

Labordiagnostik für Krankheiten der Nebenniere

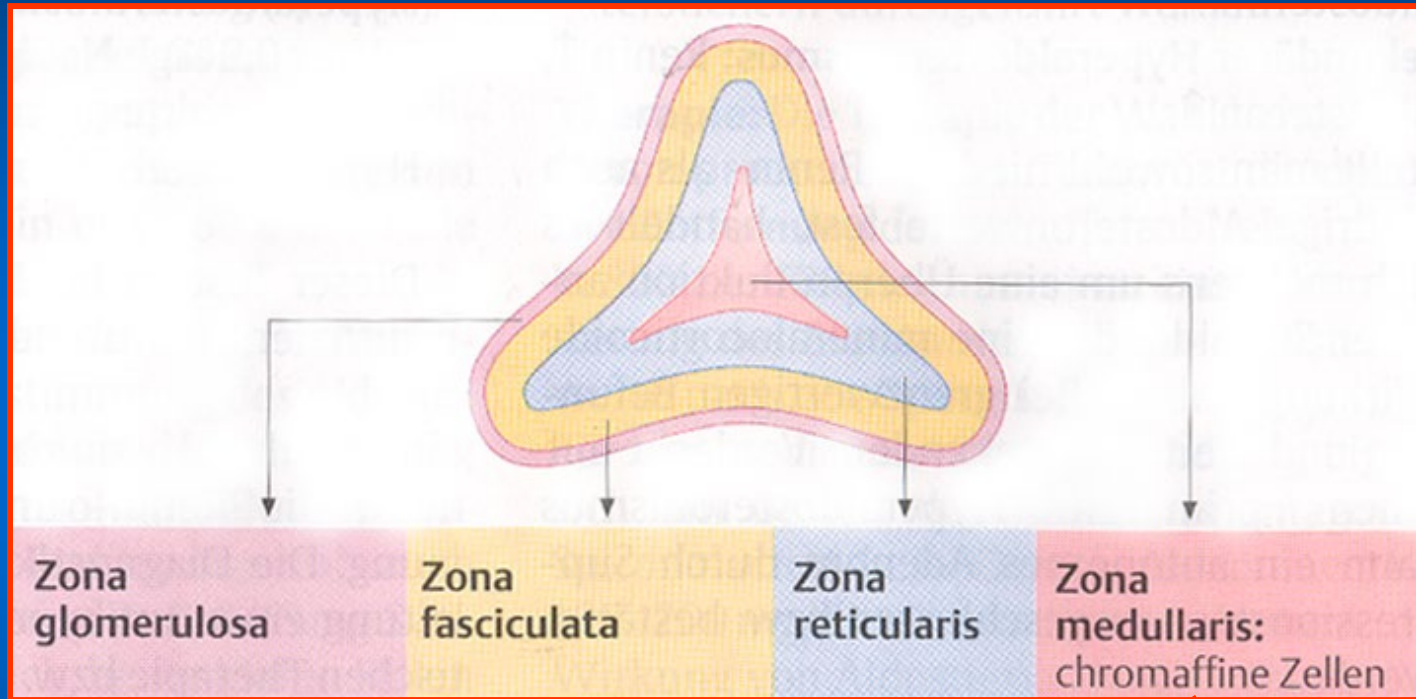


Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer M.B.A.

Zentrale Einrichtung UKM Labor

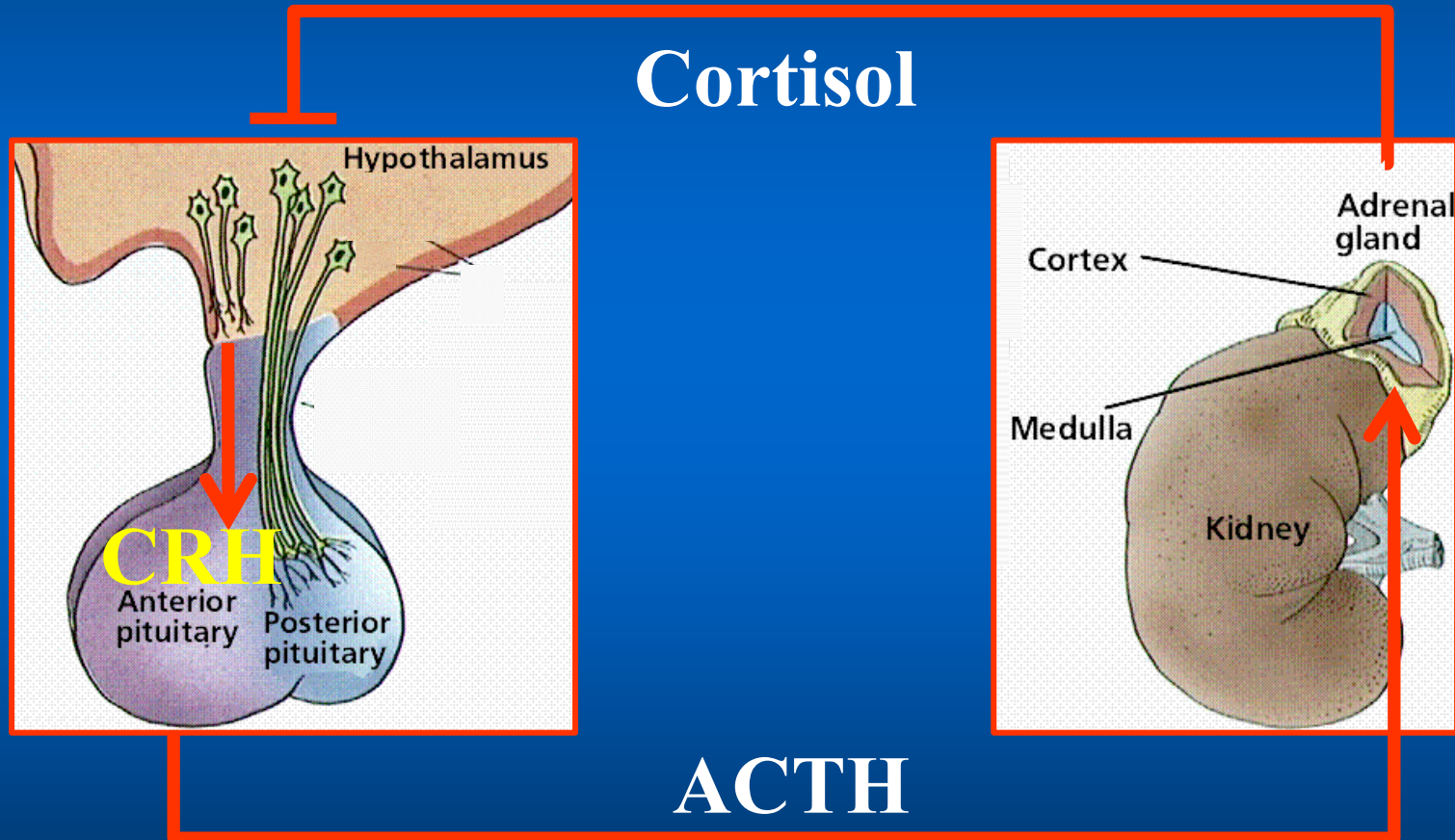
Universitätsklinikum Münster

Nebenniere



Mineralocorticoide Glucocorticoide Androgene Katecholamine

Homöostatische Regulation von Cortisol-Sekretion



CRH – corticotropin releasing hormone/corticoliberin
ACTH – adrenocorticotrophic hormone

Übersicht:

Erkrankungen der Nebennieren

- **Cushing-Krankheit** → genuine adrenale Hyperfunktion
 - primär (adrenal)
- **Cushing-Syndrom** → adrenale Hyperfunktion
 - 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



20 Jahre



26 Jahre

Cushing-Syndrom – Klinische Symptome



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

Diagnostik des Cushing-Syndroms

Verdacht auf Cushing-Syndrom

Cortisol-Tagesprofil

**Dexamethason -
Suppressionstest (1 mg)**



**Cortisol im
24h Sammelurin**



**Cortisol im
Speichel**



**Cortisol
im Haar**



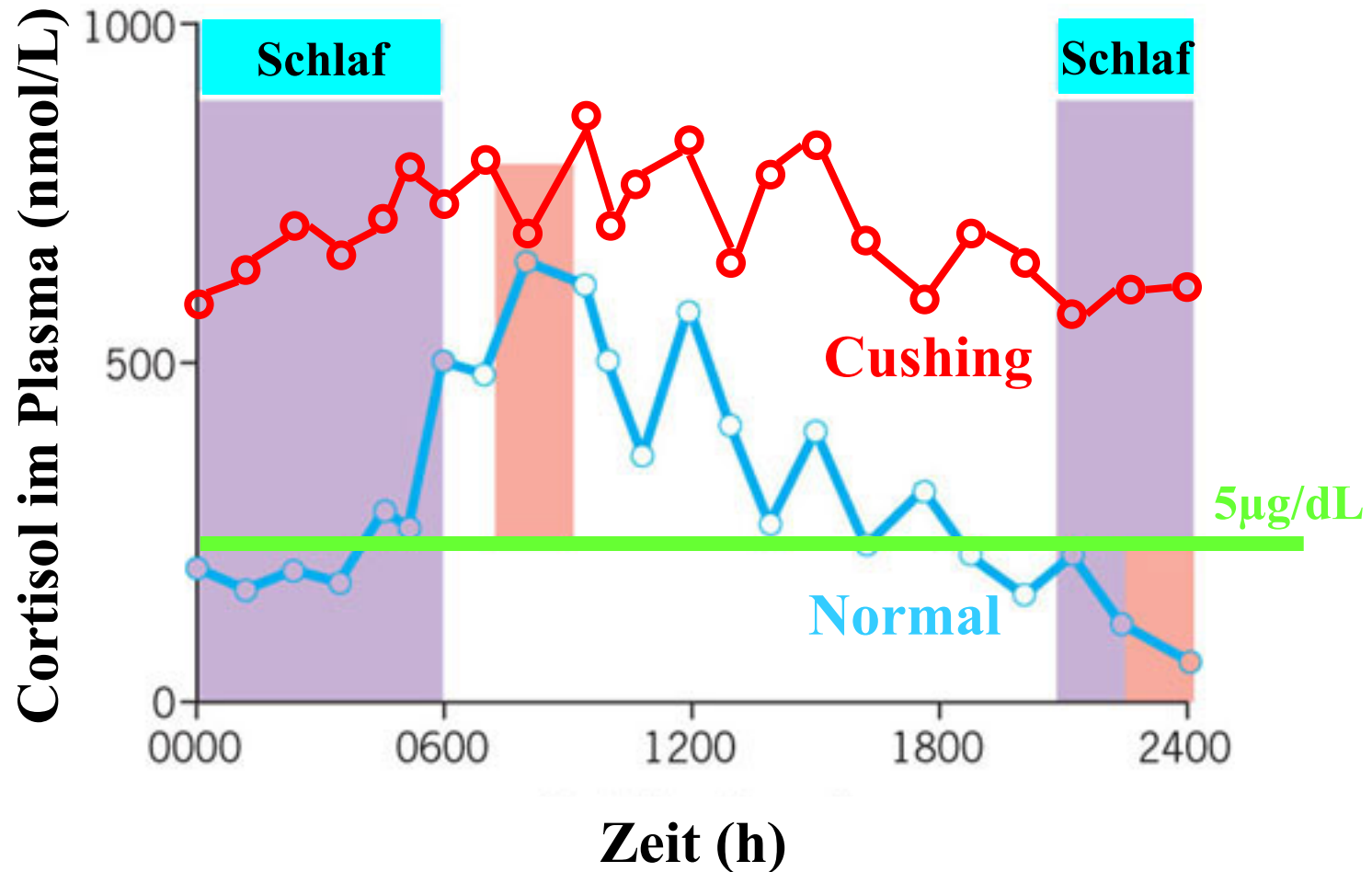
Speichelabnahme zur Diagnostik des Cushing-Syndroms



