

Diplomarbeit

Ein unklarer Fall von Nebenniereninsuffizienz: Fallbericht und Überblick über die Literatur

eingereicht von

Anna Purr

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Verena Theiler-Schwetz und

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

Graz, 07.01.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 07.01.2025

Anna Purr eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meiner Betreuerin, Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Verena Theiler-Schwetz und meinem Zweitbetreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Stefan Pilz, meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Ihre professionelle Betreuung, ihre fachliche Kompetenz sowie ihre immense Geduld haben maßgeblich zur Entstehung dieser Diplomarbeit beigetragen. Die wertvollen Hinweise, Anregungen und die stets konstruktive Kritik haben mir nicht nur geholfen, die Arbeit zu verbessern, sondern auch mein Wissen und meine Fähigkeiten nachhaltig zu erweitern. Dafür bin ich außerordentlich dankbar.

Ein ebenso großer Dank gilt meiner Familie und meinen Freund:innen, die mir während der gesamten Studienzeit und insbesondere in den herausfordernden Phasen dieser Arbeit stets zur Seite standen. Ihre unerschütterliche Unterstützung, sowohl emotional als auch motivierend, hat mir immer wieder die nötige Kraft gegeben, um meine Ziele zu erreichen.

Zu guter Letzt danke ich allen, die in irgendeiner Weise zu dieser Arbeit beigetragen haben – sei es durch aufmunternde Worte, anregende Gespräche oder tatkräftige Unterstützung.

Vielen herzlichen Dank!

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
INHALTSVERZEICHNIS.....	IV
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	1
1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
2 TABELLENVERZEICHNIS	2
3 ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCH	3
4 ABSTRACT IN ENGLISCH	5
5 EINLEITUNG	7
5.1 NEBENNIERE	7
5.1.1 <i>Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse</i>	8
5.2 NEBENNIERENINSUFFIZIENZ	8
5.2.1 <i>Definition</i>	8
5.2.2 <i>Epidemiologie</i>	9
5.2.3 <i>Klinik</i>	10
5.2.4 <i>Ätiologie</i>	13
5.2.5 <i>Pathogenese/Pathophysiologie</i>	18
5.2.6 <i>Diagnostik</i>	18
5.2.7 <i>Therapie</i>	21
5.3 PATIENT:INNENEDUKATION.....	28
5.3.1 <i>Verlauf und Prognose</i>	28
6 MATERIAL UND METHODEN	28
7 ERGEBNISSE – RESULTATE	29
7.1 FALLBESPRECHUNG	29
7.1.1 <i>Klinische Präsentation</i>	29
7.1.2 <i>Methodik</i>	29
7.1.3 <i>Differentialdiagnosen</i>	30
7.2 SMARCA-4-DEFIZIENTER TUMOR.....	32
7.2.1 <i>Behandlung</i>	33
8 DISKUSSION	34
8.1 NEBENNIERENINSUFFIZIENZ DER AUTOIMMUNEN GENESE.....	34
8.2 NEBENNIERENINSUFFIZIENZ IM RAHMEN EINER EXTRAPULMONALEN TUBERKULOSE.....	35
8.2.1 <i>Rifampicin</i>	35
8.3 SMARCA-4 DEFIZIENTER TUMOR ALS NEBENDIAGNOSE.....	36
8.4 KONSEQUENZEN UND MANAGEMENT	36
LITERATURVERZEICHNIS.....	37

Abkürzungen und deren Erklärung

α -MSH	α -Melanozyten stimulierende Hormone
a- StAR	Steroidogenic acute regulatory protein
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
ALD-Gen	Adrenoleukodystrophie-Gen
BRG1	Brahma related gene 1
CBG	Cortisol bindendes Globulin
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DHEA	Dehydroepiandrosteron
GST	Glucagon-Stimulationstest
ITT	Insulin-Tolereanz Test
MHC	Major Histocompatibility Complex
NFPA	Non-functioning pituitary adenomas
NNI	Nebenniereninsuffizienz
PCR	Polymerase Chain Reaction
PROP-1	Prophet of Pit 1
POMC	Proopiomelanocortin
SMARCA4	Switch/Sucrose non-fermentable (SWI/SNF)-Related matrix associated, actin dependent Regulator of Chromatin, Subfamily A, Member 4
SST	Short Synacthen Test
VEGF-C	Vascular Endothelial Growth Factor C
TNNI	Tertiäre Nebenniereninsuffizienz
TPIT	T-box Pituitary Transcription Factor

1 **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Aufbau der Nebenniere.....</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 2: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse</i>	<i>9</i>

2 **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Anpassung der Kortisondosen in erhöhten Belastungszuständen HC: Hydrokortison.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 2: Differentialdiagnosen und Testmöglichkeiten für diese Patientin</i>	<i>30</i>

3 Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung: Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist eine durch unzureichende Hormonproduktion gekennzeichnete Unterfunktion der Nebennierenrinde. 70% der Fälle werden durch eine autoimmunologische Ursache (Morbus Addison) mit positiven 21-Hydroxylase-Antikörpern hervorgerufen. Seltener Ursachen sind Tuberkulose, primäre Nebennierenlymphome, sowie bilaterale Hämorrhagie. Die primäre Nebenniereninsuffizienz präsentiert sich vor allem initial sehr unspezifisch, kann jedoch undiagnostiziert aufgrund des Cortisol-Mangels zu einer potenziell lebensbedrohlichen Addison-Krise führen. Umso wichtiger ist es, die Diagnose schnell stellen zu können und im Speziellen die Patient:innenedukation und das Patient:innenmanagement zu verbessern. In dieser Diplomarbeit soll der Fall einer Patientin mit Nebenniereninsuffizienz unklarer Ätiologie vorgestellt werden, um die Differentialdiagnosen und die Behandlung der primären Nebenniereninsuffizienz zu beleuchten.

Methoden: Für die Fallpräsentation wurde Medocs als Grundlage für die Datensammlung der klinischen Verläufe eingesetzt. Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche zu dem Thema „Nebenniereninsuffizienz“ durchgeführt. Es wurden vor allem die Plattformen PubMed, UpToDate sowie einige Lehrbücher für Endokrinologie, Physiologie und Pharmakologie zur Recherche genutzt. Außerdem wurde die europäische Guideline zur Diagnostik und Therapie der Nebenniereninsuffizienz hinzugezogen.

Ergebnisse: Bei einer 53-jährigen Patientin wurde 2019 eine primäre Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert. Die 21-Hydroxylase-Antikörper waren jedoch negativ, womit eine autoimmunologische Ursache unwahrscheinlich erschien. Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung wurde ein CT der Nebennieren veranlasst, in welchem ein hochgradig nekrotisches, hochmalignes Tumorgewebe einseitig beschrieben wurde, welches operativ entfernt wurde. Weiters zeigte sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Tuberkulose. Nach initialer Diagnosestellung wurde eine Kortisol-Substitution mit Hydrokortison eingeleitet. Die Ätiologie der primären Nebenniereninsuffizienz konnte im vorliegenden Fall letztlich nicht endgültig geklärt werden. Die wahrscheinlichsten Ursachen sind eine Antikörper-negative autoimmunologische oder eine infektiöse Ursache, wie Tuberkulose. Der Tumor ist ein Zufallsbefund, der nicht ursächlich an der Entstehung der Nebenniereninsuffizienz beteiligt

zu sein scheint. Ungeachtet der Ätiologie muss eine adäquate Hormonsubstitution und Patientinnenschulung erfolgen. Eine frühzeitige Diagnose und eine adäquate Behandlung der Nebenniereninsuffizienz sind von großer Bedeutung, um Komplikationen wie eine Addison-Krise oder kardiovaskuläre Probleme zu vermeiden.

4 Abstract in English

Introduction: Primary adrenal insufficiency is a hypofunction of the adrenal cortex characterized by insufficient hormone production. 70% of cases are caused by an autoimmune cause (Addison's disease) with positive 21-hydroxylase antibodies. Rare causes are primary adrenal lymphomas and bilateral hemorrhages. Primary adrenal insufficiency presents very unspecifically, especially initially, but can lead to a potentially life-threatening Addisonian crisis if undiagnosed due to cortisol deficiency. This makes it all the more important to establish the diagnosis quickly and, in particular, to improve patient education and patient management. This thesis presents the case of a patient with adrenal insufficiency of unclear etiology in order to shed light on the differential diagnoses and treatment of primary adrenal insufficiency.

Methods: For the case presentation, Medocs was used as the basis for the data collection of the clinical courses. In addition, a systematic literature search on the topic of 'adrenal insufficiency' was conducted. The PubMed and UpToDate platforms as well as several textbooks on endocrinology, physiology and pharmacology were primarily used for the research. The European guideline on the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency was also consulted.

Results: A 53-year-old female patient was diagnosed with primary adrenal insufficiency in 2019. However, the 21-hydroxylase antibodies were negative, making an autoimmune cause unlikely. For further differential diagnostic clarification, a CT scan of the adrenal glands was ordered, in which a highly necrotic, highly malignant tumor tissue was described on one side, which was surgically removed. Furthermore, the presence of tuberculosis was suspected. After initial diagnosis, cortisol substitution with hydrocortisone was initiated. The underlying cause of the primary adrenal insufficiency remains could not be clarified in this case. The most likely causes are an antibody-negative autoimmune or an infectious cause, such as tuberculosis. The tumour is an incidental finding that does not appear to be causally involved in the development of adrenal insufficiency. Regardless of the aetiology, adequate hormone replacement and patient education must be provided. Early diagnosis and adequate treatment of adrenal

insufficiency are of great importance in order to avoid complications such as an Addisonian crisis or cardiovascular problems.

5 Einleitung

5.1 Nebenniere

Die Nebennieren sind paarig an den Oberpolen der Niere zu finden. Sie sind Teil des neuroendokrिनologischen Systems und werden von der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse gesteuert.

Die Nebenniere ist in eine äußere Rinde und ein inneres Mark aufgeteilt.

Die Rinde wird in 3 Teile gegliedert: Zona glomerulosa, Zona fasciculata, Zona reticularis (1)

Die verschiedenen Schichten stellen, wie man in Abbildung 1 sehen kann, verschiedene Steroidhormone aus Cholesterin her. In der Zona glomerulosa werden Mineralkortikoide synthetisiert, die Zona fasciculata stellt Glukokortikoide und die Zona reticularis Androgene her, wie man in Abbildung 1 sehen kann.

Gesteuert wird die Biosynthese der Steroidhormone durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, sowie andere Triggerfaktoren. Die Mineralkortikoid-Synthese wird durch Angiotensin II und durch eine erhöhte, extrazelluläre Konzentration von Kalium angeregt.

Das Nebennierenmark ist für die Produktion von Adrenalin und Noradrenalin zuständig, welche auch von der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse gesteuert wird. (2)

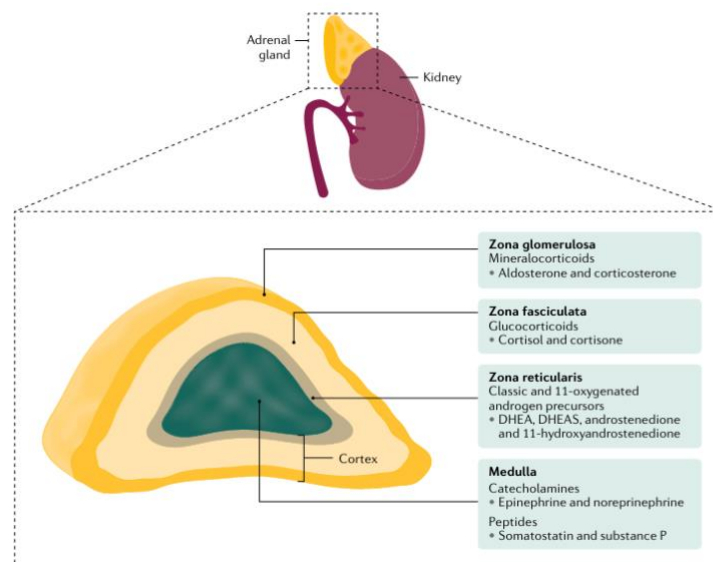


Abbildung 1: Aufbau der Nebenniere

Quelle: Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. Lancet Lond Engl. 13. Februar 2021;397(10274):613–29.

5.1.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse regelt die physiologische Kortisolausschüttung.

