

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

**Klinik und konservative Therapie:
Cushing-Syndrom**

*4. Süddeutscher Hypophysen- und Nebennierentag
09.05.2009, München*



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Dr. med. Christina Dimopoulou
Innere Medizin, Endokrinologie und Klinische Chemie

Cushing-Syndrom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



1932 beschrieb der amerikanische Neurochirurg Harvey W. Cushing das Syndrom.

Definition

- Folge einer vermehrten Freisetzung von Kortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde

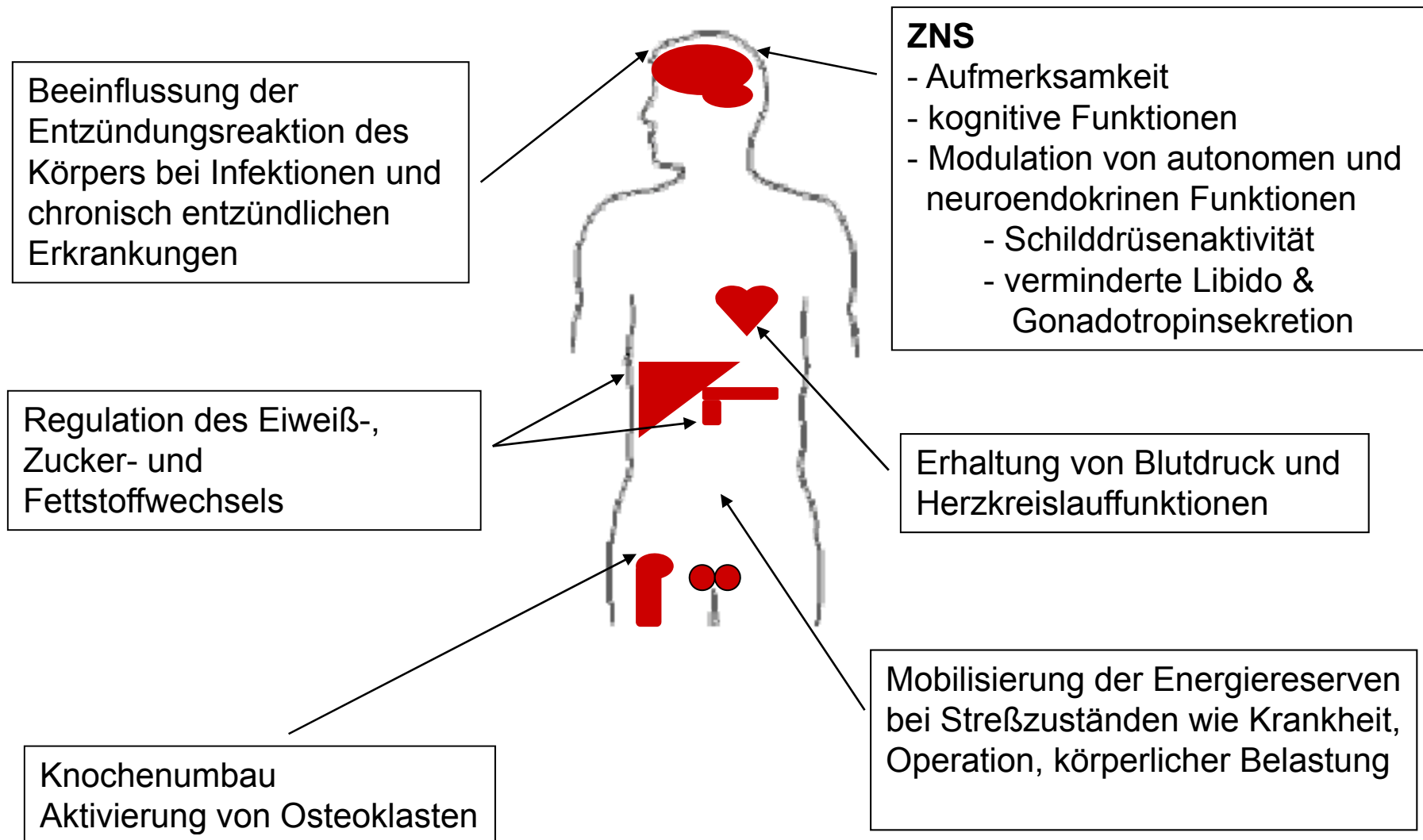
Epidemiologie

- seltene Erkrankung
- jährliche Inzidenz von 2 neuen Fällen pro Million
- Geschlechtsverteilung Mann:Frau=1: 4-8
- hauptsächlich erkranken Menschen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, es wird aber auch bei Kindern und im höheren Lebensalter beobachtet