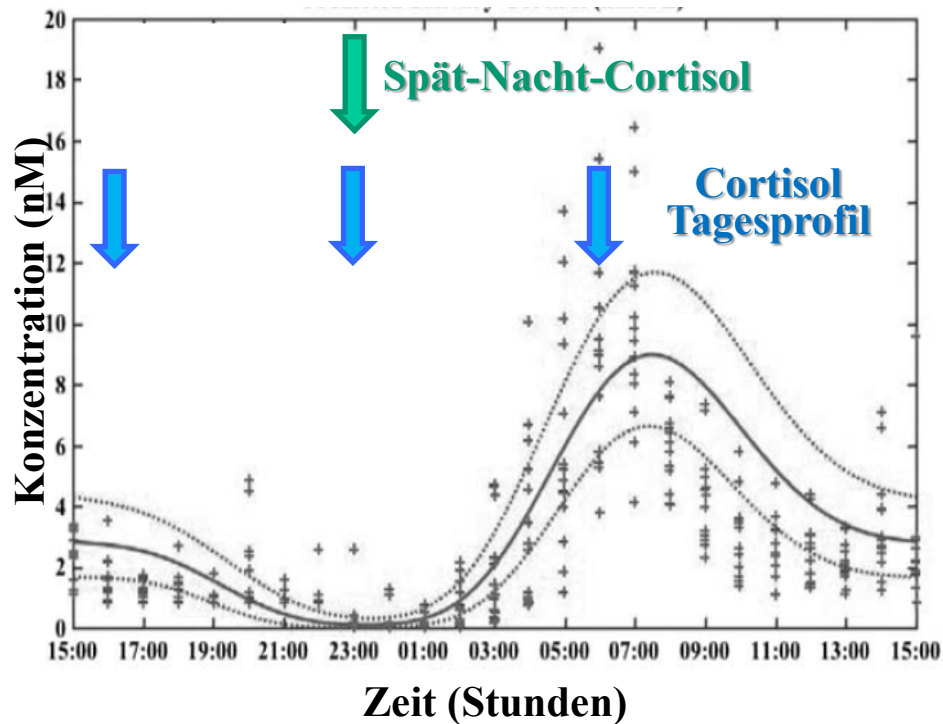
- Die Watterolle der Salivette entnehmen, unter die Zunge legen oder leicht kauen und so lange im Mund halten bis die Watterolle mit Speichel komplett durchtränkt ist (ca. 2 Minuten).
- Die eingespeichelte Watterolle in das Einhängengefäß zurückgeben und die Salivette mit dem Stopfen wieder fest verschließen.
- Salivette direkt an das Labor weiterleiten

Zu beachten ist: Die Speichelgewinnung darf frühestens 30 Minuten nach der Aufnahme von fester oder flüssiger Nahrung durchgeführt werden. Rauchen soll vermieden werden. Bei morgendlicher Gewinnung vor dem Zähneputzen.

Cortisol-Tagesprofil

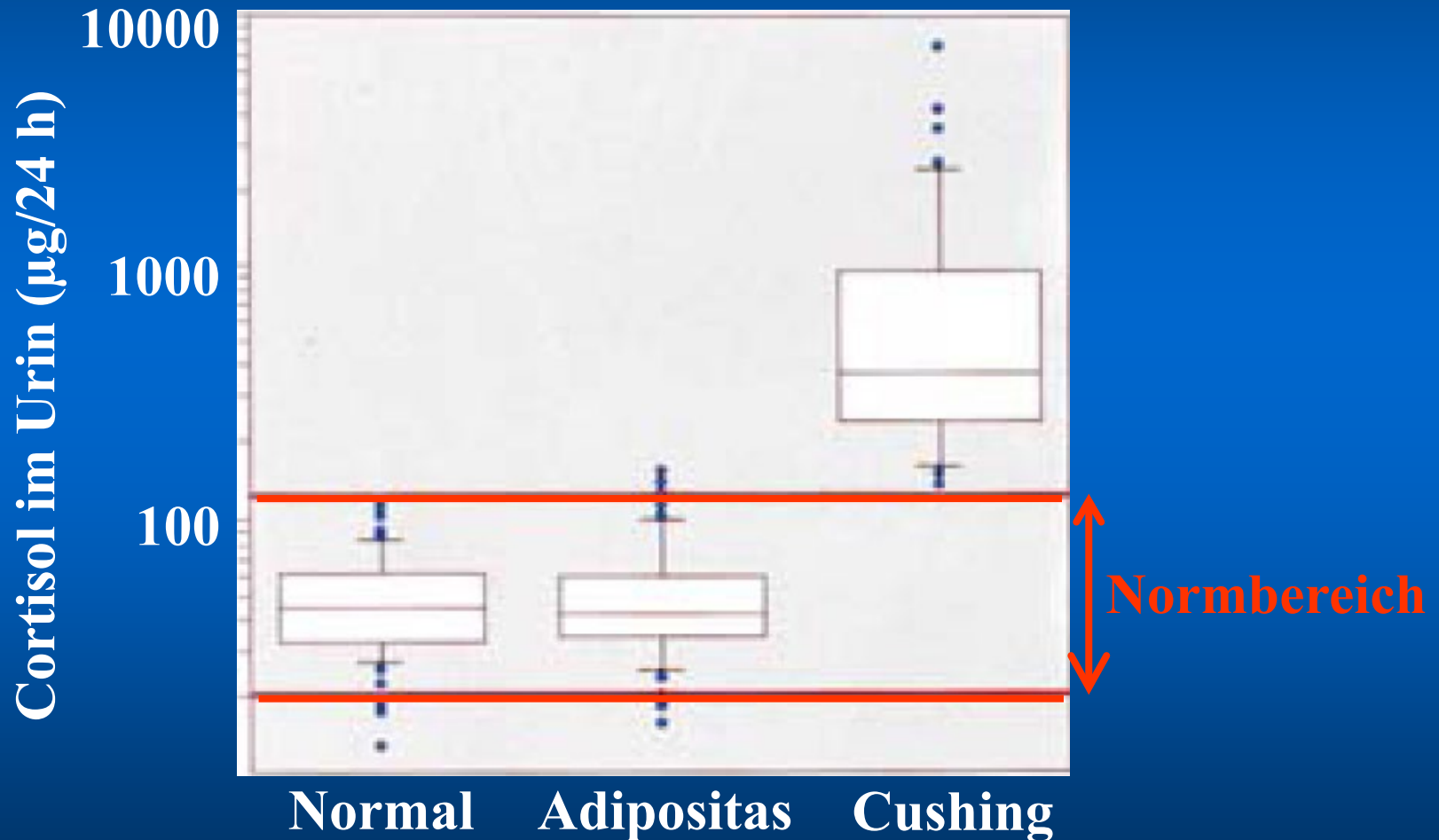


Diurnale Rhythmik von Cortisol im Speichel

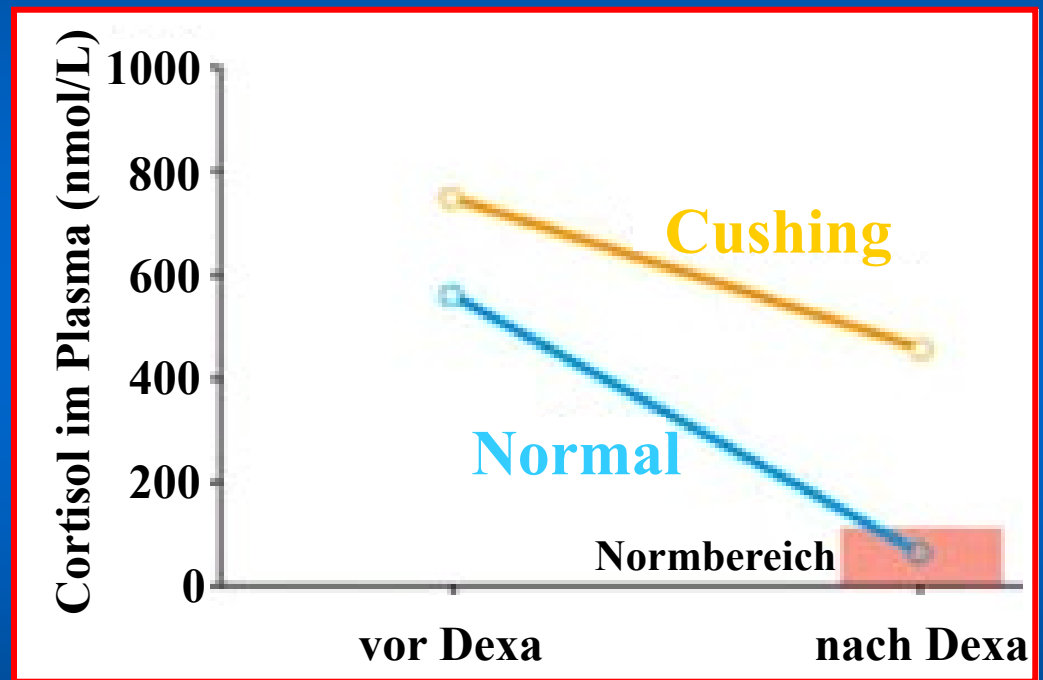
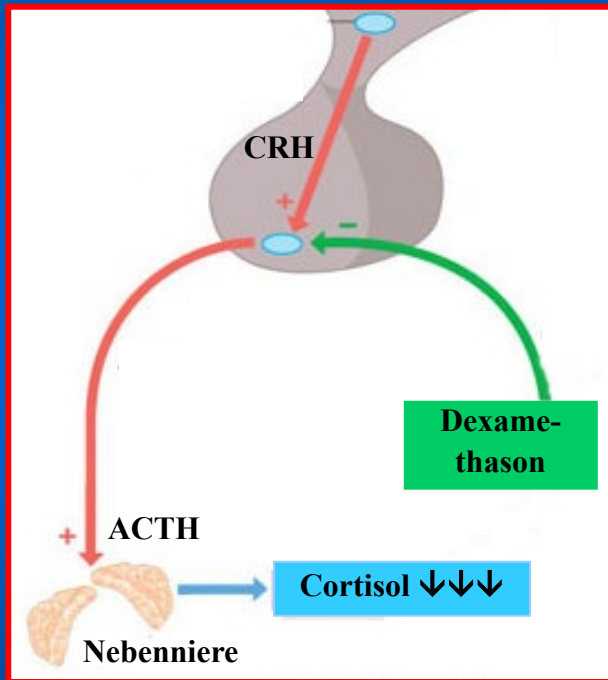