Der Hypothalamus ist am höchsten gestellt und ist für die Produktion und Ausschüttung des Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) und des Antidiuretisches Hormon (ADH) beteiligt. CRH und ADH stimulieren die Abspaltung von Proopiomelanocortin (POMC) in Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und auch die Ausschüttung von vorgefertigtem ACTH in der Hypophyse. ACTH bindet in der Zona fasciculata an Melanokortin Type 2 Rezeptoren und aktiviert somit das steroidogenic acute regulatory protein (StAR), welches den Cholesterintransport in das Mitochondrium bezweckt. Das bewirkt dann die Kortisol-Synthese und Kortisol selbst hemmt als negativer Rückkopplungsmechanismus die CRH- und ACTH-Ausschüttung und Synthese. (2,3) Dieser komplexe Prozess ist für die Regulation des Stoffwechsels und die Stressanpassung entscheidend. Störungen dieser Achse können zu Erkrankungen, wie der Nebenniereninsuffizienz, führen.

5.2 Nebenniereninsuffizienz

5.2.1 Definition

Von einer Nebenniereninsuffizienz (NNI) spricht man, wenn die Nebenniere versagt und ihre Funktion nicht mehr ausreichend ausüben kann. Somit kommt es zu einer ungenügenden Ausschüttung der Nebennierenhormone, wie Kortisol. (4)

Die Nebenniereninsuffizienz kann in eine primäre, sekundäre oder tertiäre Form eingeteilt werden. Sie kann in jedem Alter auftreten, das häufigste Alter, in dem eine Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert wird ist jedoch zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Dies geschieht meist aufgrund einer Addison-Krise.

Typische Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz umfassen ungewollten Gewichtsverlust, Hypotension, Müdigkeit, Muskelschmerz, Hyponatriämie oder Hyperpigmentation der Haut. (5)

5.2.1.1 Primäre Nebenniereninsuffizienz

Bei einer primären Nebenniereninsuffizienz kommt es zu einer direkten Schädigung der Nebenniere, in westlichen Ländern durch einen autoimmunen Morbus Addison, klassisches adrenogenitales Syndrom (AGS) und in der restlichen Welt durch Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose oder HIV, bedingt. (5)

5.2.1.2 Sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Durch einen Defekt an der Hypophyse kommt es zu einer inadäquaten Ausschüttung von ACTH und in Folge zu einer verringerten Ausschüttung an Kortisol und Androgenen. (4)

5.2.1.3 Tertiäre bzw. iatrogene Nebenniereninsuffizienz

Als iatrogene Nebenniereninsuffizienz wird eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde durch exogene Glukokortikoidtherapie bezeichnet. (3)

In Abbildung 2 kann man sehen, wie sich die unterschiedlichen Entstehungsorte der Schädigung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse auswirken.

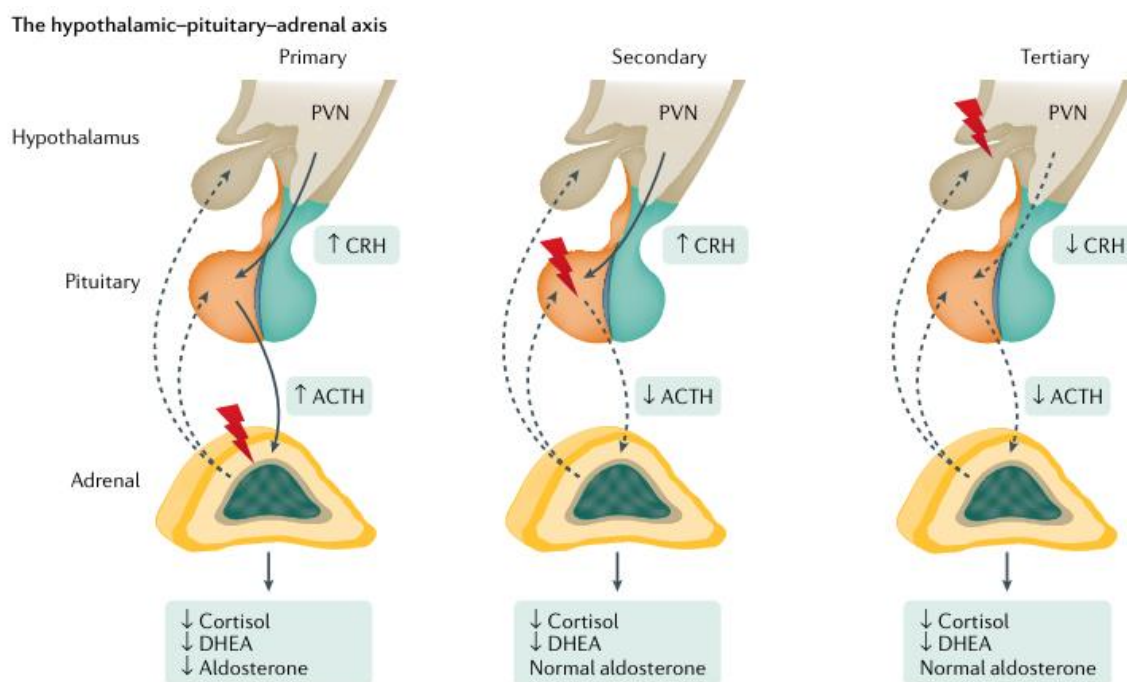


Abbildung 2: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse

Quelle: Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. Lancet Lond Engl. 13. Februar 2021;397(10274):613–29.

5.2.2 Epidemiologie

Die primäre Nebenniereninsuffizienz ist eine seltene Erkrankung und hat eine Prävalenz von 10-20 Personen pro 100.000. Morbus Addison und das klassische adrenogenitale Syndrom sind die wichtigsten Ursachen für die primäre Nebenniereninsuffizienz. Die Prävalenz von Morbus Addison ist in Island von 3,9 Fällen pro 100.000 in 1968 auf 22 Fälle pro 100 000 gestiegen. Der Morbus Addison hat auch geografische Unterschiede welche von 1,4 Fällen pro 100.000 in Südafrika bis 9-22 Fälle pro 100 000 in Europa reichen. (4)

Obwohl die Erkrankung in jedem Alter auftreten kann, ist der Gipfel der Diagnose zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. In der dritten Lebensdekade wird bei Patientinnen ein Höhepunkt festgestellt, insbesondere bei Frauen mit begleitenden Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 1. (4,5)

Die sekundäre Nebenniereninsuffizienz tritt mit 42 Fällen pro 100.000 häufiger als die primäre Form auf. Sie kommt typischerweise bei Tumoren oder Traumata an der Hypophyse, oder auch nach einer Radiotherapie vor. 10-62 % der Patient:innen mit Hypophysenadenom entwickeln eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz, wobei das Erkrankungsrisiko einer Hypophyseninsuffizienz mit einer Operation an der Hypophyse und Radiotherapie steigt. Die Risikosteigerung der Radiotherapie ist zeit- und dosisabhängig. (4)

Die häufigste Ursache für die iatrogene Nebenniereninsuffizienz ist die chronische Einnahme von Glukokortikoiden. Das Risiko eine iatrogene Nebenniereninsuffizienz zu entwickeln ist mit 52% am höchsten bei intraartikulärer Glukokortikoid-Verabreichung, gefolgt von oraler Gabe mit 49% und 20% bei Inhalation, 4,2% bei intranasaler Verabreichung. Generell hat man ein geringeres Risiko eine iatrogene Nebenniereninsuffizienz zu entwickeln, wenn die Glukokortikoide mit geringer Dosis und nur für kurze Zeit verabreicht werden. Außerdem darf die individuelle Anfälligkeit in die Risikoberechnung nicht außer Acht gelassen werden. (4)

5.2.3 Klinik

Die klinische Präsentation von einer Nebenniereninsuffizienz kann sich unterschiedlich darstellen. Die Symptome werden von dem Mangel an Hormonproduktion der Nebenniere bestimmt. Je nach Form der NNI kommt es zu unterschiedlichen Hormonmängeln und in Folge dessen auch zu anderen Symptomen. (3)

Zu den allgemeinen, unspezifischen Symptomen einer NNI zählen Gewichtsverlust, Anorexie, posturale Hypotension, Müdigkeit, Muskel- und Bauchschmerzen, und Hyponatriämie. (5)

Der Mangel an Dehydroepiandrosteron (DHEA) führt bei der Frau zu einer verringerten Konzentration an Androgenen, was wiederum den Verlust von Achsel- und

Intimbehaarung, trockene Haut und verringerte Libido herbeiführen kann. (6) Durch die direkte Wirkung als Neurosteroid können dem DHEA auch potentielle antidepressive Eigenschaften zugesprochen werden, weshalb ein Mangel zur Verschlechterung des Wohlbefindens beitragen kann. Selbst bei adäquater Glukokortikoid- und Mineralkortikoid-Substitution können diese Symptome beobachtet werden. (6,7)

Bei der primären Nebenniereninsuffizienz kommt es zu einer reduzierten Produktion von Glukokortikoiden und Mineralkortikoiden. Der Glukokortikoidmangel ist hauptsächlich für Gewichtsverlust, Müdigkeit und Muskelschmerzen verantwortlich, kann aber auch milde Anämie, Lymphozytose oder Eosinophilie auslösen. (6) Im Gegensatz dazu äußert sich der Mangel an Mineralkortikoiden durch Salzverlangen, orthostatische Hypotension, Hypovolämie und manchmal sogar durch prärenales Nierenversagen. (3,6)

Die sekundäre und tertiäre Form kann sich auch mit Müdigkeit, Gewichtsverlust und Muskelschmerz präsentieren, ein Salzverlangen wird jedoch nicht angegeben, da die Mineralkortikoide nicht reduziert sind.

Hyperpigmentation ist spezifisch für die primäre Form der NNI. (4) ACTH und α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH) sind Spaltprodukte des POMC, welches bei primären Nebenniereninsuffizienzpatient:innen durch die erniedrigten Kortisolspiegel erhöht ist. Durch die vermehrte Menge an ACTH, steigen auch dessen Spaltprodukte. α -MSH bindet an den Melanokortin-1-Rezeptor an Melanozyten und verursacht somit eine Umwandlung des Pheomelanin in das dunklere Eumelanin. (8) Die Hyperpigmentation ist vor allem dort prominent, wo die Haut erhöhter Reibung ausgesetzt ist, zum Beispiel an Fingerknöcheln, Handflächen oder Narben. (6)

Bei der sekundären Nebenniereninsuffizienz kann es im Falle einer Raumforderung aufgrund von Verdrängung bei der Hypophyse auch zu Symptomen wie Kopfschmerzen, Galaktorrhoe oder Amenorrhoe kommen. (3)

In der norwegischen Datenbank für autoimmune primäre Nebenniereninsuffizienz wurde in einer Studie entdeckt, dass 59% der Fälle sechs Monate nach Erstauftreten der Symptome diagnostiziert wurden. 19% der Fälle hatten schon ein bis fünf Jahre vor der Diagnose Beschwerden. (9)

In einer Studie von Bleicken et al wird gezeigt, dass 30-50% der Patient:innen innerhalb von 6 Monaten nach erstmaligem Symptomauftritt die Diagnose gestellt wird. Zwei Drittel der Fälle haben mindestens drei Ärzt:innen aufgesucht, bis sie diagnostiziert wurden. 68%

der Studienteilnehmer:innen wurden anfänglich falsch diagnostiziert, in erster Linie mit psychiatrischen oder gastrointestinalen Diagnosen. (10)

5.2.3.1 Akut vs. chronisch

Die akute Nebenniereninsuffizienz wird auch Addison-Krise genannt und kann ein lebensbedrohliches Ereignis darstellen. Sie kann durch Infektionen (26%), Fieber (22%), Operationen (16%), emotionalen Stress (16%), anstrengende körperliche Aktivität (9%) oder Entzug einer Steroidtherapie (3,6%) ausgelöst werden. (11)

Bei einer Addison-Krise kommt es neben unspezifischen NNI-Symptomen wie Unwohlsein, Müdigkeit, Kopf-, Muskel-, und Bauchschmerzen, auch zu Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation, welche zu Hypotension und Schock führen kann. Die Patient:innen können kognitive Defizite wie Verwirrtheit, Bewusstseinsverlust bis hin zum Koma aufweisen. Auch Prärenales Nierenversagen mit resultierender Hyponatriämie, Hyperkaliämie und erhöhte Kreatininkonzentration sind üblich. Schwerkranke Patient:innen können aufgrund von starkem Erbrechen mit Kaliumverlust und Dehydratation sogar normale Kalium- und Natriumwerte im Serum aufweisen. (5)