Physiologische Wirkung von Kortisol



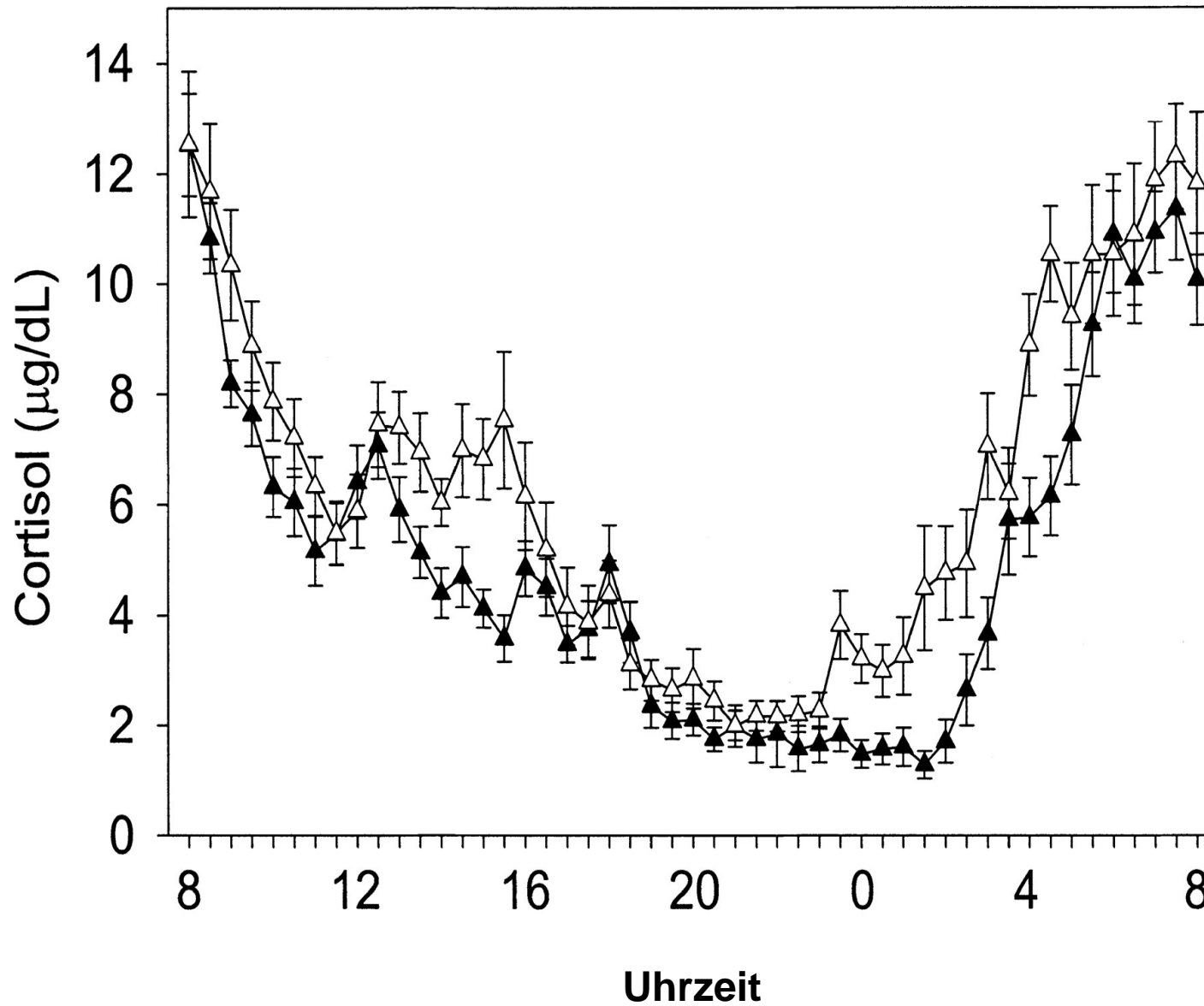
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Zirkadianer Rhythmus der Kortisolsekretion



