

Medizinische Klinik

Begründet 1904.
Herausgeber: V. Diehl,
P. Dieterle, H. Goebell,
D. Nolte, H.-P. Schuster,
Schriftleitung: H. Schichtl.
Verlag: Urban & Vogel GmbH,
Lindwurmstraße 95,
Postfach 152209, 8000 München 15.
Tel. (089) 514150, Telex 521701

Listed in Index Medicus,
Current Contents –
Clinical Practice and
ISI/Biomed. ISSN 0723-5003.
Erscheint 14täglich.
Jahresbezugspreis in der Bundes-
republik Deutschland
und in der DDR 156.– DM,
im Ausland 182.– DM.

Wissenschaftliche Zeitschrift für die gesamte Medizin

NUMMER 17

2. SEPTEMBER 1988

83. JAHRGANG

Originalarbeiten

Heinz-August Horst, Klaus-Dieter Kolenda,
Gernot Duncker, Friederike Schenck, Helmut Löffler
**Häufigkeit und Ausmaß digitalis-
induzierter Farbsehstörungen: Eine
vergleichende Studie bei sub-
toxischen und toxischen Digoxin- und
Digitoxinserumkonzentrationen 541**
Color vision deficiencies induced by subtoxic and
toxic digoxin and digitoxin serum levels

Hans G. Beger, Reinhard Bittner, Markus Büchler,
Silvia Block, Tobias Senn, Peter Malfertheiner
**Die chronische Pankreatitis mit
entzündlicher Pankreaskopf-
vergrößerung: Früh- und Spätergebnisse
nach duodenumerhaltender
Pankreaskopfresektion 548**
Chronic pancreatitis with inflammatory tumor of the
head of the pancreas: Early and late outcome after
duodenum-preserving resection of the pancreatic head

Heiner Lange, Gustav G. Belz, Werner Tschollar,
Gerhard K. Wolf
**Cilazapril bei essentieller Hypertonie:
Eine Studie über ein Jahr
Dauerbehandlung 554**
Cilazapril in essential hypertension:
One year long-term study

Martin Reincke, Bruno Allolio, Cornelia Jaursch-
Hancke, Detlef Kaulen, Wolfgang Saeger,
Urs Leonhard, Rolf W. Günther, Werner Winkelmann
**Diagnostische Probleme beim ekto-
pen Cushing-Syndrom 559**
Diagnostic problems in ectopic Cushing's syndrome

Praktische Medizin

Oliviu Pascu, Paul-Jürgen Porr
**Endoskopische Wandsklerosierung
von Ösophagusvarizen:
Eine Analyse zur Technik
und zum Wirkungsmechanismus. 565**
Endoscopic sclerotherapy of esophageal varices:
An analysis of technique
and therapeutic mechanism

Übersicht

Gerd Oehler
**Der Einfluß der Nahrungszusammen-
setzung auf Motilität und Resorptions-
verhalten des Gastrointestinaltrakts. 568**
The influence of food composition on
gastrointestinal motility and absorption

Editorial

Emanuel Fritschka, Armin Distler
Was heißt „gute Blutdruckeinstellung“? 571
What does it mean: "good hypertension
management"?

Kasuistik

Dénes Vecsey
**Intrauterinpressar – ein seltener
Fremdkörper in der Harnblase. 575**
Intrauterin device – a rare foreign body in the
urinary bladder

Buchbesprechung 576
Nachrichten 576
Impressum VII

Diagnostische Probleme beim ektope Cushing-Syndrom

Martin Reincke*, Bruno Allolio*, Cornelia Jaursch-Hancke*, Detlef Kaulen*, Wolfgang Saeger**, Urs Leonhard*, Rolf W. Günther***, Werner Winkelmann*

Zusammenfassung

Wir berichten über zwei Patienten mit ektope ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom. Bei beiden Patienten war die endokrine Funktionsdiagnostik vereinbar mit einem Morbus Cushing. Bei Patientin 1 wurde deswegen eine transsphenoidale Hypophysenoperation durchgeführt. Ein persistierender, medikamentös nicht ausreichend beeinflussbarer Hypercortisolismus machte eine bilaterale Adrenalectomie notwendig. Erst die Größenzunahme eines seit sieben Jahren bekannten Lungenrundherdes legte den Verdacht nahe, daß ein Tumor mit ektope ACTH-Produktion vorlag. Dieser Verdacht wurde operativ bestätigt durch den Nachweis eines Karzinoids, das immunhistochemisch ACTH enthielt. Ergänzend fand sich eine ACTH-Sekretion der Tumorzellen in vitro. Bei Patientin 2 entzieht sich der ACTH-bildende Tumor bisher der Lokalisationsdiagnostik, wobei der Beobachtungszeitraum zwei Jahre beträgt. Somit liegt ein okkultes ektope Cushing-Syndrom vor. Ein Morbus Cushing konnte durch die bilaterale Sinus petrosus-inferior-Katheterisierung sicher ausgeschlossen werden. Therapeutisch wird zur Zeit eine adrenostatische Therapie mit Metyrapon durchgeführt, wodurch sich eine bilaterale Adrenalectomie bisher vermeiden ließ.