Debono M et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1469-77

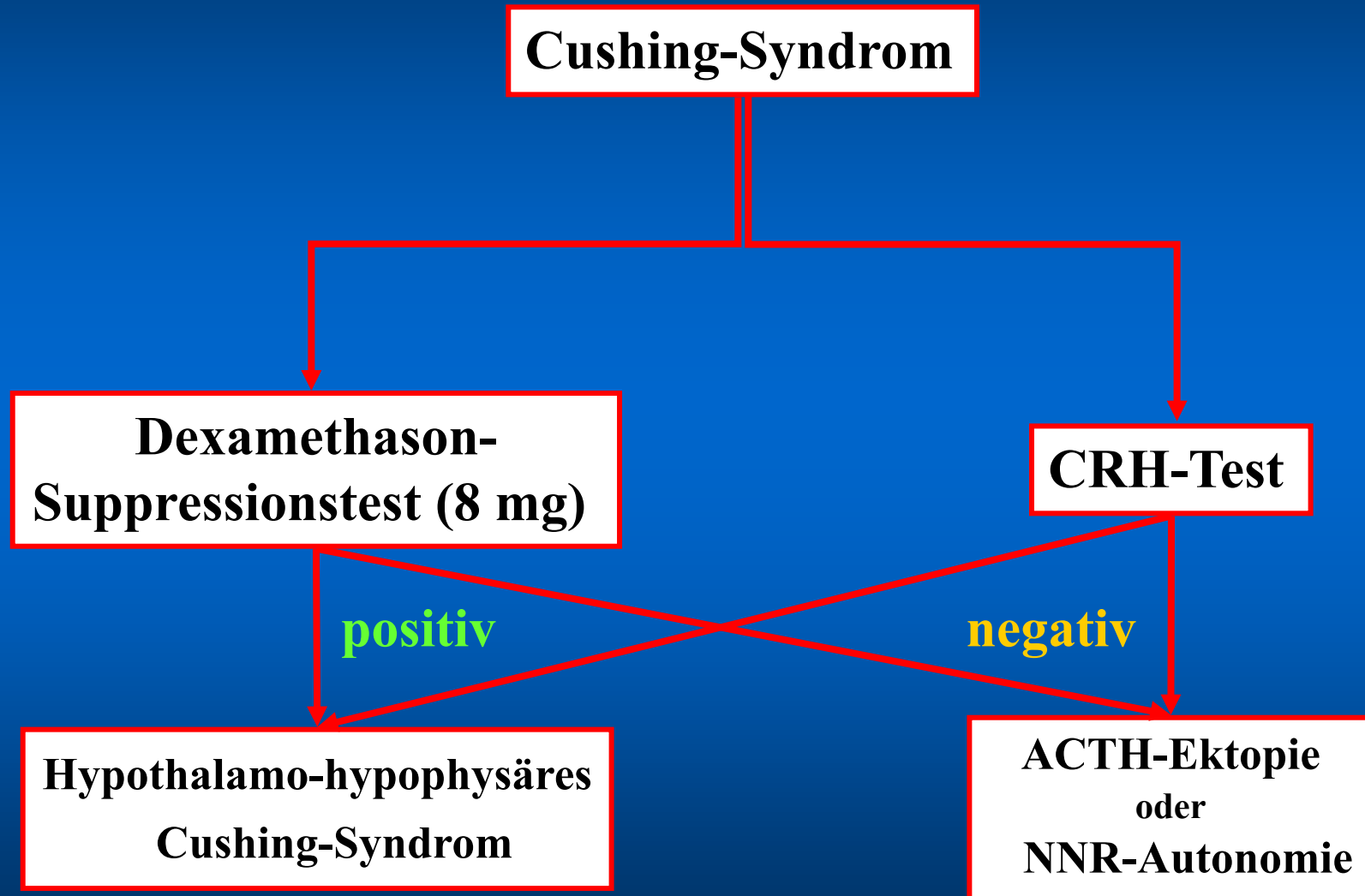
Cortisol im Sammelurin



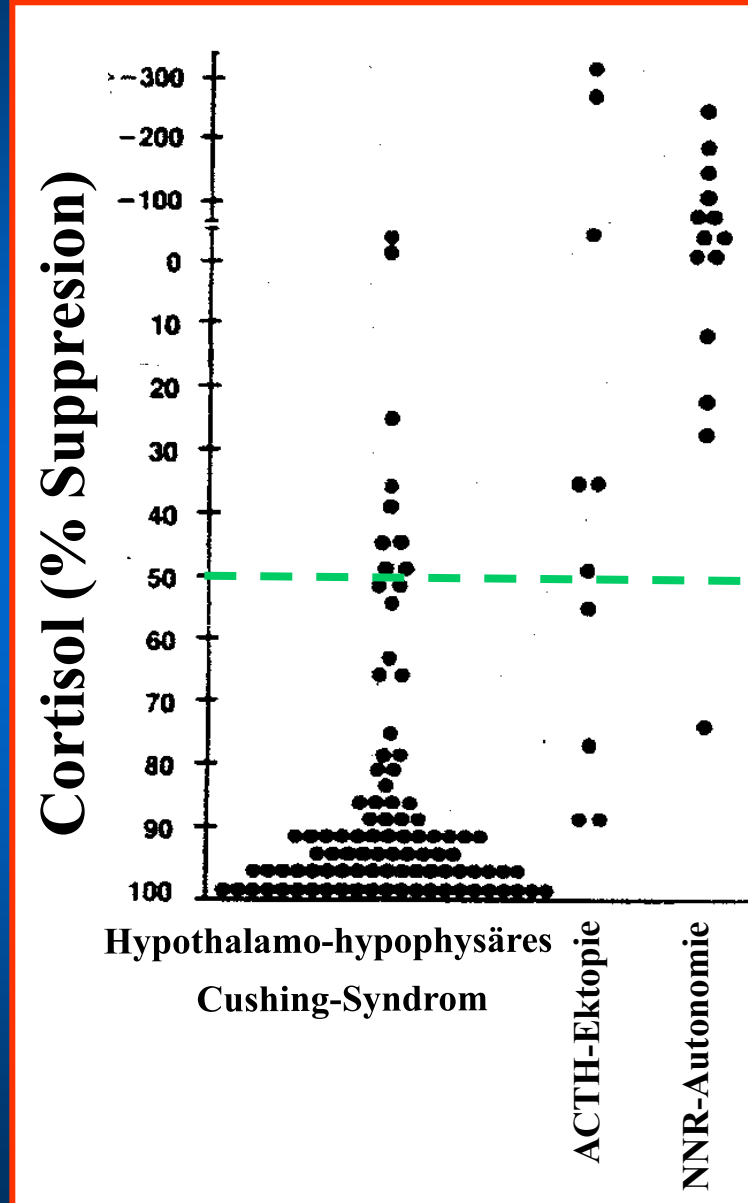
Dexamethason-Hemmtest (2 mg)



Cushing-Syndrom – Differenzierung

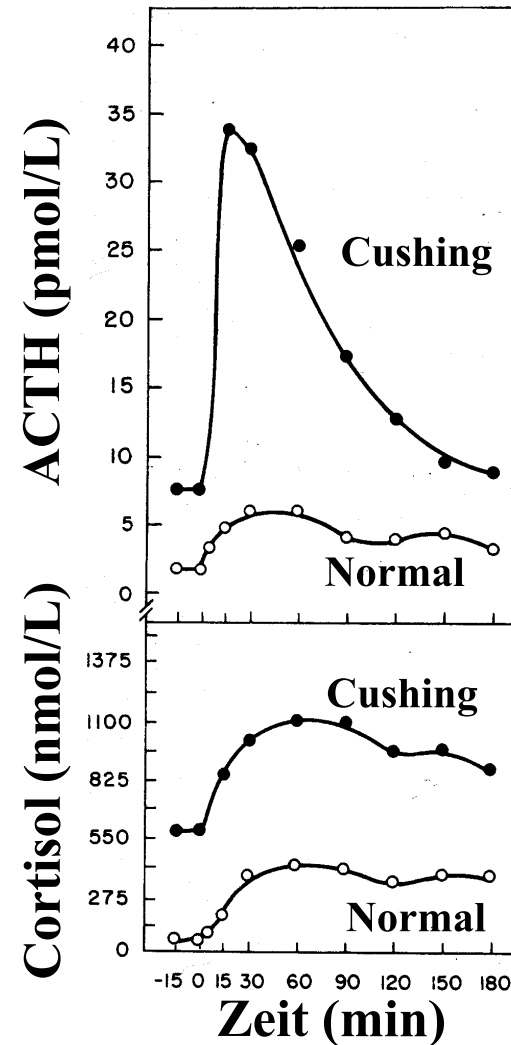
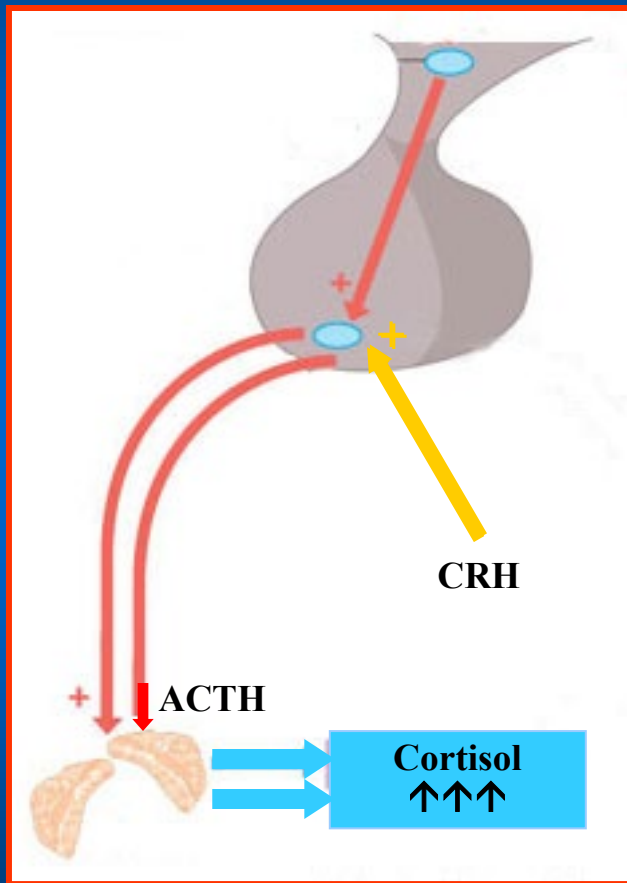


Dexamethason-Hemmtest (8 mg)



