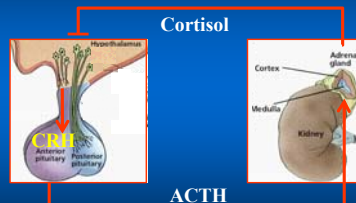


2017/18 Prof. Dr. med. Roch Nofer, M.D.  
Centrum für Laboratoriumsmedizin  
– Zentrallaboratorium –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-57228  
Fax: 0251 83-47225  
nofer@uni-muenster.de  
www.klich1.uni-muenster.de

### Homöostatische Regulation von Cortisol-Sekretion



CRH – corticotropin releasing hormone/corticoliberin  
ACTH – adrenocorticotropic hormone

### Übersicht: Erkrankungen der Nebennieren

- Cushing-Krankheit → genuine adrenale Hyperfunktion
  - primär (adrenal)
  - sekundär (hypophysal)
  - tertiär (hypothalamisch)
- Cushing-Syndrom → funktionale Manifestation des erhöhten Spiegels von Cortikosteroiden
- Addison-Krankheit → genuine adrenale Hypofunktion
  - primär
  - sekundär
  - tertiär

### Cushing Syndrom – Ätiologie

- ACTH-abhängig (80%)
  - hypophysär – zumeist kleine Adenome
  - ektope ACTH-Produktion – Bronchialkarzinom, auch Thymus, Leber, und Nierenkarzinome
- ACTH-unabhängig (20%)
  - Nebennierenadenom
  - Nebennierenkarzinom (selten, Inzidenz ca. 0,001%)
  - noduläre Nebennierenhyperplasie/-dysplasie
- exogene Glucocorticoidgabe

### Cushing-Syndrom 1913 – Klinische Symtome

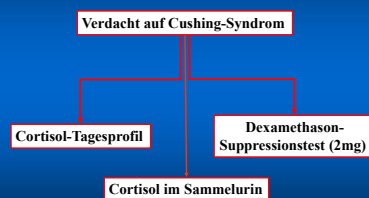


### Cushing-Syndrom – Klinische Symptome

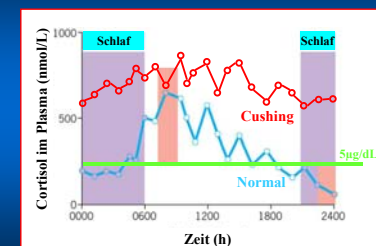


- Mondgesicht
- Zentrale Adipositas
- Akne
- Haarausfall (Frauen)
- Dünne Haut
- Hautinfektionen
- Gestörte Wundheilung
- Pathologische Frakturen
- Muskelschwund
- Glycosurie

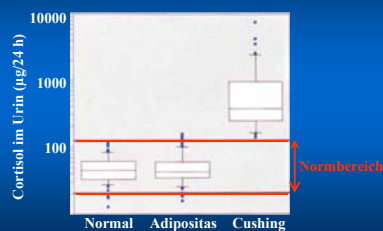
### Diagnostik des Cushing-Syndroms



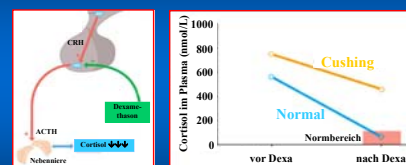
### Cortisol-Tagesprofil



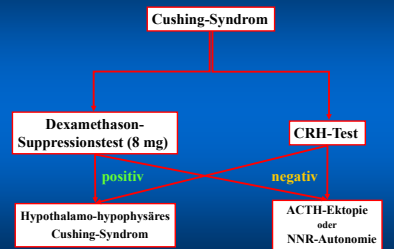
### Cortisol im Sammelurin



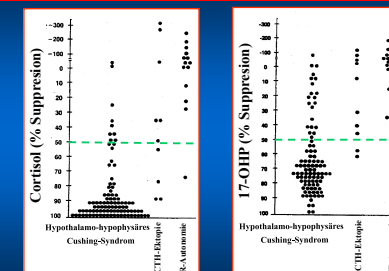
### Dexamethason-Hemmtest (2 mg)



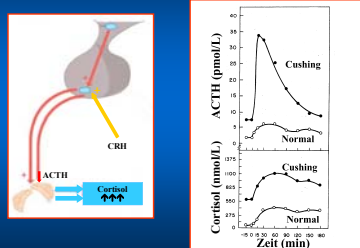
### Cushing-Syndrom – Differenzierung



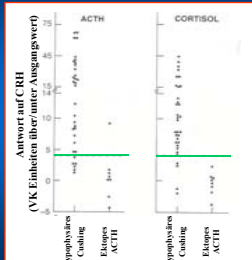
### Dexamethason-Hemmtest (8 mg)