Obwohl das ektope ACTH-abhängige Cushing-Syndrom als eigenständiges Krankheitsbild hinreichend bekannt ist, stellt es immer noch ein diagnostisches und therapeutisches Problem dar. Erstmals von Brown [7] 1928 beschrieben und vollständig biochemisch charakterisiert in

Summary

Diagnostic problems in ectopic Cushing's syndrome

We report two cases of the ectopic ACTH dependent Cushing's syndrome. In both patients the results of endocrinological testings were similar to those found in pituitary dependent Cushing's syndrome. Therefore in patient 1 a transsphenoidal pituitary microsurgery was performed. In order to correct the persistent hypercortisolism a bilateral adrenalectomy had to be performed. Two years later routine chest X-rays showed a right parahilar nodule. This nodule had been known for seven years but had increased in size, suspicious of a tumor with ectopic ACTH secretion. This diagnosis was confirmed by thoracotomy by which a bronchial carcinoid was resected. Immunohistochemistry of tumor sections revealed a positive staining for ACTH. In addition cultivated tumor cells secreted ACTH in vitro. In the second patient with ectopic Cushing's syndrome the source of ACTH hypersecretion remained occult. The follow-up until now is two years. The possibility of pituitary dependent Cushing's syndrome was ruled out by bilateral simultaneous catheterization of the sinus petrosus inferior. By the administration of the 11-hydroxylase-inhibitor metyrapone a stable remission of the Cushing's syndrome was achieved. Therefore a bilateral adrenalectomy had not to be performed.

den 60er Jahren [2, 10, 24, 28], tritt es bei Patienten mit okkulten oder klinisch nachweisbaren ACTH-bildenden Neoplasien auf [17]. Da in dynamischen endokrinologischen Testverfahren die ACTH- und Cortisolsekretion von Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom (Morbus Cushing) und ektope Cushing-Syndrom identisch sein können [19, 20], ergeben sich Schwierigkeiten in der Abgrenzung dieser Krankheitsbilder, zumal computertomographisch häufig weder der Nachweis eines Mikroadenoms der Hypophyse [5] noch

eines okkulten Tumors gelingt [17]. Mit der Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten (transsphenoidale Mikrochirurgie) [5, 33] ist jedoch eine exakte Diagnosestellung von zunehmender Wichtigkeit, um dem Patienten unnötige Eingriffe zu ersparen. Wir beschreiben im folgenden die diagnostischen und therapeutischen Probleme, die bei zwei unseren Patienten mit ektope Cushing-Syndrom auftraten.

Fallbeschreibungen

Patientin 1

Anamnese: Die 29jährige Patientin wurde im Herbst 1979 aufgenommen mit einer einjährigen Vorgeschichte von Knöchelödemen, Gewichtszunahme von 4 kg, vermehrter Behaarung, Zyklusstörungen, Akne, progressiver Muskelschwäche und depressiven Verstimmungen, die acht Monate vor Aufnahme zu einer Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus führten. Hierbei fiel eine nicht erklärbare Hypokaliämie von 2,84 mval/l auf.

Befund: Bei der körperlichen Untersuchung wies die normalgewichtige Patientin (60,7 kg, 1,60 m) eine stammbetonte Fettgewebsverteilung auf. Vermehrte Behaarung des Gesichts bei sonst normaler Körperbehaarung. Akneiforme Effloreszenzen im Bereich des Kinns. Mehrere frische und ältere Hämatome im Bereich der unteren Extremität. Blutdruck 110/70 mm Hg. Knöchelödem beidseitig. Der sonstige Untersuchungsbefund war bis auf eine Struma diffusa Grad 1 unauffällig.

Allgemeine Laboratoriumsbefunde bei Klinikaufnahme: Blutkörperchengeschwindigkeit beschleunigt mit 35/60 mm n.W., LDH 359 U/l, Serumkalium unter Triamteren 50 mg/die 4,90 mval/l. Sonstige Routinelaborparameter im Normbereich. *Röntgenaufnahme des Thorax:* Scharf

* Medizinische Universitätsklinik II Köln-Merheim (Direktor: Prof. Dr. W. Kaufmann).

** Abteilung für Pathologie, Marienkrankenhaus Hamburg (Chefarzt: Prof. Dr. W. Saeger) und

*** Abteilung Diagnostische Radiologie, RWTH Aachen (Direktor: Prof. Dr. R. W. Günther).

Eingang des Manuskripts: 15. 4. 1988.

Annahme des Manuskripts: 18. 5. 1988.

begrenzter, 3 cm messender Rundherd im Oberlappensegment rechts, der auf einer Vergleichsaufnahme aus dem Jahr 1977 unverändert zur Darstellung kommt. Sonst unauffälliger kardiopulmonaler Befund.

Verlauf: Aufgrund der endokrinen Befunde wurde ein ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom diagnostiziert. Die Zielaufnahme der Sella sowie mehrfache Computertomographien des Schädels ergaben keinen Hinweis auf ein Hypophysenadenom. Bei entsprechender Regulation der ACTH- und Cortisolsekretion (s. u.) wurde jedoch ein zentrales Cushing-Syndrom unterstellt und nach erfolglosen konservativen Therapieversuchen deshalb im Januar 1981 eine transphenoidale Hypophysenoperation durchgeführt, bei der sich jedoch histologisch kein Adenomgewebe fand. Bei persistierend hohen ACTH- und Cortisolwerten wurde die Patientin im März 1981 bilateral adrenaletomiert. Postoperativ besserte sich das Allgemeinbefinden erheblich, die Cushing-Stigmata bildeten sich zurück bei weiterhin erhöhten ACTH-Werten. In einer routinemäßig durchgeführten Röntgenkontrollaufnahme des Thorax fiel Anfang 1983 eine Größenzunahme des Rundherdes in der rechten Lunge auf (Abbildung 1). Nach entsprechender Diagnostik wurde im März 1983 eine Thorakotomie durchgeführt und ein infiltrierend wachsendes Karzinoid entfernt. Der postoperative Verlauf war unauffällig, die erhöhten ACTH-Werte fielen in den Normbereich ab. Ein Tumorrezidiv ist bisher nicht aufgetreten.