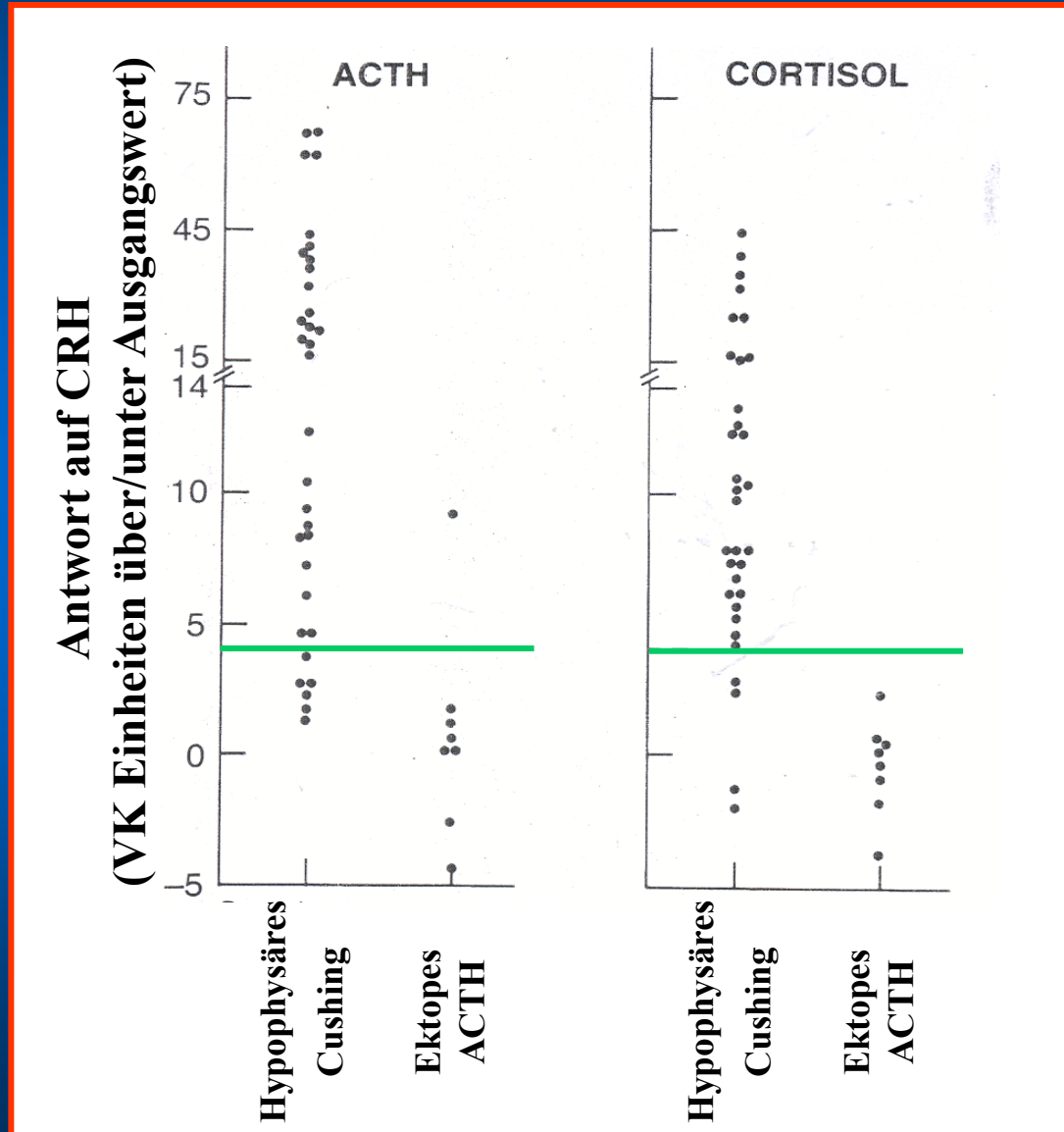
CRH-Test

bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



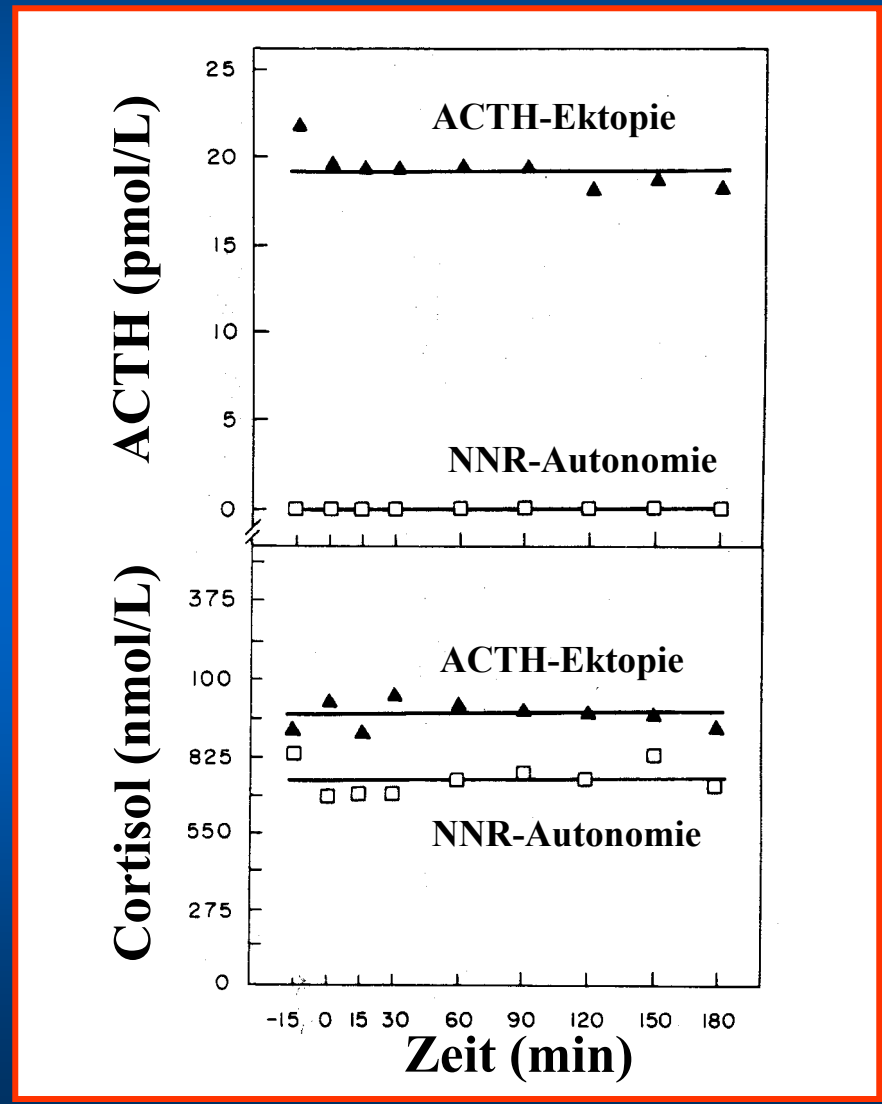
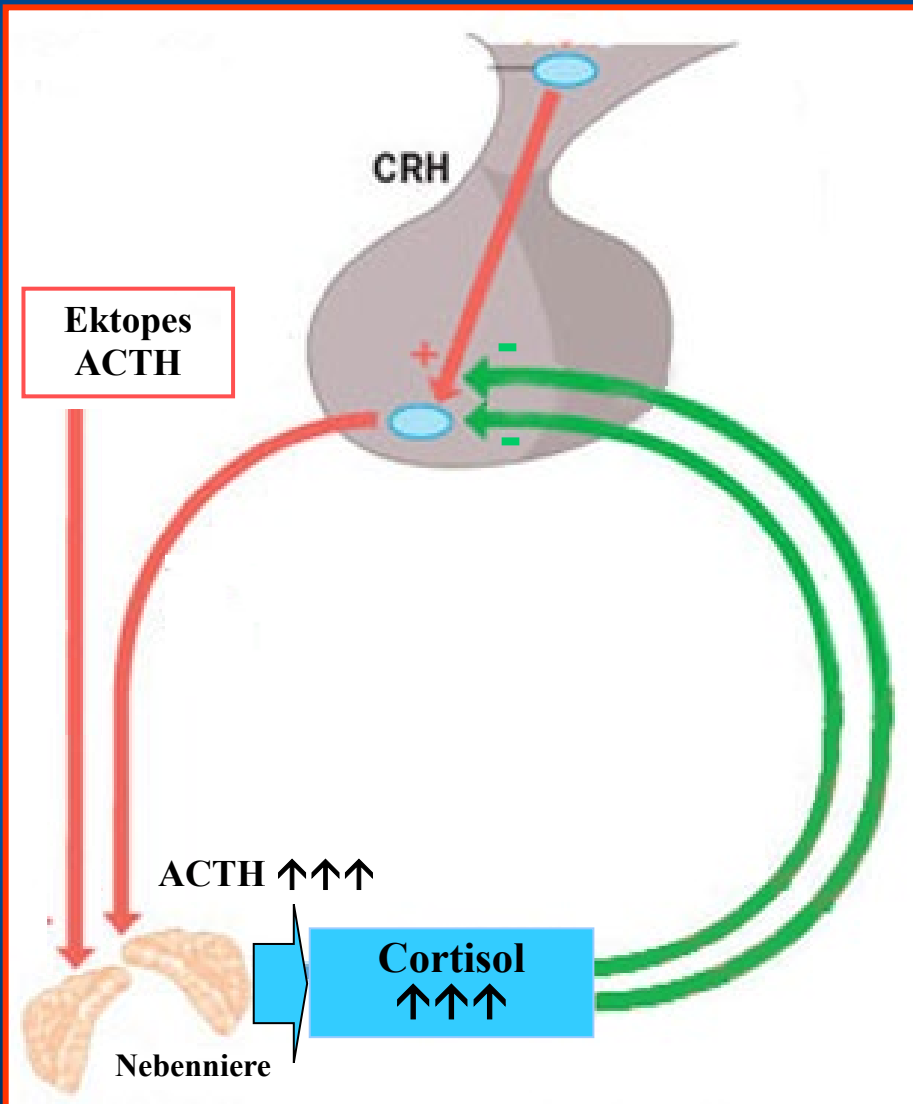
CRH-Test

bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



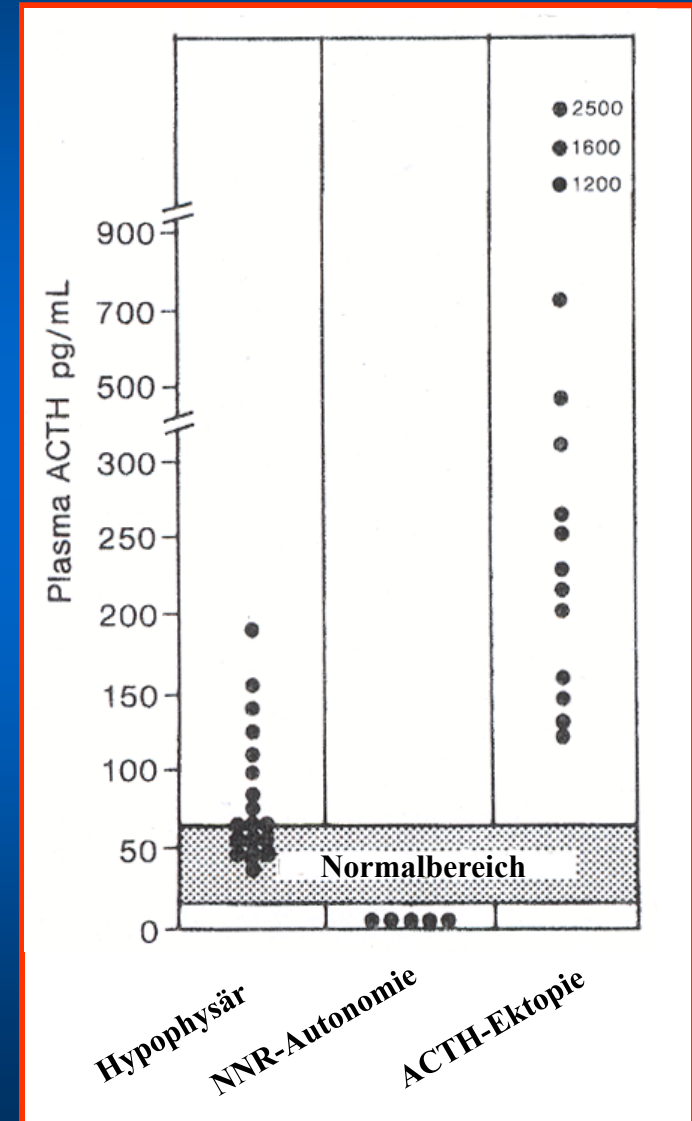
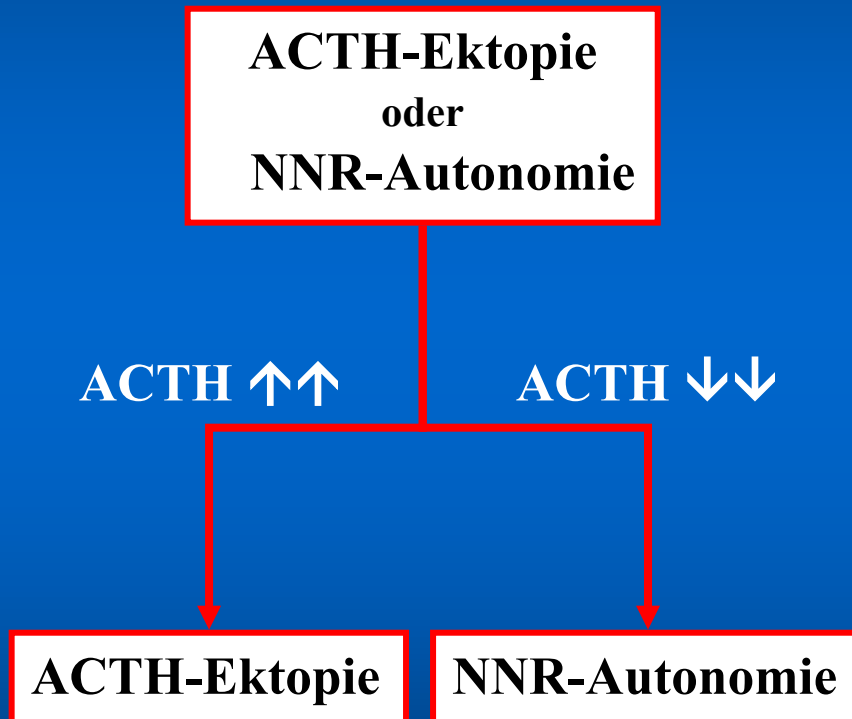
CRH-Test