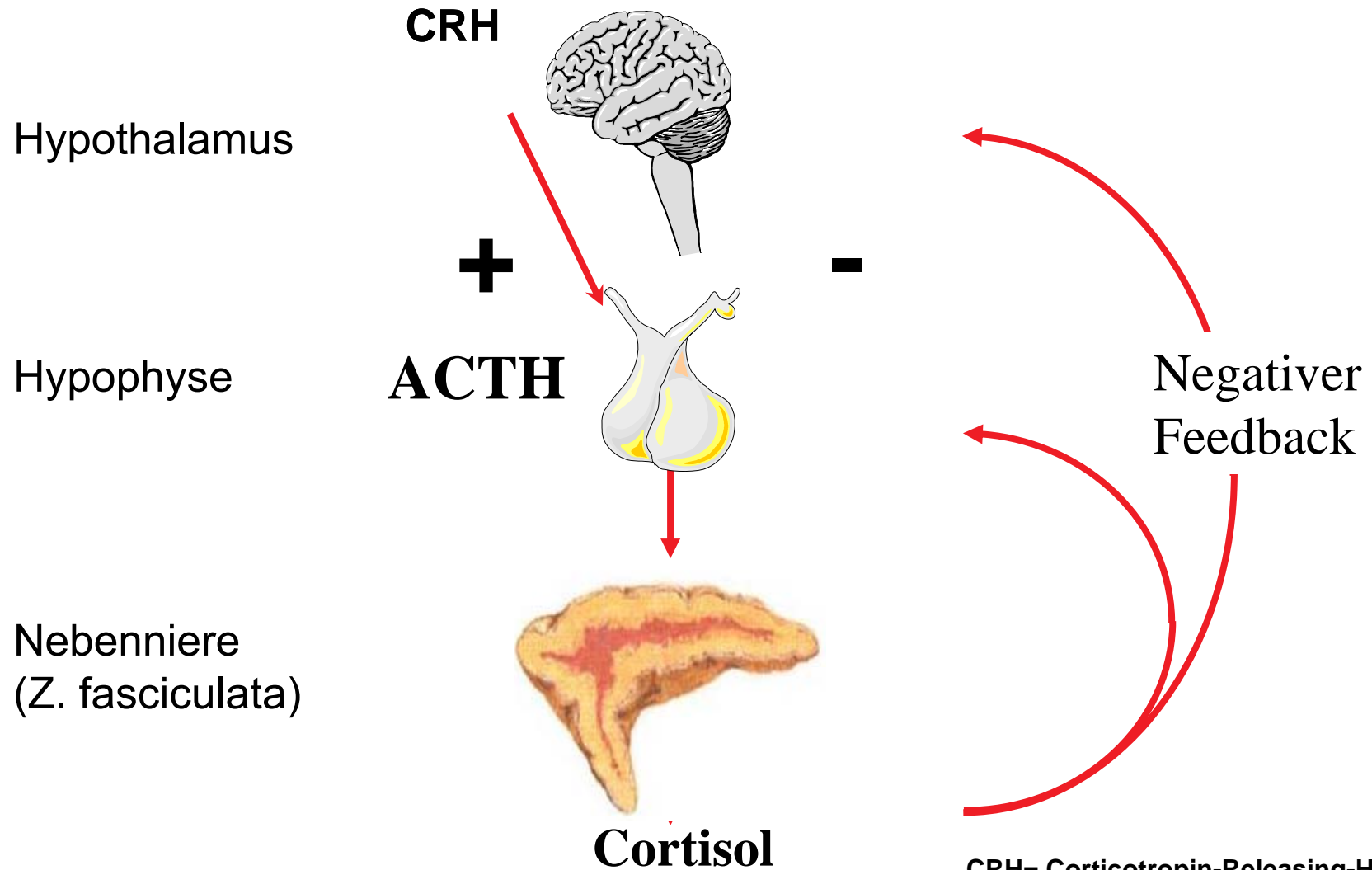
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Anatomie und Physiologie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



CRH= Corticotropin-Releasing-Hormon
ACTH= adrenocorticotropes Hormon

Ursachen des Cushing-Syndroms



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

ACTH-abhängig (80%)

- Hypophysär (Morbus Cushing) (85%)
- Ektopes ACTH Syndrom (15%)
- Ektopes CRH Syndrom (< 1%)

ACTH-unabhängig (20%)

- Nebennierenadenom (60%)
- Nebennierenkarzinom (40%)
- Makronoduläre NNR-Hyperplasie (< 1%)
- Mikronoduläre NNR-Hyperplasie (1%)

Symptome der übermäßigen Kortisolproduktion



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Gehirn

Depressive Verstimmung
Kognitive Defizite
Schlaflosigkeit
Müdigkeit

Skeleto-muskulär

Stammfettsucht, Muskelschwund an den Extremitäten, Büffelnacken, dünne Haut mit Tendenz zur Ausbildung von blauen Flecken, rote Dehnungstreifen am Stamm, Brüsten, Oberarmen und Oberschenkeln, Akne, Hirsutismus