Patientin 2

Anamnese: Die 37jährige Patientin wurde wegen seit fünf Monaten bestehender Gesichtsschwellungen, Oligomenorrhö, Gewichtszunahme von 2 kg sowie zunehmender Nervosität vorgestellt. Ein arterieller Hypertonus von 160/110 mm Hg beidseitig war seit zwei Monaten bekannt. **Befund:** Bei der Aufnahmeuntersuchung bestand bei der 56 kg schweren und 1,64 m großen Patientin eine stammbetonte Fettgewebsverteilung. Neben einer Plethora fanden sich akneartige Effloreszenzen im Gesicht. Mäßige Vermehrung der Gesichtshaarung im Sinne eines Hirsutismus.

Angedeuteter Büffelnacken. Struma diffusa Grad 1. Blutdruck 160/110 mm Hg beidseitig. Weiterer Untersuchungsbefund unauffällig.

Allgemeine Laboratoriumsbefunde bei Klinikaufnahme: SGPT 37 U/l, LDH 355 U/l, Serumkalium 3,7 mval/l. Sonstige Parameter des Routinelabors im Normbereich.

Verlauf: Aufgrund der endokrinen Befunde wurde ein ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom diagnostiziert. Da ein Morbus Cushing durch die Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung ausgeschlossen werden konnte (s. u.), wurde unter der Annahme einer ektopten ACTH-Sekretion eine Tumorsuche durchgeführt. Dreimalige stationäre Durchuntersuchungen einschließlich wiederholter Computertomographie von Thorax und Abdomen ergaben bisher keinen Tumorhinweis. Der Beobachtungszeitraum beträgt jetzt 22 Monate. Unter adrenostatischer Therapie mit Metyrapon (Metopiron®) 3mal 250 mg wurde eine Senkung des Serumcortisols unter 16 µg/dl erzielt. Hierunter bildeten sich die Cushing-Stigmata zurück, die Blutdruckwerte liegen im normotensiven Bereich. Eine bilaterale Adrenaletomie konnte somit bisher vermieden werden. Ein überschießender ACTH-Anstieg erfolgte unter der Nebennierenrindenblockade nicht, jedoch ist ein langsamer Anstieg des Plasma-ACTH von 70 auf aktuell 140 pg/ml zu verzeichnen, der als Hinweis auf eine Progredienz des Grundleidens zu werten ist.

Material und Methoden

Ein Cushing-Syndrom wurde diagnostiziert entsprechend Standardkriterien [20] bei erhöhter Exkretion von freiem Cortisol im 24-Stunden-Urin, fehlender Suppressibilität des Serumcortisols im niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtest (1 mg um 23.00 Uhr oral) sowie aufgehobener Cortisoltagessrhythmik. Die weitere Diagnostik bestand in Plasma-ACTH-Messungen, Lysin-Vasopressin-Test (5 I. U. intravenös in 60 Minuten), hochdosiertem Dexamethason-Test (3 mg Tag 1 und 2, 8 mg Tag 3 und 4), Insulinhypoglykämie (0,15 I. E./kg Körpergewicht), Metopiron®-Test (0,5 g oral alle zwei Stunden) von 16.00 bis 8.00 Uhr (insgesamt 4,5 g) mit Blutabnahme um



Abbildung 1. Präoperatives Röntgen-thoraxbild im anterior-posterioren Strahlengang bei Patientin 1.

9.00 Uhr, CRH-Test (100 µg intravenös). Die Lokalisationsdiagnostik wurde mit der selektiven, bilateralen Venenblutentnahme aus dem Sinus petrosus inferior basal und nach Stimulation mit CRH und Lysin-Vasopressin durchgeführt. Anschließend erfolgte eine etagenweise Blutabnahme aus der Vena cava superior, Vena cava inferior suprarenal und infrarenal [15, 16, 23].

Plasma-ACTH wurde nach Extraktion mit QUSO G 32 [34] radioimmunologisch bestimmt [1]. Die Bestimmung des freien Cortisols im Urin erfolgte nach Extraktion und Chromatographie [13]. Alle übrigen Hormonbestimmungen wurden mittels Radioimmunoassay mit im Handel erhältlichen Reagenzien durchgeführt.

Die Tumorhistologie wurde lichtmikroskopisch und immunhistochemisch mittels der PAP-Methode untersucht [30]. Teile des Operationspräparats wurden unmittelbar nach Entnahme mechanisch und enzymatisch dispergiert, nach Zentrifugation wurden Tumorzellkulturen angelegt und in RPMI-Medium über 24 Stunden kultiviert. Der ACTH- und CRH-Gehalt im Medium wurde radioimmunologisch bestimmt.

