

Diplomarbeit

**Cushing Syndrom aufgrund einer primären
pigmentierten mikronodulären adrenokortikalen
Erkrankung: ein Fallbericht plus Literaturübersicht**

eingereicht von

Jakob Wernig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD

Priv.-Doz. Dr. med univ. Dr. scient. med. Christian Trummer

Graz, am 14.08.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.08.2023

Jakob Wernig eh.

Danksagungen

Ich möchte mich ganz besonders bei den Betreuern meiner Arbeit, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD und Univ. FA Priv.-Doz. Dr. med univ. Dr. scient. med. Christian Trummer bedanken, die mir während des gesamten Prozesses der Diplomarbeit mit außerordentlicher Hilfsbereitschaft und wissenschaftlicher Expertise zur Seite standen.

Ein großer Dank gebührt meiner Familie und meinen Freund*innen, von denen ich stets großartig unterstützt werde und dadurch immer mit Freude und Motivation mein Studium durchlaufen kann.

Zusammenfassung

Die primäre pigmentierte adrenokortikale Erkrankung (PPNAD) ist eine seltene Entität des endogenen Hypercortisolismus. Die Erkrankung stellt durch ihre Rarität eine diagnostische und therapeutische Herausforderung für Kliniker*innen dar.

In dieser Arbeit wird anhand einer systematischen Literaturrecherche der aktuelle Stand der Wissenschaft bezüglich der Erkrankung zusammengefasst. Im Vordergrund stehen dabei die diagnostischen Möglichkeiten als auch die aktuellen Empfehlungen zur Behandlung der PPNAD, welche derzeit operativ erfolgt. Im Anschluss an die erfolgreiche operative Entfernung beider Nebennieren entwickeln Patient*innen eine postoperative primäre Nebenniereninsuffizienz, deren Management ebenfalls in dieser Arbeit behandelt und diskutiert wird.

Im Fokus der Arbeit steht die Präsentation des Fallberichtes einer 22-jährigen Patientin, welche mit Cushing-Symptomatik vorstellig wurde und bei der schließlich eine PPNAD diagnostiziert werden konnte. Durch die Seltenheit der Erkrankung dient der hier präsentierte Fall als Möglichkeit, den Verlauf der Patientin von der Erstvorstellung bis hin zur Therapie und dem postoperativen Management im Kontext der wissenschaftlichen Literatur aufzuarbeiten. Im Falle unserer Patientin war das Besondere, dass sich in den bildgebenden Verfahren keine Pathologien der Nebennieren darstellten. Daraufhin wurde ein adrenales Venensampling (AVS) durchgeführt, welches entscheidend zur Feststellung der Herkunft bzw. Lokalisation des Hypercortisolismus beitrug. Zusätzlich zeigte sich bei unserer Patientin ein Zusammenhang mit einem genetischen Syndrom, dem Carney-Komplex (CNC). Der CNC ist ebenfalls eine seltene Entität, welche sich mit verschiedenen Ausprägungen präsentieren kann, so zum Beispiel in Form einer PPNAD. Der CNC wird daher in dieser Arbeit ebenfalls erläutert und Zusammenhänge zur Symptomatik der Patientin herausgehoben.

Im Anschluss an den Fallbericht werden die verschiedenen diagnostischen Methoden, welche bei der Patientin angewandt wurden, sowie die Therapie diskutiert und mit der aktuellen Literatur verglichen.

Abstract

Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) is a rare sub type of endogenous hypercortisolism. Due to its rarity the disease represents various diagnostic and therapeutic challenges for clinicians. This work provides a systematic literature review of the current state of science regarding this special disease. In particular, diagnostic possibilities and current recommendations of PPNAD treatment, which at the moment is surgery, are presented in this work. Following successful resection of both adrenal glands patients develop postoperative primary adrenal insufficiency whose management is also discussed in this work.

The main focus of this work is on the case-report of a 22-year-old woman presenting herself in a tertiary care hospital with Cushing's symptoms and eventually being diagnosed with PPNAD. Given the rarity of this particular disease, this case-report provides a good possibility to follow the clinical case from the patient's first consultation to the eventual therapy and postoperative management in the context of scientific literature. In case of our patient the unusual feature was that there were no pathologies of the adrenal glands seen in the imaging processes. After that, adrenal vein sampling (AVS) was conducted, which was crucial in confirming the exact origin of the underlying hypercortisolism. Furthermore, a rare genetic syndrome, the Carney-complex (CNC), was identified in our patient. CNC is also a rare entity, which can present itself with varying manifestations, such as in our patient PPNAD. This genetic syndrome is therefore also explained in this work and correlations to the case of our patient are singled out.

Following the case-report, the used methods of diagnosis and treatment in this particular clinical case are discussed and compared with current literature and data.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Abstract.....	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung	9
2. Cortisol: Physiologie und Funktion.....	11
2.1. Biosynthese von Cortisol und Aufbau der Nebennierenrinde.....	11
2.2. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse).....	11
2.3. Physiologische Effekte von Glukokortikoiden im Körper.....	12
3. Cushing Syndrom	15
3.1. Allgemeines.....	15
3.2. Ätiologie und Formen	15
3.3. Symptome.....	16
3.4. Diagnostik	18
3.4.1. Screening-Testverfahren	18
3.5. Therapie.....	20
4. Primäre pigmentierte mikronoduläre adrenokortikale Erkrankung (PPNAD).....	22
4.1. Allgemeines.....	22
4.2. Einteilung	22
4.3. Epidemiologie	23
4.4. Charakteristika und Diagnostik.....	24
4.5. Carney-Komplex (CNC)	27
4.5.1. Klinische Zeichen und Diagnose	27
4.6. Therapie der PPNAD	28
5. Fallstudie	31
5.1. Einführung.....	31
5.2. Fallvorstellung.....	31
5.3. Diskussion	38
5.3.1. Erstpräsentation der Patientin:	38
5.3.2. Frühe diagnostische Maßnahmen:	39
5.3.3. Weiterführende Diagnostik.....	40
5.3.4. Adrenales Venensampling (AVS)	41
5.3.5. Die beidseitige Adrenalektomie.....	44
5.3.6. Die postoperative Nebenniereninsuffizienz.....	45
5.3.7. Planung der weiteren Kontrollen	47
5.3.8. Time to diagnosis	49
6. Conclusio.....	51
Literaturverzeichnis.....	52

Abkürzungsverzeichnis

11β-HSD2	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ2
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AIMAH	ACTH-unabhängige makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie
Art. Hypertonie	Arterielle Hypertonie
AVS	Adrenales Venensampling
BMAH	Bilaterale makronoduläre adrenale Hyperplasie
CBG	Cortisol-bindendes Globulin
CRH	Corticotropin releasing hormone
CT	Computertomographie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DST	Dexamethason Hemmtest
HDDST	Hochdosierter Dexamethason-Hemmtest
hGH	human Growth Hormone
HPA-Achse	Die hypothalamisch-hypophysäre Achse
IGF-1	Insulin-like Growth factor 1
i-MAD	isolierte Mikronoduläre Adrenale Erkrankung
i-PPNAD	isolierte PPNAD
LDDST	Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest
LDL	Low Density Lipoprotein
LNSC	Mitternachts-Speichelcortisol
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokriner Tumor
PAE	Pulmonalarterienembolie
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PET	Positronenemissionstomographie
PPNAD	Primäre pigmentierte mikronoduläre adrenokortikale Erkrankung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
UFC	Freies Cortisol im Urin
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung adrenokortikaler nodulärer Erkrankungen (57).	23
Abbildung 2: Major-Kriterien zur Diagnose des CNC (72).	28
Abbildung 3: Präsentation der Patientin bei Erstvorstellung mit Vollmondgesicht, Hirsutismus und massiver Akne als typische Symptome eines Cushing Syndroms.	33
Abbildung 4: Hirsutismus und Akne.	33
Abbildung 5: Ebenfalls bei der Erstvorstellung deutliche zentrale Adipositas mit Striae und Hämatomen im Kontrast zu den schlanken Beinen.	34
Abbildung 6: Postoperatives Präparat der Nebennierenrinde mit Fettgewebe.	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome des Cushing Syndrom nach Organsystem/Fachspezifität (24).	17
Tabelle 2: Symptome bei Erstpräsentation von Patient*innen mit PPNAD.	25
Tabelle 3: Laborwerte zur Abklärung des Cushing Syndroms.	31
Tabelle 4: Auffällige Laborwerte: Hyperandrogenämie	34
Tabelle 5: Ergebnisse des Venensamplings.	36

1. Einleitung

Das Cushing-Syndrom ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, vor allem, wenn sie nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt wird (1). Die durch zu hohe Cortisolkonzentrationen ausgelöste Krankheit hat ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahrzehnt (2).

Dennoch kann die Erkrankung auch jüngere Menschen betreffen. Im Jugendlichen- und Erwachsenenalter sollte man bei einem Cushing Syndrom differentialdiagnostisch auch an das mögliche Vorhandensein einer genetischen Erkrankung denken (1). So auch im Falle der in dieser Arbeit präsentierten Erkrankung: der primär pigmentierten mikronodulären adrenokortikalen Erkrankung (Engl.: Primary pigmented nodular adrenocortical disease, PPNAD).

Sie zählt zu der seltener vorkommenden ACTH-unabhängigen Form des Cushing Syndroms und betrifft nicht einmal 1% aller Patient*innen mit Cushing Syndrom. Ihre Besonderheit liegt in dem jungen Manifestationsalter und der häufigen Assoziation mit einer multiplen endokrinen Neoplasie, dem Carney Komplex (CNC) (3).

Diese Charakteristika machen die Erkrankung der PPNAD so interessant und vielfältig.

Die Diagnostik stellt dabei eine große Herausforderung dar und wird in der Literatur noch nicht in allgemeinem Konsens beschrieben. Durch die Rarität und variable Ausprägung der Erkrankung ist es nicht möglich, nach einem klaren, vorgefestigten Schema vorzugehen. Diese Herausforderung soll in der folgenden Arbeit anhand des an der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie des LKH-Univ. Klinikums Graz betreuten Falles einer 22-jährigen Patientin mit PPNAD beschrieben werden. In der Literatur sind erst wenige Fälle dieser Art publiziert worden, wodurch es schwierig ist, Rückschlüsse für die zukünftige optimale Diagnostik und Behandlung solcher Patient*innen zu ziehen.

In dieser Arbeit soll zunächst der aktuelle Stand der Wissenschaft zur PPNAD beschrieben werden. Es soll anhand von Reviews und Fallberichten zusammengefasst werden, welche besonderen Charakteristika die Erkrankung aufweist. Es wird ein Schwerpunkt auf die Assoziation mit dem CNC gelegt, welcher sowohl für das Erkennen der Krankheit als auch für die weitere Behandlung der Patient*innen eine entscheidende Rolle spielt.

Die Diagnostik der hier beschriebenen 22-jährigen Patientin beinhaltet neben laborchemischen Tests und verschiedenen bildgebenden Verfahren auch ein adrenales Venensampling (AVS). Das AVS wurde in Bezug auf die Erkennung einer PPNAD bisher

erst sehr selten in der Literatur beschrieben, war im Falle unserer Patientin aber eine wichtige Untersuchung zur differentialdiagnostischen Abklärung und Diagnosestellung.

Der in dieser Arbeit präsentierte Fall zeigt aber nicht nur die Herausforderungen der Diagnostik auf, sondern auch die komplizierte weitere Betreuung der Patientin nach der operativen Therapie. Die Patientin entwickelte postoperativ, d.h. nach der bilateralen Adrenalektomie, eine primäre Nebenniereninsuffizienz, welche adäquat mittels Hormonersatztherapie eingestellt werden musste. Daher soll in dieser Arbeit auch auf das postoperative Management bei Patient*innen mit PPNAD eingegangen werden.

Diese Diplomarbeit soll zusammenfassend durch die Beschreibung eines sehr seltenen und besonderen klinischen Falles wichtige Erkenntnisse zur Verbesserung zukünftiger Behandlungen von PPNAD-Patient*innen liefern. Zusätzlich wird der aktuelle Stand der Wissenschaft bezüglich der PPNAD abgebildet und kann, in Zusammenhang mit dem klinischen Fall, dem besseren Verständnis und weiteren Informationsgewinn dieser seltenen Erkrankung dienen.

2. Cortisol: Physiologie und Funktion

2.1. Biosynthese von Cortisol und Aufbau der Nebennierenrinde

Cortisol ist ein in der Nebennierenrinde gebildetes Glukokortikoid (4). Biochemisch zählt es zur Gruppe der Steroidhormone und basiert damit auf enzymatischen Umwandlungen aus dem Grundbaustein Cholesterin (5). Die Nebennierenrinde macht den Großteil der Organmasse aus und umgibt das Nebennierenmark. Von außen nach innen besteht die Rinde aus drei Zonen: Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis (6). Allen drei Zonen ist gemeinsam, dass Cholesterin enzymatisch in Pregnenolon umgewandelt wird. In der äußersten Zone, der Zona glomerulosa, wird aus dem Pregnenolon über Progesteron das Aldosteron. Die mittlere Zone, Zona fasciculata, wandelt enzymatisch Pregnenolon über zwei verschiedene Pfade zu Corticosteron und Cortisol um. In der Zona reticularis entstehen aus Pregnenolon die Androgene Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Testosteron (7).

2.2. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse)

Die Sekretion von Glukortikoiden wird durch das Corticotropin releasing hormone (CRH) und das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) gesteuert (8). CRH wird pulsatil aus dem Hypothalamus freigesetzt. Es stimuliert durch Bindung an Zellen des Hypophysenvorderlappens die Produktion von ACTH. Dabei erreicht CRH früh am Morgen seine höchste Ausschüttung (9). Parallel zur Freisetzung von CRH erreicht auch das pulsatil aus dem Hypophysenvorderlappen sezernierte ACTH zwischen sechs und neun Uhr morgens seine höchsten Konzentrationen (8, 10). In der Literatur finden sich dennoch verschiedene Ansätze, ob die CRH-Freisetzung für den Verlauf der pulsatilen ACTH-Sekretion direkt verantwortlich ist. Studien ergaben Hinweise auf einen intrinsischen puls-generierenden Mechanismus der Hypophyse (11).

ACTH gelangt über den systemischen Kreislauf zur Zona Fasciculata der Nebennierenrinde, wo es die Synthese und folglich die Ausschüttung von Cortisol bewirkt (12).

Die HPA-Achse wird im Besonderen von drei Faktoren bestimmt: Dem zirkadianen Rhythmus, der Reaktion auf Stress und der Feedback-Hemmung.

Der zirkadiane Rhythmus wird durch zentralnervöse Vorgänge gesteuert. Die Cortisolsekretion ist in den späten Abendstunden gering und fällt in den ersten Stunden des Schlafs weiter ab. In der dritten bis fünften Stunde des Schlafs steigt die Sekretion wieder leicht an, die stärkste Phase der Sekretion beginnt aber in der sechsten bis achten Stunde des Schlafs. Nach dem Aufwachen sinkt das Level der Cortisolsekretion wieder. Tagsüber

nimmt die Ausschüttung dann kontinuierlich ab, wobei Nahrungsaufnahme und Sport die Sekretion kurzzeitig stimulieren (13).

Physiologisch induziert der Körper die Cortisolausschüttung als Antwort auf Gefahreninflüsse von außen (14). Im Rahmen einer Studie mit dem Trier Social Stress Test, in welchem moderater psychologischer Stress bei den Proband*innen ausgelöst wird und dessen Effekt auf die HPA-Achse untersucht wird, konnten Maximalwerte der Cortisolsekretion rund 10-30 Minuten nach Stressbeendigung festgestellt werden (15, 16). Cortisol wird im Körper vor allem durch Transcortin (ca. 75%), auch als Cortisol-bindendes Globulin (CBG) bezeichnet, und zu einem geringeren Anteil an Albumin gebunden transportiert. Rund zehn Prozent liegen frei zirkulierend vor (13).