Patienten:innen, die an einer primären Nebenniereninsuffizienz leiden, haben mit einer Inzidenz von 7,6/100 Patient:innen/Jahr eine höhere Wahrscheinlichkeit eine Addison-Krise zu erleiden als Patient:innen mit sekundärer Nebenniereninsuffizienz mit einer Inzidenz von 3,2/100 Patient:innen/Jahr. (12)

Personen, die zusätzlich zur Nebeninsuffizienz auch an einem Autoimmunen Polyglandulären Syndrom (APS; 10,9/100 Patient:innen/Jahr) oder an Diabetes Mellitus Typ 1 (12,5/100 Patient:innen/Jahr) erkrankt sind, haben eine höhere Prävalenz eine akute Nebenniereninsuffizienz zu entwickeln. (13)

Chronischer Kortisolmangel führt zu Müdigkeit, verminderter Energie und reduziertem Appetit, Schmerzen in Bauch, Gelenken oder Muskeln, Gewichtsverlust und Hypersensibilität für Kälte. Oft werden diese unspezifischen Symptome erst als Nebenniereninsuffizienz erkannt, wenn es zu einer lebensbedrohlichen Addison-Krise kommt. (4)

5.2.3.2 Klinik bei Kindern

Im Kindesalter kann es bei Nebenniereninsuffizienz zu Entwicklungsstörungen oder rezidivierenden Infektionen kommen. (4) Hyperpigmentation ist bei Krankheitsbeginn und auch bis zu sechs Wochen alten Säuglingen nicht signifikant. (8)

Insbesondere bei Kindern kann es bei einer Nebennierenkrise neben den oben angeführten Symptomen zu Hypoglykämien kommen. (5)

5.2.4 Ätiologie

5.2.4.1 Primäre Nebenniereninsuffizienz

Primäre NNI wird in westlichen Ländern hauptsächlich durch autoimmune Vorgänge ausgelöst. Weltweit gilt die extrapulmonale Tuberkulose durch Infiltration und Destruktion der Nebennieren als Hauptauslöser für die NNI. In einer retrospektiven Studie aus Hongkong wurde in 6% der Obduktionen mit aktiven Tuberkulosepatient:innen eine Nebennierenbeteiligung gefunden. (3)

Bei Morbus Addison zerstören Autoantikörper, die sich gegen das Enzym 21-Hydroxylase richten, das Nebennierenrindengewebe. Studien zeigen, dass Morbus Addison mit MHC (major histocompatibility complex)-Genotypen, insbesondere DR3-DQ2 und DR4-DQ8, assoziiert ist. Auch Varianten in CTLA4, PTPN22, CIITA und CLEC16A, die auch an anderen Autoimmunerkrankungen beteiligt sind, erhöhen das individuelle Risiko an Morbus Addison zu erkranken. (4)

In einer schwedischen Zwillingsstudie wurde erkannt, dass 97% der Krankheitsanfälligkeit genetischen Faktoren zurückzuweisen sind. (14)

Das klassische AGS ist die häufigste genetische Form der primären Nebenniereninsuffizienz. Ungefähr 95% der Patient:innen mit kongenitaler Nebennierenhyperplasie haben einen Defekt im CYP21A2-Gen, welches in die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse involviert ist. Der Schweregrad der Krankheit wird von der Restaktivität des Enzyms bestimmt. Personen mit einer Restenzymaktivität von < 2% haben einen Kortisol- sowie einen Aldosteronmangel. Zwei Drittel der Fälle mit Aldosteronmangel entwickeln ein lebensbedrohliches salt-wasting syndrome und müssen, wie Addison-Patient:innen, mit Fludrokortison substituiert werden. Patient:innen mit mehr Restenzymaktivität (30-50%) haben adrenalen Androgenüberschuss und leichten oder fehlenden Glukokortikoidmangel. Da die Aldosteron-Synthese 100-1000 mal niedriger als die Kortisonsynthese ist, wird sie nur bei einer sehr geringen Restenzymaktivität beeinträchtigt, so kommt es bei diesen Personen zu normaler Mineralkortikoidbiosynthese. (4,15)

Adrenoleukodystrophie ist eine X-chromosomal-vererbbare Krankheit, die mit einer Mutation im ALD-Gen einhergeht und somit vor allem bei jungen Männern zu einer

Akkumulation von sehr langkettigen Fettsäuren und damit zu adrenalen und neurologischen Folgen führt. (16)

Medikamenteninduzierte NNI kann von Medikamenten, wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Etomidat und Metyrapon ausgelöst werden. Sie haben eine hemmende Wirkung auf mitochondriale steroidogene Enzyme und hemmen somit die eigene Kortisolproduktion. (6)

Medikamente, die zur Behandlung von Nebennierenrindenzinomen eingesetzt werden (Mitotan, Phenytoin und Phenobarbital) induzieren CYP3A4-Enzyme, welche wiederum Kortisol metabolisieren und somit einen Kortisonmangel verursachen. (17)

Immuncheckpoint-Hemmer sind monoklonale Antikörper, die bei Krebstherapien eingesetzt werden. Dort wird versucht, die Anti-Tumor Immunaktivität zu erhöhen, jedoch können als Nebeneffekt auch Autoimmunphänomene wie Nebennierenentzündung oder Hypophysitis getriggert werden. (3)

5.2.4.1.1 Seltene Ursachen der primären Nebenniereninsuffizienz

Primäre Nebennierenlymphome sind ein seltene Art des Inzidentaloms. Es kommt meistens bilateral und nur vereinzelt vor. Die Krankheit ist schnell fortschreitend und geht generell mit einer schlechten Prognose einher. (18) Durch klinische Bildgebung kann ein Verdacht auf ein primäres Nebennierenlymphom gestellt werden, bestätigt wird dieser durch eine Biopsie mit Histopathologie. (19)

Teti und Kolleg:innen beschreiben einen seltenen Fall einer Patientin mit primärem Nebennierenlymphom. Das primäre Nebennierenlymphom macht etwa 3 % der extranodalen Fälle aus. Die Schilddrüse gilt als häufigstes betroffenes endokrines Organ. (19)

Eine bilaterale Nebennierenblutung kann auch als Ursache für eine Nebenniereninsuffizienz in Frage kommen, ist jedoch sehr selten. Mehrere Computertomographien des Abdomens sind die beste Wahl der Diagnostik. Anfangs erkennt man runde oder ovale Massen mit sehr hoher Dichte. Über die Zeit werden diese weniger groß und weniger dicht. Die Diagnose einer Hämorrhagie der Nebennieren sollte vor allem bei Patient:innen mit einer Koagulopathie in Verbindung mit Hypotonie, Fieber oder Elektrolytstörungen in Betracht gezogen werden. (20)

5.2.4.2 Sekundäre Nebenniereninsuffizienz

Bei der sekundären Nebenniereninsuffizienz liegt die Hauptschädigung an der Hypophyse. Prozesse, die mit einer Störung der ACTH-Sekretion einhergehen, können sekundäre Nebenniereninsuffizienz verursachen. Der Mangel an ACTH kann entweder isoliert oder in Verbindung mit anderen Hypophysenhormonmängeln auftreten. Wenn es zu verringerter Produktion bzw. komplettem Hormonausfall des Hypophysenvorderlappens kommt, wird dies Panhypopituitarismus genannt. (21)

Der häufigste Grund für die sekundäre Form der NNI sind Hypophysentumoren, wie Hypophysenadenome oder Kraniopharyngiome. Der steigende Druck an der Hypophyse kann durch wachsende Tumoren, oder deren Behandlung wie, Operationen oder Strahlentherapie, entstehen. (3,5)

Die häufigsten Hypophysenadenome sind Prolaktinome, welche in Makro- und Mikroprolaktinome eingeteilt werden. Die über 10 mm großen Makroprolaktinome machen 20% der Prolaktinome aus und können durch die Kompression auf das normale Hypophysengewebe einen Hypopituitarismus auslösen, (22) welcher möglicherweise durch medikamentöse Therapie reversibel ist.

In einer retrospektiven Studie mit Makroprolaktinompatienten wurde erkannt, dass eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz bei 14,1% der Studienteilnehmer festgestellt werden konnte. Bei Personen mit einer Tumorgöße von 10 bis 19 mm gab es keine Fälle von sekundärer NNI, jedoch ein Drittel der Patienten mit einer Tumorgöße von über 40 mm konnte mit sekundärer NNI diagnostiziert werden. 85% der Fälle wiesen nach einer Behandlung mit Cabergolin wieder normale ACTH-Spiegel auf. (23)

Non-functioning pituitary adenomas (NFPA) sind Tumoren, welche keine Hormonausschüttung aufweisen, jedoch durch Kompression bei Symptome wie Kopfschmerzen und Gesichtsfeldausfällen entdeckt werden (24). Sie haben je nach Studienlage von 15% (25) bis 51% (26) eine sekundäre NNI. Bei der zweiten Studie, wurde nach der Operation bei 74,5% eine sekundäre NNI nachgewiesen. (26)

Bei 62% der Kraniopharyngiom-Patient:innen wurde bei Diagnosestellung eine sekundäre NNI festgestellt, welche nach Behandlung persistierte. Auch das kumulierte Risiko über 10 Jahre eine sekundäre NNI zu entwickeln, liegt bei 86%. (27) Bei Nachsorgeuntersuchungen wurde nach der Behandlung bei 92% der Kraniopharyngiom-Patient:innen eine sekundäre NNI dokumentiert.

Durch einen Hypophysenapoplex kann sich der Druck durch die akute Einblutung schnell stark erhöhen, was einen medizinischen und neurologischen Notfall darstellt. Es kann akut zu einem Hypopituitarismus und folglich auch zu einer sekundären NNI kommen.

5-19% der akuten und chronischen, sekundären NNI können sich aus Schädelhirntraumata entwickeln. Wenn sie innerhalb der ersten Woche nach dem Trauma auftritt, spricht das für eine höhere, frühe Mortalitätsrate und eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln von chronischem Hypopituitarismus. (3)

78% der Schädelhirntrauma-Fälle entwickelten inadäquate Plasmakortisolspiegel. Niedriges Kortisol im Plasma und Diabetes insipidus centralis sind prädiktive Faktoren für die Mortalität. Am 10. Tag sind 61% genesen, während bei 19% bei einer Folgeuntersuchung 14 Monate nach dem Schädelhirntrauma eine bleibende, sekundäre NNI festgestellt wurde. (28)

Kongenitale Formen von sekundärer NNI sind besonders selten und meistens die Folge von abnormen Transkriptionsfaktoren, die für die Differenzierung von Hypophysenvorderlappenzellen zuständig sind. Mutationen in den Genen PROP-1 und TPIT bringen einen Mangel an ACTH mit sich. Es ist noch nicht geklärt, ob der ACTH-Mangel dieser Patient:innen durch eine Schrumpfung der kortikotropen Zellen, oder durch eine Hypophysenhypertrophie, die dann zu einer Hypophysendegeneration führt, verursacht wird. (4) Kongenitale Formen präsentieren sich oft mit atypischen, phänotypischen Symptomen wie postpubertäres Erscheinungsbild oder eine Progression des Hormonmangels im Erwachsenenalters. (29)

Hypophysitis ist eine seltene Erkrankung, die oft mit Schwangerschaft in Verbindung gebracht wird. Es entsteht ein isolierter ACTH-Mangel oder mehrere der Hypophysenhormone kommen in reduzierter Menge vor. In der heutigen Zeit sieht man außerdem durch den vermehrten Einsatz der Krebstherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zusätzliche Hypophysitis-Fälle. Ipilimumab verursacht in 3% der Fälle eine Hypophysitis. (5)

Kraniale Strahlentherapie hat auch einen Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Je höher die Dosis (ab 30 Gray und mehr) mit der bestrahlt wurde, aber auch je mehr Zeit seit der Radiotherapie vergangen ist, umso höher das Risiko, dass eine sekundäre NNI entsteht. Daher sind endokrinologische Kontrolluntersuchungen lebenslang notwendig. Patient:innen mit Nasopharyngealkarzinomen haben ein besonders hohes Risiko eine sekundäre NNI zu bekommen, weil die mittlere Bestrahlungsdosis bei 66 Gray liegt. 4 von 10 Patient:innen haben eine suboptimale Kortisolantwort im Insulin

Toleranz-Test (ITT). Die Zahl der sekundären NNI war bei Nasopharyngealkarzinom-Fällen doppelt so groß wie bei intrakraniellen Tumoren. (3)