Ergebnisse

Patientin 1

Initial fand sich eine mit 120 µg/die erhöhte Ausscheidung von freiem Cortisol im 24-Stunden-Urin (Nor-

malwert 20 bis 70 µg pro die). Durch 3 mg Dexamethason ließ sich das Serumcortisol nicht beeinflussen (vor Dexamethason 29,3 µg/dl, nach Dexamethason 25,3 µg/dl; normale Suppression <5 µg/dl). Die Serumcortisolwerte waren deutlich erhöht, die Tagesrhythmik aufgehoben (9.00 Uhr 51, 13.00 Uhr 38,2, 16.00 Uhr 50 µg/dl). Das Plasma-ACTH war basal erhöht auf 77 pg/ml (<50 pg/ml um 9.00 Uhr). Die endokrine Regulation der ACTH- und Cortisolhypersekretion gibt Tabelle 1 wieder. Neben einer Stimulierbarkeit im Lysin-Vasopressin-Test sowie einem fehlenden Cortisolanstieg in der Insulinhypoglykämie bei erhöhtem Basalwert ist besonders das Ergebnis des hochdosierten Dexamethason-Tests interessant. Während beim ersten Test ein signifikanter Abfall des Serumcortisols ohne komplette Suppression beobachtet wurde, kam es bei einer Wiederholung des Tests zu einem paradoxen Anstieg.

Die übrige endokrine Diagnostik war unauffällig. Normalwerte wurden für T₃, T₄, TSH, Prolactin und Gonadotropine gemessen. Der weitere Verlauf von Serumcortisol- und Plasma-ACTH-Konzentrationen unter medikamentösen und chirurgischen Maßnahmen ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Durch eine Kombinationsbehandlung mit Trilostan, einem nicht im Handel befindlichen Adrenostatikum, und Reserpin konnte eine erhebliche Senkung der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen erreicht werden, die jedoch im wesentlichen durch Reserpin bedingt war. Bei einem Ausläßversuch kam es zu einem überschießenden ACTH- und Cortisolanstieg, unter erneuter Reserpin-Gabe ließen sich Plasma-ACTH und Serumcortisol wiederum partiell supprimieren. Erst nach operativer Entfernung des Lungentumors kam es zu einer anhaltenden Normalisierung der Plasma-ACTH-Werte. Die histologische Untersuchung des resezierten Tumors zeigte ein Bronchialkarzinoid, das aus soliden mittelgroßen Formationen mäßig pleomorpher Zellen bestand. Stellenweise war eine granuläre PAS-positive Zeichnung vorhanden. Die Mitoserate war niedrig, kleinherdige Nekrosen kamen vor. Immunhistochemisch zeigte sich, daß weniger als 1% der Tumormasse STH-, Prolactin- und

	Patientin 1	Patientin 2	Normwert
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	29	37	
Geschlecht	weiblich	weiblich	
Anamnesedauer (Monate)	12	5	
Dauer bis zur Diagnosestellung (Monate)	43	bisher 22	
Serumkalium initial (mval/l)	2,84	3,7	3,5-5,5
Serumcortisol initial um 9.00 Uhr (µg/dl)	45	37	5-25
Plasma-ACTH (pg/dl) initial um 9.00 Uhr	77	78	<50
im weiteren Verlauf	56-245	39-115	
Hochdosierter Dexamethason-Test Serumcortisol (µg/dl)*	a) b)		Cortisolabfall >50% vom Ausgangswert**
vor	23 15	26	
nach	10 37	4,5	
Insulinhypoglykämie Serumcortisol (µg/dl)			
basal	37,8	-	Cortisolanstieg
max.	36,5	-	>6 µg/dl
Lysin-Vasopressin-Test Serumcortisol (µg/dl)			
basal	22	14	
max.	44	50	>8 µg/dl
Plasma-ACTH (pg/dl)			
basal	35	50	
max.	64	153	
Metopiron®-Test Plasma-ACTH	100%	205%	>200%
CRH-Test Serumcortisol (µg/dl)			
basal	-	37	
max.	-	36	
Plasma-ACTH (pg/dl)			
basal	-	73	
max.	-	84	

* a) = 8.9.1979, b) = 1.2.1980. ** bei Morbus Cushing [18].

Tabelle 1. Klinische Daten und endokrine Befunde der Patientinnen 1 und 2.

TSH-positiv waren. 2% der Tumorzellen zeigten Anti-ACTH-Immunoreaktivität. Somatostatin und pankreatisches Polypeptid waren nicht nachweisbar. Alpha-HCG war in zahlreichen Tumorzellen stark positiv. Etwa 10% der Tumorzellen enthielten Serotonin. Im Medium der kultivierten Tumorzellen fand sich unter Basalbedingungen über den gesamten Untersuchungszeitraum von 24 Stunden ACTH in einer Konzentration zwischen 50 und 380 pg pro ml, CRH ließ sich nicht nachweisen.

Patientin 2

Initial fanden sich stark erhöhte Serumcortisolwerte (8.00 Uhr 30, 13.00 Uhr 20, 17.00 Uhr 30 µg/dl) mit aufgehobener Tagesrhythmik. Nach 3 mg Dexamethason lag das Serumcortisol bei 30,0 µg/dl (Normwert <5 µg/dl). Das Plasma-ACTH war mit 78 pg/ml (<50 pg/ml um 9.00 Uhr) erhöht und zeigte Spontanschwan- kungen zwischen 30 und 115 pg/ml. Für T₃, T₄, TSH, Prolactin, LH und FSH wurden basal und nach Stimulation Normalwerte gemessen.