2.3. Physiologische Effekte von Glukokortikoiden im Körper

- *Kardiovaskuläre Effekte:*

Die klassischen Effekte, die durch Cortisol hervorgerufen werden, basieren auf der Bindung an intrazelluläre Rezeptoren. Interessanterweise wird die Funktion von Cortisol nicht nur von Glukokortikoid-Rezeptoren, sondern auch von den Mineralokortikoid-Rezeptoren in Niere und Gehirn mediiert. Folglich müsste Cortisol, welches frei zirkulierend in viel größerer Menge als Aldosteron vorkommt, ein potenteres physiologisches Mineralokortikoid sein. Dem ist aber nicht so, da der renale Mineralokortikoid-Rezeptor durch das Vorhandensein des Enzyms 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ2 (11 β -HSD2) geschützt ist. Dieses Enzym bewirkt die Konversion von Cortisol zu seiner inaktiven Variante Cortison. Im Falle eines Überschusses von Cortisol, wie beispielsweise bei Morbus Cushing, sorgen die erhöhten Cortisolkonzentrationen dafür, dass die maximale Enzymaktivität der 11 β -HSD2 überstiegen wird und Cortisol somit nicht ausreichend inaktiviert werden kann. Dies erklärt, weshalb es bei Morbus Cushing zu einer Hypertonie kommen kann, da in diesem Fall Cortisol seine mineralokortikoid-ähnlichen Effekte ausüben kann (17).

Dazu passend konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass adrenaletomierte Ratten einen sowohl diastolisch als auch systolisch signifikant niedrigeren Blutdruck aufgewiesen hatten (18, 19). Glukokortikoide erhöhen die Sensibilisierung vaskulärer Reaktivität auf vasoaktive Wirkstoffe wie Angiotensin II oder Noradrenalin. Dies trägt somit maßgeblich zu einer Erhaltung des normalen Blutdrucks bei (19).

Eine randomisierte kontrollierte Studie, welche im Oktober 2016 im *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* veröffentlicht wurde, testete den Effekt von Hydrocortison (pharmakologische Form von Cortisol) auf den Blutdruck (20). Die Studie ergab, dass eine höhere Dosis Hydrocortison zu einer Erhöhung des diastolischen und systolischen Blutdrucks führte und auch von Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), der 11 β -HSD2-Aktivität und zirkulierendem Noradrenalin begleitet wurde. Diese Ergebnisse konnten veranschaulichen, wie sehr Cortisol verschiedene Wege der Blutdruckregulation beeinflusst (20).

- *Stoffwechsel*

Die Wirkung von Glukokortikoiden auf den Metabolismus ist minimal im gesättigten Zustand. Während dem Fasten allerdings, tragen Glukokortikoide im Wesentlichen dazu bei, die Glukoselevel aufrecht zu erhalten (13). Sie fördern die Glukoneogenese in der Leber, während sie in weißem Fettgewebe und der Skelettmuskulatur die Glukoseaufnahme und -verwertung reduzieren (21).

In der Skelettmuskulatur bewirken Glukokortikoide eine Reduktion der Proteinsynthese und Steigerung der Proteolyse (22). Dieser Vorgang dient wiederum der Bereitstellung von Aminosäuresubstraten für die Glukoneogenese. Dasselbe gilt für das Fettgewebe, wo Lipolyse stimuliert wird, um der Leber Fettsäuren für die Glukoneogenese bereitzustellen (13).

- *Immunsystem*

Bei Auftreten eines inflammatorischen Prozesses hemmen Glukokortikoide die Entzündung, indem sie die Signalübertragung von Pattern-Recognition-Rezeptoren, Zytokin-Rezeptoren und Fc ϵ -Rezeptoren dämpfen. Zusätzlich regulieren Glukokortikoide das adaptive Immunsystem durch Induktion der Lymphozyten-Apoptose und Hemmung der Lymphozyten-Aktivierung. In hohen Dosen können Glukokortikoide die Produktion von B- und T-Zellen deutlich reduzieren (23). Auf diesen antiinflammatorischen und immunsuppressiven Effekten von Glukokortikoiden beruht die weitläufige klinische Anwendung von Cortison und seinen pharmakologischen Derivaten (19).

- *Haut und Bindegewebe*

Physiologisch wirken Glukokortikoide antiproliferativ auf Fibroblasten und Keratinozyten, also Hauptzellarten des Bindegewebes und der Epidermis (6, 13). Im Falle eines Hypercortisolismus entstehen daher typische Hautsymptome wie rote Gesichtshaut, Striae rubrae, dünnere Haut und schlechte Wundheilung (13, 24).

- Calcium-Homöostase und Niere

In physiologischen Konzentrationen sind Glukokortikoide essentiell für die Entwicklung der Knochen (25). In höheren Dosen verkürzen sie die Lebensspanne von Osteoblasten und Osteozyten und reduzieren die Vaskularisation des Knochens, wodurch es zu einem Verlust an Knochenmasse und damit in weiterer Folge zu einer glukokortikoid-induzierten Osteoporose kommen kann (siehe Kap. 3.3. Cushing Syndrom. Symptome.) (26). Zusätzlich induzieren Glukokortikoide den Einsatz von Stromazellen für die Adipogenese auf Kosten der Osteoblastenherstellung und hemmen die Synthese von Typ-1-Kollagen und Knochenproteinen.

Außerdem spielen Glukokortikoide eine wichtige Rolle in der Calcium-Homöostase des Körpers. Sie inhibieren die renale Calciumresorption und Absorption von Calcium im Darm (27). All diese Effekte gemeinsam tragen nun dazu bei, im Falle eines Hypercortisolismus oder einer lang-andauernden Glukokortikoid-Therapie eine Osteoporose zu induzieren (28).

- Sonstige Effekte:

Wie in Kap. 2.2. beschrieben, wirken Glukokortikoide auf Hypothalamus und Hypophyse im Sinne eines Feedback-Mechanismus. Im Zentralnervensystem haben Glukokortikoide Auswirkungen auf Stimmung, Appetit, Schlaf und Gedächtnis. In der weiblichen Mamma sind Glukokortikoide Voraussetzung für die Laktation. In der Lunge stimulieren Glukokortikoide Typ-II-Pneumozyten zur Surfactant-Produktion, was unter anderem therapeutisch in der Gynäkologie bzw. Geburtshilfe eine Bedeutung zur Induktion der Lugenreife hat (13, 29).

3. Cushing Syndrom

3.1. Allgemeines

Das Cushing Syndrom ist eine schwere, durch chronische, exzessive Sekretion von Cortisol hervorgerufene Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch einen vielschichtigen Symptomenkomplex und geht dadurch mit erhöhter Mortalität und eingeschränkter Lebensqualität einher (2).

Da in der heutigen Medizin Glukokortikoide häufig verwendete Präparate zur Behandlung entzündlicher, autoimmuner und neoplastischer Erkrankungen darstellen, ist es für jede*n Mediziner*in wichtig, sich mit der exogenen, aber auch der endogenen Form des Cushing Syndroms auseinanderzusetzen (30).

Im Folgenden soll daher ein Schwerpunkt auf die verschiedenen Formen des Cushing Syndroms und deren diagnostischer Abklärung gelegt werden.

3.2. Ätiologie und Formen

Grundsätzlich unterscheidet man den exogenen Hypercortisolismus und den endogenen Hypercortisolismus. Die exogene Variante wird vor allem iatrogen verursacht durch prolongierte Verabreichung von Glukokortikoiden (31). In der Medizin sind Glukokortikoide seit langer Zeit als potente anti-inflammatorische und immunsuppressive Wirkstoffe in Verwendung (32). Allerdings birgt insbesondere die langfristige Gabe dieser Medikamente große Risiken. Eine im Arthritis Care & Research Journal veröffentlichte Studie zur Behandlung mit niedrig dosierten Glukokortikoiden ergab, dass bei 90 Prozent der behandelten Patient*innen (Einnahme für mehr als 60 Tage) mindestens eine Nebenwirkung auftrat (33).

Nebenwirkungen können fast alle großen Organsysteme betreffen und reichen von milden Akne-Fällen bis hin zu Morbus Cushing mit seinen lebensbedrohlichen Komplikationen (34).

Wird der Hypercortisolismus nicht iatrogen verursacht, so muss man an eine endogene Ursache denken. Die Inzidenz endogener Formen liegt bei nur wenigen Fällen pro Million Einwohner*innen pro Jahr, wobei die Ätiologie in den meisten Fällen (rund 70%) ein ACTH-produzierender Hypophysentumor, auch als Morbus Cushing bezeichnet, ist. In rund 20% der Fälle ist der Hypercortisolismus ACTH-unabhängig, entweder durch einen Tumor der Nebenniere oder eine bilaterale adrenale Hyperplasie.

Selten (rund 10%) kann auch ein ektooper nicht-hypophysärer Tumor ACTH produzieren und so ein ektope Cushing Syndrom hervorrufen (2, 35). Die ektope ACTH-produzierende Form zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass bei diesen Patient*innen oft extrem hohe Cortisolkonzentrationen vorliegen und die Erkrankung einen ausgeprägt schnellen und schweren Verlauf zeigt (36).

- Morbus Cushing (ACTH-produzierender Hypophysentumor)

Hypophysenadenome machen rund 15-20% aller Hirntumore beim Erwachsenen aus. Sie sind zum großen Teil benigne und in 65% der Fälle auch hormonaktiv. Allerdings sind ACTH-produzierende Adenome eine seltene Subgruppe dieser hormonaktiven Tumoren (37).

Das exzessiv vorhandene ACTH stimuliert dabei wiederum die Übersekretion von Cortisol in der Nebennierenrinde und löst so in weiterer Folge die Symptomatik aus (2).

- ACTH-unabhängiges Cushing Syndrom

In 10 – 15% der Fälle wird das Cushing Syndrom durch bilaterale adrenale Läsionen hervorgerufen. Dabei unterscheidet man makronoduläre und mikronoduläre Hyperplasien, als auch im selteneren Fall bilaterale Nebennierenadenome oder -karzinome (38).

Die ACTH-unabhängige makronoduläre Nebennieren-Hyperplasie (AIMAH) tritt in der Regel bei Erwachsenen über 40 Jahren auf, während die seltenere Ausprägung, die primär pigmentierte mikronoduläre adrenokortikale Erkrankung (PPNAD), im Kindes- und Jugendalter vorkommt (19).

- Ektooper ACTH-produzierender Tumor

Extrahypophysäre ACTH-Hypersekretion stammt zumeist aus neuroendokrinen Tumoren (NET) unterschiedlicher Art (39). Innerhalb dieser Gruppe stellen intrathorakale (Lunge oder Thymus) und gastrointestinale NET die häufigste Ursache. Weitere Fälle des ektope ACTH-produzierenden Syndroms beinhalten das kleinzellige Lungenkarzinom, Phäochromozytom oder das medulläre Schilddrüsenkarzinom (40).

3.3. Symptome

Um die Symptome besser verstehen zu können, muss man sich das weite Wirkungsspektrum von Glukokortikoiden und ihren Angriffspunkten im menschlichen Metabolismus veranschaulichen. Dazu verweise ich auf das Kapitel 2.3. (Physiologische Effekte von Glukokortikoiden im Körper).

Die klinische Präsentation von Cushing-Patient*innen gestaltet sich sehr unterschiedlich und hängt von der Schwere und Dauer des Cortisol-Exzesses ab. Aus diesem Grund werden Patient*innen meist bei den zu den Hauptsymptomen passenden Facharzt*innen vorstellig (siehe Tabelle 1) (24) .

Metabolisch	Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie, Gewichtszunahme
Dermatologisch	Rote Gesichtshaut, schlechte Wundheilung, Striae, Akne
Orthopädisch/Rheumatologisch	Geringe Knochenmineraldichte, Frakturen, Rückenschmerzen
Gynäkologisch	Hirsutismus, Infertilität, Oligomenorrhoe
Infektiologisch	Infektionen (v.a. immunsuppressiv)
Kardiovaskulär	Myokardinfarkt, Schlaganfall, Pulmonalembolie
Neurologisch	Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Reduktion des Gedächtnis bzw. der kognitiven Leistung
Psychiatrisch	Depression, Angstzustände, veränderte Stimmung, Müdigkeit

Tabelle 1: Symptome des Cushing Syndrom nach Organsystem/Fachspezifität (24).

Das am häufigsten beobachtete Symptom bei Cushing Patient*innen ist die zentrale Adipositas, bei der sich das Fett charakteristisch auf Gesicht, Nacken und Stamm auflagert. Typischerweise bleiben die Extremitäten schlank und die Patient*innen haben oft auch eine muskuläre Schwäche (41).

Laborchemisch kann eine Erhöhung von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, VLDL und LDL beobachtet werden (41).

Durch die Überexpression von Glukokortikoiden wird deren physiologischer Effekt auf den Glukosestoffwechsel pathologisch verstärkt. Die Glukokortikoide stimulieren eine verstärkte Glukoneogenese in der Leber und gleichzeitig aktivieren sie Lipolyse und Proteolyse. Zusätzlich reduzieren sie die Insulin-Sensitivität und verändern die Insulin-Ausschüttung aus den Beta-Zellen des Pankreas. Bei 30-60% der Patient*innen kann eine gestörte Glukosetoleranz nachgewiesen werden (41).

Der arterielle Hypertonus betrifft viele Patient*innen mit Cushing Syndrom. Die pathophysiologischen Gründe dafür sind die Wirkung auf das RAAS, die mineralokortikoide

Aktivität, Vasokonstriktion und die verstärkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems (2).

In ungefähr 40% der Fälle wird schlechte Wundheilung beschrieben. Außerdem ist bei Cushing Patient*innen das Risiko für Hautinfektionen aufgrund des immunsuppressiven Effekts der Glukokortikoid-Übersekretion erhöht (41).

Des Weiteren können sich Hautverdünnung, Striae und proximale Muskelschwäche präsentieren (19).

Muskelschwäche und andere neurologische Symptome treten bei 20-39% der Cushing Patient*innen auf (41).

Ein weiteres wichtiges klinisches Merkmal bei weiblichen Patientinnen mit Cushing Syndrom sind hyperandrogenämische Symptome. Sie können dann auftreten, wenn die Zona fasciculata und die Zona reticularis von einer Überstimulation, z.B. im Rahmen eines ACTH-abhängigen Cushing Syndroms betroffen sind (42). Mögliche Ausprägungen der Hyperandrogenämie sind Hirsutismus, Virilisierung, Seborrhöe und Akne (43).

3.4. Diagnostik

Die genaue Diagnose und Klassifikation von einem Cushing Syndrom ist essenziell, um eine zielgerichtete und effektive Therapie durchführen zu können. Nach dem Verdacht auf ein Cushing Syndrom ist eine laborchemische und bildgebende Diagnostik notwendig, um die Diagnose zu bestätigen (44).

Aufgrund der häufig variablen, unspezifischen klinischen Ausprägung der Erkrankung, ist die Diagnose eines Cushing Syndroms häufig sehr herausfordernd. Deshalb wird eine Abklärung in spezialisierten endokrinologischen Zentren empfohlen (1).

Die Möglichkeit eines exogenen Cushing Syndroms sollte durch eine anamnestische Beurteilung des*der Patienten*Patientin ausgeschlossen werden. Dazu ist eine genaue Durchsicht der Krankengeschichte und der Medikation (auch Nahrungsergänzungsmittel und Over-the-Counter-Arzneimittel miteinbezogen) hilfreich (45).