bei ACTH-Ektopie und NNR-Autonomie



ACTH-Ektopie vs. NNR-Autonomie

Differenzierung



Morbus Addison – Ätiologie

Ursache

Ergänzende Laboruntersuchungen

Primäre NNR-Insuffizienz

- autoimmun (75%)
- Tuberkulose
- Hämorrhagien
- Sarkoidose
- Amyloidose
- adrenogenitales Syndrom
- Adrenoleukodystrophie

Nebennieren-AK

Tine-Test

Neisseria meningitidis

ACE; Ca^{2+} ; 1,25-OH-D₃

-

17-OH-Progesteron

Sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz

- Tumor
- Granulome
- Entzündungen
- Blutungen
- Strahlentherapie

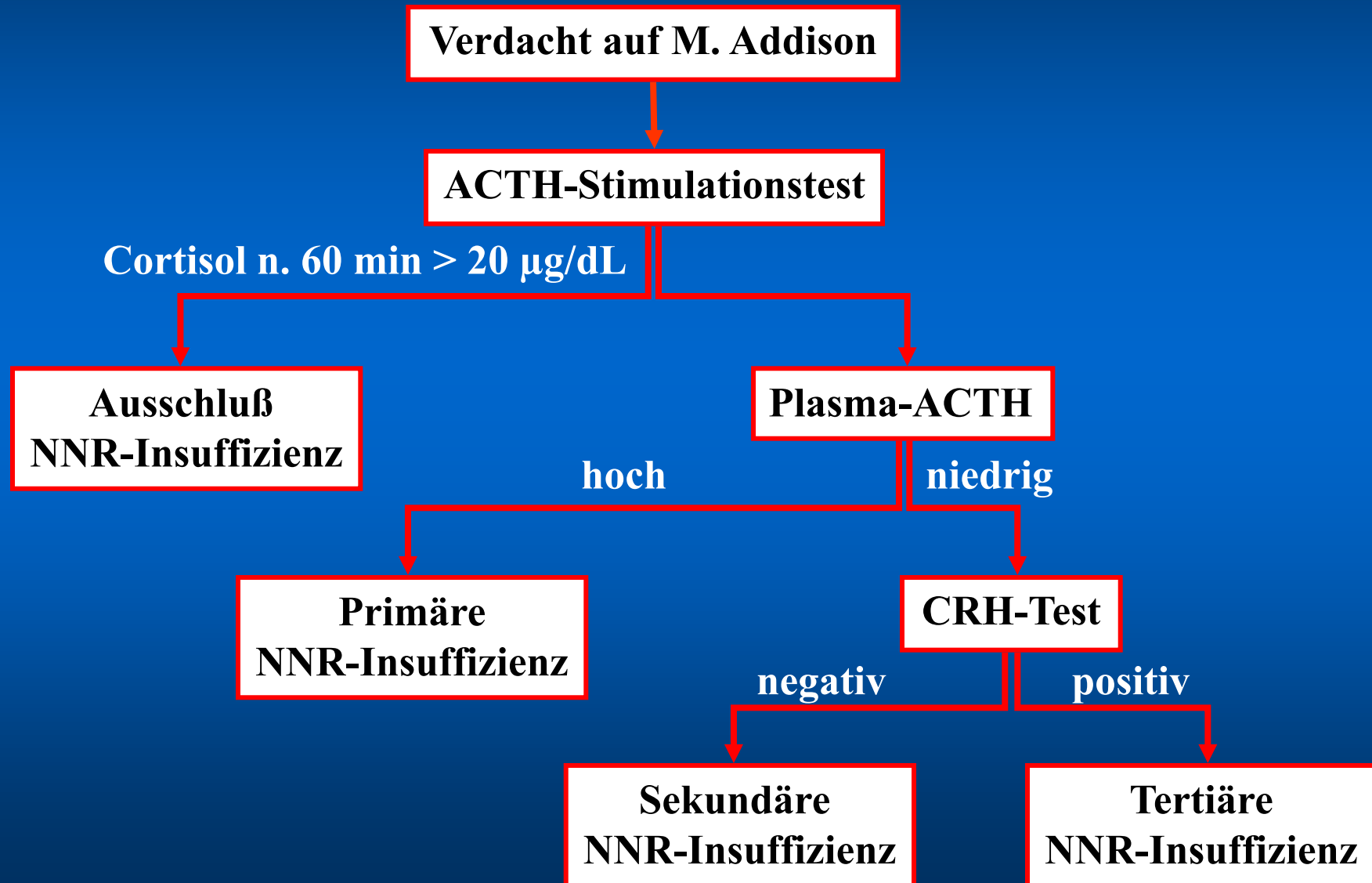
Morbus Addison – Klinische Symptome



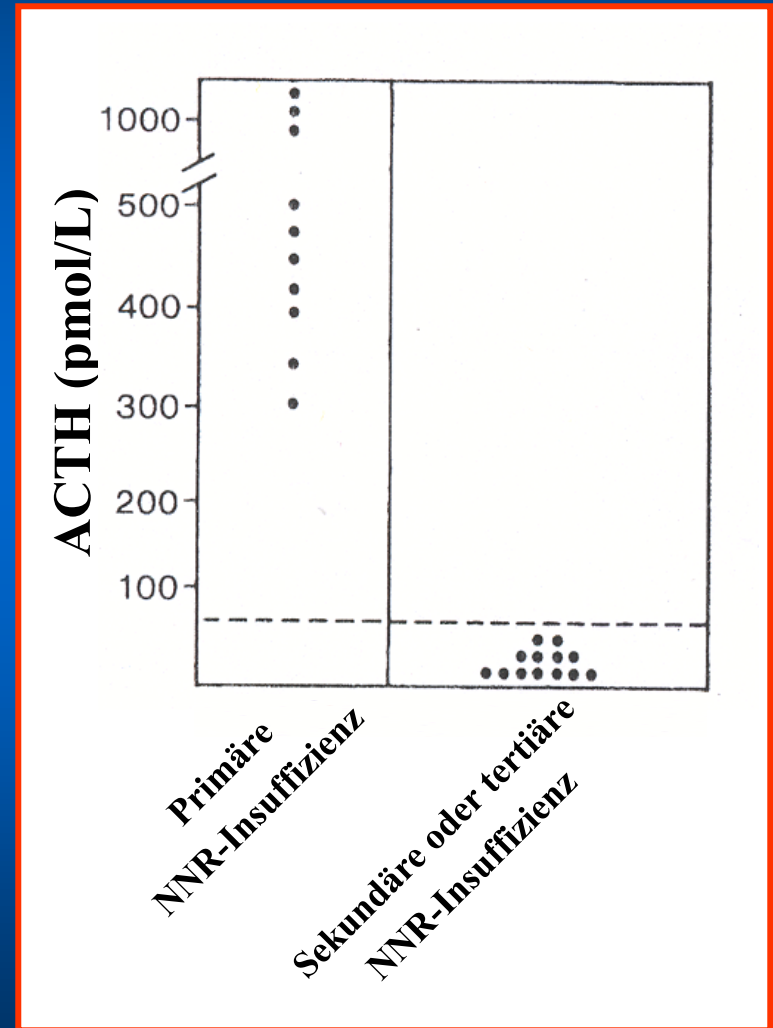
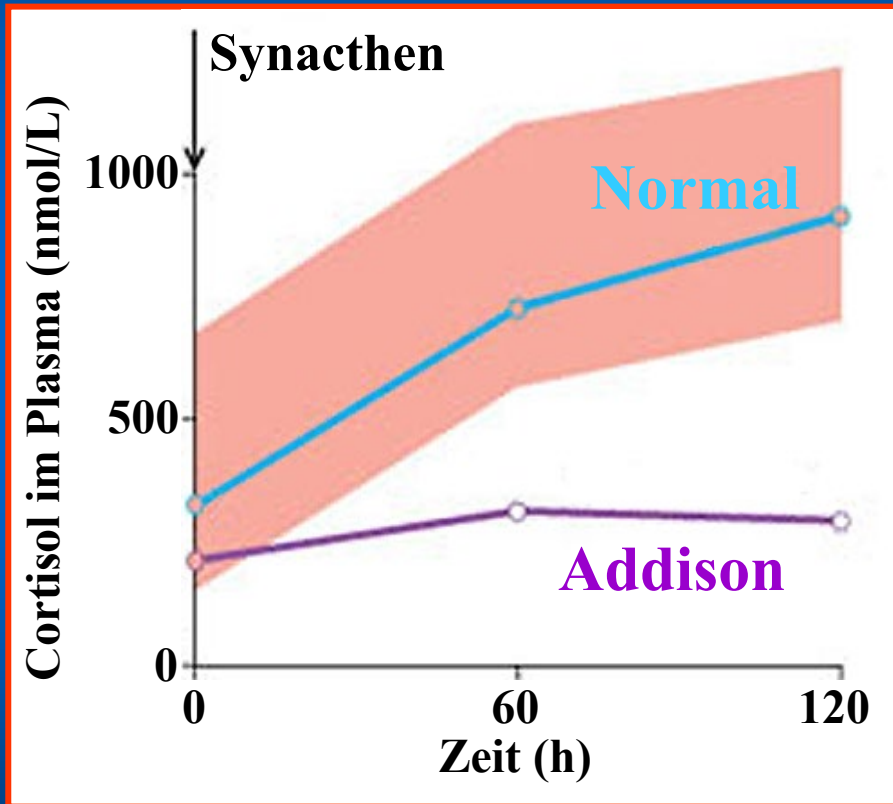
- Ermüdbarkeit
- Leistunginsuffizienz
- Libidoverlust (bei Frauen)
- Hypotensionsneigung
- Hypoglykämie neigung
- Gewichtsverlust
- Muskelschwäche
- Herzrhythmusstörungen
- Hyperpigmentierung:
 - Handlinien
 - Mamillen
 - Schleimhäute
- Blasses Hautkolorit (bei sekundärer NNR-Insuffizienz)