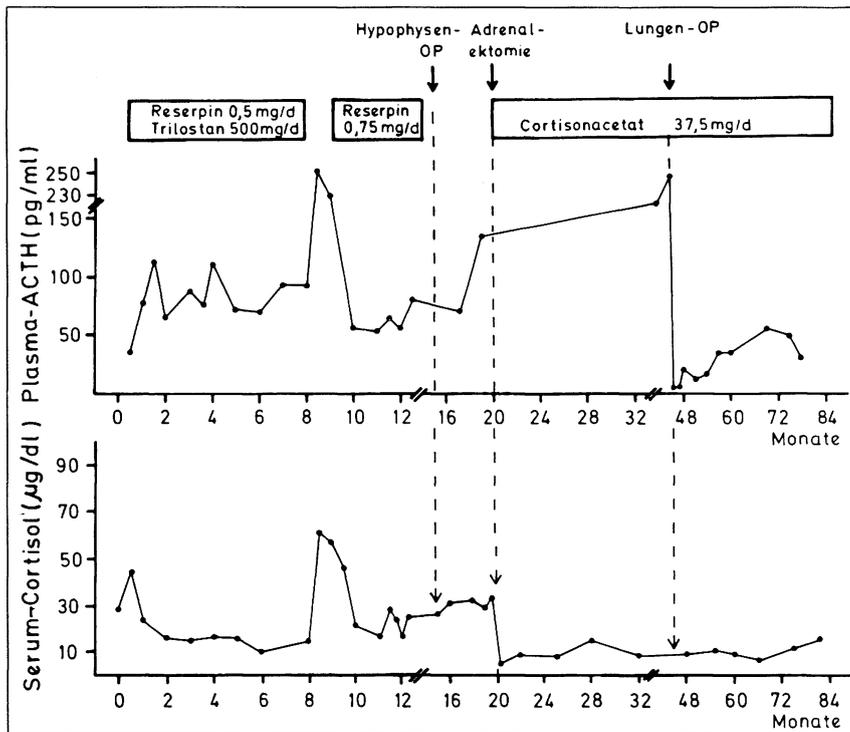


Abbildung 2. Plasma-ACTH und Serumcortisolkonzentrationen bei Patientin 1 im Verlauf der Erkrankung.

Plasma-ACTH und Serumcortisol waren durch LVP stimulierbar (Tabelle 1). Im hochdosierten Dexamethason-Test ließ sich das Serumcortisol komplett supprimieren (4,5 µg/dl, Normwert <5 µg/dl). Auf CRH wurde kein Anstieg von Plasma-ACTH und Serumcortisol beobachtet, im Metopiron®-Test ließ sich das Plasma-ACTH auf über 200% des Ausgangswerts stimulieren.

Während bei der Venenblutentnahme aus dem Sinus petrosus inferior bei einer Patientin mit operativ bestätigtem rechtsseitigem corticotropen Mikroadenom der Hypophyse (Morbus Cushing) sich sowohl zur Peripherie als auch zur kontralateralen Seite hin ein deutlicher ACTH-Gradient basal und stärker noch nach Stimulation mit CRH zeigte (Abbildung 3b), ergaben sich bei den beiden Katheterisierungen von Patientin 2 keine Hinweise auf eine hypophysäre Ursache der ACTH-Hypersekretion. Bei der ersten Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung fanden sich etwa gleich hohe ACTH-Konzentrationen basal in der Peripherie und im Sinus petrosus inferior beidseitig, die sich nicht durch CRH stimulieren ließen. Bei der Wiederholung der Untersuchung

mit Lysin-Vasopressin bestätigte sich dieser Befund (Abbildung 3a). Die basal gemessenen ACTH-Konzentrationen im Sinus petrosus inferior und in der Peripherie zeigten keinen Gradienten. Nach Stimulation mit LVP war sowohl peripher als auch im Sinus petrosus inferior beidseitig ein ACTH-Anstieg zu beobachten, ohne daß sich eine Seitendifferenz oder ein Gradient zur Peripherie ergab. Bei der anschließenden etagenweisen Blutabnahme lagen die höchsten ACTH-Konzentrationen in der Vena cava inferior.

Diskussion

Das ectopem Cushing-Syndrom stellt in einigen Fällen trotz der in den letzten zehn Jahren wesentlich verbesserten Untersuchungstechniken noch immer ein großes diagnostisches Problem dar. Dies hat vor allem zwei Gründe: Einerseits können die dem Krankheitsbild zugrundeliegenden Tumoren das endokrine Verhalten eines zentralen Cushing-Syndroms sehr weitgehend imitieren [3, 12, 16, 18, 20]. Andererseits entziehen sich einige dieser Tumoren, meist kleine, relativ gutartige Karzinoide

[17, 20], jahrelang der Lokalisationsdiagnostik, weshalb bei diesem Krankheitsbild vom okkulten ectopem Cushing-Syndrom gesprochen wird [17]. Demzufolge sind gerade hierbei Fehldiagnosen, zum Beispiel als Morbus Cushing, relativ häufig und führen zu überflüssigen therapeutischen Maßnahmen (transphenoidale Hypophysenoperation, Hypophysenbestrahlung) in etwa 30% der Fälle [17]. Zusätzlich ergeben sich Probleme bei der Therapie, da ein lange bestehender, kurativer Maßnahmen nicht zugänglicher Hypercortisolismus mit einer hohen Morbidität verbunden ist [29, 32].