Ein Drittel der Patient:innen, die sich einer unilateralen Adrenalektomie unterziehen mussten, entwickeln postoperativ eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz. Der Grund dafür ist wahrscheinlich die begleitende autonome Kortisolsekretion präoperativ. (30)

5.2.4.3 Tertiäre oder iatrogene Nebenniereninsuffizienz

Iatrogene Nebenniereninsuffizienz ist von einer reduzierten CRH-Sekretion gekennzeichnet. Der häufigste Grund dafür ist eine abrupte Absetzung von hochdosierter Glukokortikoidtherapie. Eine langfristige hochdosierte Glukokortikoidtherapie unterdrückt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse was letztlich zu einer Funktionsschwäche der Nebennieren führt. Die große Menge an Glukokortikoiden bringt eine verringerte CRH Synthese und Sekretion mit sich. Als Konsequenz kommt es zu einer geringeren Produktion von POMC, was auch eine verringerte ACTH-Ausschüttung bedeutet. Aber auch der trophische Aspekt des ACTHs fällt weg, wodurch es zu einer Atrophie in der Zona fasciculata und Zona reticularis in der Nebenniere kommt. Die Folge ist eine reduzierte Produktion an Kortisol. (21)

Sowohl das Kortisol, aber auch die Androgene können nicht mehr entsprechend produziert werden. Die Aldosteronspiegel hingegen sind unbeeinflusst, da sie von dem Renin-Angiotensin-System kontrolliert werden. (3) Broersen und ihre Kolleg:innen haben sich in einer systemischen Review und Metaanalyse mit NNI nach Kortikosteroid-Einsatz beschäftigt. Sie konnten ausfindig machen, dass 4,2% der Patient:innen nach nasaler, 48% nach oraler und 52,2% nach intraatriculärer Applikation einen Glukokortikoidmangel aufwiesen. Je nach Krankheit reichen die Prozentsätze, dass eine NNI entwickelt wurde von 6,8% (Personen mit Asthma und Kortikosteroid-Inhalationstherapie) bis 60% (hämatologische Malignome).

Je nach Dosis und Behandlungsdauer verändert sich das Risiko für eine Insuffizienz der Nebenniere. Bei niedrigen Dosen liegt das Risiko bei 2,4%, bei hohen Dosen bei 21,5%. Wenn man die Therapie für weniger als 28 Tage benötigt, rechnet man mit einem Risiko von 1,4%, wenn die Behandlungsdauer über ein Jahr steigt, liegt das Risiko bei 27,4%.

Sie klären auf, dass es keine Anwendungsform, Dosierung, Behandlungsdauer oder Grundkrankheit gibt, die eine Nebenniereninsuffizienz mit Sicherheit ausschließt. (31)

Patient:innen, die Kortikosteroide aufgrund einer Immunsuppression nehmen, sind bei akuter Infektion oder abruptem Steroidstopp besonders gefährdet eine Addison-Krise zu entwickeln. Endokrinologische Patient:innen zeigen ein besseres Bewusstsein für die Verwendung von Steroiden. Sie wissen, dass sie ihre Steroiddosis verdoppeln müssen, wenn sie krank sind und beantragen parenterale Steroide bei Erbrechen oder Operationen. (32) Viele Immunsuppressive Glukokortikoide werden von Nicht-Endokrinolog:innen verschrieben und die Einschätzung zur Notwendigkeit für Anpassung bei Krankheit, Operation oder Stress wird durch Nicht-Endokrinolog:innen signifikant verringert weitergegeben. Das bringt ein Risiko für Addison-Krisen mit sich. (3,32)

Es ist auch möglich, dass man eine tertiäre Nebenniereninsuffizienz entwickelt, wenn man bei Morbus Cushing durch das Entfernen eines Hypophysentumors geheilt wird. Das kontinuierlich hohe Serumkortisol vor der Operation unterdrückt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, wie eine chronische Glukokortikoidgabe es auch tun würde. Es wird ein gleichwertiger Effekt wie bei chronischer Glukokortikoidtherapie hervorgerufen. (21)

5.2.5 Pathogenese/Pathophysiologie

Bei einer Unterfunktion der Nebennierenrinde können bei einer primären Form alle drei Zonen beeinträchtigt sein, so kommt es zu einem Mangel aller dort synthetisierten Hormone. Im Falle der sekundären oder tertiären Form sind die Mängel an CRH oder ACTH verantwortlich für die Atrophie der Zona fascicularis und reticularis. Die Aldosteronproduktion besteht unverändert, da diese dem Renin-Angiotensin-System unterliegt. (1)

5.2.6 Diagnostik

Durch unspezifische Angaben wie Müdigkeit, reduzierte Leistungsfähigkeit, Abnahme an Gewicht, Erbrechen, Koma oder auch Veränderung der Hautfarbe kann man auf eine NNI-Diagnose aufmerksam werden. Bei Grunderkrankungen wie Schädelhirntrauma oder langjähriger Kortisontherapie muss man eine sekundäre oder iatrogene NNI im Hinterkopf behalten. (1)

Die Diagnostik muss je nach Dringlichkeit anders bewertet und ausgeführt werden. Eine Addison-Krise sollte bei Patient:innen mit vasodilatatorischem Schock, egal ob eine diagnostizierte Nebenniereninsuffizienz vorliegt oder nicht, in Betracht gezogen werden. Isolierter ACTH-Mangel ist selten, kann jedoch bei Patient:innen mit ungeklärter starker Hypoglykämie oder Hyponatriämie überlegt werden. (33)

5.2.6.1 Diagnose der primären Nebenniereninsuffizienz

Um die Diagnose einer primären NNI sicher zu stellen, braucht man einen Serulkortisolspiegel am Morgen von <140 nmol/l (5 µg/dl) kombiniert mit einer erhöhten ACTH-Konzentration (doppelt so hoch wie obere Normgrenze). Wenn das ACTH Höchstwerte über 66 pmol/L aufweist, bedeutet das eine maximale Stimulation für Kortisonausschüttung. (34,35) Auch niedriges Aldosteron, hohe Reninkonzentration oder Reninaktivität im Plasma und niedrige DHEA-Spiegel können eine Nebenniereninsuffizienz indizieren. Die aktuellen Guidelines schlagen vor, dass ein Stimulationstest mit 250 µg Synacthen als Bestätigung durchgeführt werden sollte. (36)

5.2.6.1.1 Short Synacthen Test (SST)

Dieser Test gilt als Goldstandard. Synacthen ist der Handelsname für Tetracosactid und besteht aus den ersten 24 Aminosäuren des ACTH Peptids. Dieses wird intravenös oder intramuskulär verabreicht und die Kortisolspiegel werden vor Verabreichung, 30 min und 60 min danach gemessen. (36)

Bei einer parenteralen Verabreichung von 250 µg Synacthen können bei gesunden Individuen Spitzenkortisolspiegel von >500 nmol/l abgelesen werden. (37) Daraus folgt, dass bei Werten unter 500 nmol/l nach 30 min oder 60 min eine Nebenniereninsuffizienz angenommen werden muss. (36)

80 % des Plasmakortisol sind an Transcortin (CBG), 10 - 15 % an Albumin gebunden. Wenn Transcortin durch verschiedene Faktoren oder Krankheiten erniedrigt oder erhöht wird, verändert das die Plasmaspiegel des Kortisols. (38) Der Test kann deshalb von Faktoren wie cortisol-binding globulin deficiency, Glukokortikoidresistenz und Hypersensivität beeinflusst werden. (36) Auch Schwangerschaft oder eine Östrogentherapie können das CBG erhöhen und somit eine Nebenniereninsuffizienz maskieren. Entzündung, Sepsis, Leberzirrhose oder Polymorphismen im SERPINA6-Gen können die Konzentration des CBG reduzieren. (5,39)

Man muss auch darauf achten, dass Analysen mit Massenspektrometrie aufgrund der verbesserten Assay-Spezifität niedrigere Kortisolkonzentrationen nachweisen als Immunoassays. Zusätzlich werden normale Kortisol- und ACTH-Antworten durch Östrogentherapien beeinflusst. Hier sollten andere Referenzwerte genommen werden. (40)

In den Endocrine Society Guidelines kann man lesen, dass das Messen von basalem ACTH und Kortison eine Unterscheidung von primärer und sekundärer/tertiärer NNI möglich macht. Patient:innen mit schwerer primären Nebenniereninsuffizienz oder sogar einer

Addison-Krise, wird eine sofortige Gabe mit intravenösem Hydrokortison vor Erhalt etwaiger Testresultate vorgeschlagen. Vor Hydrokortisongabe sollte jedoch aus diagnostischen Gründen Blut abgenommen werden. (36)

Der SST kann auch mit 1 µg durchgeführt werden, allerdings kann keine höhere Genauigkeit belegt werden. (41) Wenn der Vorrat an Synacthen also begrenzt ist, kann dieser Test auch mit 1 µg gemacht werden. (3)

Wenn eine primäre Nebenniereninsuffizienz bestätigt vorliegt, sollte man sich auf die Suche der Krankheitsursache machen. Antikörper-Messungen und Tuberkulosestests sind die ersten Schritte, wenn sich diese als negativ herausstellen, sollte man Bildgebungen anfertigen um Infektion, Hämorrhagie oder Tumoren auszuschließen. Bei jungen Patient:innen kann man nach AGS und vor allem bei betroffenen jungen Männern nach Adrenoleukodystrophie suchen. Das AGS wird jedoch sehr selten im Erwachsenenalter entdeckt, da man die Diagnose meist direkt nach der Geburt stellen kann. (3,36)

5.2.6.2 Diagnose der sekundären und tertiären Nebenniereninsuffizienz

Laut der Endocrine Society wird vorgeschlagen, zwischen 8 und 9 Uhr morgens das Basiskortisol zu messen. Bei Werten unter 3 µg/dl kann eine Nebenniereninsuffizienz ermittelt werden. Wenn die Werte über 15 µg/dl aufweisen, schließt man eine Nebenniereninsuffizienz aus. Im Falle von Werten zwischen 3 und 15 µg/dl, sollte man einen STT durchführen. (42)

Patient:innen mit rezenterem Beginn eines ACTH Mangels, haben noch keine komplett atrophierten Nebennieren und können daher noch auf ACTH Stimulation reagieren. Der 250 µg SST funktioniert noch gut, bis vier Monate nach Hypophysektomie oder bis neun Monate nach Radiotherapie. (33)

Agha und Kolleg:innen untersuchten die Langzeitsicherheit des SST und fanden heraus, dass 137 von 148 Patient:innen, bei denen eine sekundäre NNI vermutet wurde, während der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 4,2 Jahren keine Anzeichen einer NNI aufwiesen. Die restlichen 11 Patient:innen entwickelten meist aufgrund einer Hypophysenoperation bzw. -bestrahlung eine NNI. Man kann also sagen, dass der hochdosierte SST-Test sicher ist, um eine klinisch relevante, sekundäre Nebenniereninsuffizienz ausschließen zu können. (43)

Neben dem SST können auch der Insulin-induzierte Hypoglykämie- oder der Metyrapone Test genutzt werden. Beide werden jedoch seltener eingesetzt. (33)

5.2.6.2.1 Insulintoleranztest (ITT)

Beim Insulintoleranztest wird eine Injektion von Insulin als i.v. Bolus verabreicht. Das Insulin führt zu einer Hypoglykämie, was für den Körper eine enorme Stresssituation darstellt. Dies löst eine Sekretion von ACTH, Kortisol und Somatotropin aus. (44) Mit Blutabnahmen vor Injektion, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min nach der Injektion kann die Integrität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse festgestellt werden. (45,46)

Da dieses Prozedere für den/die Patient:in weder angenehm, noch ungefährlich ist, muss es unter ärztlicher Aufsicht umgesetzt werden. Außerdem gibt es einige Kontraindikationen, bei denen der Test nicht durchgeführt werden darf. Dazu zählen ischämische Herzerkrankungen, zerebrovaskuläre Krankheiten oder eine Patient:innengeschichte mit Krampfanfällen. (44)

5.2.6.3 Bildgebung

Bei Verdacht auf Tumoren kann man eventuell eine MRT oder CT der Nebennieren machen lassen. Die Hypophyse sollte, falls notwendig, mittels MRT angeschaut werden. (1)

5.2.7 Therapie

Je nach Form der Nebenniereninsuffizienz muss unterschiedlich in der Herangehensweise der Therapie vorgegangen werden. Bei der primären Form liegt das Problem an der Nebennierenrinde selbst, bei der sekundären und tertiären Form tauchen die Probleme aufgrund Erkrankungen der Hypophyse oder des Hypothalamus auf.