3.4.1. Screening-Testverfahren

Nach Ausschluss der medikamentösen Einnahme von Glukokortikoiden stehen vordergründig folgende 3 diagnostische Tests zum Erkennen eines Cushing Syndroms zur Verfügung:

- a) Mitternachts-Speichelcortisol (Engl.: Late-night salivary cortisol, LNSC)
- In gesunden Menschen mit einem normalen Schlafzyklus beträgt der Mitternacht-Cortisolspiegel weniger als die Hälfte des Spitzenwertes am Morgen. Bei Patient*innen mit Cushing Syndrom hingegen bleiben die Cortisolwerte tageszeitunabhängig hoch. Geht man nun von diesem Verlust der zirkadianen Rhythmik aus, ist die nächtliche Abnahme von Cortisol deutlich informativer, da hier die Werte eigentlich niedrig sein sollten. Erhöhte nächtliche Cortisolwerte haben eine Sensitivität von 91-100 Prozent (46).
- b) Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin (Engl.: Urinary free cortisol, 24h-UFC)
- Als weitere frühe diagnostische Maßnahme kann die UFC bestimmt werden. Ein erhöhter UFC-Wert im 24h-Urin weist auf eine ständige Überproduktion von Cortisol hin. Aufgrund der täglichen Variabilität der Cortisolausschüttung und möglichen äußeren Einflüssen wie Stress oder Trauma sollten mindestens zwei 24h-Harnabnahmen durchgeführt werden (46). Eine im Jahr 2014 veröffentlichte Studie besagt, dass die patientenindividuellen Unterschiede in 24h-UFC-Messungen bei rund 50% liegen. Kritisch ist zu sehen, dass laut dieser Studie eine Abnahme von mehr als zwei 24h-Harnmessungen zu keiner Besserung dieser Variabilität beitrug (47). Ein weiterer Nachteil des UFC-Wertes ist seine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Body-Maß-Index, Natriumaufnahme und Urinvolumen. Bei Patient*innen mit gestörter Nierenfunktion sollte auf die beiden anderen Screening-Tests zurückgegriffen werden. Positiv zu erwähnen ist die Tatsache, dass der UFC im Gegensatz zum Dexamethason-Hemmtest unabhängig von Transcortin-Veränderungen und dem Dexamethason-Metabolismus ist, wodurch er auch bei Frauen mit laufender Östrogentherapie (z.B. Pilleneinnahme) verwendet werden kann (48, 49).
- c) 1 mg Dexamethason-Hemmtest (Engl.: Dexamethasone suppression test, DST)
- Dexamethason ist ein synthetisch hergestelltes Corticosteroid, das von handelsüblichen Cortisolassays nicht detektiert wird (46, 50). Es simuliert die suppressive Wirkung von Cortisol auf die ACTH-Sekretion (50). Bei diesem Test wird den Patient*innen 1 mg Dexamethason um etwa 23 Uhr per os verabreicht. Am nächsten Tag erfolgt um etwa 8 Uhr die Serum-Cortisol Bestimmung. Es wird evaluiert, ob sich die körpereigene Cortisolsekretion supprimieren lässt, wobei Werte von $\geq 1,8 \mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) als pathologisch zu werten sind (35).

Eine im Jahr 2021 im Lancet publizierte Guideline beschreibt den fehlenden wissenschaftlichen Konsens, wie und wann diese 3 Testmethoden angewendet werden sollen. Sollte der Verdacht auf ein Cushing Syndrom bestehen, kann jeder dieser Tests durchgeführt werden, wobei im Idealfall eine Kombination aus zwei oder allen diagnostischen Tools zur Diagnosestellung sinnvoll erscheint (49).

Wurde auf Basis von Anamnese, Klinik und beschriebenen Tests das Cushing-Syndrom diagnostiziert, so orientiert man sich für die weitere Diagnostik am Plasma-ACTH-Spiegel der Patient*innen. Ist der ACTH-Wert unter 10 pg/ml, deutet dies auf ein ACTH-unabhängiges Cushing Syndrom hin, während Werte über 20 pg/ml für einen ACTH-abhängigen Ursprung sprechen (51).

Zusätzlich hilft die Messung von DHEA-Sulfat (DHEA-S), um zwischen adrenalem und hypophysärem Ursprung zu differenzieren. Die DHEA-S Sekretion ist teilweise von ACTH angetrieben. Normale oder sogar leicht erniedrigte DHEA-S Werte weisen somit auf eine adrenale Ursache hin (51).

Im Falle der ACTH-abhängigen Cushing Ätiologie wird im nächsten Schritt ein MRT der Hypophyse zur Adenomabklärung durchgeführt (49).

In dieser Arbeit wird die PPNAD als Teil des ACTH-unabhängigen Cushing Syndroms in den Mittelpunkt gestellt. Die weiterführende Diagnostik dazu ist daher dem Fallbericht und der anschließenden Diskussion sowie dem Kapitel 4.4. (PPNAD: Charakteristika und Diagnostik) zu entnehmen.

3.5. Therapie

Bei Patient*innen mit Cushing Syndrom sollte das Ziel sein, die Cortisolkonzentrationen zu normalisieren, um die Symptome der Erkrankung und der assoziierten Komorbiditäten zu minimieren. Es sollte natürlich nur bei einer klinischen Symptomatik und gesicherten Diagnose des Cushing Syndroms therapiert werden (52).

Die Erstlinientherapie für Morbus Cushing besteht in der operativen Entfernung des hypophysären Tumors per transphenoidalem Zugang. Das Ergebnis ist meist ein rascher bzw. unmittelbarer Rückgang des Hypercortisolismus (53). In rund 20-40% der Fälle gelingt durch die Operation allerdings keine ausreichende Remission (49). In solchen Fällen müssen medikamentöse Optionen in Erwägung gezogen werden. Viele der aktuell zur Verfügung stehenden Medikamente haben allerdings Schwierigkeiten, Sicherheit und Wirksamkeit in ihrer Anwendung zu gewährleisten. Die medikamentöse Behandlung des Cushing Syndroms

ist daher ein großes Thema in der Forschung und einige neue Medikamente werden derzeit in klinischen Studien evaluiert (54).

Im Falle eines ACTH-unabhängigen Cushing Syndroms wird ebenso die chirurgische Therapie empfohlen. Bei adrenalem Ursprung sollte eine uni- oder bilaterale Adrenalektomie durchgeführt werden. Ektope Tumoren sollten nach genauer Lokalisation ebenfalls reseziert werden (52).

Grundsätzlich ist es in der Behandlung des Cushing Syndroms wichtig, die Patient*innen und eventuell ihre Bezugspersonen über die Erkrankung, Therapie und postoperative Herausforderungen genau aufzuklären. Weiters ist an eine entsprechende adjuvante Therapie zu denken. Es sollte überlegt werden, ob eine antithrombotische Prophylaxe sinnvoll erscheint und eine Behandlung der Komorbiditäten geplant werden (52).

4. Primäre pigmentierte mikronoduläre adrenokortikale Erkrankung (PPNAD)

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zur PPNAD durchgeführt. Auf PubMed ergaben sich mit folgender Suchanfrage 327 Treffer: „ppnad“, „primary pigmented nodular adrenocortical disease“, „primary pigmented nodular adrenal disease“, „primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia“, „micronodular bilateral adrenocortical hyperplasias“. Es ist zu empfehlen, zusätzlich nach Schlagwörtern für den Carney-Komplex zu suchen, welche im Kapitel 4.5. angeführt werden.

4.1. Allgemeines

Die PPNAD zählt zur ACTH-unabhängigen Form des Cushing Syndroms. Dazu zählt neben der PPNAD auch die häufigere AIMAH (siehe Kap. 3.2. Cushing Syndrom. Ätiologie und Formen.). Ein durch PPNAD verursachtes Cushing Syndrom wurde erstmals 1939 an der Mayo Klinik (Arizona, USA) beobachtet, allerdings bekam die Erkrankung ihre derzeitige Nomenklatur erst im Jahr 1982. Die Erkrankung ist häufig mit dem Carney-Komplex (CNC), einer hereditären, autosomal-dominant vererbten Erkrankung verbunden (19).

4.2. Einteilung

Bilaterale adrenokortikale Hyperplasien werden je nach Größe der adrenokortikalen Knoten in makronoduläre und mikronoduläre Hyperplasien unterteilt. Definitionsgemäß überschreiten Knoten der mikronodulären Hyperplasie die Größe von 1 cm nicht. Sind die Knoten größer als 1 cm, bezeichnet man dies als makronoduläre Hyperplasie. Jedoch können sowohl in makronodulären Hyperplasien kleinere Knoten vorkommen, als auch umgekehrt größere Knoten in mikronodulären Hyperplasien. Mikronoduläre Hyperplasien werden je nach Zustand des internodulären Kortex und dem Vorhandensein von Pigment in der Läsion oder ihrer Umgebung weiter unterteilt (55). Der Farbkörper namens Lipofuscin akkumuliert in adrenokortikalen Tumoren, vor allem bei PPNAD und ist damit verantwortlich für die typische Pigmentierung der Nebenniere (56). Makroskopisch erscheinen die hyperplastischen Veränderungen in solchen Fällen braun bis schwarz koloriert. Mittels Elektronenmikroskopie können schließlich beweisend dunkle, granuläre Pigmente identifiziert werden. Auf Basis dieser Kriterien wird die mikronoduläre Hyperplasie wiederum in drei Subgruppen unterteilt: Die PPNAD als Teil des CNC (c-PPNAD), die

isolierte PPNAD (i-PPNAD) und die isolierte mikronoduläre adrenale Erkrankung (i-MAD), welche weder die charakteristische Pigmentierung der PPNAD noch eine Assoziation mit dem CNC aufweist (55). Die Unterscheidung zwischen i-MAD und PPNAD kann daher nur histologisch getroffen werden, wobei die i-MAD eine in der Praxis sehr seltene Subgruppe darstellt (57).

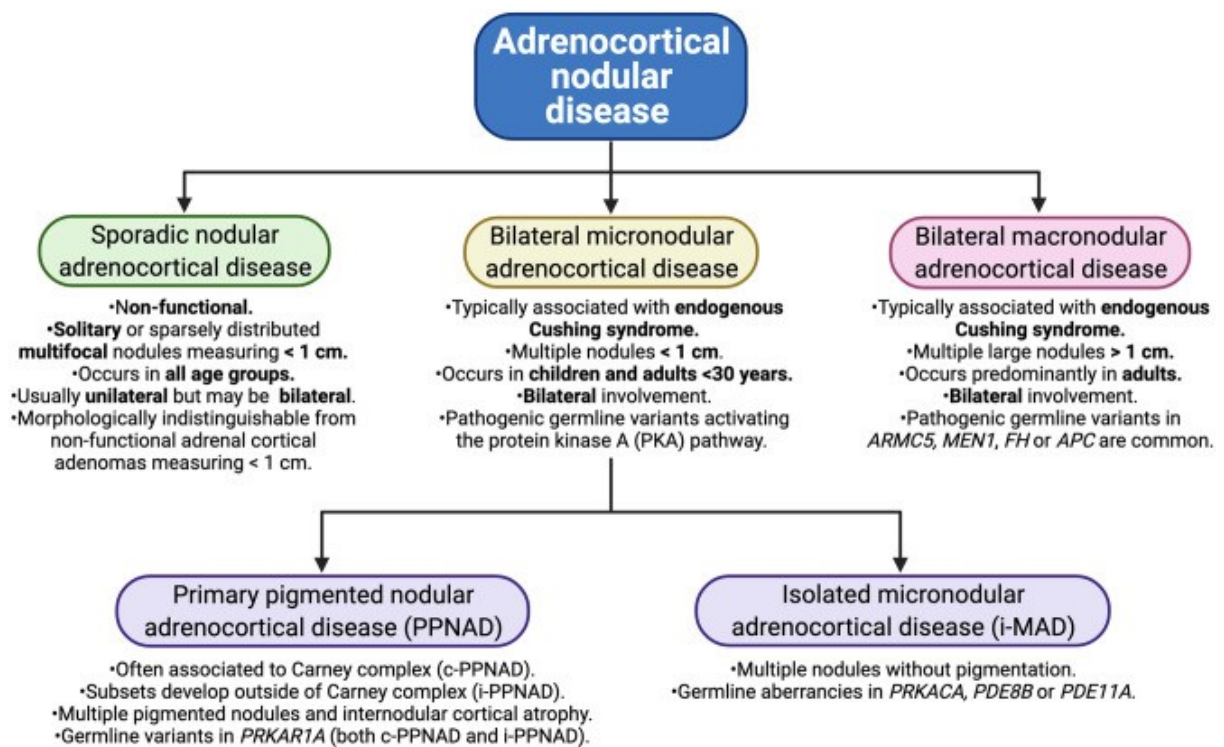


Abbildung 1: Einteilung adrenokortikaler nodulärer Erkrankungen (57).

4.3. Epidemiologie

Rund 20 % aller Cushing Syndrome sind von ACTH-unabhängiger Genese. Davon sind 1-2 % bilaterale makronoduläre oder mikronoduläre adrenokortikale Erkrankungen (3). Die PPNAD macht daher unter ein Prozent aller Cushing Syndrome aus. Sie manifestiert sich bei Patient*innen vor dem 30. Lebensjahr, bei 50% der Fälle sogar vor dem 15. Lebensjahr (58). In einer großen von Zhou et al. publizierten Studie von Cushing Patient*innen war die PPNAD jene Ätiologie mit dem jüngsten mittleren Präsentationsalter (24.2 Jahre) (59). Bertherat et al. veröffentlichten 2009 eine Studie, in welcher von 212 diagnostizierten PPNAD-Patient*innen 71% weiblich und 29% männlich waren (60).

4.4. Charakteristika und Diagnostik

Patient*innen mit PPNAD präsentieren sich klassischerweise mit einem über längere Zeit prolongiertem Cushing Syndrom. Die Krankheitszeichen können eine klassische Cushing Symptomatik (siehe Kap. 3.3. Cushing Syndrom. Symptome.) darstellen oder auch verschleiert sein (3).

In der folgenden Tabelle sind beispielhaft die Symptome von 5 PPNAD-Patient*innen bei Erstpräsentation aus bereits publizierten Fallberichten zusammengefasst:

Alter/Geschlecht	Erstsymptomatik	Publikation
16 J, männlich	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Wachstumsgeschwindigkeit • Rasche Gewichtszunahme • Fehlende Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale • Vollmondgesicht 	(61), 2020
18 J, männlich	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsstörung • Rasche, abnorme Gewichtszunahme • Rot-violette abdominelle Striae • Mondgesicht • Art. Hypertonie • Gesichtsunreinheiten • Gynäkomastie 	(58), 2020
20 J, weiblich	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale Femurkopfnekrose • Rasche, abnorme Gewichtszunahme • Rote abdominelle Striae • Leichtes Vollmondgesicht • Angststörung • Zentrale Adipositas • Hirsutismus 	(62), 2019
15 J, männlich	<ul style="list-style-type: none"> • Progressive Gewichtszunahme • Hyperpigmentation des Gesichts • Episodische Kopfschmerzen • Leichtes Vollmondgesicht 	(63), 2011

	<ul style="list-style-type: none"> • Gynäkomastie • Art. Hypertonie 	
15 J, weiblich	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsstörung • Abnorme Gewichtszunahme • Zentrale Adipositas • Hirsutismus • Hämatome, Petechien • Postoperative Narben • Melanose des vorderen Augensegment 	(64), 2018

*Tabelle 2: Symptome bei Erstpräsentation von Patient*innen mit PPNAD.*

Dieser kleine Auszug an Patient*innen lässt bereits erkennen, dass sich allein durch die Symptomatik keine sichere Aussage bezüglich einer möglichen PPNAD-Erkrankung treffen lässt, da die Symptome allgemeine Cushing-Charakteristika darstellen.

Im Vergleich zu anderen Ursachen des Cushing Syndroms wurde in einer chinesischen Studie ein vermehrtes Auftreten osteoporotischer Frakturen bei PPNAD-Patient*innen festgestellt (59). Womöglich hängt dies mit dem frühen Krankheitsbeginn und der langen Dauer der Erkrankung zusammen. Zusätzlich wird ein Einfluss des PRKAR1A-Gens (Hauptmutation des CNC) auf die Osteoblastendifferenzierung vermutet (59).