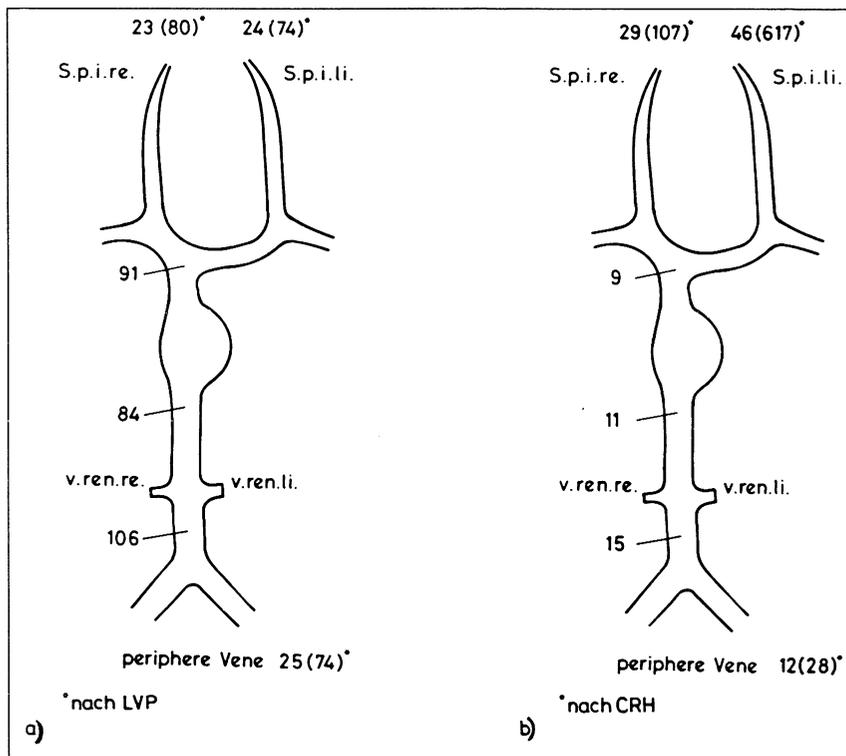
Unsere Patienten mit ectopem Cushing-Syndrom zeigen deshalb in mehreren Hinsichten einen typischen Krankheitsverlauf. Die initiale endokrine Funktionsdiagnostik bei Patientin 1 war mit Ansprechen im Lysin-Vasopressin-Test [22], über 50%iger Reduktion des Serumcortisols im hochdosierten Dexamethason-Test [24] und leicht erhöhten Plasma-ACTH-Werten [12] typisch für einen Morbus Cushing. Einzig die auswärtig festgestellte Hypokaliämie, sehr charakteristisch für das ectopem Cushing-Syndrom [17], sprach gegen ein zentrales Cushing-Syndrom, obwohl auch bei Morbus Cushing in etwa 8% der Fälle initial eine Hypokaliämie besteht [20]. Die eher zufällige Wiederholung des hochdosierten Dexamethason-Tests anderthalb Jahre später, bei der ein paradoxer Anstieg des Serumcortisols gefunden wurde, belegt, daß es sich in beiden Fällen am ehesten um Spontanschwankungen im Rahmen des ectopem Cushing-Syndroms gehandelt hat und nicht um einen Dexamethason-induzierten Effekt. Ein ähnliches endokrines Verhalten wurde häufiger bei Patienten mit ectopem Cushing-Syndrom beschrieben [7]. Da auch der fehlende computertomographische Nachweis eines Hypophysenadenoms ein zentrales Cushing-Syndrom nicht ausschloß – corticotrope Mikroadenome der Hypophyse sind computertomographisch in weniger als 50% nachweisbar [20] –, wurde letztendlich eine transphenoidale Hypophysenoperation durchgeführt, die, retrospektiv gesehen, nicht erfolgreich sein konnte. Erst die Wachstumstendenzen des vor Auftreten des Cushing-Syndroms bekannten und seit Jahren un-

verändert nachweisbaren Lungenrundherdes führten zu dem Verdacht einer ektopten ACTH-Sekretion.

Die immunhistologischen Befunde zusammen mit dem Nachweis von ACTH im Kulturmedium der Tumorzellen beweisen, daß es sich um ein vor allem ACTH bildendes Karzinoid handelt. Eine tumorbedingte CRF-Sekretion als Ursache der ACTH-Hypersekretion, wie sie bisher in zwei Fällen beschrieben wurde [4, 8], konnte ausgeschlossen werden. Da der Tumor bei Manifestation des Cushing-Syndroms auf der Röntgen-thoraxaufnahme sichtbar war, kann von einem okkulten ektopten Cushing-Syndrom im eigentlichen Sinne nicht gesprochen werden. Allerdings sind der klinisch vergleichsweise gutartige Verlauf sowie der histologische Nachweis eines Karzinoids typische Befunde, wie man sie beim okkulten ektopten Cushing-Syndrom findet [17]. Während bei Patienten mit ektoptem Cushing-Syndrom, bei denen bei Diagnosestellung klinisch oder radiologisch ein Tumor nachweisbar ist, fast immer hochmaligne Tumoren (kleinzelliges Bronchialkarzinom in über 50% der Fälle [20]) vorliegen, finden sich beim okkulten ektopten Cushing-Syndrom im weiteren Verlauf, wenn ein Tumornachweis gelingt, überwiegend gutartige Tumoren mit geringer Wachstumstendenz. Dabei sind 50% dieser Tumoren bronchogene Karzinoide und 20% Karzinoide anderer Lokalisation (zum Beispiel Thymus), während nur in 10% ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vorliegt [17].

Im Gegensatz zu der sehr schlechten Prognose beim nichtokkulten ektopten Cushing-Syndrom ist die Prognose beim okkulten Cushing-Syndrom vergleichsweise gut. Howlett et al. [19] berichten über eine definitive Heilung durch chirurgische Maßnahmen bei sieben von zehn Patienten, während alle sechs Patienten mit bei Diagnosestellung offensichtlichen Tumoren innerhalb von sieben Monaten verstarben.