Man muss miteinberechnen, dass die primären NNI nicht nur mit Kortisol-, sondern auch mit Mineralokortikoidmangel einhergeht. Dieser fällt bei der sekundären und tertiären Form weg, da Aldosteron in der Kontrolle des Renin-Angiotensin-Systems liegt. (47)

5.2.7.1 Glukokortikoidtherapie

5.2.7.1.1 Physiologischer Kortisolrhythmus

Das Kortisol folgt einem zirkadianen Zyklus. Es fängt ab 2 bis 4 Uhr in der Früh zu steigen an und hat seinen physiologischen Höhepunkt kurz nach dem Aufwachen. Im Laufe des Tages und vor allem in der Nacht fällt der Kortisolspiegel wieder ab. Zu den Essenszeiten und über den Tag verteilt, kommt es zu pulsierenden, geringen Anstiegen. (48)

Den natürlichen Zyklus des Kortisols mit einer Hormonersatztherapie zu replizieren, stellt sich als ausgenommen schwierig dar. (4)

Mit folgender Therapie versucht man diesen Rhythmus so gut wie möglich zu imitieren.

Bei primärer Nebenniereninsuffizienz wird vorgeschlagen Hydrokortison (15-25 mg) oder Kortisonacetat (20-35 mg) zwei bis dreimal täglich oral zu verschreiben. Die höchste Dosis soll gleich beim Aufstehen eingenommen werden, dann je nachdem, ob zwei oder drei Dosen eingenommen werden, entweder am frühen Nachmittag (2 Stunden nach dem Mittagessen), oder zum Mittag- und Abendessen. Die letzte und geringste Dosis sollte mindestens 4-6 Stunden vor dem Schlafengehen eingenommen werden, um Schlaf und Insulinsensitivität nicht zu beeinträchtigen. (49,50)

Als Alternative bei Patient:innen, die eine verminderte Compliance aufweisen, kann man Prednisolon (3-5 mg/Tag) oral in ein bis zwei Dosen pro Tag verabreichen. (36)

Bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz sollte die Dosis des Hydrokortison auf möglichst 15 bis 20 mg/Tag reduziert werden, da sich bei Hydrokortisondosen über 20 mg/Tag das Risiko für Koronare Herzkrankheiten erhöht, sich die Lebensqualität und das metabolische Profil verschlechtert. (1)

Hydrokortison und Prednisolon sind aktive Glukokortikoide, Kortisonacetat und Prednisolon müssen in der Leber noch aktiviert werden. Wenn die inaktive Form als Therapie angewandt wird, kann das zu einer größeren, interindividuellen pharmakokinetischen Variabilität führen. (51)

Peak und Kollegen haben in einer Studie die individualisierte Hydrokortisontherapie mit einer standardisierten Therapie mit Fixdosen verglichen. Sie entdeckten, dass gewichtangepasste Dosen die Variabilität des maximalen Kortisolwerts von 31% auf 7% verringerten. Auch eine zu starke Exposition wurde auf unter 5% reduziert.

Man schaute sich auch den Zusammenhang zwischen Einnahme vor oder nach Nahrungsaufnahme an und man kann sagen, dass das Essen vor der Einnahme die Absorption des Hydrokortisols verzögert. Peak und Kolleg:innen empfehlen eine gewichtangepasste Hydrokortisontherapie, die dreimal täglich vor dem Essen eingenommen wird. (52)

Laureti et al und Barbetta et al sind sich einig, dass eine dreimalige Verabreichung der Glukokortikoidersatztherapie pro Tag eine physiologischere Kortisonkurve erreichen kann. Bei dem Zwei-Dosen-Konzept fällt auf, dass es in der Früh zu zu hohen Kortisonlevels kommt, am Nachmittag die Spiegel wiederum zu stark absinken. (53)

Durch die Drei-Dosen-Verabreichung kann eine physiologischere Kortisonkurve und somit ein besseres Wohlbefinden und ein gutes Management der Therapie erreicht werden. Vor allem junge Patient:innen nehmen diese Art der Ersatztherapie gut an und zeigen die höchste Compliance. (53,54)

Bei Einnahme von Prednisolon oder Dexamethason in höheren Dosen ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass es zu Gewichtszunahme, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus kommt. Manche Mediziner:innen empfinden empirisch hohe Dosen von Prednisolon aus Erfahrung als gut. Dexamethason sollte nicht verwendet werden, da die Gefahr ein Cushing-Syndrom zu entwickeln zu hoch wäre. (36)

Bei Patient:innen mit primärer Nebenniereninsuffizienz ist es notwendig eine komplette Substitution der Glukokortikoide anzustreben, bei sekundären und tertiären Nebenniereninsuffizienz-Fällen kann ein nahezu kompletter Ersatz auch reichen, da es bei diesen Fällen noch geringe Sekretion des ACTHs geben kann. (4)

5.2.7.1.2 Überwachung der Glukokortikoidtherapie

Die Überwachung wird vor allem über die klinischen Symptome der Patient:innen kontrolliert. Gewichtszunahme, periphere Ödeme oder Insomnie können für eine Überbehandlung sprechen. Wenn die Dosen für die Patient:innen zu gering sind, treten Übelkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Lethargie oder Hyperpigmentation auf. Daher muss man bei den Follow-up-Besuchen detailliert nach Wohlbefinden, Energielevel, Konzentrationsfähigkeit oder Tagesmüdigkeit fragen, um so eine bessere Einstellung der Therapie zu erreichen.

Die Messung des Plasma-ACTHs wird als nicht sinnvoll eingestuft, da Patient:innen mit einer ausreichenden Therapie oftmals erhöhte ACTH-Spiegel aufweisen, weil die normale Beziehung der ACTH und Kortisolsekretion gestört ist. Bei der Verwendung der ACTH-Spiegel-Messung kann es dazu führen, dass es zu einer Übersubstitution kommt. (36)

5.2.7.2 Mineralkortikoidtherapie

Personen, die an primärer NNI oder der salt-wasting Form des AGS leiden, und Personen, die sich einer bilateralen Adrenalektomie unterziehen mussten, müssen eine Mineralkortikoidtherapie vornehmen. Das Ziel ist einen Natriummangel und die dazu passenden Symptome, wie Benommenheit, Salzhunger, orthostatische Hypotension, Hyponatriämie und Hyperkaliämie, zu verhindern. (4,5)

Aldosteron selbst hat eine zu kurze Halbwertszeit und wird nach oraler Aufnahme zu schnell in der Leber metabolisiert, um als Medikament verwendet zu werden. Daher wird Fludrokortison verwendet, welches ein 200 bis 400-fach höheres Mineralkortikoidpotential als Hydrokortison hat. (55) Normalerweise wird Fludrokortison mit einer Dosis von 0,05-0,20 mg einmal täglich in der Früh verschrieben. (1) Kinder und junge Erwachsene haben eine relative Aldosteronresistenz und benötigen daher eine höhere Dosis an Fludrokortison. Wenn diese Patient:innen älter werden, muss man die Situation reevaluiert und die Einstellung überarbeiten. Personen, die zusätzlich Dexamethason oder Prednisolon einnehmen, müssen auch eine höhere Dosis an Fludrokortison bekommen, da diese Substanzen ein geringeres Mineralkortikoidpotential als Hydrokortison haben. (4) Auch sehr aktive, sportliche Leute haben einen höheren Bedarf an Fludrokortison. (5)

Eine Untermedikation von Fludrokortison ist häufig und wird durch eine erhöhte Dosis an Glukokortikoiden ausgeglichen. Die Mehrzahl der Patient:innen mit primärer Nebenniereninsuffizienz hat einen höheren Bedarf an Glukokortikoiden, als die errechnete endogene Kortisolproduktion. Das könnte der Grund für eine zu geringe Dosierung des Fludrokortisons sein. (56) 24% der behandelten Patient:innen geben anhaltendes Verlangen nach Salz und 15% der behandelten Patient:innen geben posturalen Schwindel an. (9) Die erhöhte Gabe an Glukokortikoiden kann Hyperkortisolämie auslösen und damit das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. (57)

Patient:innen, die Medikamente, wie Phenytoin, Rifampicin oder Mitotane, die das Enzym CYP3A4 induzieren, einnehmen, brauchen eine höhere Dosis von Fludrokortison, weil dieses dann schneller abgebaut wird. (4)

In Ländern mit heißen Sommermonaten muss der erhöhte Salzverlust durch Schwitzen miteinberechnet werden und die Dosis, sowie der Salzkonsum angepasst werden. (58)

Wenn eine Therapie mit über 50 mg/d Hydrokortison angesetzt ist, braucht man keine zusätzliche Mineralkortikoidtherapie, da so hohe Dosen von Hydrokortison genügend Mineralkortikoidaktivität bereitstellen. (4)

Lakritze und Grapefruitsaft potenzieren den mineralkortikoiden Effekt von Hydrokortison und sollten daher vermieden werden. (5)

5.2.7.2.1 Hypertension

Wenn Patient:innen mit primärer NNI eine Hypertonie entwickeln, sollte diese mit einem ACE-Inhibitor oder einem Kalziumkanalblocker behandelt werden. Die Mineralkortikoidtherapie sollte nicht abgesetzt werden. Es kann jedoch eine Dosisreduktion diskutiert werden. (59) Diuretika, vor allem Aldosteron-Antagonisten, wie Spironolaktone oder Eplerenon, sollten vermieden werden, weil die Wirkung der Mineralkortikoidsubstitution auf diese Weise beeinträchtigt wird. (56)

5.2.7.2.2 Überwachung der Mineralkortikoidtherapie

Wie auch bei der Glukokortikoidtherapie wird bei der Überwachung der Mineralkortikoidtherapie vor allem nach Unter- und Überdosierungssymptomen gefragt. Man fragt die Patient:innen nach persistierendem Salzhunger, Benommenheit oder peripheren Beinödemen. Zusätzlich misst man den Blutdruck in unterschiedlichen Lagen um eine orthostatische Hypertension auszuschließen. (5) Plasma-Renin-Spiegel können auch zur Überwachung hergenommen werden, vor allem um eine Untersubstituierung auszuschließen. Die Plasma-Renin-Aktivität sollte sich im höheren Normbereich befinden. (58) Bei der Abnahme von Plasma-Renin-Werten muss man darauf achten, dass sie bei Frauen, die hormonelle Verhütung mit Östrogen verwenden, erhöht sind. (4)

Schnelle Gewichtszunahme, hoher Blutdruck, Ödeme oder Hypokaliämie können zu hohen Dosen von Fludrokortison anzeigen. (58)

Der Zusammenhang zwischen der Plasma-Renin-Konzentration und Mineralkortikoiden ist komplex und hängt mit der Lage, Zeit, Mineralkortikoiddosis und weiteren Faktoren zusammen. Daher soll die Überwachung und Einstellung von Mineralkortikoiden nicht nur über die Plasma-Renin-Konzentration erfolgen, sondern auch der Blutdruck und die Elektrolyt-Konzentrationen sollten in Betracht gezogen werden. (60)

5.2.7.3 DHEA Therapie

Die Substitution von Dehydroepiandrosteron ist individuell variabel und muss nicht verpflichtend angeordnet werden. Der signifikanteste Effekt kann bei Frauen bemerkt werden. Es zeigt sich vor allem ein positiver Einfluss auf Stimmung, emotionales Wohlbefinden und Libido. (61–63)

Die tägliche Dosis von 25- 50 mg (1) wird oral eingenommen und sollte nach sechs Monaten bezüglich positiven Effekten und auch Nebenwirkungen reevaluiert werden. (4) DHEA wird auch zu Östrogen konvertiert und kann auch östrogenbedingte Risiken, wie Östrogen-sensitive Tumoren, das kardiovaskuläres Risiko oder venöse Embolien verstärken. Es gibt dahingehend jedoch zu wenige Langzeitstudien. (5) Eine Dehydroepiandrosteron-Therapie wird von der Endocrine Society nicht empfohlen. (64)

5.2.7.3.1 Überwachung der DHEA-Therapie

Die Überwachung funktioniert durch klinische Untersuchung, in der man vor allem auf die androgenen Effekte achtet. Man prüft das morgendliche Serum-DHEA, Androstendion, Testosteron und das sexualhormonbindende Globulin vor Einnahme. Hier zielt man den mittleren Normbereich an. (4)

5.2.7.3.2 Therapie der Addison-Krise

Die Addison-Krise ist ein akut lebensbedrohliches Ereignis. Sie muss schnell erkannt und umgehend behandelt werden. Die Mortalitätsrate liegt bei 0,5 pro 100 Patient:innen und ist folglich eine signifikante Todesursache bei Patient:innen, die an Nebenniereninsuffizienz leiden. (65) Die Erfolgsrate bei korrektem Therapievorgehen ist sehr hoch.