Auch die arterielle Hypertonie ist ein klassisches Symptom bei PPNAD-Patient*innen, wie eine Studie von Chen et al. zeigt: 76% aller diagnostizierten PPNAD-Patient*innen wiesen einen erhöhten Blutdruck auf (65). Der diagnostische Nutzen davon ist allerdings gering, da zum Beispiel Patient*innen mit bilateraler makronodulärer adrenaler Hyperplasie (BMAH) sogar in 100 % der Fälle eine arterielle Hypertonie aufwiesen und diese ja auch eines der Hauptsymptome des Cushing Syndroms ist (41, 65).

Des Weiteren geht die Veränderung der Nebenniere bei Kindern in 80 % der Fälle mit einer begleitenden Hypersekretion von Androgenen einher. Die Androgenwerte bei Kindern mit adrenokortikalen Tumoren sind sowohl bei malignen als auch bei benignen Veränderungen oftmals sehr hoch (19).

Bei Patient*innen mit assoziiertem CNC sind zum Zeitpunkt der Diagnose zudem häufig bereits andere Symptome präsent. Dazu gehören vor allem fleckige Pigmentierung der Haut und Schleimhäute sowie kardiale Myxome (siehe Kap. 4.5.1. CNC. Klinische Zeichen und Diagnose.) (19).

Zusammenfassend lassen sich drei klinische Charakteristika bei der Erstpräsentation der Patient*innen herausheben: die Symptomatik eines Cushing-Syndroms, das junge Manifestationsalter und die weibliche Dominanz der Erkrankung.

Die weitere diagnostische Planung beinhaltet nach Feststellung des ACTH-unabhängigen Cushing Syndroms eine Bildgebung der Nebennieren mittels CT oder MRT. Pathologische Befunde sind bei Patient*innen mit PPNAD dabei nicht unbedingt zu erwarten, wobei in einigen Fällen kleine hypodense Noduli oder perlenförmige Veränderungen in einem relativ atrophen Cortex dokumentiert wurden (3). Nach unauffälligem CT oder MRT kann eine PPNAD lediglich vermutet werden. Zwei Studien bestätigen den Dexamethason-Langtest als hilfreiche Maßnahme zur Identifikation von PPNAD. Stratakis et al. konnten in einer Studie bei 9 von 13 Patient*innen anhand eines Anstiegs von über 50% des freien Cortisols im 24h-Stunden-Urin am 6. Tag des hochdosierten Dexamethason-Hemmtests (HDDST) PPNAD-Patient*innen identifizieren (66). Eine in-vitro-Studie von Louiset et al. bestätigte diesen paradoxen Cortisolanstieg durch Dexamethason bei PPNAD-Patient*innen (67). Eine weitere chinesische Studie von Chen et al. fand heraus, dass das Verhältnis der freien Cortisolwerte vor und nach einem niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtest (LDDST) bzw. HDDST zwischen PPNAD, AIMAH und adrenokortikalem Adenom unterschiedlich ausfällt und somit die beiden Dexamethason-Hemmteste eine nutzwolle diagnostische Methode darstellen (65).

Adrenales Venensampling (AVS) wird in der Literatur ebenfalls als potentiell entscheidende differentialdiagnostische Maßnahme beschrieben, auch wenn diese Methode noch weitere Langzeitforschung benötigt (68).

In dem in dieser Arbeit vorgestellten Fall einer 22-jährigen chinesischen Patientin mit PPNAD konnte die Diagnose nach einem AVS gestellt werden. Dazu verweise ich auf das Kapitel 5.3.4. (Adrenales Venensampling), in welchem das Vorgehen und die Resultate detailliert erklärt werden.

Endgültig auf ihre Richtigkeit überprüft werden kann die Diagnose der PPNAD schließlich, wie im nachfolgenden Fallbericht zu sehen, per pathologischer Untersuchung der resezierten Nebennieren.

Da die PPNAD häufig mit dem CNC assoziiert ist, sollte auch eine an die Diagnose anschließende genetische Untersuchung durchgeführt werden (62).

4.5. Carney-Komplex (CNC)

Auf PubMed ergibt die Suche nach den Keywords „carney complex“ und „PRKAR1A“ 1780 Treffer.

Der CNC ist ein seltenes, zu den multiplen endokrinen Neoplasien zählendes, genetisches Syndrom. Das Syndrom wird größtenteils autosomal-dominant vererbt und in den meisten Fällen durch Mutationen des PRKAR1A-Gens verursacht (69).

Bis 2015 wurden weltweit 750 Fälle publiziert. Rund 70 Prozent davon waren familiär bedingt. In der größten genotypisierenden Studie von Patient*innen sind Frauen mit rund 63 Prozent häufiger betroffen als Männer (37%).

In einer Studie von Bertherat et al. waren von 212 PPNAD-Patient*innen nur 12% nicht mit dem CNC assoziiert (60). Bisher wurden über 125 verschiedene pathogenetische Varianten des PRKAR1A-Gens beschrieben (62). 25% der Fälle treten als de novo Mutation spontan auf (70).

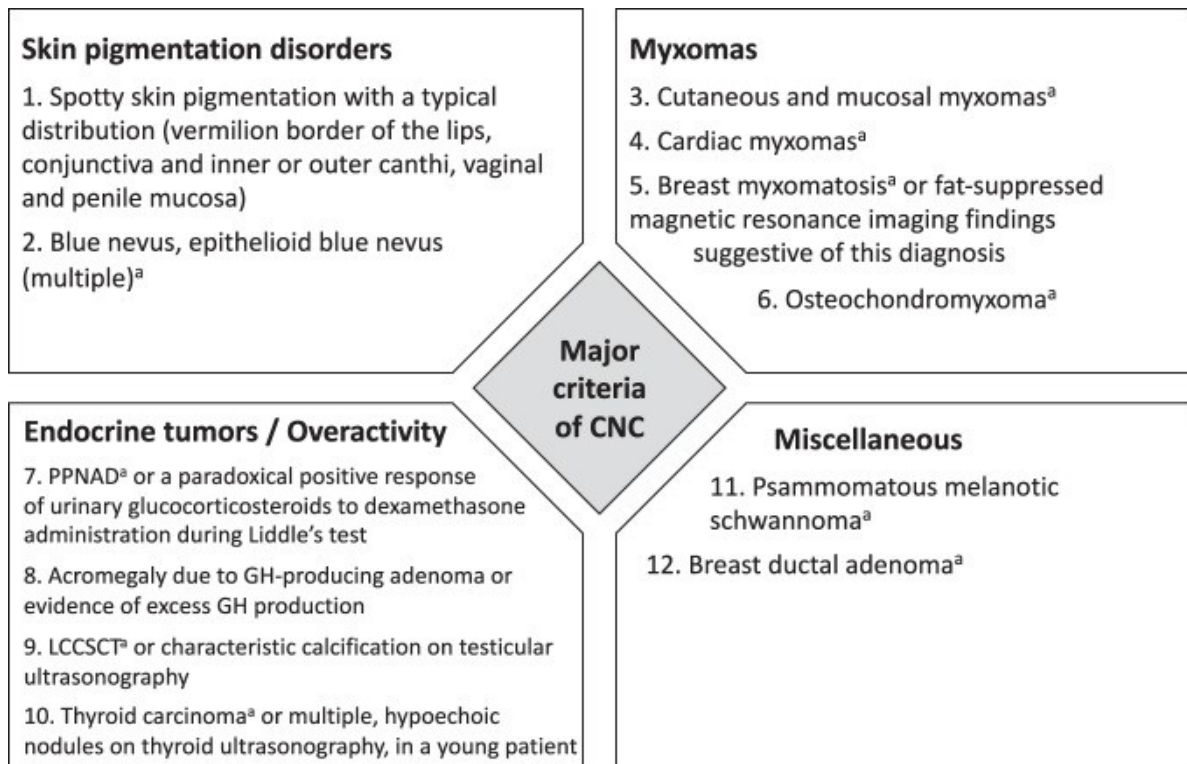
4.5.1. Klinische Zeichen und Diagnose

Der CNC betrifft fast alle endokrinen Organe. Wie beschrieben, ist er stark assoziiert mit der adrenalen PPNAD. Außerdem wurde er bei Patient*innen mit hypophysär-bedingter Akromegalie, Schilddrüsenknoten oder gonadalen Tumoren diagnostiziert (70).

Eine wichtige nicht-endokrine Manifestation stellen kardiale Myxome dar. Diese entwickeln sich in 20-40% aller Fälle und weisen ein mittleres Diagnosealter von 20 Jahren auf. Im Gegensatz zu sporadischen kardialen Myxomen, welche gehäuft im linken Vorhof und bei älteren Frauen auftreten, kommen sie im Rahmen des CNC in jeder Herzhöhle vor und haben ein aggressiveres Wachstum und eine höhere Rezidivrate (69).

Die häufigste Manifestation des CNC sind diverse Hautveränderungen. Dazu zählen Myxome der Haut oder Schleimhaut, Lentiginöse und blaue Nävi (70). Seltener Hautmanifestationen sind Café-au-lait-Flecken, Spitz-Nävus oder depigmentierte Läsionen (71). Die Diagnose des CNC erfordert das Vorhandensein von mindestens zwei Major-Kriterien (siehe Abb. 2), welche histologisch, biochemisch oder bildgebend diagnostiziert werden. Ist nur ein Major-Kriterium vorhanden, so muss zusätzlich ein auffälliges genetisches Ergebnis bei den Patient*innen oder ihren Verwandten vorliegen (72). Defekte des PRKAR1A-Gens können in 37% der Patient*innen mit sporadischem CNC und mehr als 70% der Patient*innen mit familiärem CNC entdeckt werden (73). Die molekulargenetische Untersuchung auf PRKAR1A-Mutationen ist derzeit nicht für alle

CNC-Patient*innen empfohlen, kann aber verwendet werden, um familiäre Risikokonstellationen aufzudecken (69).



*Note. To establish the diagnosis of CNC at least two major criteria have to be confirmed either biochemically, histologically or by imaging. PPNAD = Primary pigmented nodular adrenal dysplasia; LCCSCT = Large-Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor
^a histologically confirmed*

Abbildung 2: Major-Kriterien zur Diagnose des CNC (72).

4.6. Therapie der PPNAD

Die bilaterale Adrenalektomie ist die allgemein empfohlene Therapie bei Patient*innen mit PPNAD, da typischerweise beide Nebennieren betroffen sind (74). Die bilaterale Adrenalektomie wird bevorzugt laparoskopisch durchgeführt, wodurch die Mortalitätsrate dieser Operation bei Patient*innen mit Cushing Syndrom bei annähernd null Prozent liegt, wenn diese in einem dafür spezialisierten Zentrum durchgeführt wird (75). Die chirurgische Resektion führt in fast allen Fällen zu einer kompletten Remission des Cushing Syndroms (74). Kinder holen das Wachstum nach, erreichen wieder ihr Normalgewicht und die Cushing Symptomatik verschwindet im Laufe der Zeit (76). Die weiteren Vorteile sind das geringe Rezidivrisiko und die mögliche Durchführung in allen Altersgruppen (74).

Eine Studie von Powell et al. zeigte, dass 30 von 31 Patient*innen mit mikronodulärer adrener Hyperplasie nach der bilateralen Adrenalektomie biochemisch geheilt waren (76).

So zeigte beispielsweise ein 16-jähriger Patient mit verzögertem Wachstum und fehlender Ausbildung sekundärer Geschlechtsorgane im Follow-up nach bilateraler Adrenalektomie einen Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit und Entwicklung von Pubertätsmerkmalen (61).

Im Falle eines 18-jährigen Patienten verlor dieser nach der therapeutischen Resektion sechs Kilogramm Körpergewicht innerhalb eines Monats und zeigte eine deutliche Verbesserung seiner Striae und Gesichtsunreinheiten (58).

Eindrucksvoll waren auch die postoperativen Resultate einer ebenfalls 18-jährigen Patientin, welche eine sehr rasche Verbesserung ihres Hirsutismus und der Gesichtsakne zeigte. Außerdem nahm sie in 4 Wochen 8 Kilogramm Körpergewicht ab (77).

Allerdings bewirkt die beidseitige Entfernung der Organe eine permanente primäre Nebenniereninsuffizienz, wodurch die Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonersatztherapie mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden resultiert (siehe Kap. 5.3.6. Die postoperative Nebenniereninsuffizienz) (3). Diese Patient*innen können dadurch in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sein und besitzen ein erhöhtes Risiko für weitere Komplikationen wie z.B. einer Addison-Krise (3, 74).

Um die Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden, fokussierten sich einige Studien auf die Methode der unilateralen Adrenalektomie, wobei die in einem Review festgestellte initiale Erfolgsrate dieser Methode bei 66% lag (78).

Xu et al. publizierten bereits 2013 eine Studie, in welcher von 27 Patient*innen mit AIMAH oder PPNAD 25 durch die unilaterale Adrenalektomie geheilt werden konnten (79). Die weiteren 2 Patient*innen benötigten eine anschließende kontralaterale Adrenalektomie. Patient*innen zeigten im Follow-up eine Normalisierung der Hormonwerte, eine Normalisierung des Blutzuckers sowie eine deutliche Besserung des Blutdrucks (79).

Bei einer 44-jährigen Patientin mit PPNAD und Symptomen des CNC konnte im CT nur in der linken Nebenniere ein Knoten gefunden werden. Obwohl in der Szintigraphie der Tracer in beiden Nebennieren vergleichbar aufgenommen wurde, entschied man sich anhand des CTs zur einseitigen Adrenalektomie der linken Nebenniere. Im weiteren Verlauf zeigte die Patientin eine deutliche klinische und laborchemische Besserung aller Symptome. Die verbliebene rechte Nebenniere zeigte keine reaktive Vergrößerung im CT (80).

Ein Fall zweier 28-jähriger weiblicher Zwillinge mit PPNAD beschreibt ebenfalls die positive Remission der Erkrankung nach unilateraler Adrenalektomie. Bei einer der Schwestern wurde auf Grund des einseitig höheren Tracer-Uptakes die Entscheidung für eine unilaterale Resektion getroffen. Bei der zweiten Schwester war der Tracer-Uptake in

der Szintigraphie in beiden Nebennieren ähnlich, woraufhin die CT-Bilder für die Entscheidung herangezogen wurden. Im CT erschien die linke Nebenniere etwas größer als die rechte, woraufhin auch hier unilateral links reseziert wurde (81).

Es gibt also einige wissenschaftliche Veröffentlichungen, die den therapeutischen Nutzen einer einseitigen Entfernung der Nebenniere unterstützen. Es benötigt dennoch weitere Studien, um festzustellen, welche Patient*innen für eine unilaterale Adrenalectomie geeignet sind (80). Man sollte zudem bedenken, dass es natürlich nach Entfernung einer Nebenniere zu einer Reduktion des Cortisolüberschusses kommt, es aber bei genetisch bedingten Erkrankungen wie der PPNAD mit signifikanter Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, dass diese Erkrankung sich im Laufe der Jahre wieder klinisch manifest zeigt (81).

Für das Management der postoperativen Nebenniereninsuffizienz verweise ich auf das Kapitel 5.3.6. und 5.3.7. (Die postoperative Niereninsuffizienz; Planung der weiteren Kontrollen).

5. Fallstudie

5.1. Einführung

Das Cushing Syndrom ist die klinische Manifestation eines chronischen Hypercortisolismus. Woher das Cortisol stammt, ist dabei die Grundsatzfrage in der Diagnostik und anschließenden therapeutischen Planung. Rund 20% aller endogenen Cushing Syndrome haben eine ACTH-unabhängiger Ätiologie (82).

