivität hat die chromatographische Bestimmung plasmafreier Metanephriene und die Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin im 24-Stunden-Sammelurin. Ist die biochemische Diagnose gestellt, sollte ein α -Blockade begonnen werden. Zur Lokalisationsdiagnostik kann eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. Die MIBG-Szintigraphie in SPECT-Technik ist v.a. bei multilokulären Tumoren den Schnittbildverfahren überlegen. Das 18-F-DOPA-PET kann als zusätzliche Lokalisationsdiagnostik durchgeführt werden.

Nach ausreichender α -Blockade (normo- bis hypotoner Blutdruck, orthostatische Dysregulation, keine ST-Strecken-Veränderungen, VES < 5/min im EKG, "verstopfte" Nase) unterscheidet sich die Anästhesie nicht von der Narkose bei hormoninaktiven Nebennierentumoren. Standardtherapie des unilateralen sporadischen Phäochromozytoms ist die minimalinvasive Adrenalectomie. Sowohl die laparoskopische als auch die retroperitoneoskopische Operation ist möglich. Bei einer bilateralen Erkrankung ist eine minimalinvasive subtotale Resektion empfehlenswert. Der belassene Parenchymrest verhindert eine Nebenniereninsuffizienz mit Gefahr der Addison-Krise. Ein konventionelles Vorgehen sollte bei Tumoren mit einem Durchmesser über 8 cm oder radiomorphologisch festgestellten Malignitätskriterien gewählt werden. In unserer Klinik wird der transabdominelle Zugang über einen Subkostalschnitt bei Tumoren über 8cm Durchmesser bevorzugt. Bei größeren Tumoren oder deutlichen Malignitätskriterien kann auch ein thorakoabdomineller Zugang gewählt werden, der die beste Übersicht im Hinblick auf die empfohlene Lymphadenektomie bietet. Beim Phäochromozytom sollte nach 6 Wochen und 6 Monaten postoperativ nachuntersucht werden (Bestimmung der Mtea- und Normetanephriene im Sammelurin). Insgesamt werden Nachuntersuchungen für 10 Jahre empfohlen, bei Patienten mit Phäochromozytom assoziierten Syndromen und extraadrenalen Gangliomen sogar lebenslanglich.

Nebennierenkarzinom

Nebennierenkarzinome sind selten, meist jedoch sehr maligne Tumoren. Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 1 auf 2 Mio. Einwohner. Die Diagnosestellung erfolgt häufig erst bei fortgeschrittenen Stadien mit lokaler Invasion oder Fernmetastasierung. Die Prognose der Erkrankung mit einer durchschnittlichen 5-Jahresüberlebensrate von 20% ungünstig.

Grundsätzlich werden hormonaktive und hormoninaktive Karzinome unterschieden. Eine endokrine Symptomatik besteht nur bei etwa 40% der Betroffenen. Die häufigste endokrine Störung ist die autonome Glukokortikoidsekretion mit Ausbildung eines Cushing-Syndroms. Androgenbildende Tumoren führen bei Frauen zur Virilisierung. Östrogenproduzierende Nebennierentumoren sind beim Mann immer als maligne anzusehen. Symptome sind Gynäkomastie, Hodenatrophie, Oligospermie und Impotenz. Außerdem kann ein erhöhter DHEAS-Wert im Serum auf das Vorliegen eines Karzinoms hindeuten.

Die Einteilung der Nebennierenkarzinome erfolgt nach der TNM-Klassifikation bzw. nach MacFarlane:

Stadium	TNM-Klassifikation
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 oder T1-3 N1 M0
IV	T1-3 N0-1 M1

Bemerkungen: T1 Tumor < 5cm, T2 Tumor > 5cm, T3 lokal infiltrierend, N1 regionaler LK-Befall, M1 Fernmetastasen;

Wenn bei Patienten Symptome der Raumforderung auffallen, liegt in der Regel initial bildgebende Diagnostik vor. CT und MRT sind gleichermaßen geeignet. Die 18-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (18F-FDG-PET) kann zur

Abgrenzung zwischen benignen und malignen Nebennierentumoren hilfreich sein. Zudem können im Rahmen des Stagings Metastasen sichtbar gemacht werden. Die Metastasensuche sollte eine Thorax- und Abdomen-CT, eine Konchenszintigraphie und ggf eine 18F-FDG-PET umfassen.

Die klinischen Symptome des Patienten leiten die zielgerichtete endokrine Diagnostik. Aber auch bei klinisch endokrin inaktiven Tumoren ist eine biochemische Diagnostik sinnvoll, da eine endokrine Aktivität durchaus auch subklinisch vorhanden sein kann. Zudem kann so ein geeigneter Tumormarker zur postoperativen Überwachung identifiziert werden. Vor geplanter Adrenalectomie muss auf jeden Fall ein subklinisches adrenales Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden, um eine postoperative Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden. Außerdem muss ein Phäochromozytom zur Vermeidung intraoperativer Komplikationen ausgeschlossen werden.