Nach einer anfänglichen intravenösen (oder intramuskulären) Bolus-Gabe von 100 mg Hydrokortison , werden weitere 100-200 mg Hydrokortison über einen Perfusor im Laufe der darauffolgenden 24 Stunden verabreicht. (1,4,5) Alternativ besteht auch die Möglichkeit die weiteren 200 mg Hydrokortison in vier 50 mg Dosen aufgesplittet anzubieten. Prete und Kolleg:innen beschreiben jedoch, dass die kontinuierliche, intravenöse Hydrokortison-Gabe am besten geeignet ist, um die Kortisolkonzentrationen im erwünschten Bereich zu halten. (66) Der Umstieg auf orale Medikation ist nach 24 bis 48 Stunden möglich, wenn der Patient oder die Patientin keinen anhaltenden entzündlichen Auslöser vorweist. (4,5)

Zusätzlich sollte eine großzügige Volumensubstitution begonnen werden. (1) Laut UpToDate sollten 1 bis 3 Liter 0,9 prozentiger Kochsalzlösung oder 5 prozentiger Dextrose-Lösung bei möglicher Hypoglykämie intravenös über die ersten 12 bis 24 Stunden verabreicht werden. Danach kann eine Volumenüberwachung vorgenommen werden. (47)

Wenn möglich werden Natrium-, Kalium-, Kreatinin-, Harnsäure-, Kortisol-, Aldosteron-, und ACTH-Spiegel mittels Blutabnahme getestet, um Ursachen für die Krise zu entdecken. (65)

Als wichtigste Maßnahme der Prävention gilt die Patient:innenedukation. In erster Linie ist es wichtig, dass die Erkrankten die Stressdosen, wie in Tabelle 1 angeführt, kennen und anwenden können.

5.2.7.3.2.1 Stressdosen

Bei einer Körpertemperatur über 38°C, kleineres Eingriffen ohne Allgemeinanästhesie wird die Steroids substitution verdoppelt. Bei Fieber über 39°C und mittleren operativen Eingriffen ohne Allgemeinanästhesie wird die Dosis verdreifacht. Bei größeren Operationen mit Allgemeinanästhesie und Geburten, psychischem oder körperlichem Stress gibt es auch Anpassungsmodelle, wie in Tabelle 1 beschrieben. (1) Daher wird empfohlen Influenza- und bei über 60-Jährigen Pneumokokkenimpfungen zu verabreichen, da dies das Risiko einer Addison-Krise verringert.

Tabelle 1: Anpassung der Kortisondosen in erhöhten Belastungszuständen
HC: Hydrokortison

Zustand	Dosisanpassung
Fieber > 38°C, kleinere operative Eingriffe ohne Allgemeinanästhesie	2-fach Dosis: 30-50mg HC/d
Hohes Fieber > 39°C, mittlere operative Eingriffe ohne Allgemeinanästhesie	3-fache Dosis: 50-75mg HC/d
Größere Operationen in Allgemeinanästhesie, Geburten	Stufenschema: z.B. 100mg HC i.v. als Bolus, danach kontinuierliche Gabe 100-200mg HC/24h Sobald Patient:in wieder essen darf -> Umstellung auf 2-fache orale Gabe für 2 Tage dann reduzieren auf normale Tagesdosis
Gastroenteritits	100mg HC s.c., i.m. i.v.
Großer Psychischer Stress (z.B. Todesfälle)	Erhöhung um 10mg HC
Nachtschicht	Dreiteilung empfohlen: 1/2-1/4-1/4
Sportliche Aktivitäten (>30min)	Umstritten: ev. Erhöhung um 5-10mg HC 30-60min vor der Aktivität

5.3 Patient:innenedukation

Bei der primären Nebenniereninsuffizienz gibt es klare Algorithmen, wie man bei der Diagnostik, Therapie und beim Auftreten einer akuten Addison-Krise vorgehen sollte. (36) Trotzdem ist es von großer Bedeutung aktiv und wiederholt Patient:innenedukation zu betreiben, da mit der Diagnose stets eine verminderte Lebensqualität und eine erhöhte Mortalität einhergeht. Vor allem die Aufklärung über Dosisanpassungen bei Infekten, Stress, medizinischen und zahnärztlichen Eingriffen ist besonders wichtig, damit einer Addison-Krise vorgebeugt werden kann. Es hat sich als gut herausgestellt, wenn die behandelnden Ärzt:innen ihre Patient:innen mit Steroidkarten, parenteralem Hydrokortison und einer Schulung für die Verabreichung des Hydrokortison ausgestattet haben, um im Falle schwerer Krankheit oder Erbrechen schnell handeln zu können. (5)

Neue Formen der Glukokortikoidverabreichung könnten die Lebensqualität von Nebenniereninsuffizienz-Betroffenen verbessern. In den nächsten Jahren wird es weitere Fortschritte bei der oralen und parenteralen Therapie geben. (5)

5.3.1 Verlauf und Prognose

Mittels regelmäßigen Kontrolluntersuchungen kann man die Therapie beobachten und adaptieren. Im Wesentlichen achtet man auf klinische Zeichen wie Ödeme, Gewichts- und den Blutdruckschwankungen. Mittels Labordiagnostik sollte man regelmäßig Elektrolyte und die Reninkonzentration und -aktivität untersuchen. Die Plasma-Reninkonzentration und -aktivität sollten im oberen Normbereich liegen. Wenn die Substitutionstherapie entsprechend eingestellt ist, können Patient:innen weitgehend normal leben. (1) Bei Patient:innen unter 40 Jahren wurde ein erhöhtes Risiko für frühzeitigen Tod festgestellt. 15-40% der Todesfälle bei nebenniereninsuffizienten Personen kann man auf eine Addison-Krise zurückführen. (4)

6 Material und Methoden

Für diese Arbeit wurde eine systemische Literaturrecherche zum aktuellen Wissenstand der Nebenniereninsuffizienz durchgeführt. Es wurden Definition, Epidemiologie, Klinik, Ätiologie, Diagnostik und Therapie mittels etablierten Lehrbüchern und Seminaren recherchiert. Zusätzlich wurde die medizinische Datenbank „PubMed“ für die strukturierte Aufarbeitung relevanter und aktueller Literatur herangezogen. Dabei wurde die Qualität und Aktualität der Werke berücksichtigt.

Die Arbeit beschäftigt sich vor allem mit seltenen Ursachen der Nebenniereninsuffizienz, da im beschriebenen, klinischen Fall dies von großer Bedeutung ist.

Für die Fallbeschreibung wurden Daten retrospektiv aus der Datenbank „Medocs“ als Grundlage verwendet. Das Einverständnis der Patientin wurde eingeholt.

7 Ergebnisse – Resultate

7.1 Fallbesprechung

7.1.1 Klinische Präsentation

2019 wird eine 53-jährige Patientin bei bereits diagnostizierter primärer Nebenniereninsuffizienz mit ungewolltem Gewichtsverlust, Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit, wie auch Muskel- und Gelenkschmerzen vorgestellt. Die Patientin wurde in einem peripherem Haus 2018 erstdiagnostiziert, wo auch eine Therapie mit Hydrokortison begonnen worden war. Initial wurde keine Therapie mit Fludrokortison eingeleitet. Erst als die initial noch normwertigen Reninwerte im Therapieverlauf angestiegen, wurde eine niedrigdosierte Therapie mit Astonin H eingeleitet.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung an der Universitätsklinik Graz litt die Patientin intermittierend auch an Schwindel. Sie gab vor allem auch linksseitige, abdominelle Beschwerden an. Des Weiteren traten Durchschlaf- und Gedächtnisstörungen auf.

Seit die Pille im Jahr 2018 abgesetzt wurde ist ihr Zyklus regelmäßig. Der Blutdruck und Puls zeigen sich normwertig.

Die Patient:innengeschichte weist einen Zustand nach Ulcus ventriculi (03/2018), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Stentgrafts an den Arteria iliaca communis beidseits (11/2018) und eine behandelte arterielle Hypertonie auf. Zusätzlich wurden 2015 ein Nebennieren-Inzidentalom links mit einem Durchmesser von 20 mm und rechts mit einem Durchmesser von 16 mm beschrieben.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung nahm die Patientin Hydrocortison 10mg morgens und 5mg mittags ein. Zusätzlich hatte sie Plavix 75mg mittags, Concor 1,25mg in der Früh und Sortis 20mg am Abend als Dauermedikation. Darüber hinaus erhielt sie einen Magenschutz (Pantoloc 40mg).

7.1.2 Methodik

Aufgrund der aktuellen abdominellen Beschwerden wurden eine Gastroskopie und eine Computertomographie durchgeführt. Dabei konnte eine zentral nekrotische

Nebennierenläsion links mit einer maximalen Ausdehnung von 3,4 cm erkannt werden. Es wurde also eine deutliche Größenprogredienz und Formveränderung zu der bekannten Läsion angegeben. Die CT-Befundung spricht von einem hochgradig nekrotischem, hochmalignem Tumorgewebe, welches am ehesten mit einer Metastase (Primum Lunge, Mamma, Magen möglich) vereinbar sein würde. Zur Primum-Suche wurde eine PET-CT durchgeführt. In dieser war jedoch kein Nachweis auf ein extraadrenales Primum ersichtlich.

Die darauffolgende CT-gezielte Punktion konnte histologisch einen SMARCA-4-defizienten Tumor beschreiben. Es wurde eine laparoskopische retroperitoneale Adrenalektomie durchgeführt. Zusätzlich wurde eine postoperative Bestrahlung absolviert. Bei den Kontrolluntersuchungen persistierten Abgeschlagenheit und wechselnde Leistungsfähigkeit, sowie Gelenksbeschwerden. Rezidive gab es bis dato keine.

Mittels einer Thorax-CT konnten im Jänner 2021 ein verkalktes Granulom im Lungenunterlappen rechts und Pleurakuppenschwielen beidseits detektiert werden. Bei Verdacht auf Tuberkulose wurde ein Quantiferontest durchgeführt. Dieser zeigt sich positiv. Nach wiederholt positivem Quantiferontest, jedoch negativen Sputumkulturen, wurde empirisch eine klassische 4-fach antituberkulostatische Therapie begonnen. Eine Biopsie wurde von der Patientin abgelehnt. Die Therapieversuche mussten zweimalig abgebrochen werden, da die Patientin Addison-Krisen entwickelte.

Die weiteren Kontrolluntersuchungen konnten weder ein Rezidiv, noch Veränderungen im Thorax aufzeigen.

Die Gelenksbeschwerden wurden mittels Opiaten behandelt.

7.1.3 Differentialdiagnosen

Die Anzahl der Differentialdiagnosen für die Ursache der Nebenniereninsuffizienz ist umfangreich, insbesondere im vorliegenden Fall.

Tabelle 2: Differentialdiagnosen und Testmöglichkeiten für diese Patientin

Differentialdiagnosen Nebenniereninsuffizienz	Relevant diagnostische Verfahren
Tuberkulose	Quantiferontest, Tuberkulin-Hauttest, direkter Erregernachweis mittels PCR, Kalzifikationen und Vergrößerungen im CT/MRT und Mikroskopie oder spezieller Kultur
Autoimmune Nebenniereninsuffizienz	Nebennierenrinden-Autoantikörper (v.a. 21-Hydroxylase-Autoantikörper)
POEMS-Syndrom	Erhöhter VEGF-Spiegel, Röntgen um

	sklerosierende Knochenläsionen nachweisen zu können, Elektronervenleitgeschwindigkeit
HIV	Kombinierter Antikörper-Antigen-p24-Test, bei positivem Befund zusätzlicher HIV-PCR-Test oder Immunoblot
Syphilis	TPHA, TPPA-Test, Treponema pallidum-Antikörper-Absorptions-Test
Adrenoleukodystrophie	Very long chain fatty acids (VLCFA) Erhöhung, Genetische Analyse des ABCD1-Gens, MRT, CT
Sarkoidose	Erhöhte Entzündungsparameter, IgG in 50% erhöht, Thorax-Röntgen
Hämolytische Erkrankungen	Blutbild (Hämolyse-Parameter: niedriges Haptoglobin, erhöhtes LDH, erhöhtes indirektes Bilirubin)

7.1.3.1 Tuberkulose

Das verkalkte Granulom in dem rechten Lungenunterlappen, die Pleurakuppenschwielen beidseits, sowie die wiederholt positiven Quantiferontest sind Punkte, die für eine Tuberkulose sprechen. Die rechte Nebenniere ist in der Computertomographie ohne Hinweis auf Tuberkulose dargestellt. Eine Biopsie zur definitiven Diagnosestellung wurde von der Patientin nicht erwünscht.