Kardiovaskulär

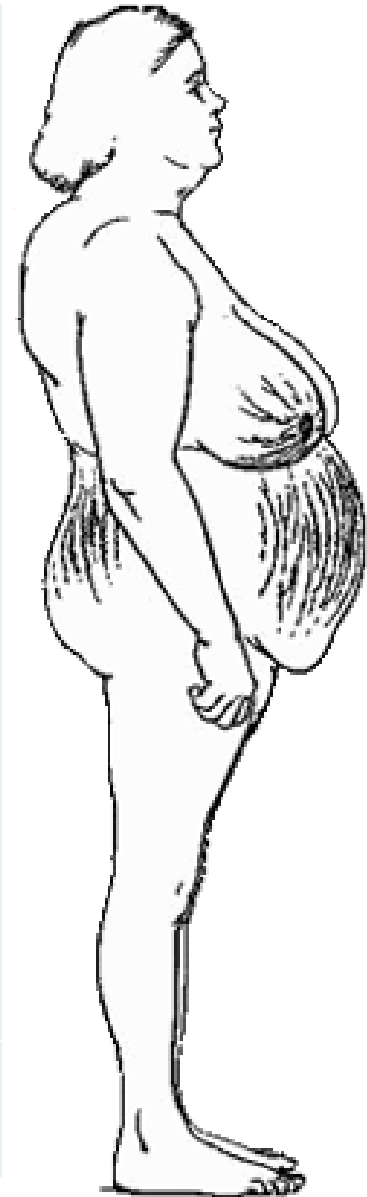
Bluthochdruck, Vollmondgesicht

Metabolisch

Diabetes mellitus, Wasserretention

Reproduktiv

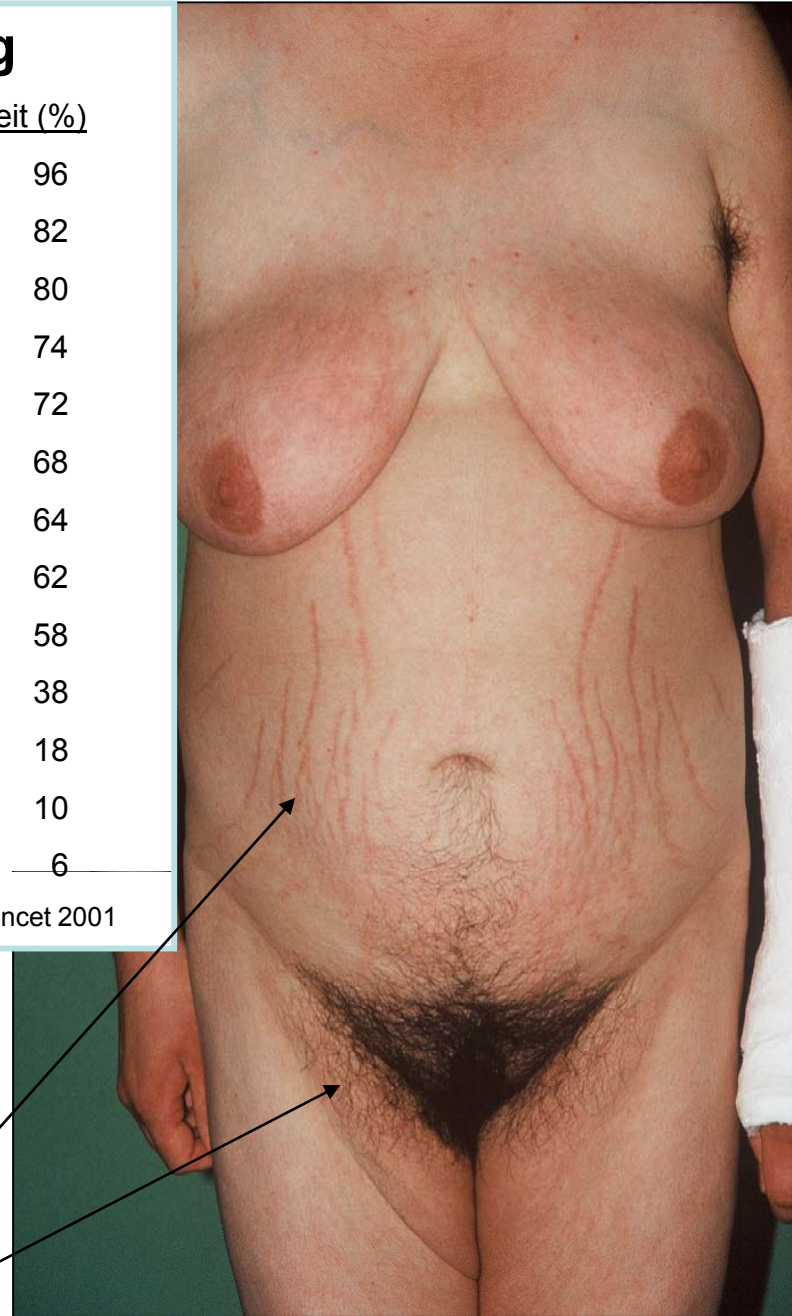
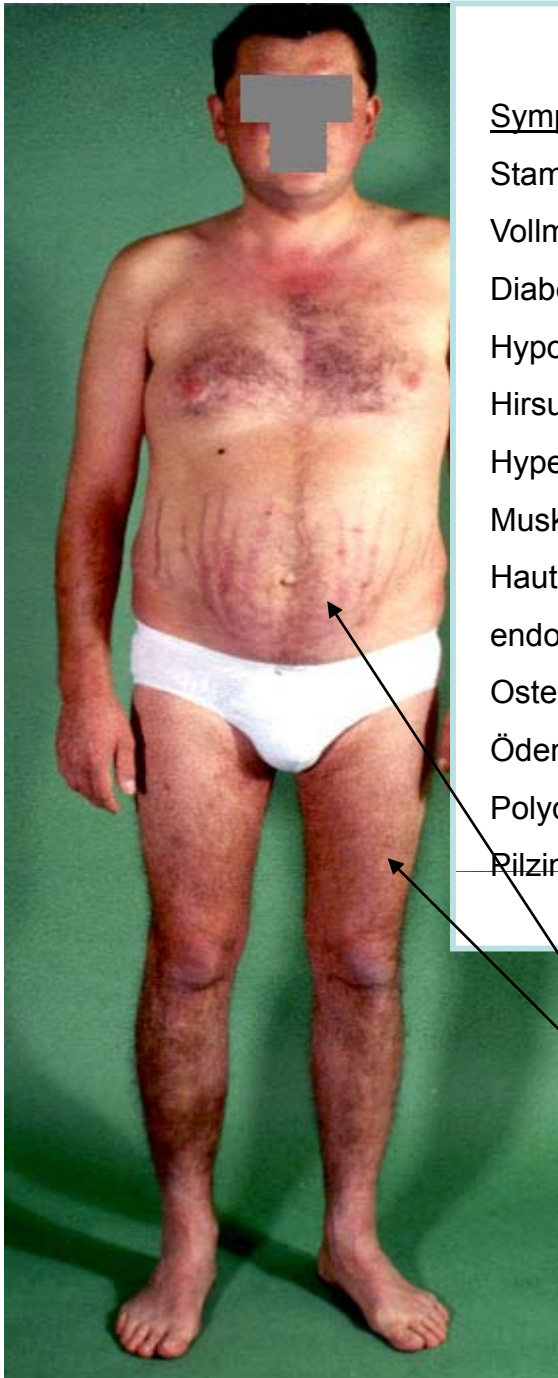
Zyklusunregelmäßigkeiten, Infertilität