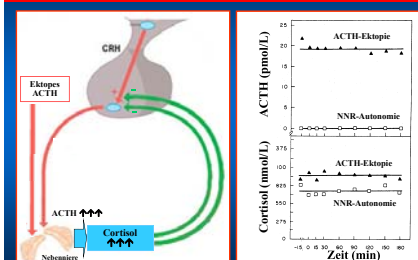
### CRH-Test bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



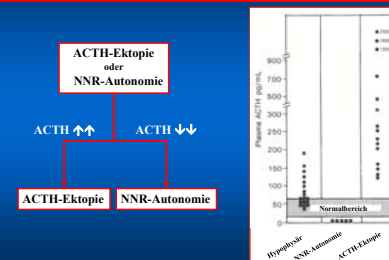
### CRH-Test bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



### CRH-Test bei ACTH-Ektopie und NNR-Autonomie



### ACTH-Ektopie vs. NNR-Autonomie Differenzierung



## Morbus Addison – Ätiologie

Ursache	Ergänzende Laboruntersuchungen
<b>Primäre NNR-Insuffizienz</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmun (75%)</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Hämorragien</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Amyloidose</li> <li>• adrenogenitales Syndrom</li> <li>• Adrenoleukodystrophie</li> </ul>	Nebennieren-AK Tine-Test Neisseria meningitidis ACE; Ca <sup>2+</sup> ; 1,25-OH-D <sub>3</sub> - 17-OH-Progesteron
<b>Sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor</li> <li>• Granulome</li> <li>• Entzündungen</li> <li>• Blutungen</li> <li>• Strahlentherapie</li> </ul>	

- 17 -

## Morbus Addison – Klinische Symptome



- Ermüdbarkeit
- Leistungssuffizienz
- Libidoverlust (bei Frauen)
- Hypotensionsneigung
- Hypoglykämieeigung
- Gewichtsverlust
- Muskelschwäche
- Herzrhythmusstörungen
- Hyperpigmentierung:
  - Handlinien
  - Mamillen
  - Schleimhäute
- Blasses Hautkolorit (bei sekundärer NNR-Insuffizienz)

- 18 -

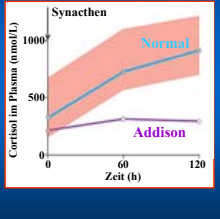
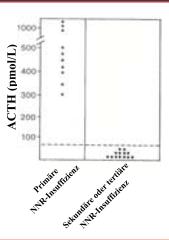
## Morbus Addison Labordiagnostisches Vorgehen

```

  graph TD
    A[Verdacht auf M. Addison] --> B[ACTH-Stimulationstest]
    B --> C{Cortisol n. 60 min > 20 µg/dL}
    C --> D[Ausschluss NNR-Insuffizienz]
    C --> E[Plasma-ACTH]
    E --> F{hoch}
    E --> G{niedrig}
    F --> H[Primäre NNR-Insuffizienz]
    G --> I[CRH-Test]
    I --> J{negativ}
    I --> K{positiv}
    J --> L[Sekundäre NNR-Insuffizienz]
    K --> M[Tertiäre NNR-Insuffizienz]
  
```

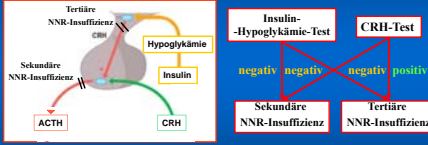
- 19 -

## ACTH-Stimulationstest

- 20 -

## Differenzierung Sekundäre vs. tertiäre NNR-Insuffizienz



- 21 -

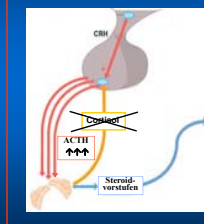
## Biosynthese von Steroiden

```

  graph TD
    A[Cholesterin] --> B[Pregnenolon]
    B --> C[17-OH-Pregnenolon]
    C --> D[Dehydroepiandrosteron]
    B --> E[Progesteron]
    E --> F[17-OH-Progesteron]
    F --> G[Androstendion]
    G --> H[Testosteron]
    E --> I[11-Deoxycorticosteron]
    I --> J[Corticosteron]
    J --> K[Aldosteron]
    F --> L[11-Deoxycortisol]
    L --> M[Cortisol]
  