Morbus Addison

Labordiagnostisches Vorgehen

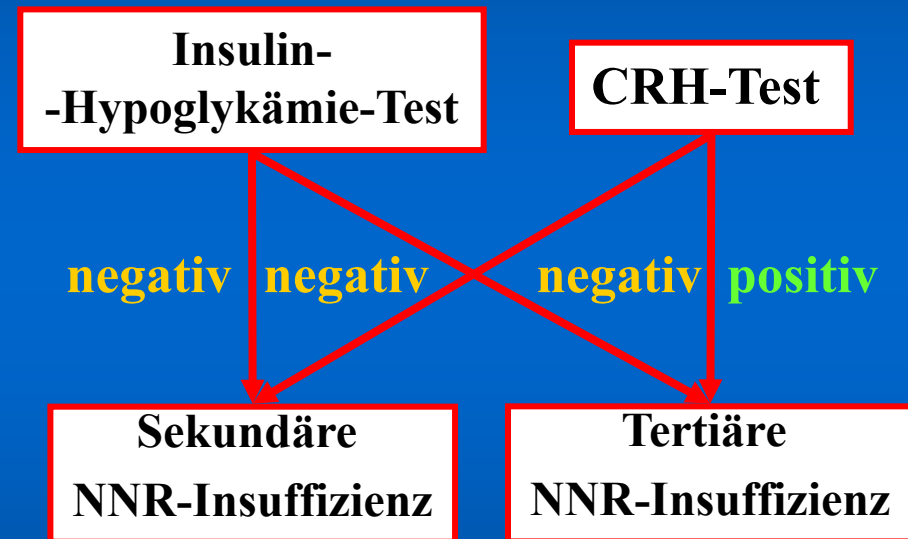
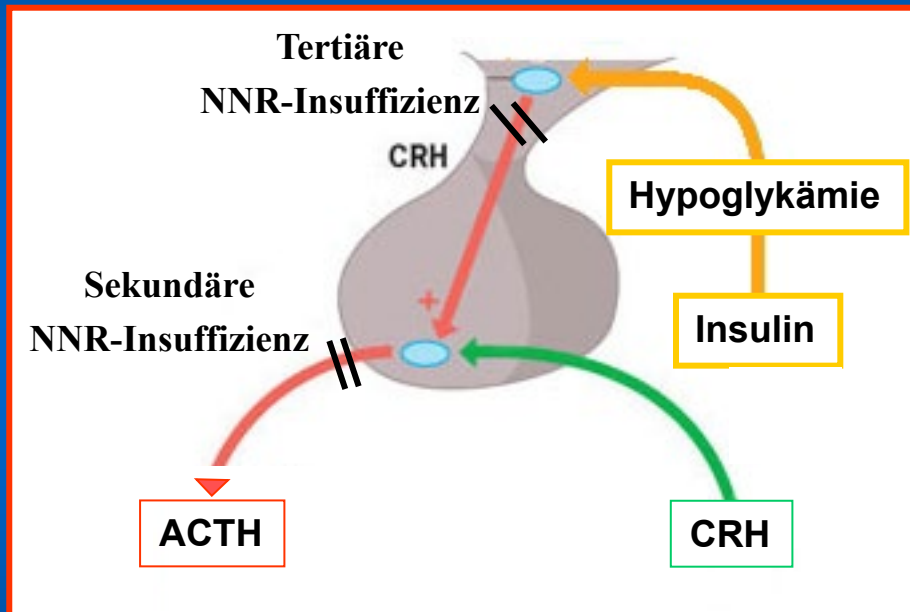


ACTH-Stimulationstest

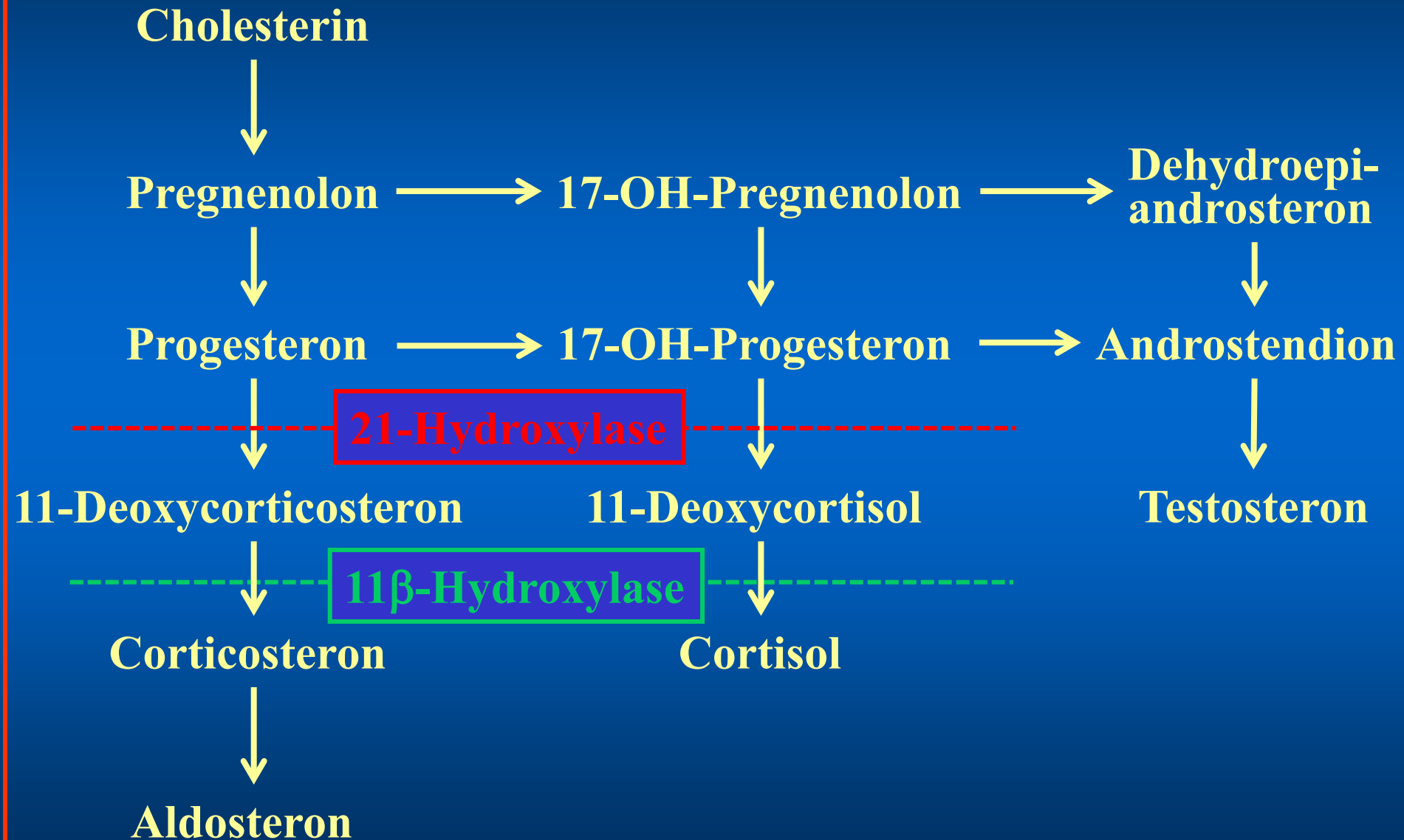


Differenzierung

Sekundäre vs tertiäre NNR-Insuffizienz

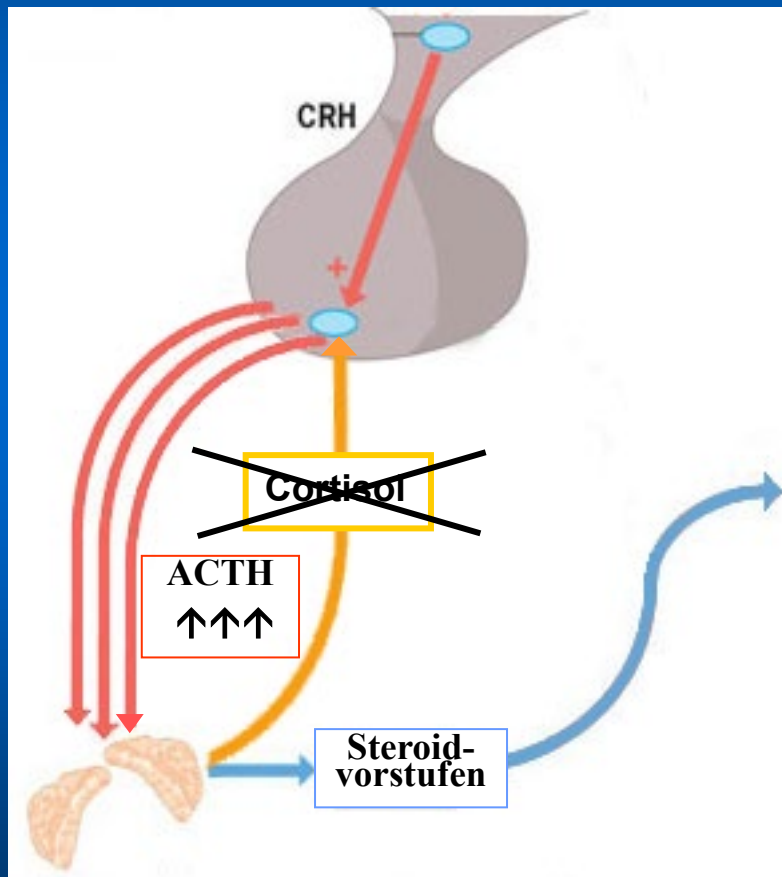


Biosynthese von Steroiden



Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Pathogenese



21-Hydroxylase

- 17-Hydroxyprogesteron
- Androstendion
- Pregnantriol
- Androgene

11 β -Hydroxylase

- Deoxycorticosterone
- 11-Deoxycortisol
- Androgene

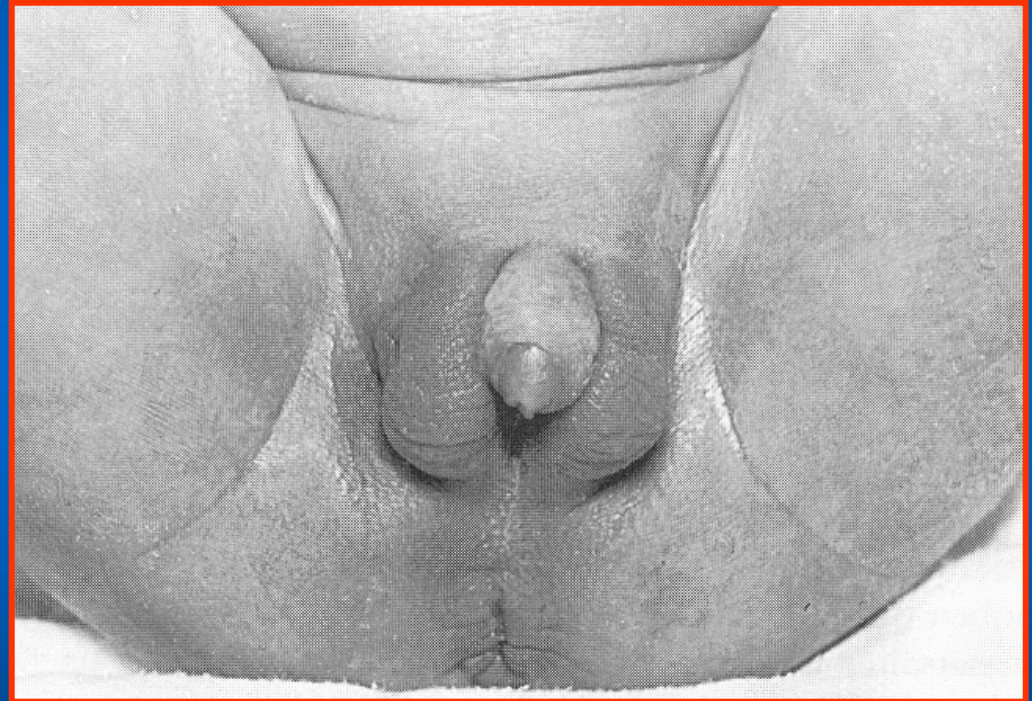
21-Hydroxylase-Mangel vs. 11β-Hydroxylase-Mangel