Morbus Cushing

| <u>Symptome</u> | <u>Häufigkeit (%)</u> |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Stammfettsucht | 96 |
| Vollmondgesicht | 82 |
| Diabetes / gestörte Glukosetoleranz | 80 |
| Hypogonadismus | 74 |
| Hirsutismus, Akne | 72 |
| Hypertonie | 68 |
| Muskelschwäche | 64 |
| Hautatrophie | 62 |
| endokrines Psychosyndrom | 58 |
| Osteoporose | 38 |
| Ödeme | 18 |
| Polydipsie, Polyurie | 10 |
| Pilzinfektionen | 6 |

Boscaro et al., Lancet 2001



**Stammbetonte
Adipositas**

Myopathie

Striae rubrae

Hirsutismus

Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Proximale Myopathie



Striae rubrae

Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



Vollmondgesicht mit Plethora

Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



“Büffelnacken“

Diagnostik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Klinisch V.a. Cushing-Syndrom



Screeningtest:

Low-dose Dexamethason Suppressionstest (1-2 mg)

Freies Kortisol im 24h-Urin, mehrfache Messungen

Speichelkortisol (24.00 Uhr, schlafender Patient)

Oder

Serumkortisol (24.00 Uhr, schlafender Patient)



Cushing-Syndrom

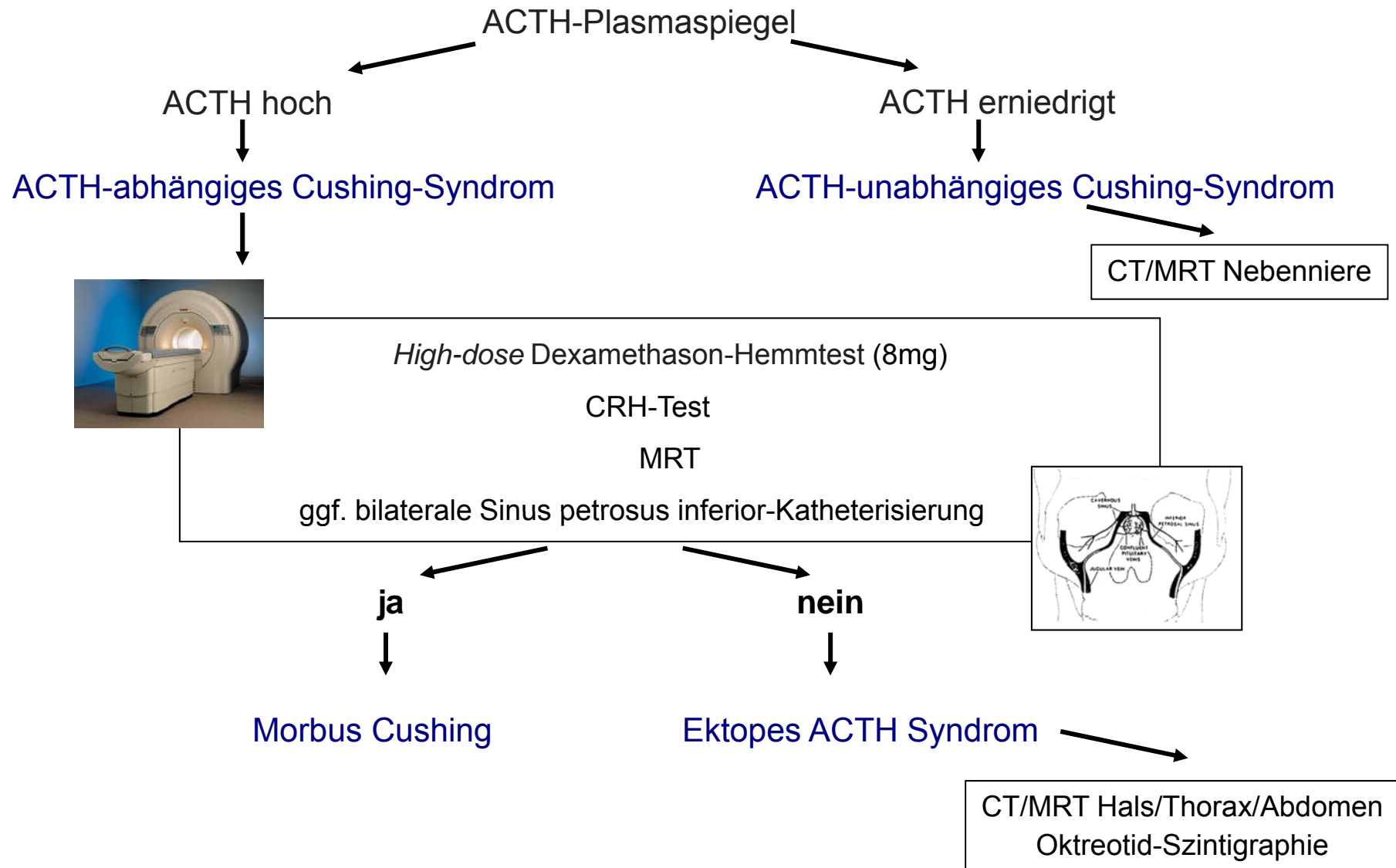


Ausschluß Cushing-Syndrom

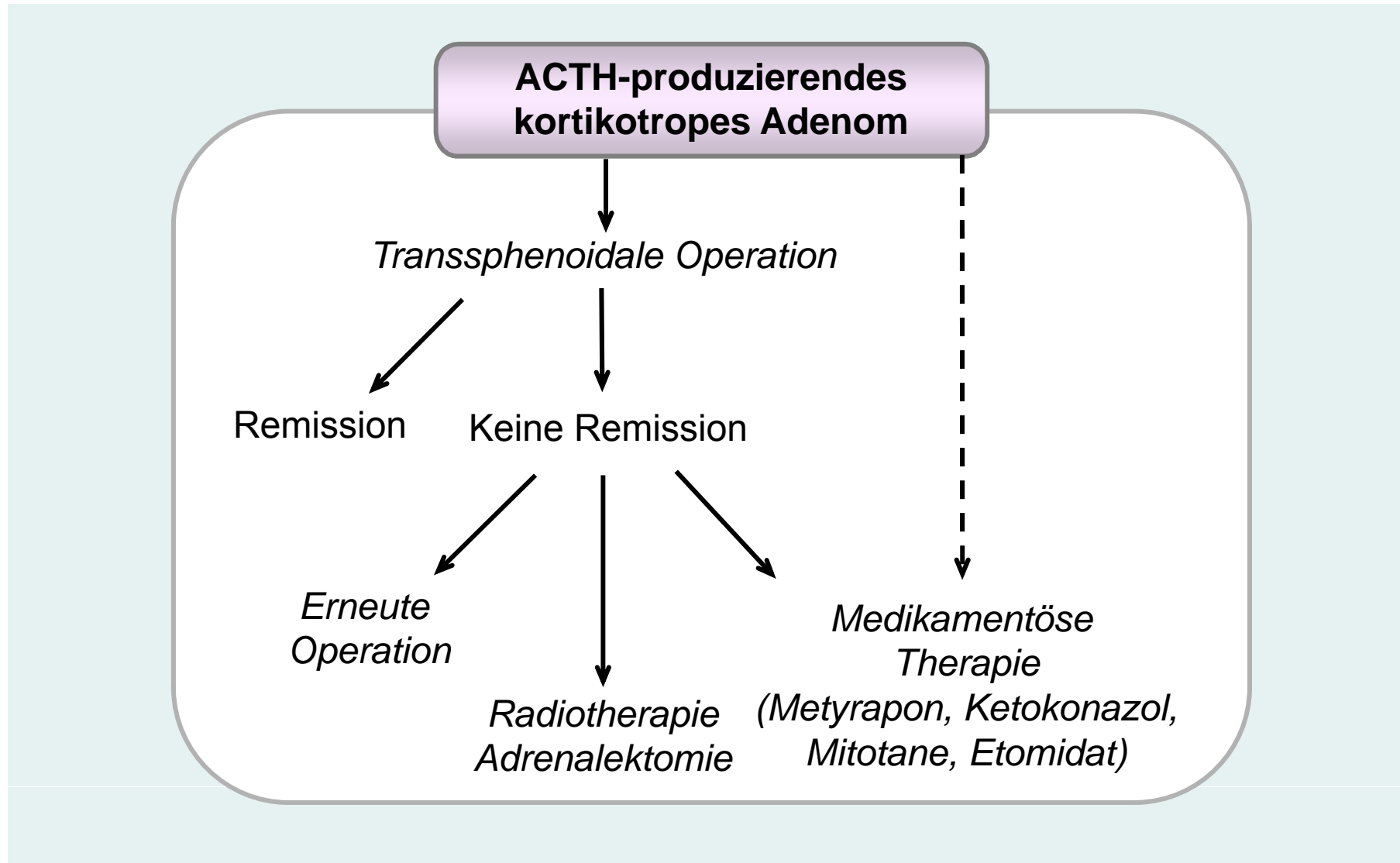
Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