Basisdiagnostik

obligat	Serumkortisol im Dexamethasonhemmtest (2mg) DHEA-S Katecholamine im 24-h-Sammelurin
Bei entsprechender klinischer Symptomatik	Testosteron, 17-β-Östradiol, LH, FSH Reninaktivität (-Konzentration), Aldosteron im Plasma, Desoxykortikosteron im Serum

Erweiterte Diagnostik bei pathologischer Basisdiagnostik

Cushing-Syndrom	Kortisol im 24-h- Sammelurin Hochdosierter Dexamethasonhemmtest (8mg) CRH-Stimulationstest
Virilisierung / Feminisierung	LHRH-Test DHEA-S, Testosteron, 17-β-Östradiol im Dexamethasonhemmtest
Mineralkortikoidhypertonie	Aldosteron-18-Glukoronid / Tetrahydroaldosteron im 24- h-Sammelurin NaCl-Belastungstest

Der einzige kurative Ansatz zur Therapie des adrenokortikalen Karzinoms ist radikale chirurgische Entfernung allen Tumorgewebes. Bei allen lokal begrenzten Stadien besteht folglich so gut wie immer eine Operationsindikation. Bei Patienten mit Fernmetastasen sollte aufgrund der infausten Prognose eine Operationsindikation kritisch gestellt werden. In Anbetracht der besten Übersicht wird am häufigsten ein konventioneller thorakoabdomineller Zugang eingesetzt. Die Operation beinhaltet die radikale Entfernung des Primärtumors und in den meisten Zentren eine regionale Lymphadenektomie, wobei jedoch ein prognostischer Vorteil der Lymphknotenentfernung bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Die Resektion von Fernmetastasen kann im Einzelfall sinnvoll sein.

Nebennierenhyperplasie

Als Hyperplasie bezeichnet man die Vergrößerung einzelner Struktureinheiten des Organs über die Norm hinaus. Sie können diffus oder in Form von Knoten auftreten und alle Schichten der Nebenniere betreffen. Eine Unterscheidung erfolgt in kongenitale und erworbene Hyperplasien. Die kongenitalen Hyperplasien beruhen auf einem Effekt von Enzymen, die in die Biosynthese der Kortikoide einbezogen sind. Durch einen Mangel dieser Enzyme (am häufigsten 21-a-Hydroxylase, 11-β-Hydroxylase, 3-β-Hydroxysteroiddehydrogenase) kommt es über endokrine Regulationsschleifen zu einer vermehrten Produktion von ACTH, welches eine vermehrte Bildung von Kortisolvorstufen in den Nebennieren zur Folge hat. Dies führt zu einer diffusen Hyperplasie der Nebennierenrinde.

Häufigste Form der erworbenen Hyperplasien ist die normaktive mikronoduläre Hyperplasie mit Noduli zwischen 1 - 2 mm im Durchmesser, viele Sektionen zeigen derartige Befunde. Ihre Entstehung beruht auf arteriellen Durchblutungsstörungen des Nebennierenparenchyms, die dazu führen, dass die mangelhaft durchbluteten Areale atrophieren, während die gut durchbluteten reaktiv hyperplastisch werden. Typisch sind mikronoduläre Hyperplasien auch beim hypothalamisch- hypophysär bedingten Morbus Cushing. Das Gewicht der Nebennieren ist hier meist nur gering bis nicht erhöht. Mit zunehmender Krankheitsdauer kann es aber zu einem Wachstum der Knoten kommen, sodass aus Mikro- nun Makronoduli (Durchmesser > 2mm) werden. Ein Übergang in Adenome mit zunehmender funktioneller Autonomie wie bei einem primär adrenalen Cushing- Syndrom gilt dabei als möglich. So kann aus einem primär hypothalamisch- hypophysären Cushing- Syndrom ein adrenales Cushing- Syndrom werden.

Nebennierenadenome

Histologisch handelt es sich um eine gutartige Vermehrung von Drüsenzellen der Nebennierenrinde. Makroskopisch stellen sich die Nebennierenadenome fast immer unilateral und solitär dar. Ihr Durchmesser liegt zumeist unter 5cm und ihr Gewicht bei unter 50g, jedoch sind auch Gewichte über 100g möglich. Sie zeigen histologisch eine gelblich- bräunliche Schnittfläche, Nekrosen fehlen meistens. Die Adenomzellen sind meist größer als die normalen Rindenzellen, die Zellkerne sind häufig etwas vergrößert und chromatinreicher. Histologisch können differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen gegenüber Phäochromozytomen und Nebennierenkarzinomen, insbesondere bei größeren lipidarmen Tumoren mit diffusen Wachstum. Adenome sind mit über 50% aller Tumoren der Nebenniere die am häufigsten diagnostizierten Raumforderungen der Nebenniere. Die tatsächliche Inzidenz von Adenomen lässt sich sehr schwierig determinieren, in verschiedenen Autopsiestudien fand man Nebennierenadenome größer 2 - 5 mm in bis zu 5,7% der Untersuchten, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter anstieg. Nebennierenadenome können mit verschiedenen endokrinologischen

Krankheitsbildern vergesellschaftet sein, die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit von hormonsezernierenden Adenomen differieren dabei sehr: 5 - 47% aller Adenome sezernierten Kortisol, 1,6 - 3,3 % produzierten Mineralkortikoide, extrem selten fand man benigne Läsionen der Nebenniere, welche Androgene oder Östrogene sezernierten.

Copyright www.nebennierentumore.de.