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	↑
	17-OHP ↑↑↑	17-OHP N oder ↑	DOC, 11-DC
Klinische Symptome			
Abnorme Genitalien	♀	-	♀
Salzverlust	+	-	-
Bluthochdruck	N	N	↑
Natrium	↓	N	↑
Kalium	↑	N	↓

Klassisches AGS

Symptome

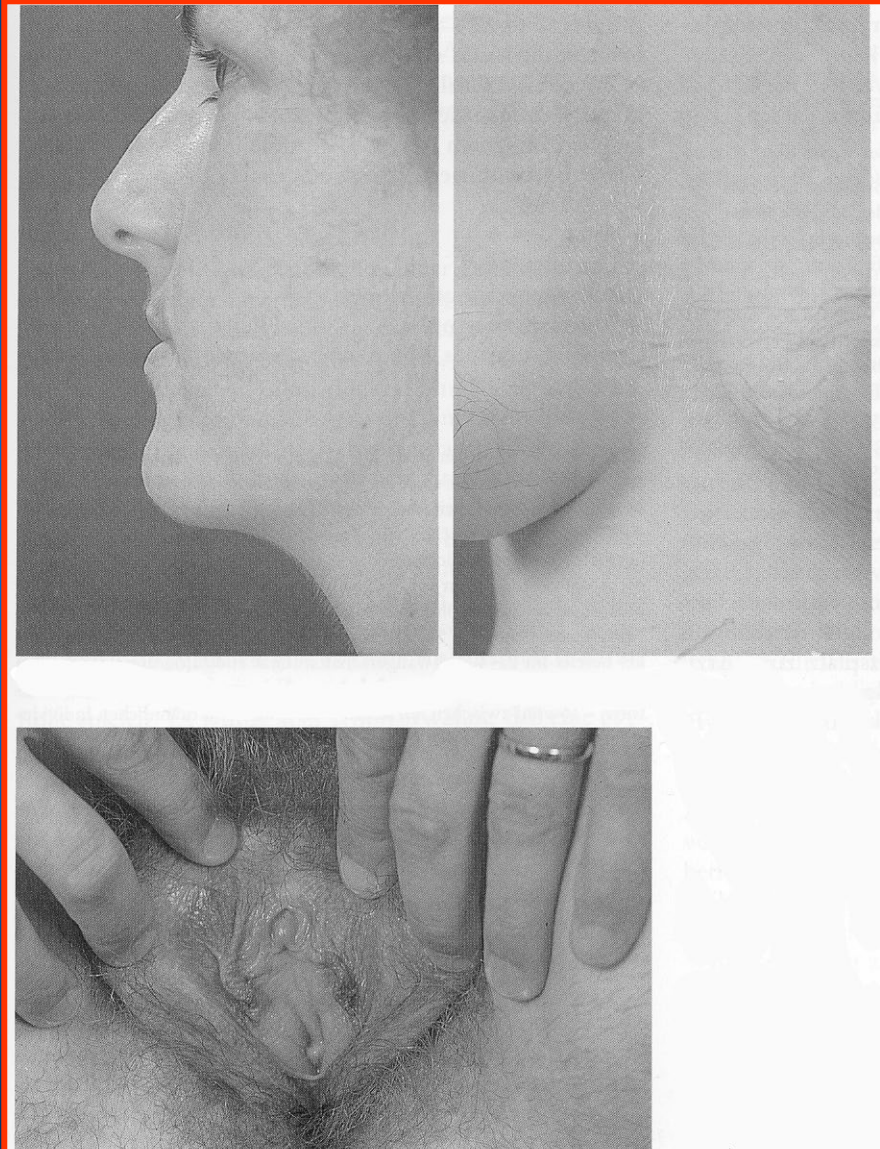
- Pseudopubertas precox
- Pseudo-POS
- Wachstumstörungen
- Anomale Genitalien
- Salzverlust:
 - Hyponatremie
 - Hyperkaliemie
(bis 10 mEq/L)
 - Hyperreninämie
 - Gedeichestörungen
 - Erbrechen
 - Gewichtsverlust



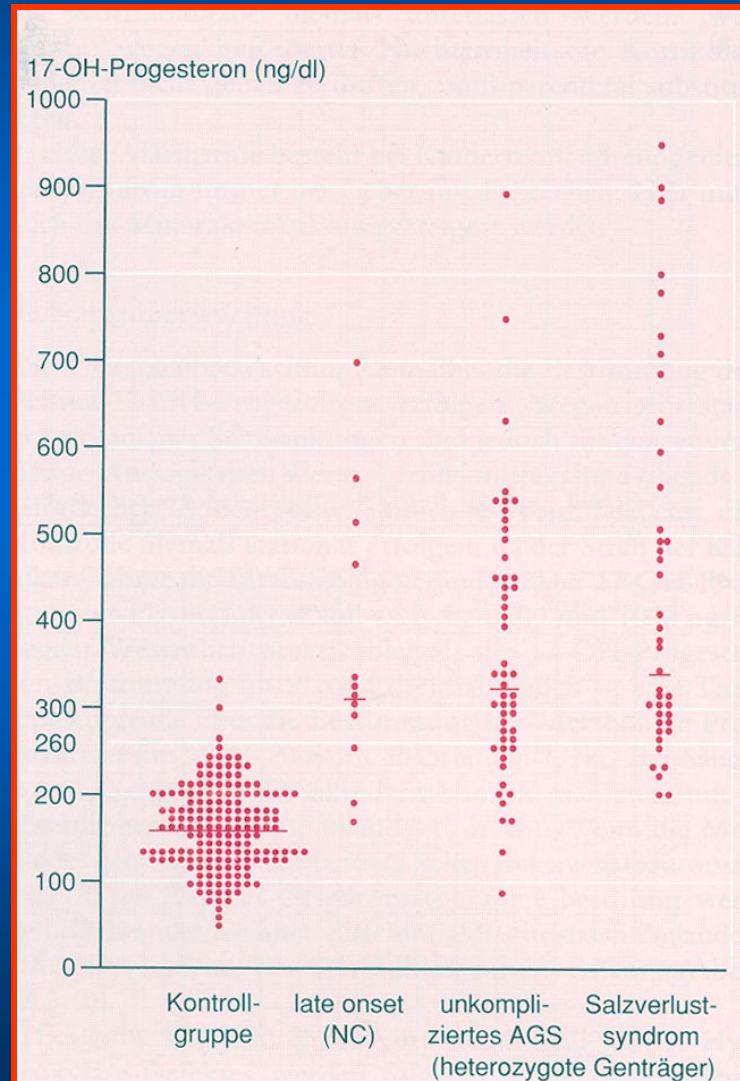
Nicht-Klassische („late-onset“) AGS

Symptome

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



17-OH-Progesteron in der Diagnostik von AGS



Polyzystisches Ovarsyndrom (POS)

(Stein-Leventhal Syndrom)

Symptome

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

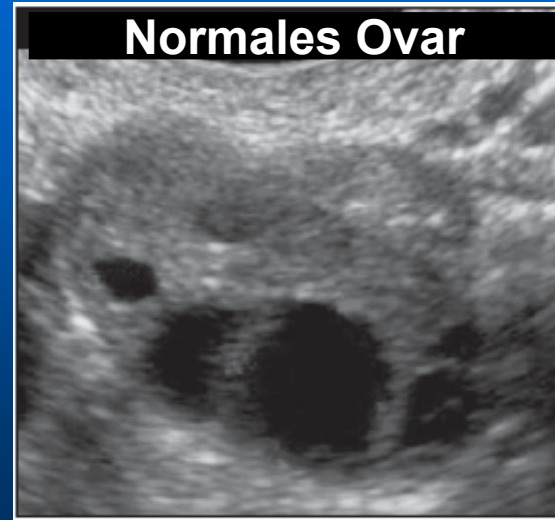
Erweiterte Symptomatik

- **Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$)**
- **Zentralles Fettverteilungsmuster (Taille $> 80 \text{ cm}$)**
- **Dyslipoproteinämie ($\text{TG} \uparrow \text{HDL} \downarrow$)**
- **arterielle Hypertonie**