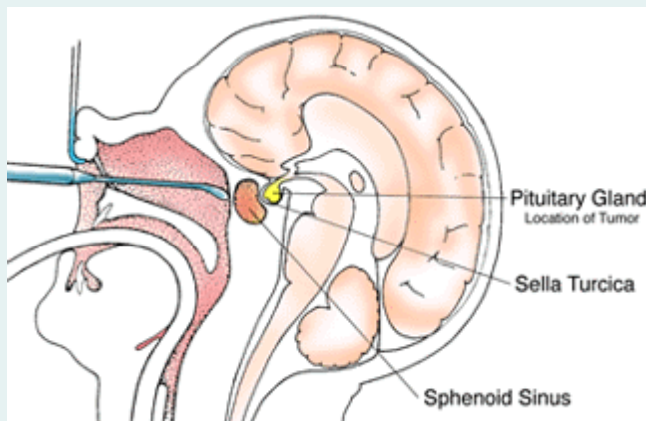


Therapie



Neurochirurgie

- Die transspheoidale Operation stellt die Therapie der ersten Wahl dar.
- Die Effektivität der transspheoidalen OP hängt von der Expertise des Neurochirurgen ab.



Strahlentherapie

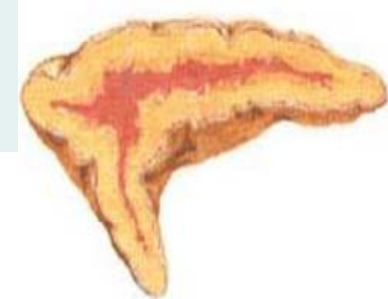
- Indikation für nicht-resezierbare oder Residualadenome, bei medikamentösem Therapieversagen oder Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie sowie auf Wunsch des Patienten.
- Sie kann auf konventionellem Wege, mit Gammaknife oder mit Cyberknife erfolgen.
- Eine häufige Nebenwirkung, die bei 60 % der in der Hypophysenregion bestrahlten Patienten innerhalb von 5-10 Jahren auftritt, ist die partielle oder komplette Hypophyseninsuffizienz, die substitutionsbedürftig ist.

Bilaterale Adrenalektomie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- Beseitigung des Kortisol-Ezesses (Erfolgsrate nahezu 100%)
- lebenslange Substitution von Cortisol und Aldosteron erforderlich
- bei 10-15% der Patienten wuchs das ACTH-produzierende Hypophysenadenom weiter, extrem hohe ACTH-Spiegel
- auffällige Dunkelpigmentierung der Patienten durch Melanozyten (**Nelson-Syndrom**)
- Nelson-Tumore können äußerst aggressiv wachsen und lokale Probleme (Sehstörungen, Einwachsen in den Hypothalamus, Tod) verursachen
- heute nun mehr selten nötig (ultima ratio)