Im folgenden Fall soll eine sehr seltene Subgruppe des ACTH-unabhängigen Cushing Syndroms mit all ihren diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen präsentiert werden: eine 22-jährige Patientin mit PPNAD.

5.2. Fallvorstellung

Eine 22-jährige Patientin wurde erstmals im Dezember 2020 am LKH Oberwart mit Cushing-Symptomatik vorstellig. Die Primärdiagnostik umfasste dabei eine klinische und laborchemische Cushing-Abklärung sowie ein Abdomen-CT. Es zeigte sich folgende Laborkonstellation:

Laborparameter/Test	Patientin	Normwert
Cortisol (23:00 Uhr)	428 nmol/l	(74-291)
ACTH (23:00 Uhr)	<1.6 pg/ml	(4.7-48.8)
Dexamethason-Hemmtest, 1mg	437 nmol/l	
24h-Harn: Cortisol	402.7 µg/24h	(20.9-292.3)

Tabelle 3: Laborwerte zur Abklärung des Cushing Syndroms.

Durch den deutlich erhöhten mitternächtlichen (bzw. 23 Uhr) Cortisolwert (428 nmol/l, Normbereich: 74-291 nmol/l), dem positiven 1 mg Dexamethason-Hemmtest sowie dem anschließenden 24h-Harn-Cortisolwert (402.7 µg/24h, Normwert: 20.9 – 292.3 µg/24h) konnte der klinische Verdacht eines Cushing Syndroms bestätigt werden. Durch den verminderten ACTH-Spiegel (<1.6 pg/ml, Normwert: 4.7-48.8 pg/ml) konnte man von einer ACTH-unabhängigen Ätiologie ausgehen.

Die Patientin wurde im LKH Oberwart stationär an der Abteilung für Innere Medizin aufgenommen, wobei auch ein arterieller Hypertonus diagnostiziert wurde. Als nächste diagnostische Maßnahme wurde ein Abdomen-CT angefordert, in welchem sich die Nebennieren beidseits schlank und unauffällig darstellten.

Ein Schädel-MRT wurde ebenso durchgeführt, dieses ergab wie zu erwarten keine Auffälligkeiten im Bereich der Sella Turcica (Sitz der Hypophyse), da der erniedrigte ACTH-Wert ein zentrales Cushing bereits sehr unwahrscheinlich erschienen ließ.

Ein gynäkologisches Konsil mit Abdomen-Ultraschall zeigte keine relevanten Auffälligkeiten.

Die Patientin wurde im Anschluss an den stationären Aufenthalt mit der Diagnose eines ACTH-unabhängigen Cushing-Syndroms für die weitere Abklärung an die klinische Abteilung der Endokrinologie und Diabetologie des LKH-Univ. Klinikum Graz überwiesen.

In der dortigen Anamnese gab die Patientin an, bereits seit dem 15. Lebensjahr zunehmend adipös gewesen zu sein. Sie hatte im 17. Lebensjahr die Menarche, danach über einige Zeit einen regelmäßigen Menstruationszyklus, seit einem Jahr bestand eine Oligomenorrhoe.

In der klinischen Untersuchung fielen schlanke Extremitäten bei gleichzeitiger Stammfettsucht, ein Vollmondgesicht und massive Akne auf. Die Akne bestand seit dem 17. Lebensjahr. Des Weiteren zeigte sich Hirsutismus und eine Neigung zu Hämatomen. Der Zeitraum, seitdem der arterielle Hypertonus bestand, konnte nicht sicher erhoben werden. Zum Zeitpunkt der ambulanten Vorstellung lag der Blutdruck bei 170/140 mmHg, wobei die Patientin angab keine Blutdruckmedikamente in den letzten Tagen eingenommen zu haben. Die ursprünglich vom LKH Oberwart verordnete antihypertensive Therapie umfasste Bisoprolol 5 mg und ein Kombinationspräparat aus Candesartan und Amlodipin. Im März 2020 erlitt die Patientin bereits eine segmentale Pulmonalarterienembolie (PAE).



Abbildung 3: Präsentation der Patientin bei Erstvorstellung mit Vollmondgesicht, Hirsutismus und massiver Akne als typische Symptome eines Cushing Syndroms.



Abbildung 4: Hirsutismus und Akne.



Abbildung 5: Ebenfalls bei der Erstvorstellung deutliche zentrale Adipositas mit Striae und Hämatomen im Kontrast zu den schlanken Beinen.

Noch am Aufnahmetag wurde ein Labor mit Hormonstatus abgenommen. Zur weiteren Bestätigung und Differenzierung des ACTH-unabhängigen Cushing-Syndroms wurde neben einem Cortisol-Tagesprofil (Speichel) erneut ein 1 mg Dexamethason-Hemmtest durchgeführt. Dieser ergab ein sehr niedriges ACTH morgens basal (<5 pg/ml) und eine kaum vorhandene Cortisolsuppression. Das Tagesprofil ergab über den Tag verteilt erhöhte Cortisolwerte ohne eine klassische Tagesrhythmik.

Da die Patientin auch klinische Symptome einer Hyperandrogenämie zeigte (Hirsutismus, Akne, Zyklusstörung), galt es, diesen Verdacht ebenfalls labordiagnostisch zu bestätigen. Hier konnte erhöhtes Gesamttestosteron und freies Testosteron in Kombination mit erniedrigtem sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) festgestellt werden, was in Zusammenhang mit der Klinik der Patientin als massive Hyperandrogenämie befundet wurde.

Laborparameter	Patientin	Normwert
Gesamttestosteron	0.97 ng/ml	(0.14 – 0.77)
Freies Testosteron	7.88 pg/ml	(0.45 – 2.19)
Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG)	10.6 nmol/l	(19.0-117.0)

Tabelle 4: Auffällige Laborwerte: Hyperandrogenämie

Zusätzlich zeigte sich im Labor auch ein starker Vitamin D-Mangel (Pat.: <4.0 ng/ml; Norm: 30.0 - 60.0), woraufhin eine sofortige Therapie mit Oleovit eingeleitet wurde. Die Fettwerte Cholesterin (Pat.: 254 mg/dl; Norm: <200) und Triglyceride (Pat.: 207 mg/dl; Norm: <150) waren ebenso auffällig im Sinne einer kombinierten Hyperlipidämie.

Auf Basis der bisherigen Diagnostik ergab sich nun die zentrale Frage, den Ursprung der Überproduktion des Cortisols herauszufinden. Es galt abzuklären, ob die Nebennieren maligne oder benigne Veränderungen aufweisen oder ob ein ektopter Herd für die Cortisolüberproduktion verantwortlich sein könnte.

Da laut rezentem CT des LKH Oberwart die Nebennieren beidseits als unauffällig beschrieben wurden, erfolgte eine Zuweisung der Patientin an die Klinische Abteilung für Nuklearmedizin am LKH-Graz.

Das MRT zeigte eine ausgeprägte kardiale Lipomatose und eine Steatosis hepatis. Die Nebennieren zeigten sich äquivalent zum CT-Befund schlank. Es zeigten sich auch sonst keine für die Diagnose relevanten Organveränderungen. Als Nebenbefund konnte ein nodulärer Herd in der rechten Mamma entdeckt werden, weswegen der Patientin eine Abklärung per Mammographie oder Mammasonographie empfohlen wurde.

Zudem erfolgte die Durchführung eines F-Dopa-Ganzkörper-Pet/CT. In diesem zeigten weder die Nebennieren noch sonstige Areale im Körper pathologisch gesteigerte Tracer-Aufnahmen. Aufgrund dieses unauffälligen Ergebnisses wurde als nächste diagnostische Maßnahme ein Gallium68-DOTANOC-PET/CT angefordert.

Das Gallium68-DOTANOC-PET/CT konnte durch sein unauffälliges Ergebnis als zusätzliches diagnostisches Mittel die Wahrscheinlichkeit einer ektopten neoplastischen Genese reduzieren.

Weiteres Prozedere:

Da durch die bisherige Bildgebung die Herkunft des ACTH-unabhängigen Hypercortisolismus nicht lokalisiert werden konnte, blieben differentialdiagnostisch noch die beiden Möglichkeiten der bilateralen mikronodulären Hyperplasie (Nebennieren stellen sich im CT/MRT als schlank und unauffällig dar) und die Existenz eines ektopten Cortisol-produzierenden Tumors übrig. Deshalb wurde im nächsten Schritt ein Sampling beider Nebennierenvenen sowie der Nieren- und Ovarialvenen zur Abklärung eines eventuellen ektopten Cortisol-sezernierenden Tumors angeordnet. Dies geschah im Rahmen eines weiteren stationären Aufenthaltes, in welchem auch nochmals ein Cortisol-Tagesprofil, ein

Osteoporoseprofil (Erg.: Parathormon erhöht; 25-Hydroxyvitamin D erniedrigt) und eine Osteodensitometrie angeordnet wurden. Ebenso wurde versucht, im Rahmen des Aufenthaltes eine genaue Überprüfung und gegebenenfalls Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren durchzuführen sowie eine erneute genaue Anamnese bezüglich des Ausschlusses eines iatrogenen Hypercortisolismus.

Lokalisation	Cortisol basal
Peripheres Blut	264.0 ng/ml
Vena ovarii li.	249.0 ng/ml
Vena ovarii re.	209.2 ng/ml
Vena renalis li.	218.9 ng/ml
Vena renalis re.	185.3 ng/ml
Vena suprarenalis li.	2404.0 ng/ml
Vena suprarenalis re.	1462.2 ng/ml

Tabelle 5: Ergebnisse des Venensamplings.

Das Ergebnis des Venensamplings zeigte keine eindeutigen Hinweise auf eine ektope extra-adrenale Ausschüttung von Cortisol und bestätigte damit indirekt die Nebennieren als einzige mögliche Herkunft der Hypercortisolsekretion, wobei gemäß Befund der Tabelle 5 offensichtlich beide Nebennieren zur Cortisolhypersekretion beitragen.

Auf Basis der gesamten bisherigen Diagnostik und der nun feststehenden Herkunft des Hypercortisolismus wurde die Patientin der Endokrinochirurgie des LKH-Graz zur Durchführung einer beidseitigen Adrenalektomie vorgestellt.

Nach der erfolgreichen Operation galt es, auf die postoperative primäre Nebenniereninsuffizienz zu reagieren. Sichergestellt wurde dies ab dem ersten postoperativen Tag durch eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison und Fludrocortison. In den ersten Tagen nach der Operation war zudem eine regelmäßige Kontrolle der Laborwerte Cortisol, ACTH, Aldosteron und Renin vor der Einnahme von Hydrocortison vorgesehen. Einerseits um den Operationserfolg zu verifizieren, was anhand des Absinkens der Cortisolwerte ersichtlich war, andererseits auch um die Wirkung der Substitutionstherapie zu evaluieren.

Der pathologische Befund:

Im histopathologischen Befund konnte die Diagnose der beidseitigen mikronodulären Nebennierenhyperplasie mit Hyperpigmentierung gestellt werden. Innerhalb der Nebennierenrinde zeigte sich eine Nodulierung, wobei das Ausmaß der größten Noduli maximal 1 cm betrug. Bereits makroskopisch konnte die auffällige braune Hyperpigmentierung der Noduli gut erkannt werden (siehe Abb. 5). Die Markanteile zeigten keine histopathologischen Veränderungen.



Abbildung 6: Postoperatives Präparat der Nebennierenrinde mit Fettgewebe.

Bei einer Kontrolluntersuchung fünf Monate nach der Operation wurde die Patientin mit deutlicher subjektiver und klinischer Besserung der Symptomatik vorstellig. Es bestand eine eindrucksvolle Gewichtsabnahme von 80 Kilogramm vor der Operation auf nun 50 Kilogramm. Ebenso fiel eine deutlich verbesserte Hautmorphologie auf. Laut Patientin bestand auch wieder ein normaler weiblicher Zyklus.

Die Patientin wurde eingehend über die Substitutionstherapie und regelmäßige notwendige Kontrollen aufgeklärt und erhielt einen Notfallsausweis sowie ein Hydrocortison-Notfallsset, auf welches sie eingeschult wurde.

Im weiteren Verlauf wurde noch eine humangenetische Untersuchung am LKH-Graz durchgeführt. Mittels Next-Gen-Sequencing konnte eine heterozygote Mutation des PRKAR1A-Gens festgestellt werden, welche mit dem CNC assoziiert ist.

Da diese genetische Diagnose mit einigen Komplikationen einhergehen kann (siehe Kap. 4.5.), musste überlegt werden das Management der Kontrolluntersuchungen entsprechend zu adaptieren.

5.3. Diskussion

Im folgenden Kapitel soll der klinische Fall noch einmal chronologisch anhand von Fachliteratur und Guidelines analysiert und kritisch evaluiert werden. Die derzeit aktuelle internationale Guideline stammt aus dem Jahr 2021 und wurde im Lancet Journal veröffentlicht (49). Eine weitere Guideline aus dem Jahr 2015 bezieht sich speziell auf die Therapiemöglichkeiten des Cushing Syndroms (52). Für diese Fallanalyse wird zusätzlich die Guideline „Cushing Syndrom (Hyperkortisolismus) im Kindesalter“ herangezogen, veröffentlicht 2020 als Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, da die Patientin zwar erwachsen, aber noch relativ jung ist und die Symptomatik sich bereits im Jugendalter entwickelte (83).

5.3.1. Erstpräsentation der Patientin:

Die Patientin präsentierte sich im Alter von 22 Jahren erstmals im LKH Oberwart. Der klinische Ersteindruck war typisch für ein Cushing Syndrom und die Verdachtsdiagnose konnte daher schnell gestellt werden. Ein 2022 im Journal of Neuroendocrinology veröffentlichtes Review, welches Daten von 1564 Patient*innen aus dem „European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN)“ inkludierte, konnte als die drei häufigsten Symptome Gewichtszunahme, arterielle Hypertonie und Hautveränderungen (alle bei über 75% der Patient*innen vorhanden) identifizieren (84). Alle diese Symptome präsentierten sich auch bei der hier vorgestellten Patientin. Eine interessante Studie, an welcher man sich weiters orientieren kann, wurde von Broder et al. im Jahr 2016 publiziert und gab 10 Schlüsselsymptome an, welche bei Cushing Syndrom Patient*innen mehr als fünfmal häufiger vorkommen, als bei Patient*innen ohne Cushing Syndrom: Lokalisierte Adipositas, Hirsutismus, Gesichtsschwellung, Polyzystisches Ovarialsyndrom (Engl: Polycystic ovary syndrome, PCOS), abnorme Gewichtszunahme, Hypokaliämie, tiefe Venenthrombosen,

Muskelschwäche, Alopezie bei Frauen und Osteoporose (85). 4 dieser 10 Symptome hat auch unsere Patientin gezeigt.

5.3.2. Frühe diagnostische Maßnahmen:

Nach Ausschluss eines iatrogenen Cushing Syndroms sollen laut Guideline zwei bis drei Screening-Tests erfolgen. Dazu zählen die Abnahme des mitternächtlichen Speichelcortisols (LNSC), der 24h-UFC und der 1 mg Dexamethasonhemmtest (DST) (49). Bei allen drei diagnostischen Tests liegt die Sensitivität über 90%, trotzdem hat jeder Test seine Stärken und Schwächen, weshalb es sinnvoll ist, mindestens zwei der drei Tests durchzuführen (siehe Kap. 3.4.1. Screening-Testverfahren) (49). Alle drei diagnostischen Verfahren wurden am LKH Oberwart durchgeführt und lieferten für das Cushing Syndrom positive Ergebnisse. Folgende Schlussfolgerungen können zudem aus den bisherigen Laborergebnissen gezogen werden: Zum einen sind die hohen Cortisolwerte und die manifeste klinische Cushing Symptomatik Zeichen eines schweren Hypercortisolismus. Milder Hypercortisolismus bezeichnet erhöhte Laborwerte ohne klinische Symptomatik (86). Die andere wichtige Information der Laborergebnisse ist der niedrige ACTH-Wert (<1.6 pg/ml, Normwert: 4.7-48.8 pg/ml) und die geringe Cortisolsuppression im 1 mg DST. Basale ACTH-Werte unter 10 pg/ml und eine Supprimierbarkeit des Cortisols von weniger als 20% weisen auf ein ACTH-unabhängiges Cushing Syndrom hin und liefern in diesem Fall den Wegweiser für die weitere Differentialdiagnostik (1, 83). Zusätzlich lohnt sich ein Blick auf den DHEA-S Wert, welcher im normalen Bereich liegt (2.07 µg/mL, Normwert: 0.46 - 2.75 µg/m) und damit auch auf eine adrenale Ursache hindeutet (51). Die Guideline besagt ebenso, dass zur endgültigen Bestätigung des Cushing Syndroms ein bis zwei der Screening-Tests wiederholt werden sollen, was beim nachfolgenden Aufenthalt der Patientin an der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie des LKH-Univ. Klinikum Graz erfolgte (49).