Auch bei Patientin 2 zeigte sich mit Suppressibilität des Serumcortisols im hochdosierten Dexamethason-Test sowie positivem LVP-Test eine endokrine Regulation wie beim Morbus Cushing, wodurch erneut die eingeschränkte Bedeutung dieser Testverfahren zum Nachweis eines Mor-



Abbildungen 3a und 3b. Bilaterale simultane Sinus-petrosus-inferior-Katheterisierung und etagenweise Blutentnahme bei zwei Patienten mit Cushing-Syndrom. – a) Patientin mit ektopter ACTH-Sekretion (Patientin 2); b) Patientin mit linksseitigem corticotropen Hypophysenadenom.

bus Cushing hervorgehoben wird. Der fehlende ACTH-Anstieg im CRH-Test weist jedoch auf ein ektoptes Cushing-Syndrom hin, da beim Morbus Cushing typischerweise ein überschießender ACTH- und Serumcortisolanstieg beobachtet wird [11, 26].

Mittels bilateraler simultaner Katheterisierung des Sinus petrosus inferior, einem Verfahren, das uns bei Patientin 1 noch nicht zur Verfügung stand, konnte bei Patientin 2 ein ektoptes Cushing-Syndrom bewiesen werden. Diese Methode ist die einzige diagnostische Maßnahme, mit der mit hinreichender Sicherheit zwischen einem zentralen und einem ektopten Cushing-Syndrom unterschieden werden kann [15, 16, 18, 23, 27]. Wir führen deshalb inzwischen bei allen Patienten mit ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom diese Maßnahme durch. Beim zentralen Cushing-Syndrom findet sich typischerweise ein ACTH-Gradient zwischen Peripherie und Sinus petrosus inferior, der besonders nach Stimulation ausgeprägt ist. Zusätzlich ergibt sich meist ein Seitenhinweis, da rechte

und linke Hypophysenhälfte seitengetrengt in den rechten und linken Sinus cavernosus bzw. Sinus petrosus inferior drainieren und demzufolge bei lateralisiertem Hypophysenadenom ein Gradient zugunsten der tumortragenden Seite besteht. Bei unserer Patientin fand sich bei zweifacher Katheterisierung kein Gradient. Die Wiederholung der Untersuchung mit LVP war deshalb nötig, da bei fehlender Stimulierbarkeit mit CRH bei der ersten Katheterisierung quasi basale ACTH-Konzentrationen gemessen wurden, die nachweislich nicht immer ausreichen zum Ausschluß eines Morbus Cushing [27]. Die zweite Katheterisierung mit Stimulation durch LVP belegte dann jedoch eindeutig, daß weder basal noch stimuliert ein Gradient nachweisbar war. Bei der etagenweisen Blutentnahme fanden sich die höchsten ACTH-Werte in der Vena cava inferior, ohne daß sich jedoch bei mehrfachen computertomographischen Untersuchungen des Abdomens eine tumorverdächtige Struktur fand. Kasuistiken zufolge [17] kann sich beim ektopten Cushing-Syndrom der

Tumor bis zu zwölf Jahre dem Nachweis entziehen. In diesen Fällen ergeben sich aufgrund des persistierenden Hypercortisolismus therapeutische Probleme, die häufig zur bilateralen Adrenalektomie führen. Bei Patientin 1 erwies sich eine Kombinationsbehandlung mit dem nicht im Handel befindlichen Adrenostatikum Trilostan [14] und Reserpin nicht als dauerhaft effektiv. Bewährt haben sich in der medikamentösen Therapie des Cushing-Syndroms adrenostatische Substanzen wie Mitotan (o,p'-DDD) [31], Ketoconazol [25], Metyrapon [21] und Aminoglutethimid [9, 32]. Eine Limitierung erfahren diese Maßnahmen jedoch durch die Nebenwirkungen, die bei Metyrapon und Aminoglutethimid vor allem in gastrointestinalen Beschwerden und Hirsutismus bestehen. Patientin 2 wird jetzt seit 16 Monaten mit Metyrapon in einer Dosierung von 750 mg behandelt. Hierunter liegt das Serumcortisol unter 16 µg/dl, die Cushing-Stigmata haben sich komplett zurückgebildet, und das Allgemeinbefinden der Patientin ist gut.

Wir bedanken uns bei Frau H. Hofmann, Fräulein D. Volmar und Frau G. Roßbach für die ausgezeichnete Mitarbeit. Wir danken Herrn Prof. Dr. Klöppel (Pathologisches Institut der Universität Hamburg) für zusätzliche immunhistologische Untersuchungen, Herrn Prof. Dr. O. A. Müller, Medizinische Klinik Innenstadt, Universitätsklinik München, für die Bestimmung von CRH im Kulturmedium und Herrn Prof. Mertens (Virologisches Institut der Universität Köln) für die Hilfe bei der Kultivierung der Tumorzellen.