Die linke Nebenniere wies einen negativen PCR-Test auf Tuberkulose auf.

7.1.3.2 Autoimmune Nebenniereninsuffizienz mit negativen 21-Hydroxylase- Autoantikörpern

Obwohl das Vorhandensein von 21-Hydroxylase-Autoantikörpern eine sehr spezifische Methode ist, gibt es einen kleinen Prozentsatz, bei welchem autoimmune Prozesse der Nebenniereninsuffizienz zu Grunde liegen, obwohl die 21-Hydroxylase Autoantikörper negativ ausfallen. Auch wenn über 90 Prozent der Patient:innen mit autoimmuner primärer Nebenniereninsuffizienz positive 21-Hydroxylase Autoantikörper aufweisen, und diese sogar 30 Jahre nach Diagnosestellung nur gering abfallen, gibt es Patient:innen, bei denen die Antikörper-Level rasch nach der Diagnosestellung fallen und vereinzelt sogar negativ werden. Somit ist eine autoimmune Ursache nicht gänzlich ausschließbar. (67)

7.1.3.3 Andere Differentialdiagnosen

POEMS-Syndrom ist ein Akronym und steht für Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Skin Lesions (Hautveränderungen).

Ende Oktober 2020 wurde das POEMS-Syndrom als Differentialdiagnose angedacht. Im Jänner 2021 war der vascular endothelial growth factor D (VEGF) mit 347 pg/ml im Normbereich. Ende April 2021 zeigte sich ein erhöhter VEGF-C Wert mit 11733,7 pg/ml, möglicherweise wegweisend für ein POEMS-Syndrom. Im Röntgen zeigten sich jedoch keine sklerosierenden Knochenläsionen. Da keine Polyneuropathie und monoklonale Plasmazellerkrankung nachweisbar war, wurde das POEMS-Syndrom als Ursache als unwahrscheinlich eingestuft.

Um *Lymphangioliomyomatose* ausschließen zu können, wurde die Bestimmung von VEGF-D durchgeführt. In der Speziellen Immunologie konnte der VEGF-D Parameter im Normbereich festgelegt werden. (VEGF-D 347.0 pg/mL 155.0-640.0)

Es konnten auch keine Hinweise auf andere Differentialdiagnosen wie Syphilis, HIV-Infektion, Adrenoleukodystrophie, Sarkoidose oder hämatolytische Erkrankungen, gefunden werden.

Bei dem besprochenen Fall ist die Diagnostik schwierig, da zwei verschiedene Entitäten bei derselben Patientin auftreten. Zum einen hat die Patientin ein Karzinom der Nebenniere, zusätzlich entwickelt sie zugleich einen Morbus Addison. Dieser ist in erster Linie von autoimmuner Genese mit negativen 21-Hydroxylase-Antikörpern, was ohnehin als sehr selten gilt. Als Differentialdiagnose käme extrapulmonale Tuberkulose in Frage. Die positiven Quantiferontests sprechen für eine aktive Tuberkulose. Der negative PCR-Test aus der entfernten Nebenniere, sowie die unauffällige Bildgebung der verbliebenen Nebenniere sprechen jedoch gegen eine aktive Tuberkulose-Erkrankung.

7.2 SMARCA-4-defizienter Tumor

Durch den Verlust des switch/sucrose non-fermentable (SWI/SNF)-related matrix-associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4 (SMARCA-4) – Gens kann das sogenannte Brahma related gene 1 (BRG1) Protein nicht mehr kodiert werden und geht somit immunhistochemisch verloren. Diese Tumoren präsentieren sich mit einer großen thorakalen Masse, die vor allem rhabdoide Morphologie aufweisen. Sie gelten als sehr aggressiv. Extrathorakale Metastasen findet man hauptsächlich in den Lymphknoten, Knochen und Nebennieren. Ashour und Kolleg:innen beschreiben in ihrer

Publikation, dass in 5 von 6 Fällen das Gewächs in der Nebenniere größer war als im Thorax. 5 von 6 Patient:innen gaben eine lange Vorgeschichte des Rauchens an. Beim 6. Fall ist die Raucheranamnese nicht vorhanden. Man kann bei allen 6 Fällen eine ähnliche Morphologie erkennen. Sie erscheinen relativ monoton epitheloid mit Bereichen, die sehr gut entwickelt, aber unterschiedlich rhabdoid sind. (68)

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt, dass 14% der undifferenzierten SMARCA-4-defizienten Tumore eine Beteiligung der Nebenniere aufweisen. (69) Die Nebenniere ist auch in 17% bis 32% als Metastasierungsort beschrieben. Wenn eine große Nebennierenmasse und/oder in der Nebenniere die größte Masse vorliegt, wird der klinische Verdacht auf ein primäres Nebennierenkarzinom gelenkt. Für die chirurgischen Patholog:innen kann die rhabdoide Morphologie einem onkozytären Nebennierenrindenzellkarzinom ähnlich sein, daher ist eine Immunphänotypisierung in solchen Fällen unerlässlich. Bisher konnte kein Zusammenhang zwischen einem typischen Nebennierenrindenzellkarzinom und einer undifferenzierten SMARCA-4-Komponente dokumentiert werden. Obwohl der undifferenzierte SMARCA-4-defiziente Tumor als aggressiv eingestuft wird, kann man Studien entnehmen, dass sie sehr gut auf Immuntherapie ansprechen. (68)

7.2.1 Behandlung

Aufgrund der seit Jahren bestehenden Leukozytose stand von Anfang an eine Systemerkrankung, wie Tuberkulose, Pilzinfektionen, virale Infektionen, Sarkoidose oder Malignome, in Verdacht.

Die Patientin kam mit bestehender Substitutionstherapie von Hydrocortison 10 mg morgens und 5 mg um 14:00 Uhr an die Universitätsklinik Graz. Da das Renin erhöht (195,4 µU/ml) war, wird zusätzlich Astonin H verschrieben (1/4 Tablette täglich).

Das eher niedrige ACTH im Zusammenhang mit der beschriebenen Gewichtszunahme und den hohen Serumkortisolwerten, sprach dafür, dass Hydrocortison eher zu hoch dosiert sein könnte. Die Dosis wurde aber bei gutem Wohlbefinden und ohnehin niedriger Gesamttagesdosis fortgeführt. Seit April 2021 wird DHEAS substituiert.

Da das VEGF-C Ende April 2021 auf 11733,7 pg/ml (Normwert: 2459,0-6651,0 pg/ml) anstieg, wurden ein POEMS-Syndrom, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder

eine Syphilis-Erkrankung als Differentialdiagnose angedacht – diese Differentialdiagnosen konnten ausgeschlossen werden. Auch Tuberkulose wurde in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteingezogen. Im August 2021 wurden wiederholt positive Quantiferontests festgestellt. Die daraufhin ausgeführte Sputumkultur erwies sich als negativ. Im Zusammenhang mit den meist erhöhten Leukozyten, ging man von einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine extrapulmonale Tuberkulose aus. Die PCR-Untersuchung der linken Nebenniere zeigte sich aber negativ. Da die Patientin eine Punktion der rechten Nebenniere ablehnte, der Therapie jedoch zustimmte, wurde ohne bioptische Sicherstellung eine antituberkulostatische 4-fach Therapie eingeleitet.

Die Patientin entwickelte unter dieser Therapie jedoch mehrfach Addison-Krisen, obwohl die Kortison-Substitution entsprechend angepasst worden war. Die Therapie musste zweimal frühzeitig abgebrochen werden.

Ergebnisse und Folgeuntersuchungen

Die Patientin nahm weiterhin Hydrocortison und Astonin H und war unter engmaschiger medizinischer Betreuung. Seit dem Abbruch der antituberkulostatischen Therapie entwickelte die Patientin keine Addison-Krisen.

Das onkologische Follow-up stellte sich als zufriedenstellend heraus. Es gab nach wie vor keinen Hinweis auf einen Primärtumor oder ein Rezidiv. Auch hier werden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt.

8 Diskussion

Im hier präsentierten Fall konnte die Ätiologie der primären Nebenniereninsuffizienz nicht abschließend geklärt werden. Differentialdiagnostisch kommen ein Antikörpernegativer Morbus Addison oder eine Nebennierenmitbeteiligung im Rahmen einer Tuberkulose in Frage. Weiters zeigte die Patientin einen SMARCA-4- defizienten Tumor.

Unmittelbar nach Diagnosestellung der Nebenniereninsuffizienz wurde eine Glukokortikoidsubstitution zur Vermeidung von Addison-Krisen eingeleitet.

8.1 Nebenniereninsuffizienz der autoimmunen Genese

Trotz fehlender Autoantikörper ist die Ätiologie einer Autoimmunerkrankung plausibel, da ca. 10% aller Patient:innen mit einer autoimmunen Nebenniereninsuffizienz keine Antikörper aufweisen. Der Morbus Addison ist hierorts die häufigste Ursache einer

Nebenniereninsuffizienz. Dafür sprechen die fehlenden granulomatösen Veränderungen der Nebennieren, die man im Rahmen einer Tuberkulose – die zweithäufigste Ursache für Nebenniereninsuffizienz weltweit – im CT der Nebennieren erwarten würde.

8.2 Nebenniereninsuffizienz im Rahmen einer extrapulmonalen Tuberkulose

Die positiven Quantiferontestergebnisse könnten für eine extrapulmonale Tuberkulose sprechen, jedoch zeigte die Bildgebung kein eindeutiges Bild einer Tuberkulose. Auch die Sputumkulturen sowie die PCR des OP-Präparats zeigten sich negativ. Die bekannten pulmonalen Pleuraschwielen könnten wiederum hinweisend für das Vorliegen einer Tuberkulose sein. Der tuberkulostatische Therapieversuch wurde letztlich bei mehrmaligem Auftreten einer Addison Krise nach interdisziplinärer Besprechung und auf Wunsch der Patientin abgebrochen.

8.2.1 Rifampicin

Rifampicin ist ein Medikament, welches Teil der tuberkulostatischen Standardtherapie ist. Es ist ein Antibiotikum, das auch gegen widerstandsfähige Mykobakterien wirkt.

Rifampicin ist ein potenter Induktor von Leberenzymen, vor allem des Cytochrom-P450-Systems (insbesondere CYP3A4 und CYP 2C9). Diese Enzyme sind maßgeblich am Metabolismus von Glukokortikoiden wie Hydrokortison beteiligt. Durch die Induktion des Enzymsystems beschleunigt Rifampicin den Abbau von exogen verabreichtem Hydrokortison, was zu einem signifikanten Abfall der Serumspiegel dieses Hormons führen kann. Dies stellt ein besonderes Risiko bei Patient:innen mit Nebenniereninsuffizienz dar, da deren endogene Kortisolproduktion bereits unzureichend ist.

Im Fall einer solchen metabolischen Beschleunigung kann es zu einem relativen Glukokortikoidmangel kommen, der das Risiko für eine Addison-Krise erheblich erhöht. Typische Symptome einer Addison-Krise sind schwere Hypotonie, Elektrolytstörungen (insbesondere Hyponatriämie und Hyperkaliämie), hypoglykämische Episoden, Müdigkeit und Kreislaufzusammenbrüche. (70)

Daher ist bei der Gabe von Rifampicin an Patient:innen mit Nebenniereninsuffizienz eine besonders sorgfältige Überwachung der Kortisolspiegel und eine entsprechende Anpassung

der Hydrokortison-Dosis essenziell, um einem drohenden Kortisolmangel entgegenzuwirken und das Risiko einer Addison-Krise zu minimieren.

Obwohl in unserem Fall die Hydrokortisondosis adäquat erhöht wurde, musste die Therapie zweimal frühzeitig abgebrochen werden, da die Patientin eine Addison-Krise entwickelte.