Laborchemisch auffällig waren außerdem die Androgenwerte. Der aussagekräftigste Wert für eine Hyperandrogenämie ist die Gesamttestosteronkonzentration (Pat.: 0.97 ng/ml; Norm: 0.14 – 0.77). Außerdem liefern die erhöhte Menge des freien Testosterons (Pat.: 7.88 pg/ml; Norm: 0.45 – 2.19 pg/ml) und das erniedrigte SHBG (Pat.: 10.6 nmol/l; Norm: 19.0-117.0) weitere Hinweise auf die Hyperandrogenämie (87). Die Patientin zeigte dazu typische Symptome wie Hirsutismus, Akne und Oligomenorrhoe.

Noch im LKH Oberwart wurde schließlich leitlinienkonform aufgrund der Verdachtsdiagnose ein Abdomen-CT durchgeführt (49).

Im CT können adrenale Adenome, Karzinome und eine makronoduläre Hyperplasie einfach diagnostiziert werden. Ein unauffälliger Befund hingegen könnte auf eine mikronoduläre Hyperplasie oder gänzlich anderen Ursprung des Cortisols deuten. Patient*innen mit PPNAD können in der CT-Bildgebung normales Aussehen, leicht vergrößerte Nebennieren oder sogar sichtbare Mikronoduli aufweisen (19, 88).

Nach dem unauffälligen CT-Befund der Nebennieren wurde bei der Patientin später im LKH Graz eine MRT-Untersuchung von Oberbauch, Unterbauch und Niere durchgeführt. Eine MRT-Untersuchung ist aus Gründen der Strahlensicherheit die Bildgebung der Wahl bei schwangeren Patient*innen und bei Kindern. Es gibt inzwischen aber auch andere Überlegungen, weshalb ein MRT der Nebennieren von Vorteil sein könnte. So besitzt ein MRT die Fähigkeit, Weichteilgewebe gut zu charakterisieren und im Speziellen bei adrenalen Läsionen mit einer Dichte von 10 bis 20 Hounsfield Units (HU) ist es dem nativen CT ohne Kontrastmittel überlegen (89). Kritisch zu hinterfragen ist das ebenfalls durchgeführte Schädel-MRT. Dies ist die Methode der Wahl zur Detektion von ACTH-sezernierenden Hypophysentumoren (49). Generell machen ACTH-sezernierende Hypophysenadenome rund zwei Drittel aller Cushing Syndrome aus, allerdings zeigten die Laborergebnisse der Patientin klare Hinweise auf eine ACTH-unabhängige Ätiologie, womit ein Schädel-MRT nicht zwingend indiziert war, aber vermutlich aufgrund der unklaren Genese bzw. des unauffälligen Befundes der Nebennieren durchgeführt wurde, da natürlich auch Fehler in der Labordiagnostik mit z.B. falsch zu niedrig gemessenen ACTH Werten auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden können (84).

5.3.3. Weiterführende Diagnostik

Nach der Überweisung der Patientin an die Klinik für Endokrinologie und Diabetologie des LKH-Univ. Klinikum Graz wurde nach erneuter anamnestischer und labortechnischer Überprüfung des ACTH-unabhängigen Cushing Syndroms ein F-Dopa-Ganzkörper-PET/CT durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung war es, ektope Tumoren zu lokalisieren oder auszuschließen. Zur F-Dopa-PET-Untersuchung gibt es in der Literatur nur sehr limitierte Informationen, allerdings deutet diese auf eine eher schlechte Erkennungsrate ektooper Tumoren hin (90).

Das Gallium68-DOTANOC-PET/CT wurde nach negativem Befund des F-Dopa-Ganzkörper-PET/CT zur ergänzenden anatomischen Zuordnung durchgeführt. Allerdings konnte auch hier kein pathologischer Tracer-Uptake festgestellt werden. In einem anderen publizierten Fallbeispiel einer 57-jährigen Patientin konnte durch das Gallium68-PET/CT

ein ektopes adrenokortikales Adenom im Bereich des rechten Lungenhilus identifiziert werden (91).

In der Literatur finden sich verschiedenste Tracer für die PET/CT-Verfahren – wieso hat man sich nun für diese beiden Tracer-Methoden entschieden? Eine über 10 Jahre laufende retrospektive Analyse ergab, dass Ga-DOTANOC und 18F-DOPA die besseren Ergebnisse im Vergleich zu anderen Tracern lieferte, wobei man erwähnen muss, dass die Sensitivität dabei auch von der Ätiologie des Cushing Syndroms abhängig war (92).

Auf Basis der gesamten bisherigen Diagnostik blieben als Herkunft des Hypercortisolismus noch ein ektopter Ursprung (allerdings unwahrscheinlich aufgrund der PET-CTs) oder eine mikronoduläre Hyperplasie übrig. Aus diesem Grund wurde als nächster Schritt ein adrenales Venensampling angeordnet.

5.3.4. Adrenales Venensampling (AVS)

Die Methode des AVS wurde erstmals in den 1960er Jahren entwickelt (93). Auf PubMed finden sich 1403 Publikationen zu der Untersuchungsmethode (Suchangabe: „adrenal vein sampling“ OR „adrenal venography“).

In erster Linie kommt diese Untersuchung bei Patient*innen mit primärem Hyperaldosteronismus zur Anwendung, um die genaue Ätiologie festzustellen und eine dementsprechende Therapie einleiten zu können (94).

Die Methode hilft aber auch zwischen unilateraler und bilateraler Cortisolproduktion bei Patient*innen mit ACTH-unabhängigem Hypercortisolismus zu unterscheiden, weswegen die Untersuchung im Falle der Patientin als sinnvoll angesehen wurde. Der große Nutzen besteht in der Therapieentscheidung, ob eine bilaterale Adrenalektomie von Nöten ist, oder es ausreichend ist, nur eine Nebenniere zu entfernen. Es kann somit ein entscheidendes diagnostisches Tool sein, um eine unnötige bilaterale Adrenalektomie mit konsekutiver Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden (68).

Vor der Durchführung wurde im Fall der Patientin eine MR-Venographie angefordert. Auch wenn es keine Voraussetzung ist, so stellt die prädiagnostische Bildgebung eine Hilfestellung dar, um die Durchführung besser gestalten zu können. Der Hauptgrund ist die Verbesserung der Katheterisierung der rechten Nebennierenvene, welche eine anatomische und technische Herausforderung darstellt (95). Interessant ist dabei, dass bei der Patientin dafür eine MRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Es gibt in der Literatur grundsätzlich zwei Optionen der Bildgebung vor dem Venensampling: das kontrastmittel-verstärkte Mehrschicht-CT oder die bereits erwähnte MR-Venographie.

In einer 2015 veröffentlichten Studie wurden genau diese beiden Methoden miteinander an einem Patient*innenkollektiv von 125 Personen verglichen (96). Dabei konnte die rechte Nebennierenvene mittels CT in 93.2 % identifiziert werden und mittels MRT in 84.8 % der Fälle. Zusammenfassend konnte die Darstellung mittels Kontrastmittel-Mehrschicht-CT als verlässlichere Methode zur Detektion der rechten Nebennierenvene eingestuft werden. Das native MRT wurde als Alternative zum CT eingestuft, sollte ein Komplikationsrisiko auf Kontrastmittel vorliegen (96).

Eine aktuellere Studie, allerdings mit kleinerem Studienkollektiv, aus dem Jahr 2022 beschäftigte sich exklusiv mit der Darstellung der rechten Nebennierenvene mittels nicht-kontrastverstärktem MRT vor dem anschließenden AVS und kam zu dem Schluss, dass die Identifikationsrate der rechten Nebennierenvene als nicht hoch einzustufen ist (97).

Bei unserer Patientin hat man sich aufgrund des jungen Alters und Vermeidung von Strahlenbelastung für die MR-Bildgebung entschieden.

Die AVS wird morgens als nüchterne Intervention durchgeführt, da die Nebennierenrindenhormone von zirkadianen Schwankungen und Nahrungsaufnahme beeinflusst werden. Als Zugangsweg wird standardmäßig die rechte Vena femoralis communis gewählt. Anschließend wird sequenziell per Katheter Blut zuerst aus der linken und anschließend der rechten Nebennierenvene entnommen. In der Literatur finden sich noch keine Richtlinien, wie viele Proben entnommen werden sollen. Kontraindikation für diese Untersuchung bestand bei der Patientin keine, diese wären ein primärer genetischer Hyperaldosteronismus, Störungen der Blutgerinnung oder andere den Allgemeinzustand stark beeinträchtigende Krankheitsbilder (94).

Im beschriebenen Fall wurden ebenfalls Serum-Proben aus den Ovarialvenen und Nierenvenen beidseits entnommen, um eine ektope Herkunft des Cortisols weiter ausschließen zu können. Ein klinischer Fall einer 40-jährigen chinesischen Frau wurde von Chen et al. beschrieben, in welchem tatsächlich der ovarielle Ursprung des Cortisols erst durch das AVS festgestellt werden konnte (98).

Neben Cortisol werden weitere Hormone aus Nebennierenrinde und -mark bestimmt, um Referenzwerte zu erlangen, die unter anderem helfen sollen die korrekte Katheterisierung zu verifizieren und um mögliche Verdünnungseffekte der linken und rechten Nebennierenvenenproben zu korrigieren. Auf der Endokrinologie des LKH-Univ. Klinikum Graz wurden dafür Aldosteron, Metanephrin, Normetanephrin, Androstendion und DHEA-S herangezogen. Definiert wird die erfolgreiche Katheterisierung mit einem Selektivitätsindex (SI) ≥ 2.0 . Das bedeutet eine mindestens zweimal so hohe Konzentration

an Cortisol oder Referenzhormonen in der Nebennierenvene im Vergleich zu den parallel abgenommenen peripheren Blutproben. Um eine Lateralisierung der Cortisolproduktion festzustellen, wurde der Lateralisierungsindex (LI) verwendet. Dieser dividiert das Cortisol/Referenzhormon-Verhältnis der einen Seite durch jenes der anderen. Da kein allgemeiner Konsens zur Standardisierung des LI besteht, wurde er am LKH Graz analog zu AVS-Untersuchungen bei Patient*innen mit primärem Hyperaldosteronismus interpretiert. Demnach besteht eine Lateralisierung ab einem $LI \geq 4.0$ (99).

Bei der Patientin war kein $LI \geq 4.0$ und somit gab es weder einen Hinweis auf einen unilateralen Ursprung, noch auf einen ektopen Ursprung des Cortisols. Die Cortisolwerte aus den Nebennierenvenen lagen deutlich über jenen des peripheren Blutes, wodurch sich in der Gesamtheit des Befundes die beiden Nebennieren als Ort der Cortisolhypersekretion bestätigten.

Bezüglich der Rolle von AVS bei ACTH-unabhängigem Hypercortisolismus gibt es noch einige offene Fragen. Die größte Limitation der bisher veröffentlichten Studien ist wohl die Seltenheit der Erkrankung und folglich das geringe Studienkollektiv. Außerdem hat sich die Methode bisher vor allem in der Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus durchgesetzt. Exkludiert man beispielsweise von der oben beschriebenen PubMed-Suchanfrage die Wörter „aldosteronism“ und „hyperaldosteronism“, so ergibt die Suche rund 800 Treffer weniger. Spezifiziert man diese Anfrage noch mit den Begriffen „cushing“ oder „hypercortisolism“, so endet man sogar bei nur noch 77 Treffern.

Die bisherigen Veröffentlichungen zeigen teilweise widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die jeweils verwendeten Lateralisierungsindices. Daher gibt es noch keinen internationalen Standard für den optimalen LI sowie die am besten geeigneten Referenzhormone. In Zukunft werden weitere größere Studien von Nöten sein, um den Einsatz des AVS bei ACTH-unabhängigem Hypercortisolismus zu optimieren (93).

Trotzdem zeigen die bisherigen Publikationen das große Potential zwischen unilateraler und bilateraler Herkunft des adrenalen Hypercortisolismus zu differenzieren. Von dieser Differenzierung kann die anschließende chirurgische Therapie entscheidend abhängen (94). So wurde auch im Falle der Patientin an den AVS-Befund anschließend eine beidseitige Adrenalektomie als beste Therapieoption besprochen und mit der Endokrinochirurgie geplant.

5.3.5. Die beidseitige Adrenalektomie

Die „Endocrine Society Clinical Practice Guideline“ zur Behandlung des Cushing Syndroms beschreibt die bilaterale Adrenalektomie als definitive Therapie der PPNAD. Sie ist kurativ und kann in jedem Alter durchgeführt werden (siehe Kap. 4.6. Therapie der PPNAD) (52).

Hätte bei der Patientin auch eine unilaterale Resektion durchgeführt werden können?

Die Möglichkeit der unilateralen Adrenalektomie besteht grundsätzlich und war in einigen veröffentlichten Fällen auch erfolgsversprechend (79, 80, 81). Die Entscheidung wurde in den bisher veröffentlichten Reviews und Einzelfällen entweder durch eine vorhergehende Szintigraphie oder die CT-Bildgebung getroffen. Im Vordergrund steht dabei der Tracer-Uptake der Nebennieren in der Szintigraphie. Es wurde jene Nebenniere entfernt, welche mehr Tracer aufgenommen hatte (78). In Fällen mit beidseitig ähnlicher Aufnahme, wurde als Entscheidungsbasis für eine unilaterale Adrenalektomie das CT-Bild herangezogen. Im Falle einer 28-jährigen Patientin erschien die linke Nebenniere im CT etwas vergrößert im Vergleich zur rechten Nebenniere, woraufhin nur das linke Organ entfernt wurde. Die Patientin zeigte eine positive Remission der Erkrankung (81). Auch der Fall einer 44-jährigen Patientin, bei der mittels Szintigraphie keine Seitendifferenz festgestellt werden konnte, wurde aufgrund des CT-Befundes (Knoten war nur in der linken Nebenniere zu sehen) einseitig adrenalektomiert. Auch diese Patientin konnte einen positiven Heilungsverlauf aufweisen (80). In keinem der beiden hier beispielhaft angeführten Fälle wurde allerdings ein adrenales Venensampling durchgeführt.

Des Weiteren weist die unilaterale Adrenalektomie ein höheres Rezidivrisiko auf, während die bilaterale Adrenalektomie bis zu 100% Überlebensrate nach fünf Jahren aufweisen kann (100).

Im Falle unserer Patientin lagen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung folgende Fakten vor:

- Keine asymmetrischen Veränderungen der beiden Nebennieren in CT oder MRT
- Kein einseitig gesteigerter Tracer-Uptake in den PET-CTs
- Stark erhöhte Cortisolwerte beider Nebennierenvenen im AVS

Diese drei Punkte zeigen zusammenfassend keine Evidenz für eine erfolgsversprechende unilaterale Adrenalektomie, folglich hat man sich der Leitlinie entsprechend für eine beidseitige operative Entfernung der Nebennieren entschieden (52).