Literatur

1. Allolio, B., W. Winkelmann, F. X. Hipp: Effect of mec-lastine, an H₁-antihistamine, on plasma ACTH in adrenal insufficiency. *Acta endocr. (Kbh.)* 97 (1981), 98-102.
2. Allot, E. N., M. O. Skelton: Increased adrenocortical activity associated with malignant disease. *Lancet* 2 (1960), 278-284.
3. Aron, D. C., J. B. Tyrell, P. A. Fitzgerald et al.: Cushing's syndrome: Problems in diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 60 (1981), 25-35.
4. Belsky, J. L., B. Cuelle, L. W. Swanson et al.: Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin releasing factor. *J. clin. Endocr. Metab.* 60 (1985), 496-500.
5. Boggan, J. E., J. B. Tyrell, C. B. Wilson: Transphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. *J. Neurosurg.* 59 (1983), 195-200.
6. Brown, R. D., G. R. van Loon, D. N. Orth, G. W. Liddle: Cushing's disease with periodic hormonogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone. *J. clin. Endocr. Metab.* 36 (1973), 445-447.
7. Brown, W. H.: A case of a pluriglandular syndrome: Diabetes of bearded women. *Lancet* 2 (1928), 1022-1023.
8. Carey, R. M., S. K. Varma, C. R. Drake et al.: Ectopic secretion of CRF as a cause of Cushing's disease. *New Engl. J. Med.* 311 (1984), 13-16.
9. Child, D. F., C. W. Burke, D. M. Burley et al.: Drug control of Cushing's syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)* 82 (1976), 330-340.
10. Christy, N. P.: Adrenocorticotrophic activity in the plasma of patient with pulmonary neoplasia. *Lancet* 1 (1961), 85-86.
11. Chrousos, G. P., H. M. Schulte, E. H. Oldfield et al.: The corticotropin releasing factor stimulation test: An aid in the evaluation of patient with Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 310 (1984), 622-626.
12. Crapo, L.: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. *Metabolism* 28 (1979), 955-977.
13. Deck, K. A., L. Eberlein, H. Vetter, H. Hillen: Die Bestimmung von freiem Cortisol im Urin. *Dtsch. med. Wschr.* 101 (1976), 818-822.
14. Dewis, P., C. Andersen, D. E. Bu'Lock et al.: Experience with trilostane in the treatment of Cushing's syndrome. *Clin. Endocr.* 18 (1983), 533-541.
15. Doppmann, J. L., E. Oldfield, A. G. Krudy et al.: Petrosal sampling for Cushing's syndrome: Anatomical and technical considerations. *Radiology* 150 (1984), 99-103.
16. Drury, P. L., S. Ratter, S. Tomlin et al.: Experience with selective venous sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Brit. med. J.* 284 (1984), 9-12.
17. Findling, J. W., J. B. Tyrell: Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arch. intern. Med.* 146 (1986), 929-933.
18. Gold, E. M.: The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment. *Ann. intern. Med.* 90 (1979), 829-844.
19. Howlett, P. L., L. Drury, L. Perry et al.: Diagnosis and Management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin. Endocr.* 24 (1986), 699-713.
20. Howlett, T. A., L. H. Rees, G. M. Besser: Cushing's syndrome. *Clin. Endocr. Metab.* 14 (1985), 911-945.
21. Jeffcoate, W. J., L. H. Rees, S. Tomlin et al.: Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. *Brit. med. J.* 2 (1977), 215-217.
22. Krieger, D. T., M. Luria: ACTH and cortisol response to TRF, vasopressin or hypoglycemia in Cushing's disease and Nelson's syndrome. *J. clin. Endocr. Metab.* 44 (1977), 361-364.
23. Landolt, A. M., A. Valavanis, J. Girard, A. N. Eberle: Corticotropin releasing factor-test used with bilateral, simultaneous inferior petrosal sinus blood sampling for the diagnosis of pituitary dependent Cushing's disease. *Clin. Endocr.* 25 (1986), 687-696.
24. Liddle, G. W., J. R. Givens, W. E. Nicholson: The ectopic ACTH syndrome. *Cancer Res.* 25 (1965), 1057-1061.
25. Loli, P., M. E. Berselli, M. Tagliaferri: Use of Ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr. Metab.* 63 (1986), 1365-1371.
26. Lytras, N. L., A. Grossmann, L. Perry et al.: Corticotropin releasing factor: response in normal subjects and patient with disorders of the hypothalamus and pituitary. *Clin. Endocr.* 20 (1984), 71-84.
27. Manni, A., R. F. Latshaw, R. Page, R. J. Santen: Simultaneous bilateral venous sampling for ACTH in pituitary dependent Cushing's disease: evidence for lateralisation of pituitary venous drainage. *J. clin. Endocr. Metab.* 57 (1983), 1070-1073.
28. Meador, C. K., G. W. Liddle, D. P. Island: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from nonendocrine tissue. *J. clin. Endocr. Metab.* 22 (1962), 693-703.
29. Reincke, M., B. Allolio, D. Kaulen et al.: Adrenostatische Therapie mit Metyrapon und Aminoglutethimid beim ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* 112 (1987), 1532.
30. Saeger, W., W. Schmidt: Classification and immunohistology of clinically silent adenomas in post-mortem pituitaries. In: Levy, E. (ed.): *Advances in pathology*, Vol. 2. Pergamon Press, New York 1982, p. 343-347.
31. Scheingart, D. E., H. S. Tsao, C. I. Taylor: Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary radiation. *Ann. intern. Med.* 92 (1980), 613-617.
32. Thoren, M., U. Adamson, H. E. Sjöberg: Aminoglutethimid and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)* 109 (1985), 451-457.
33. Tyrell, J. B., R. M. Brooks, P. A. Fitzgerald et al.: Selective transphenoidal resection of pituitary microadenomas. *New Engl. J. Med.* 298 (1987), 753-758.
34. Voigt, K. H., H. E. Fehm, R. Reck, E. F. Pfeiffer: Spontaneous and stimulated secretion of QUSO-extractable immunosayable ACTH in man. *Klin. Wschr.* 52 (1974), 516-519.

Für die Verfasser: Dr. Martin Reincke,
Medizinische Universitätsklinik II Köln-
Merheim, Ostmerheimer Straße 200,
D-5000 Köln 91.