```

- 22 -

## Adrenogenitales Syndrom (AGS) Pathogenese



**21-Hydroxylase**

- 17-Hydroxyprogesteron
- Androstendion
- Pregnantriol
- Androgene

**11β-Hydroxylase**

- Deoxycorticosterone
- 11-Deoxycortisol
- Androgene

- 23 -

## 21-Hydroxylase-Mangel


Defizienz	21-Hydroxylase (klassische Form)	21-Hydroxylase (nicht-klassische Form)	11β-Hydroxylase
Enzym/Gen	CYP21/P450c21	CYP21/P450c21	CYP11B/p450c11
Inzidenz	1:14.000	1:500	1:100.000
Hormone			
Glucocorticoide	↓	N	↓
Mineralocorticoide	↓	N	↑
Androgene	↑	N	↑
Klinische Symptome			
Abnorme Genitalien	♀	-	♀
Salzverlust	+	-	-
Bluthochdruck	N	N	↑
Natrium	↓	N	↑
Kalium	↑	N	↓

- 24 -

## Klassisches AGS

**Symptome**

- Pseudopubertas precox
- Pseudo-POS
- Wachstumsstörungen
- Anomale Genitalien
- Salzverlust:
  - Hyponatriemie
  - Hyperkaliämie (bis 10 mEq/L)
  - Hyperreninämie
  - Gedeichstörungen
  - Erbrechen
  - Gewichtsverlust




- 25 -

## Nicht-Klassische („late-onset“) AGS

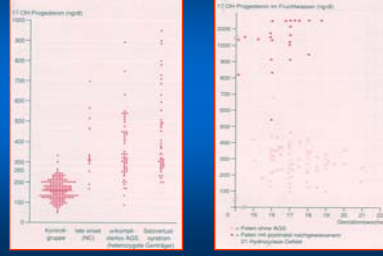
**Symptome**

- Acne
- Hirsutismus
- Oligomenorrhoe
- premature Pubarche
- 17-OHP normal oder leicht erhöht



- 26 -

## 17-OH-Progesteron in der Diagnostik von AGS



- 27 -

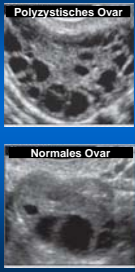
## Polyzystisches Ovarsyndrom (POS) (Stein-Leventhal Syndrom)

**Symptome**

- Hirsutismus
- Acne, Seborrhö
- androgenetische Alopezie
- Oligo/Amenorrhoe
- Infertilität
- 17-OHP normal oder leicht erhöht

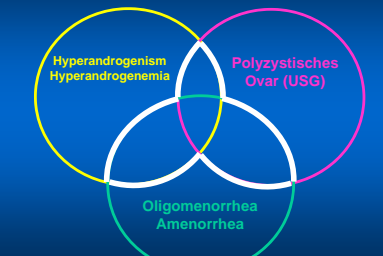
**Erweiterte Symptomatik**

- Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Zentrales Fettverteilungsmuster (Taillie > 80 cm)
- Dysliproteinämie (TG ↑ HDL ↓)
- arterielle Hypertonie



- 28 -

## Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) Diagnostische Kriterien



- 29 -

## Hyperandrogenämie Differentialdiagnose


	Testosteron	Androstendion	17-OH-Prog	Cortisol
PCOS	↑	↑ oder N	↑ oder N	N
AGS	↑	↑ oder N	↑ oder N	↓
Tumor	↑↑	↑↑	↑	↑ oder N
Cushing-S.	↑ oder N	↑ oder N	N	↑↑

- 30 -

## Androgen-produzierendes Nebennieren-Karzinom

**Symptome**

- Extremer Hirsutismus
- Oligo/Amenorrhoe
- Androgene Alopezie
- Clitorismegalie
- Testosteron > 2 ng/mL
- DHEAS > 7 ng/mL
- Schnelle Entwicklung von Symptomen



- 31 -

## Diagnostik beim Hirsutismus

```

  graph TD
    A[Testosteron, SHBG, Androstendion, DHEAS] --> B{normal}
    B --> C[Idiopathischer Hirsutismus]
    A --> D{Testo > 2 ng/mL, DHEAS > 7 µg/mL}
    D --> E{ja}
    D --> F{nein}
    E --> G[Verdacht auf Tumor]
    F --> H[Late-onset AGS: 17OHP im Synacthen-Test, Cushing-Syndrom: Dexamethason-Test, PCOS: LH/FSH-Quotient]
    G --> I[Weitere Tests Bildgebung]
    H --> I
  
```

- 32 -