Man kann diskutieren, ob nicht bereits vor der Operation eine Abklärung bezüglich des Vorhandenseins des CNC durchgeführt hätte werden sollen.

Aufgrund der häufigen Assoziation der PPNAD mit dem CNC macht es Sinn, Untersuchungen speziell zur Bestätigung oder dem Ausschluss des CNC durchzuführen. Vor allem sollte auf das Vorhandensein von kardialen Myxomen gescreent werden, da diese ein Komplikationsrisiko für die Operation darstellen (74). Ein genetisches Screening auf die PRKAR1A-Mutation hingegen wird aufgrund der relativ geringen Sensitivität derzeit nicht standardmäßig bei allen Patient*innen mit Verdacht auf CNC empfohlen, daher ist es legitim, dass die genetische Untersuchung erst nach der Therapie durchgeführt wurde (69, 101).

5.3.6. Die postoperative Nebenniereninsuffizienz

Die Guideline empfiehlt, dass Patient*innen mit Hypocortisolismus nach chirurgischer Entfernung der Nebennieren eine Ersatztherapie mit Gluko- und Mineralokortikoiden und eine Aufklärung über die entstandene Nebenniereninsuffizienz erhalten (52).

Nach der Operation entwickeln die Patient*innen logischerweise eine solche primäre Nebenniereninsuffizienz, sofern beide Nebennieren erfolgreich entfernt wurden. Diese kann sich akut als Addison-Krise präsentieren, welche eine lebensgefährliche Komplikation darstellt (102). Broersen et al. inkludierten in ihre Studie 106 Patient*innen, welche nach operativer Behandlung des Cushing Syndroms eine Nebenniereninsuffizienz entwickelten (103). 19 Patient*innen dieses Kollektivs erlitten eine oder multiple Addison-Krisen (103). Die Addison-Krise (Syn.: akute Nebenniereninsuffizienz) wird definiert als akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes kombiniert mit absoluter Hypotension (syst. RR <100 mm Hg) oder relativer Hypotension (syst. RR \geq 20 mmHg geringer als normal) und Merkmalen, welche 1-2 Stunden nach parenteraler Glukokortikoidgabe verschwinden. Zu diesen Merkmalen zählen unter anderem gastrointestinale Symptome, Rückenschmerzen, Verwirrtheit, Schwäche und Müdigkeit bis hin zu Störungen des Bewusstseins, wobei im Labor auch häufig eine Hyponatriämie auffällig sein kann bzw. bei Kindern eine Hypoglykämie (104).

Wie wurde bei unserer Patientin vorgegangen, um solche Komplikationen zu verhindern und welche Möglichkeiten stehen laut aktueller Literatur zur Verfügung?

Bei der Patientin wurde während der Operation auf einen Glukokortikoidperfusor verzichtet, da das Cortisol ohnehin stark erhöht war und durch seine Funktion als Steroidhormon noch stundenlang postoperativ nachwirken sollte.

Essenziell wurde jedoch eine am 1. Tag postoperativ beginnende Hormonersatztherapie mit Hydrocortison 20 mg (1 – ½ - 0) und Astonin-H 0,1 mg (1/2 – 0 – 0) eingeleitet, später auf Hydrocortison 20 mg (3/4 – ¼ - 0) sowie Astonin-H 0,1 mg (1-0-0) angepasst.

Bei der primären Nebenniereninsuffizienz besteht die Therapie aus der Gabe von Glukokortikoiden (siehe Fall: Hydrocortison) und auch Mineralokortikoiden (siehe Fall: Astonin-H).

Hydrocortison ist die synthetische Variante von Cortisol und besitzt auch die gleiche glukokortikoide Potenz. Astonin-H ist das Synthetikum von Fludrocortison und besitzt eine im Vergleich sehr starke mineralokortikoide Potenz, weswegen es als Substitutionstherapie für das Aldosteron bezeichnet werden kann (50).

Kurzwirksame Glukokortikoide, wie Hydrocortison, stellen die erste Therapieoption dar. Empfohlen wird insgesamt die Einnahme von 15-25 mg, in 2-3 Dosen aufgeteilt. Im Falle unserer Patientin liegt die Dosis somit in der therapeutischen Richtlinie und wurde auf 2 Einnahmen pro Tag aufgeteilt. Mineralokortikoide sollen in der täglichen Dosis von 0.05 – 0.2 mg eingenommen werden, auch hier entspricht die Therapie der Patientin somit der wissenschaftlichen Empfehlung (105). Die entsprechenden Marker, um die Wirksamkeit der Mineralokortikoidsubstitution zu überprüfen, sind die Einstellung einer Normotension, Normokaliämie und Plasma-Renin-Aktivität im höheren normalen Bereich (siehe Kap. 5.3.7. Planung der weiteren Kontrollen) (106). All diese Parameter konnten bei der Patientin in der späteren Kontrolluntersuchung erreicht werden.

Eine adäquate Hormonersatztherapie bei Patient*innen mit primärer Nebenniereninsuffizienz ist lebensrettend. Allerdings ist inzwischen bekannt, dass die derzeitige Therapie mit negativen Folgen wie einer Reduktion der Lebenserwartung, erhöhter Morbidität und reduzierter Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung einhergehen kann. Außerdem hat die derzeitige Hormonersatztherapie zu keinem signifikanten Rückgang an Addison-Krisen, durch Stress oder Infektionen ausgelöst, geführt. Als Gründe dafür werden die unzureichende Aufklärung der Patient*innen, die mangelnde Individualisierung der Dosierung, die nicht-physiologische Rhythmik der Cortisolfreisetzung und die fehlende Möglichkeit, auf Stresssituationen gut reagieren zu können, angeführt (107).

Da es keinen klinischen oder laborchemischen Marker gibt, um die Therapie effektiv zu überwachen, ist die individuelle Dosierung von der Einschätzung der jeweiligen Expert*innen und von der Reaktion der Patient*innen abhängig (108).

Weitere Forschung ist daher notwendig, um die Hormonersatztherapie bei primärer Nebenniereninsuffizienz qualitativ hochwertiger gestalten zu können. Verschiedene neue alternative Wirkstoff- und Applikationsvarianten wurden bereits in Studien getestet. Diese neuen Medikamente versuchen den zirkadianen Rhythmus der physiologischen Cortisolfreisetzung besser zu imitieren und könnten dadurch in Zukunft bessere Ergebnisse in der Behandlung erzielen (105).

Zusammenfassend wurde unsere Patientin nach Stand der aktuellen Wissenschaft mit synthetischen Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden behandelt und über die medikamentöse Therapie detailliert aufgeklärt. Dabei sollte die essenzielle Botschaft an die Patientin die Anpassung der Medikamente im Krankheitsfall und Stresssituationen sein. Bei einer Infektion benötigt der Körper erhöhte Cortisolmengen. Sind die Cortisollevel zu niedrig, steigert das die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen und erhöht die Sensitivität auf toxische Effekte dieser Zytokine. In weiterer Folge können Zytokine auch die Glukokortikoid-Rezeptoren in ihrer Sensitivität auf Glukokortikoide beeinträchtigen und somit ein Glukokortikoiddefizit auslösen. Neben einer entsprechenden Aufklärung sollten alle Patient*innen, so wie bei unserer Patientin erfolgt, eine Notfallkarte und ein Notfallset mit sich führen, welche darauf hinweisen wie in Stresssituationen die Erhöhung bzw. Applikation der Glukokortikoidtherapie erfolgen soll. Dieses Notfallset enthält daher auch ein Präparat und Equipment zur parenteralen Selbstinjektion von Hydrocortison (109).

Somit wurden bei unserer Patientin zwei wichtige Faktoren, nämlich eine Aufklärung über die therapeutische Anwendung sowie die Mitgabe eines Notfallsets, berücksichtigt. Die Patientin zeigte bei einer Kontrolle 6 Monate nach der Operation erstens eine deutliche Besserung der Symptomatik und zweitens normale Laborwerte in Bezug auf die Substitutionstherapie.

5.3.7. Planung der weiteren Kontrollen

Nachdem bei der genetischen Untersuchung der Patientin eine Mutation des PRKAR1A-Gens entdeckt wurde, konnte der Verdacht der PPNAD (auch nach Vorliegen des pathologischen Befundes) und ein Vorhandensein des CNC bestätigt werden.

Aufgrund der hohen Varianz an Manifestationen des CNC (siehe Kap. 4.5.1. CNC. Klinische Zeichen und Diagnose.) muss daher die weitere medizinische Kontrolle der Patientin gut durchdacht werden. In diesem Kapitel sollen die wissenschaftlichen Empfehlungen für die weitere medizinische Betreuung zusammengefasst werden und ein Vorschlag für die individuelle Nachsorge der Patientin erstellt werden.

Laut der Endocrine Society Clinical Practice Guideline sollten Patient*innen mit CNC lebenslange Nachsorgekontrollen auf kardiale Myxome und andere krankheitsassoziierte Manifestationen erhalten. Außerdem sollten nach der Diagnose Familienmitglieder auf die Erkrankung getestet werden (52).

Bei postpubertären und erwachsenen Patient*innen mit CNC sollten jährliche Screenings auf PPNAD, Akromegalie und Schilddrüsenknoten erfolgen. Des Weiteren werden Untersuchungen auf Sertolizelltumoren bei Männern, Brustmyxome und duktale Adenome sowie Veränderungen der Ovarien bei Frauen und bei entsprechenden Beschwerden eine Abklärung bezüglich eines psammomatösen melanotischen Schwannomes empfohlen (101). Kardiale Myxome, in 20-40% der CNC-Patient*innen auftretend, stellen dabei das größte Risiko dar. Durch intrakardiale Obstruktion des Blutflusses und embolische Ereignisse, welche zu Schlaganfällen oder Herzinsuffizienz führen können, sind sie für mehr als die Hälfte der Mortalitätsrate des CNC verantwortlich. Daher ist neben der frühen Erkennung auch das regelmäßige Screening per Herzechokardiographie essenziell (71).

Im Falle unserer Patientin sollten daher auf jeden Fall regelmäßige Ultraschallkontrollen des Herzens erfolgen. Besonders ist dabei, dass die Patientin im selben Jahr der Erstpräsentation bereits eine PAE erlitten hatte. Auch wenn eine PAE als Folge eines kardialen Myxoms eine sehr seltene Pathologie darstellt, so gibt es durchaus Fälle, in welchen ein solches Myxom den Vorgang einer PAE auslöste (110, 111). Der Patientin wurde im Zuge der Behandlung folgerichtig Rivaroxaban zur Prophylaxe rezidivierender thromboembolischer Ereignisse verschrieben.

Ebenfalls jährlich sollte ein Hormonstatus von hGH (human Growth Hormone), IGF-1 (Insulin-like Growth factor 1) und Prolaktin (Fragestellung: Akromegalie) abgenommen werden, welcher im Rahmen der endokrinologischen Kontrollen für die Grunderkrankung durchgeführt werden kann (72).

Ein Ultraschall der Schilddrüsen sollte zumindest einmalig durchgeführt werden, ebenso eine gynäkologische Untersuchung mit transabdominalem Ultraschall der Ovarien (72). Bei der Patientin wurde außerdem in der MRT-Untersuchung ein kontrastmittelaufnehmender nodulärer Herd in der rechten Brust entdeckt. Es sollte daher dringend eine Mammasonographie oder Mammographie durchgeführt werden. Bei Frauen unter 45 Jahren weist die Mammasonographie dabei eine 13.2% höhere Sensitivität als die Mammographie auf und könnte daher bei der Patientin durch ihre simple, strahlenlose Anwendung von Vorteil sein (112). Die Patientin sollte in jedem Fall über die Wichtigkeit der lebenslangen Brustkrebsvorsorge durch ihre spezielle Risikokonstellation aufgeklärt werden.

Fallen bei der Patientin im weiteren Verlauf Haut- oder Brustmyxome auf, sollten diese chirurgisch entfernt werden (101).

Abgesehen von der Nachsorge bezüglich des CNC muss die Patientin vor allem wegen der lebenslangen Hormonsubstitution bezüglich ihrer primären Nebenniereninsuffizienz (siehe Kap. 5.3.6. Die postoperative Nebenniereninsuffizienz.) regelmäßig kontrolliert werden. Es ist dabei entscheidend, eine Über- oder Unterdosierung zu vermeiden. Die Wirksamkeit des Mineralokortikoidersatzes kann klinisch durch Messung des Blutdrucks, Fragen nach übermäßigem Salzverlangen und dem Auftreten peripherer Ödeme überprüft werden. Biochemisch können Natrium, Kalium und die Plasma-Renin-Aktivität oder Plasma-Renin-Konzentration (sollte im hochnormalen bis allenfalls leicht erhöhten Bereich liegen) zur Kontrolle herangezogen werden (106). Bei der ersten Kontrolle unserer Patientin waren beispielweise Natrium und Kalium im Normbereich, während das Renin moderat erhöht war. Die Glukokortikoidtherapie sollte anhand regelmäßiger Evaluierung des Gesundheitszustandes überprüft werden. Dabei achtet man auf gesunden Appetit der Patientin, stabiles Gewicht und Ausübung körperlicher und beruflicher Tätigkeiten. Außerdem umfasst diese eine klinische bzw. körperliche Untersuchung. Bei klinischem Verdacht auf Hypercortisolismus durch Überdosierung sollten wiederum die Cortisolwerte in Blut und Speichel im Tagesverlauf kontrolliert werden, um sie entsprechend valide interpretieren zu können (113).

5.3.8. Time to diagnosis

Eine 2020 veröffentlichte Studie beschäftigte sich mit der „Time to Diagnosis“ bei Patient*innen mit Cushing Syndrom (114). Die „Time to Diagnosis“ wird definiert als Zeitpunkt des Auftretens des ersten Symptoms bis hin zur Diagnose des Cushing Syndroms (114). Die Patientin gab in der Anamnese an, erstmals mit 15 Jahren eine deutliche Gewichtszunahme gezeigt zu haben. Die Erstvorstellung am LKH Oberwart erfolgte 2021, die Patientin war inzwischen 22 Jahre alt. Leider betrug die Zeitspanne, zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung (mit folgender Therapie) somit ungefähr 8 Jahre. In dieser Zeit musste die Patientin unter einer sehr belastenden Symptomatik leiden. Zusätzlich trat bereits eine PAE auf, welche womöglich in Zusammenhang mit der PPNAD stand und potenziell lebensbedrohlich verlaufen kann.

Die mittlere „Time to diagnosis“ bei Patient*innen mit adrenalem Cushing liegt laut Studie bei 30 Monaten (vgl. Patientin: 84 Monate) (114).

Womit sich diese lange Zeitspanne erklären lässt, konnte leider im Rahmen dieser Arbeit nicht eruiert werden. Fest steht jedoch, dass die Patientin nach der Behandlung der Erkankung nun eine deutlich erhöhte Lebensqualität besitzt und diese eventuell schon Jahre zuvor hätte erreichen können.

6. Conclusio

Zusammenfassend stellt die PPNAD durch ihre Seltenheit und besonderen Charakteristika eine ganz spezielle medizinische Herausforderung dar. Der hier präsentierte Fall der 22-jährigen Patientin zeigt einerseits das schwerwiegende Ausmaß der Erkrankung für Betroffene und andererseits die diagnostischen Schwierigkeiten, welche mit einem solchen Fall einhergehen.