8.3 SMARCA-4 defizienter Tumor als Nebendiagnose

Der SMARCA-4-defiziente Tumor stellt eine seltene Entität dar und tritt in dieser Fallvignette einseitig in der linken Nebenniere auf. Bisherige Studien beschreiben hauptsächlich metastatischen bilateralen Befall bei Patient:innen mit SMARCA-4-defizienten Tumoren. (68) Die einseitige Nekrose und der fehlende Befund eines Primums in der PET-CT zeigen einen einzigartigen Verlauf. Da die andere Nebenniere in so einem Fall die Funktion der nicht funktionierenden Nebenniere übernehmen sollte, spricht das gegen die Ursache für die Nebenniereninsuffizienz und für einen Zufallsbefund. Wie in den Europäischen Guidelines für die Behandlung von Nebenniereninzidentalomen von Fassnacht et al. empfohlen wurde, wurde eine minimal invasive Adrenaektomie links durchgeführt. (71)

8.4 Konsequenzen und Management

Bei persistierender Nebenniereninsuffizienz bleibt die Patientin in regelmäßiger endokrinologischer Betreuung. Die Substitutionstherapie wird im Rahmen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen kontinuierlich evaluiert und gegebenenfalls angepasst.

Zusätzlich ist die Patientin unverändert in onkologischer Betreuung, bei der das Risiko für Rezidive oder weitere Tumorentwicklung überwacht wird. Der SMARCA-4-defiziente Tumor erfordert hier engmaschige Follow-up Untersuchungen, da bisher keine gesicherten Leitlinien für diese seltene Situation existieren.

Zusammenfassend beschreibt dieser Fall die Herausforderungen der Diagnostik, sowie der Therapie einer Nebenniereninsuffizienz mit unklarer Ätiologie. Die autoimmune, 21-Hydroxylase-Antikörper-negativ Genese bleibt die wahrscheinlichste Diagnose, während eine extrapulmonale Tuberkulose differentialdiagnostisch berücksichtigt werden muss. Das weitere Management richtet sich nach den Symptomen und den regelmäßigen Untersuchungen um langfristig Komplikationen zu vermeiden.

Literaturverzeichnis

1. van de Loo I, Harbeck B. Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie Klinik, Diagnostik, Therapie. In: Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie Klinik, Diagnostik, Therapie [Internet]. Springer Berlin/Heidelberg; 2020. S. 336. Verfügbar unter: <https://ebookcentral-1proquest-1com-19kq66x3m009b.han.medunigraz.at/lib/medunigraz/reader.action?docID=6346667&ppg=1>
2. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S. Physiologie. 4., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. 831 S. (Duale Reihe).
3. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* Juni 2020;505:78–91.
4. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, u. a. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primer.* 11. März 2021;7(1):19.
5. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet Lond Engl.* 13. Februar 2021;397(10274):613–29.
6. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet.* 31. Mai 2003;361(9372):1881–93.
7. Løvås K, Loge JH, Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mai 2002;56(5):581–8.
8. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* August 2018;32(4):397–424.
9. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, u. a. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* Dezember 2009;94(12):4882–90.
10. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* Juni 2010;339(6):525–31.
11. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, u. a. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* Februar 2015;100(2):407–16.
12. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* Dezember 2019;42(12):1407–33.
13. Meyer G, Badenhoop K, Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2.5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010-2013. *Clin Endocrinol (Oxf).* September 2016;85(3):347–53.

14. Skov J, Höjjer J, Magnusson PKE, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112,100 Swedish twins. *Endocrine*. Dezember 2017;58(3):521–7.
15. Mk A, A N, S L, N R. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 21. Januar 2023 [zitiert 16. März 2024];401(10372). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5xy0734.han.medunigraz.at/36502822/>
16. Burtman E, Regelman MO. Endocrine Dysfunction in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1. Juni 2016;45(2):295–309.
17. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, Tomlinson JW, Hughes BA, O'Neil DM, u. a. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. Januar 2013;98(1):161–71.
18. N R, O R, S F, I U, N I. Primary adrenal non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* [Internet]. 15. April 2017 [zitiert 26. Juni 2023];11(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hz00a1.han.medunigraz.at/28410600/>
19. Teti C, Bezante G, Gatto F, Khorrami Chokami K, Albertelli M, Falchi M, u. a. An unusual cause of adrenal insufficiency with elevation of 17-hydroxyprogesterone: case report. *BMC Endocr Disord*. 29. Mai 2023;23(1):123.
20. Sc S, Dw K, Pf S, Rc N. Adrenal insufficiency from bilateral adrenal hemorrhage. *Mayo Clin Proc* [Internet]. Mai 1990 [zitiert 27. Juni 2023];65(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hz015a.han.medunigraz.at/2161483/>
21. Causes of secondary and tertiary adrenal insufficiency in adults - UpToDate [Internet]. [zitiert 23. Januar 2023]. Verfügbar unter: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-secondary-and-tertiary-adrenal-insufficiency-in-adults?search=adrenal%20insufficiency&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H3
22. Karavitaki N, Dobrescu R, Byrne JV, Grossman AB, Wass JAH. Does hypopituitarism recover when macroprolactinomas are treated with cabergoline? *Clin Endocrinol (Oxf)*. August 2013;79(2):217–23.
23. Tirosch A, Benbassat C, Lifshitz A, Shimon I. Hypopituitarism patterns and prevalence among men with macroprolactinomas. *Pituitary*. 1. Februar 2015;18(1):108–15.
24. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed*. 1. August 2017;64(7):384–95.
25. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, u. a. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):938–43.

26. The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve nonfunctioning pituitary adenomas - O'Sullivan - 2009 - Clinical Endocrinology - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 23. Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2009.03583.x>
27. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up - Karavitaki - 2005 - Clinical Endocrinology - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 23. Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2005.02231.x>
28. Acute Glucocorticoid Deficiency and Diabetes Insipidus Are Common After Acute Traumatic Brain Injury and Predict Mortality | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [zitiert 23. Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/8/3229/2833539>
29. Jullien N, Saveanu A, Vergier J, Marquant E, Quantien MH, Castinetti F, u. a. Clinical lessons learned in constitutional hypopituitarism from two decades of experience in a large international cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Februar 2021;94(2):277–89.
30. Heinrich DA, Adolf C, Holler F, Lechner B, Schneider H, Riester A, u. a. Adrenal Insufficiency After Unilateral Adrenalectomy in Primary Aldosteronism: Long-Term Outcome and Clinical Impact. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. November 2019;104(11):5658–64.
31. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Juni 2015;100(6):2171–80.
32. Salehmohamed MR, Griffin M, Branigan T, Cuesta M, Thompson CJ. Patients treated with immunosuppressive steroids are less aware of sick day rules Than those on endocrine replacement therapy and may be at greater risk of adrenal crisis. *Ir J Med Sci* 1971 -. 1. Februar 2018;187(1):69–74.
33. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults - UpToDate [Internet]. [zitiert 17. Januar 2023]. Verfügbar unter: https://www-1uptodate-1com-1g85pdq3m0066.han.medunigraz.at/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults?search=nebennieren-insuffizienz&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
34. Oelkers W, Boelke T, Bähr V. Dose-response relationships between plasma adrenocorticotropin (ACTH), cortisol, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone after injection of ACTH-(1-39) or human corticotropin-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. Januar 1988;66(1):181–6.
35. Lee MKV, Vasikaran S, Doery JCG, Wijeratne N, Prentice D. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J*. November 2013;89(1057):617–20.

36. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, u. a. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Februar 2016;101(2):364–89.
37. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf).* September 1998;49(3):287–92.
38. Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 5. März 2010;316(1):24–34.
39. Verbeeten KC, Ahmet AH. The role of corticosteroid-binding globulin in the evaluation of adrenal insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 26. Januar 2018;31(2):107–15.
40. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, Bailey C, Mitchem K, Morgan N, u. a. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mai 2013;78(5):673–80.
41. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med.* 5. August 2003;139(3):194–204.
42. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, u. a. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. November 2016;101(11):3888–921.
43. A A, Jw T, Pm C, G H, Pm S. The long-term predictive accuracy of the short synacthen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab [Internet].* Januar 2006 [zitiert 26. Januar 2023];91(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1g85pdqx000dd.han.medunigraz.at/16249286/>
44. Papierska L, Rabijewski M, Migda B, Leszczyńska D, Nowak K, Łebek-Szatańska A, u. a. Evaluation of plasma ACTH in the metyrapone test is insufficient for the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Front Endocrinol.* 2022;13:1004129.
45. Grossman AB. Clinical Review#: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* November 2010;95(11):4855–63.
46. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab.* Juli 1998;83(7):2350–4.
47. Treatment of adrenal insufficiency in adults - UpToDate [Internet]. [zitiert 27. Januar 2023]. Verfügbar unter: https://www-1uptodate-1com-1g85pdqq50202.han.medunigraz.at/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-adults?search=adrenal%20insufficiency&source=search_result&selectedTitle=3~150&u_sage_type=default&display_rank=3

48. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, u. a. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* Mai 2009;94(5):1548–54.
49. Plat L, Leproult R, L’Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, u. a. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab.* September 1999;84(9):3082–92.
50. Simon N, Castinetti F, Ouliac F, Lesavre N, Brue T, Oliver C. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet.* Juli 2010;49(7):455–63.
51. Allolio B, Winkelmann W, Fricke U, Heesen D, Kaulen D. [Cortisol plasma concentration in patients with primary adrenal cortex insufficiency during substitution therapy with cortisone acetate]. *Verh Dtsch Ges Inn Med.* 1978;(84):1456–8.
52. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Doane A, Ibbotson V, u. a. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* September 2004;61(3):367–75.
53. Barbetta L, Dall’Asta C, Re T, Libè R, Costa E, Ambrosi B. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(7):632–7.
54. Laureti S, Falorni A, Santeusanio F. Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses. *J Endocrinol Invest.* November 2003;26(11):1071–5.
55. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison’s disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* Juli 1992;75(1):259–64.
56. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Februar 2018;103(2):376–87.
57. Skov J, Sundström A, Ludvigsson JF, Kämpe O, Bensing S. Sex-Specific Risk of Cardiovascular Disease in Autoimmune Addison Disease-A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Juni 2019;104(6):2031–40.
58. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Januar 2015;29(1):17–24.
59. Inder WJ, Meyer C, Hunt PJ. Management of hypertension and heart failure in patients with Addison’s disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* Juni 2015;82(6):789–92.
60. Pofi R, Prete A, Thornton-Jones V, Bryce J, Ali SR, Faisal Ahmed S, u. a. Plasma Renin Measurements are Unrelated to Mineralocorticoid Replacement Dose in Patients With Primary Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Januar 2020;105(1):dgz055.

61. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, u. a. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 30. September 1999;341(14):1013–20.
62. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS, Jørgensen JO, Gravholt CH. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: a randomized trial. *Eur J Endocrinol.* August 2011;165(2):293–300.
63. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, u. a. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* Februar 2008;93(2):400–9.
64. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, u. a. Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Oktober 2014;99(10):3489–510.
65. G E, V C, Jm J. PubMed. 2023 [zitiert 13. Juni 2023]. Adrenal Crisis. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53n017b.han.medunigraz.at/29763143/>
66. A P, Ae T, I B, Dj S, Ma F, S K, u. a. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 7. Januar 2020 [zitiert 13. Juni 2023];105(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53n017b.han.medunigraz.at/32170323/>
67. Ab W, L B, Ko H, Ma G, E B, Es H, u. a. The natural history of 21-hydroxylase autoantibodies in autoimmune Addison’s disease. *Eur J Endocrinol* [Internet]. April 2021 [zitiert 14. Juni 2023];184(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5af02f3.han.medunigraz.at/34665570/>
68. Ashour S, Reynolds JP, Mukhopadhyay S, McKenney JK. SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumor Diagnosed on Adrenal Sampling. *Am J Clin Pathol.* 6. Januar 2022;157(1):140–5.
69. Rekhman N, Montecalvo J, Chang JC, Alex D, Ptashkin RN, Ai N, u. a. SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomatoid Tumors Represent Primarily Smoking-Related Undifferentiated Carcinomas Rather Than Primary Thoracic Sarcomas. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* Februar 2020;15(2):231–47.
70. M N, Jt B, Mf F, Pj N, Kt K. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2003 [zitiert 9. Dezember 2024];42(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5wq06bf.han.medunigraz.at/12882588/>
71. M F, S T, M T, A T, A S, J NP, u. a. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 20. Juli 2023 [zitiert 9. Dezember 2024];189(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5wq06bf.han.medunigraz.at/37318239/>