Polyzystisches Ovar

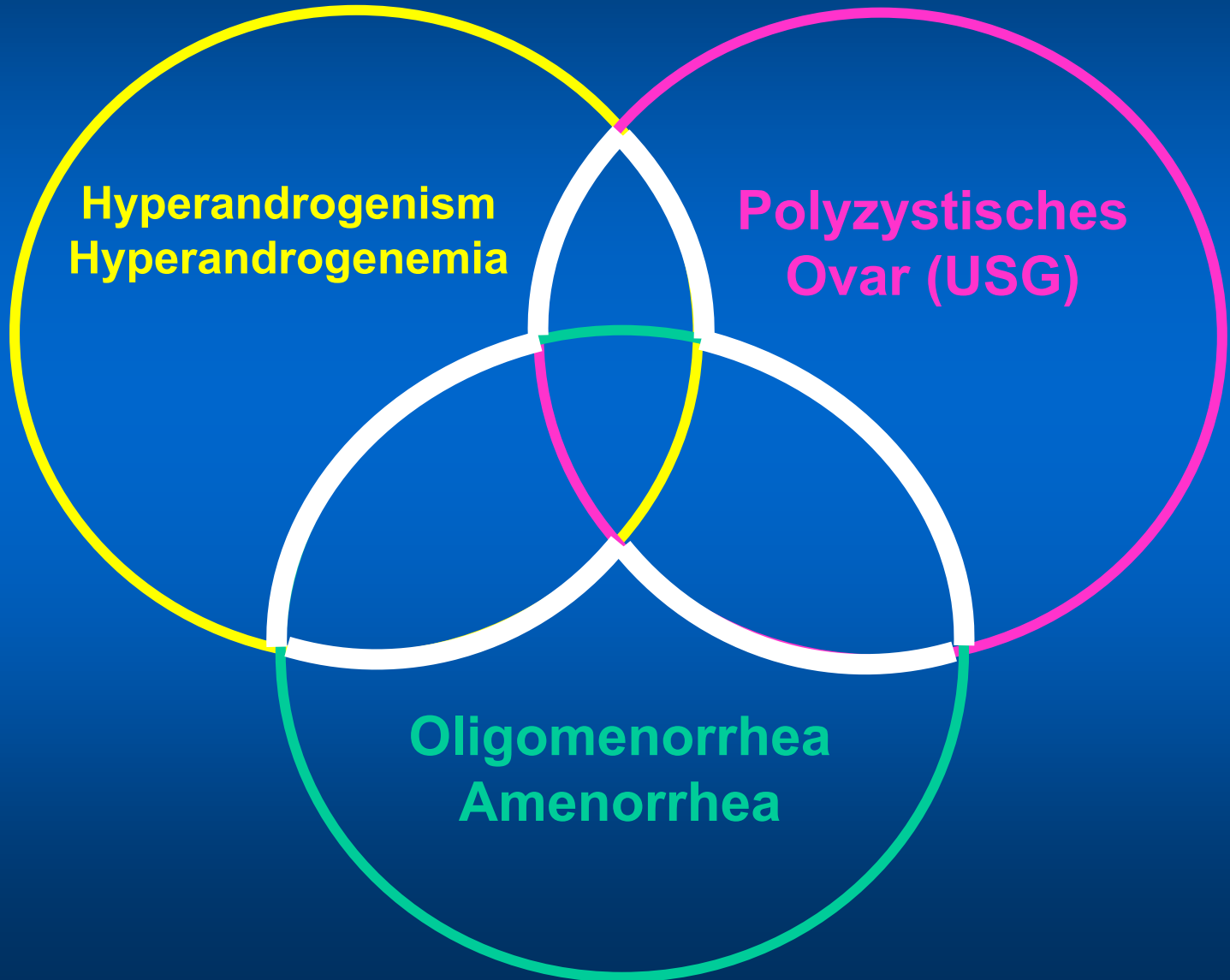


Normales Ovar

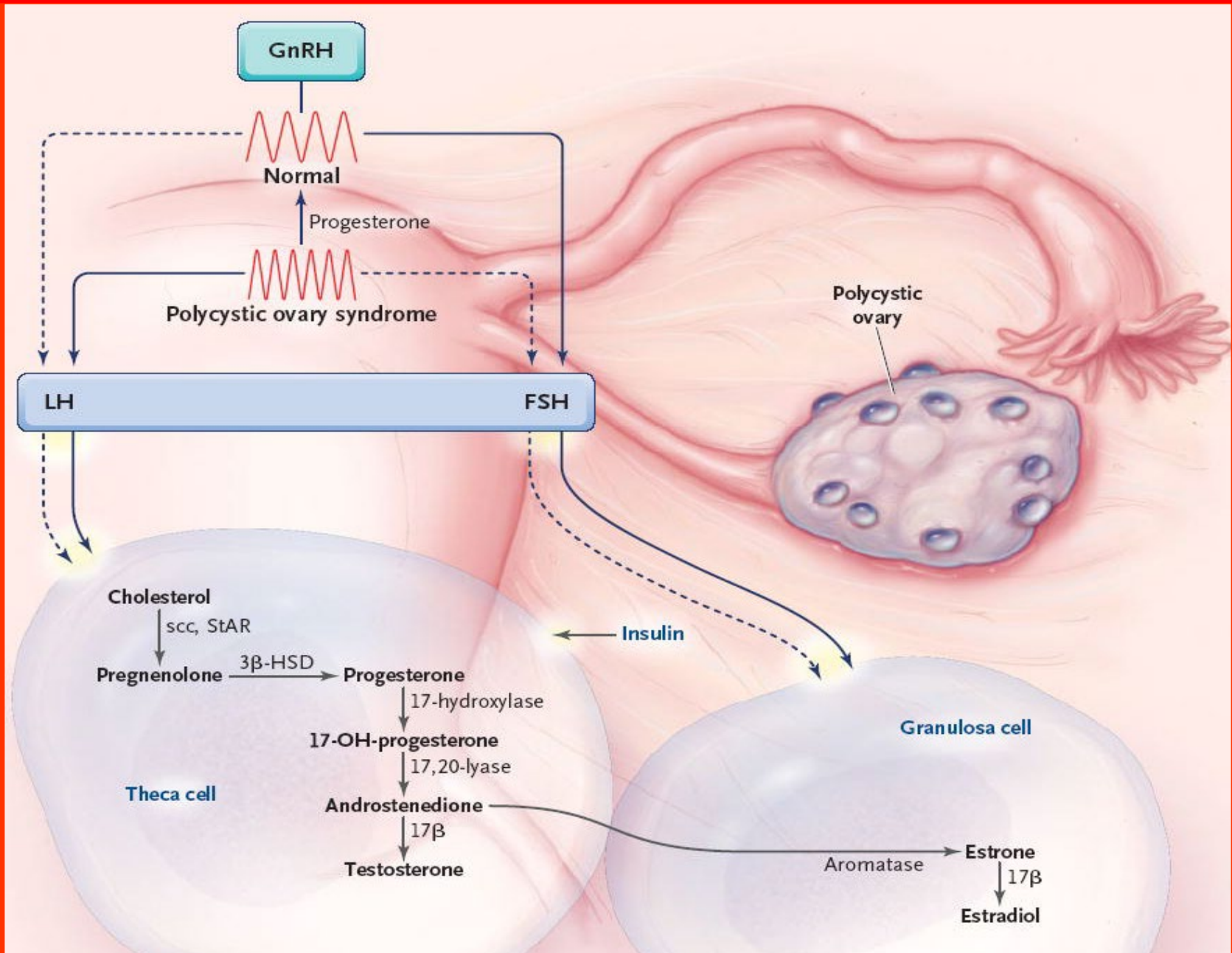


Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)

Diagnostische Kriterien



PCOS - Pathogenesis



Hyperandrogenemie

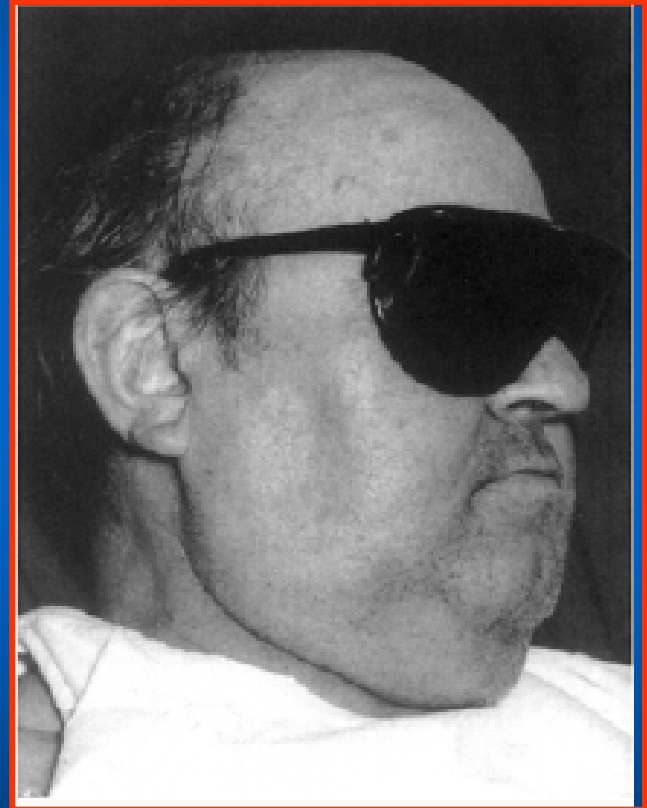
Differentialdiagnose

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

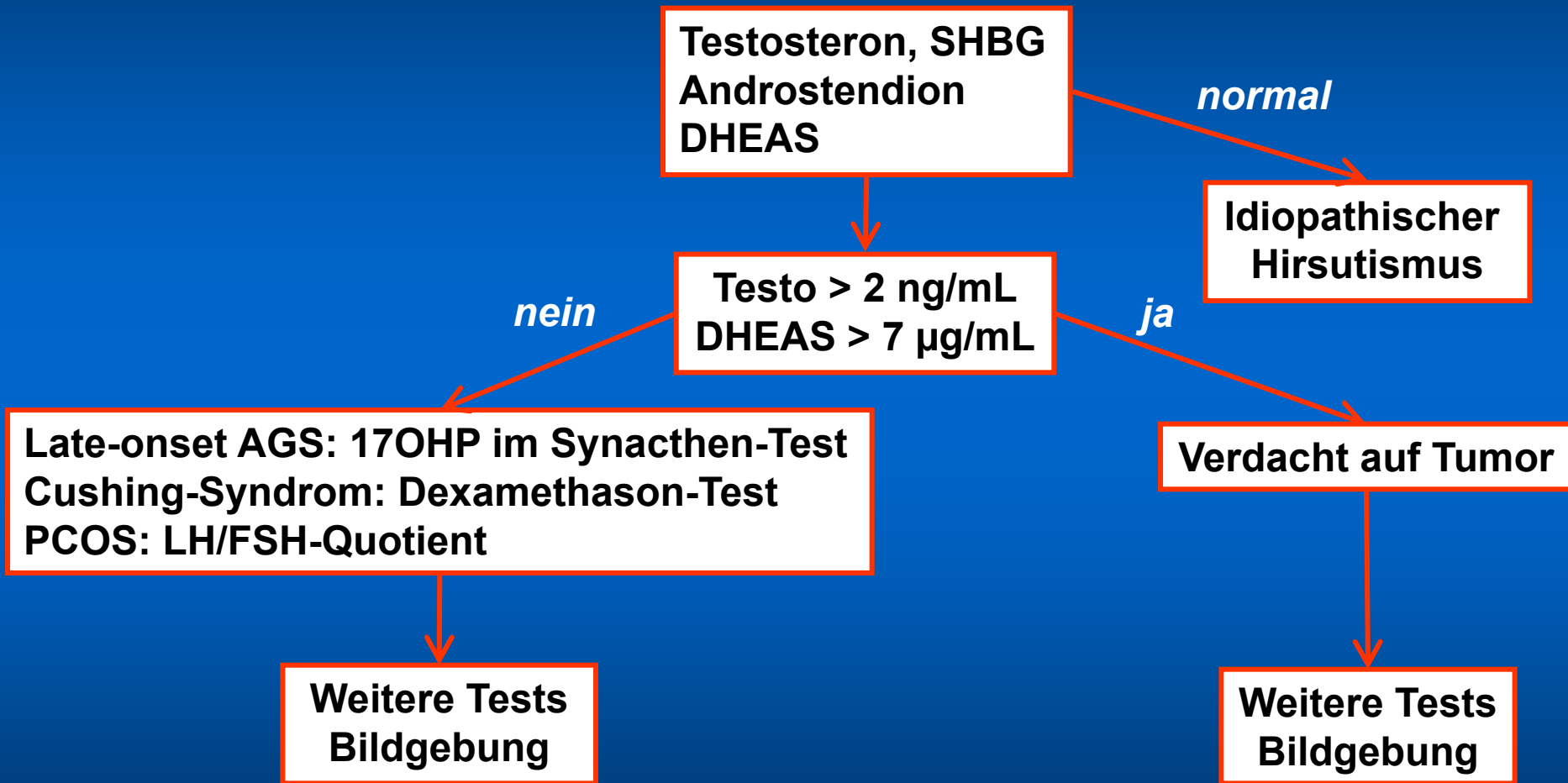
Androgen-produzierendes Nebennieren-Karzinom

Symptome

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



Diagnostik beim Hirsutismus



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**