Generell sollte es primär das Ziel eines*einer jeden Arztes*Ärztin sein, die Präsentation einer Cushing-Symptomatik zu erkennen. Anschließend kann je nach Möglichkeit entweder selbst die Primärdiagnostik durchgeführt werden oder der*die Patient*in an ein entsprechendes endokrinologisches Zentrum zugewiesen werden. Endokrinolog*innen sollten die PPNAD als seltene Erkrankung im Hinterkopf haben, sich aber zunächst schrittweise anhand der diagnostischen Leitlinien orientieren. Wie die verschiedenen bisher publizierten Fallberichte und der hier präsentierte Fall veranschaulichen, gibt es verschiedene Methoden und Herangehensweisen, um im Endeffekt die Diagnose einer PPNAD zu stellen.

Besonders kompliziert wurde der hier präsentierte Fall dadurch, dass in der Bildgebung (CT/MRT) keine Veränderung der Nebennieren zu sehen war, wodurch der Ursprung der Cortisolübersekretion zunächst unklar blieb.

Ein besonderer Fokus dieser Arbeit lag daher auf dem adrenalen Venensampling (AVS) (siehe Kap. 5.3.4. Adrenales Venensampling.), welches im Falle unserer Patientin entscheidend zur Diagnosestellung beigetragen hat und zuvor in der Literatur einen eher geringen Stellenwert in der Diagnostik der PPNAD besaß. Das AVS konnte einen ektope Cortisol-sezernierenden Tumor ausschließen und die Nebennieren als Ort des Cortisol-Exzesses bestätigen.

Die beidseitige Adrenalektomie als Therapie zeigte bei der Patientin eine beeindruckende Wirkung, damit verbunden aber auch die postoperative Folge einer primären Nebenniereninsuffizienz. Die Einstellung der folglich notwendigen lebenslangen Hormonersatztherapie ist ebenfalls herausfordernd und stellt ein großes Forschungsfeld dar. Jeder weitere publizierte Fallbericht über Patient*innen mit PPNAD könnte dazu beitragen, die Erkrankung besser zu verstehen und womöglich in Zukunft einen klareren diagnostischen und therapeutischen Weg vorgeben, wozu auch der vorgelegte Fallbericht einen zusätzlichen Beitrag leistet.

Literaturverzeichnis

1. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101380.
2. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):611-29.
3. Maillet M, Bourdeau I, Lacroix A. Update on primary micronodular bilateral adrenocortical diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(3):132-9.
4. Kleine B, Rossmanith WG. Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie. 4. Auflage ed. Berlin: Springer Spektrum; 2021. p. 330-2.
5. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25(6):947-70.
6. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 149-50, 520-2, 636.
7. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011;32(1):81-151.
8. Fahlke C, Linke W, Rassler B, Wiesner RJ. Glucocorticoide. 2022. In: Taschenatlas Physiologie mit Grundlagen der Pathophysiologie [Internet]. München: Elsevier. 3. Auflage.
9. Behrends JC. Steuerhormone: Releasing- und Release-Inhibiting-Hormone. 2021. In: Duale Reihe Physiologie [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 4. Auflage.
10. Lim CT, Khoo B. Normal Physiology of ACTH and GH Release in the Hypothalamus and Anterior Pituitary in Man. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
11. Gambacciani M, Liu JH, Swartz WH, Tueros VS, Rasmussen DD, Yen SS. Intrinsic pulsatility of ACTH release from the human pituitary in vitro. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(5):557-63.
12. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev.* 2020;41(3).
13. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10. Auflage ed: Mc Graw Hill Education; 2018. p. 305-11.
14. Dedovic K, Duchesne A. Cortisol. Physiology, Regulation and Health Implications. In: Esposito A, Bianchi V, editors. *Cortisol - Physiology, Regulation and Health Implications*. New York: Nova Science Publishers Inc.; 2012. p. 29.
15. Foley P, Kirschbaum C. Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):91-6.
16. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology.* 1993;28(1-2):76-81.
17. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015;593(3):493-506.
18. Gardiner SM, Bennett T. Post-adrenalectomy hypotension in rats; absence of baroreflex resetting or effect of naloxone. *Clin Sci (Lond).* 1983;64(4):371-6.
19. Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7. Auflage ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1735-7,77, 82-83, 94-96, 98-801.

20. Werumeus Buning J, van Faassen M, Brummelman P, Dullaart RP, van den Berg G, van der Klauw MM, et al. Effects of Hydrocortisone on the Regulation of Blood Pressure: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3691-9.
21. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:99-126.
22. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2163-72.
23. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233-47.
24. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M33-8.
25. Amann J, Lang A, Hoff P, Buttgerit F. Effekte der Glukokortikoide auf den Knochen. *Osteologie.* 2014;23(03):179-86.
26. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(1):1-7.
27. Donatti TL, Koch VH, Takayama L, Pereira RM. Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(1):4-12.
28. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16.
29. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Netw.* 2018;37(3):169-77.
30. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):371-84, ix.
31. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
32. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(1):42-54.
33. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):420-6.
34. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457-65.
35. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Pandis M, C T. Endokrine Hypertonie. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2019;23(1):25-34.
36. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. *Front Horm Res.* 2006;35:143-56.
37. Karimian-Jazi K. [Pituitary gland tumors]. *Radiologe.* 2019;59(11):982-91.
38. Peng X, Yu Y, Ding Y, Yang F, Chen X, C C, et al. Adrenal venous sampling as used in a patient with primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Transl Cancer Res.* 2017;6(6):1117-22.
39. Fukuoka H, Shichi H, Yamamoto M, Takahashi Y. The Mechanisms Underlying Autonomous Adrenocorticotrophic Hormone Secretion in Cushing's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23).
40. Pan J, Lin W, Zong L, Wen J, Jiang F, Chen G. Ectopic ACTH syndrome caused by thymic neuroendocrine tumor: a case report and literature review. *Ann Palliat Med.* 2022;11(4):1575-81.

41. Dobri GA, Yogi-Morren D, Hatipoglu BA. Cushing's Syndrome. In: Santulli G, editor. Adrenal Glands Pathophysiology Endocrinology research and clinical developments. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2015. p. 143-6.
42. Rachon D. Hyperandrogenism of Adrenal Origin. In: Santulli G, editor. Adrenal Glands Pathophysiology. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2015. p. 291-4.
43. Makrantonaki E, Zouboulis CC. [Hyperandrogenism, adrenal dysfunction, and hirsutism]. *Hautarzt*. 2020;71(10):752-61.
44. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):451-62.
45. Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna FW. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol*. 2017;70(4):350-9.
46. Bertholf RL. Disorders of the adrenal gland. In: Winter WE, Holmquist B, Sokoll LJ, Bertholf RL, editors. *Handbook of Diagnostic Endocrinology*. 3. Auflage ed. London: Elsevier Inc.; 2021. p. 132-4.
47. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(2):261-9.
48. Sheriff N, McCormack AI. How useful is urinary-free cortisol in the clinic? *Biomark Med*. 2017;11(11):1009-16.
49. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):847-75.
50. Oetjen E, Gierschik P. Nebennierenrindenhormone. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 13. Auflage ed: Elsevier; 2022. p. 655-74.
51. Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EFC, Feelders RA. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):3162-74.
52. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.
53. Kuritsyna NV, Tsoy UA, Cherebillo VY, Paltsev AA, Ryzhkov AV, Ryazanov PA, et al. A Comprehensive Approach to Predicting the Outcomes of Transsphenoidal Endoscopic Adenectomy in Patients with Cushing's Disease. *J Pers Med*. 2022;12(5).
54. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:648.
55. Tirosch A, Valdés N, Stratakis CA. Genetics of micronodular adrenal hyperplasia and Carney complex. *Presse Med*. 2018;47(7-8 Pt 2):e127-e37.
56. Angelousi A, Szarek E, Shram V, Kebebew E, Quezado M, Stratakis CA. Lipofuscin Accumulation in Cortisol-Producing Adenomas With and Without PRKACA Mutations. *Horm Metab Res*. 2017;49(10):786-92.
57. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, de Krijger RR, Sasano H, Volante M, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):155-96.
58. Attri B, Aggarwal A, Mattoo S, Kulshreshtha B. Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenal disease in two brothers with Carney complex. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;26(3):155-8.
59. Zhou J, Zhang M, Bai X, Cui S, Pang C, Lu L, et al. Demographic Characteristics, Etiology, and Comorbidities of Patients with Cushing's Syndrome: A 10-Year

Retrospective Study at a Large General Hospital in China. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:7159696.

60. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2085-91.
61. Bavadiya G, Roy A, Sarkar KK, Shekhda KM, Chatterjee A, Shah C, et al. PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE (PPNAD) PRESENTING AS CUSHING SYNDROME IN A CHILD AND REVIEW OF LITERATURE. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(3):362-5.
62. Zhang CD, Pichurin PN, Bobr A, Lyden ML, Young WF, Bancos I. Cushing syndrome: uncovering Carney complex due to novel PRKAR1A mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019.
63. Manipadam MT, Abraham R, Sen S, Simon A. Primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2011;16(4):160-2.
64. Pasternak-Pietrzak K, Stratakis CA, Moszczyńska E, Lecka-Ambroziak A, Staniszewski M, Wątrobińska U, et al. Detection of new potentially pathogenic mutations in two patients with primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) - case reports with literature review. *Endokrynol Pol*. 2018;69(6):675-81.
65. Chen S, Li R, Lu L, Duan L, Zhang X, Tong A, et al. Efficacy of dexamethasone suppression test during the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease in Chinese adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing syndrome. *Endocrine*. 2018;59(1):183-90.
66. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med*. 1999;131(8):585-91.
67. Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V, Griffin KJ, Libé R, Cabrol S, et al. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2406-13.
68. Papakokkinou E, Jakobsson H, Sakinis A, Muth A, Wängberg B, Ehn O, et al. Adrenal venous sampling in patients with ACTH-independent hypercortisolism. *Endocrine*. 2019;66(2):338-48.
69. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):156-64.
70. Vindhya MR, Elshimy G, Elhomsy G. Carney Complex. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
71. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M85-97.
72. Harbeck B, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I. Carney complex- why thorough medical history taking is so important - report of three cases and review of the literature. *Endocrine*. 2023;80(1):20-8.
73. Kamilaris CDC, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. Adrenocortical tumorigenesis: Lessons from genetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(3):101428.
74. Araujo-Castro M, Marazuela M. Cushing's syndrome due to bilateral adrenal cortical disease: Bilateral macronodular adrenal cortical disease and bilateral micronodular adrenal cortical disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:913253.

75. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101381.
76. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, Steinberg SM, Batista D, Alexander HR, et al. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery.* 2008;143(6):750-8.
77. Cyranska-Chyrek E, Filipowicz D, Szczepanek-Parulska E, Nowaczyk M, Ambroziak U, Toutouchi S, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) as an underlying cause of symptoms in a patient presenting with hirsutism and secondary amenorrhea: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(12):1022-6.
78. Chevalier B, Vantyghem MC, Espiard S. Bilateral Adrenal Hyperplasia: Pathogenesis and Treatment. *Biomedicines.* 2021;9(10).
79. Xu Y, Rui W, Qi Y, Zhang C, Zhao J, Wang X, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg.* 2013;37(7):1626-32.
80. Tsurutani Y, Kiriya K, Kondo M, Hasebe M, Sata A, Mizuno Y, et al. Carney Complex Complicated with Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease without Cushing's Syndrome Recurrence for Five Years after Unilateral Adrenalectomy. *Intern Med.* 2022;61(2):205-11.
81. Kyrilli A, Lytrivi M, Bouquegneau MS, Demetter P, Lucidi V, Garcia C, et al. Unilateral Adrenalectomy Could Be a Valid Option for Primary Nodular Adrenal Disease: Evidence From Twins. *J Endocr Soc.* 2019;3(1):129-34.
82. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-27.
83. Cushing Syndrom (Hyperkortisolismus) im Kindesalter Berlin: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.; 2020 [15.06.2023]. Version 1.0:[Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-010>].
84. Valassi E. Clinical presentation and etiology of Cushing's syndrome: Data from ERCUSYN. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13114.
85. Broder MS, Chang E, Cherepanov D, Neary MP, Ludlam WH. IDENTIFICATION OF POTENTIAL MARKERS FOR CUSHING DISEASE. *Endocr Pract.* 2016;22(5):567-74.
86. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, Scillitani A, et al. Management and Medical Therapy of Mild Hypercortisolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
87. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am.* 2021;105(6):1099-116.
88. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SA, Isidori AM, Diaz-Cano S, Monson JP, et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent cushing syndrome. *Radiographics.* 2004;24(2):435-52.
89. Bracci B, De Santis D, Del Gaudio A, Faugno MC, Romano A, Tarallo M, et al. Adrenal Lesions: A Review of Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9).
90. Santhanam P, Taieb D, Giovanella L, Treglia G. PET imaging in ectopic Cushing syndrome: a systematic review. *Endocrine.* 2015;50(2):297-305.
91. Jiang Y, Liu Q, Zhu Z. 68Ga-DOTATATE PET/CT of ACTH-Independent Cushing Syndrome Due to Ectopic Adrenocortical Adenoma. *Clin Nucl Med.* 2023;48(1):83-4.
92. Zisser L, Kulterer OC, Itariu B, Fueger B, Weber M, Mazal P, et al. Diagnostic Role of PET/CT Tracers in the Detection and Localization of Tumours Responsible for Ectopic Cushing's Syndrome. *Anticancer Res.* 2021;41(5):2477-84.

93. Zhong S, Zhang T, He M, Yu H, Liu Z, Li Z, et al. Recent Advances in the Clinical Application of Adrenal Vein Sampling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:797021.
94. Loberg C, Antoch G, Stegbauer J, Dringenberg T, Steuwe A, Fürst G, et al. Update: Selective adrenal venous sampling (AVS) - Indication, technique, and significance. *Rofo*. 2021;193(6):658-66.
95. Kahn SL, Angle JF. Adrenal vein sampling. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2010;13(2):110-25.
96. Ota H, Seiji K, Kawabata M, Satani N, Omata K, Ono Y, et al. Dynamic multidetector CT and non-contrast-enhanced MR for right adrenal vein imaging: comparison with catheter venography in adrenal venous sampling. *Eur Radiol*. 2016;26(3):622-30.
97. Yamashita K, Wada N, Shin S, Watanabe T, Furuya K, Harada S, et al. Right adrenal vein identification using unenhanced magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol*. 2022;87:e592-e6.
98. Chen S, Li R, Zhang X, Lu L, Li J, Pan H, et al. Combined Ovarian and Adrenal Venous Sampling in the Localization of Adrenocorticotrophic Hormone-Independent Ectopic Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):803-8.
99. Rubinstein G, Osswald A, Braun LT, Vogel F, Kroiss M, Pilz S, et al. The role of adrenal venous sampling (AVS) in primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (PBMAH): a study of 16 patients. *Endocrine*. 2022;76(2):434-45.
100. Nagendra L, Bhavani N, Pavithran PV, Kumar GP, Menon UV, Menon AS, et al. Outcomes of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(2):193-7.
101. Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2018.
102. Katznelson L. Bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):269-73.
103. Broersen LHA, van Haalen FM, Kienitz T, Dekkers OM, Strasburger CJ, Pereira AM, et al. The incidence of adrenal crisis in the postoperative period of HPA axis insufficiency after surgical treatment for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):201-10.
104. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med*. 2019;381(9):852-61.
105. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):586-94.
106. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):376-87.
107. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):2-11.
108. Johannsson G, Ragnarsson O. Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid replacement therapy. *Front Horm Res*. 2014;43:33-44.
109. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R115-24.
110. Assaf Y, Nasser M, Jneid H, Ott D. Pulmonary Embolism Following Incomplete Surgical Resection of a Right Ventricular Myxoma: A Case Report and Review of the Literature. *Cardiol Ther*. 2018;7(1):107-17.

111. Ran H, Chen G, Hu J, He Y, Liu J, Li F, et al. Case Report: Biatrial Myxoma With Pulmonary Embolism and Cerebral Embolism: Clinical Experience and Literature Review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:812765.
112. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(1):37-70.
113. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275(2):104-15.
114. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).