Medikamentöse Therapie



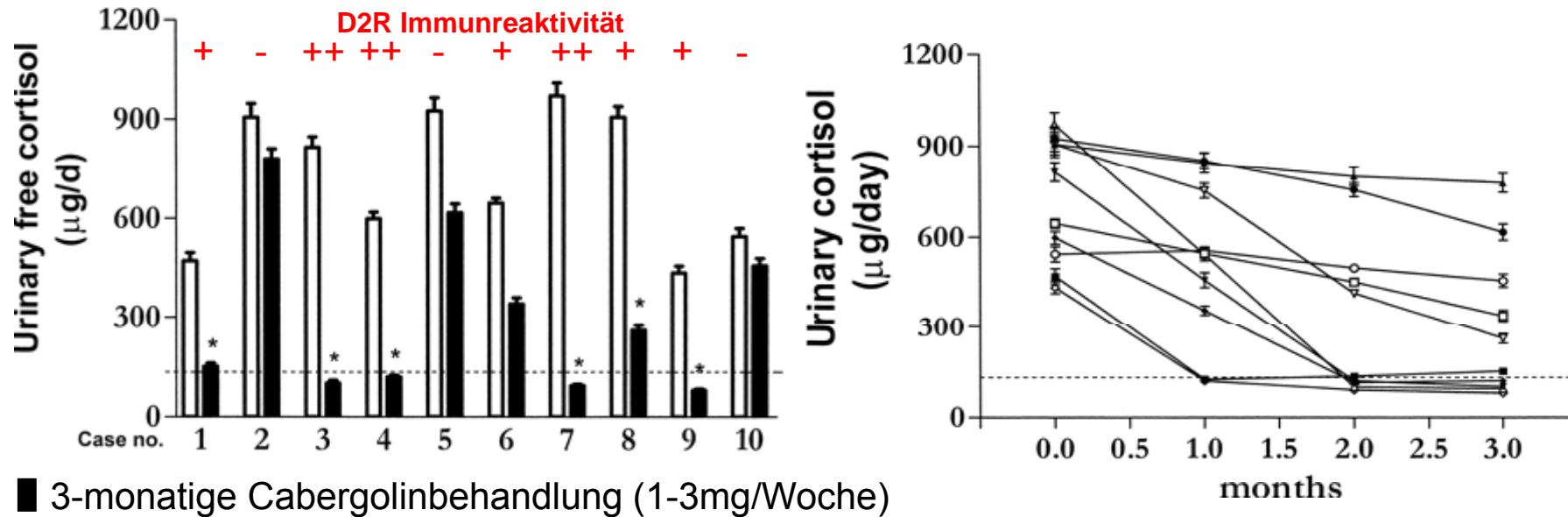
Max-Planck-Institut für Psychiatrie

| | | |
|------------------|-----------------------------|---|
| Cyproheptadin | Zentralnervensystem | Serotoninantagonist |
| Valproinsäure | Zentralnervensystem | GABA-Agonist |
| Mitotan | Nebenniere | Adrenotoxische Substanz |
| Aminoglutethimid | Nebenniere | Glukokortikoidsyntheseinhibitor |
| Metyrapon | Nebenniere | Glukokortikoidsyntheseinhibitor |
| Ketokonazol | Hypophyse & Nebenniere | ACTH- & Glukokortikoidsyntheseinhibitor |
| Etomidat | Hypophyse & Nebenniere | Glukokortikoidsyntheseinhibitor |
| Bromocriptin | Hypophyse | Dopaminagonist |
| Octreotid | Hypophyse | Somatostatinanalogon |
| Cabergolin | Hypophyse | Dopaminagonist |
| SOM230 | Hypophyse | Multiliganden-Somatostatinanalogon |
| Retinoinsäure | Hypophyse, Nebenniere, Haut | RXR-Ligand |
| Rosiglitazon | Hypophyse | PPAR- γ -Ligand |

Dopaminagonisten beim Morbus Cushing



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



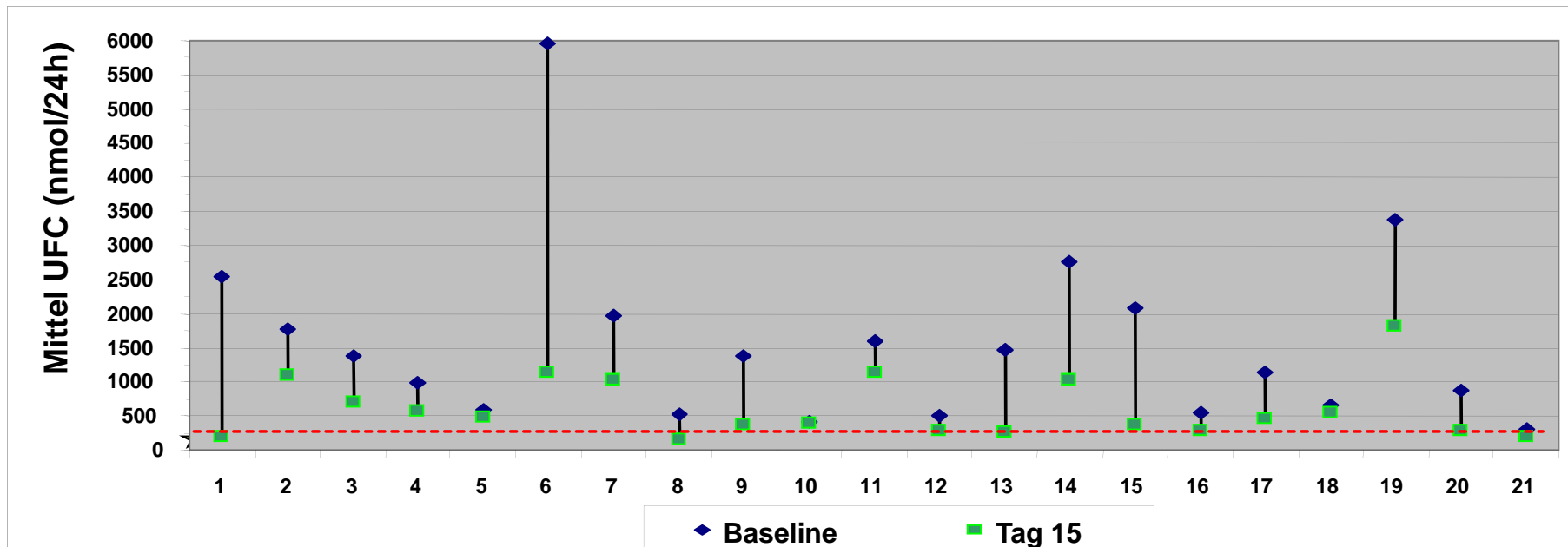
Die Behandlung mit Cabergolin normalisierte die Kortisolsekretion in 40 % der Patienten mit Morbus Cushing.

SOM230 beim Morbus Cushing



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- Pasireotid 2 x 600 µg sc für 15 Tage (n=29)
- Im Mittel 2x Bestimmung des freien Kortisols im 24h-Urin beim Einschluß und Studienende



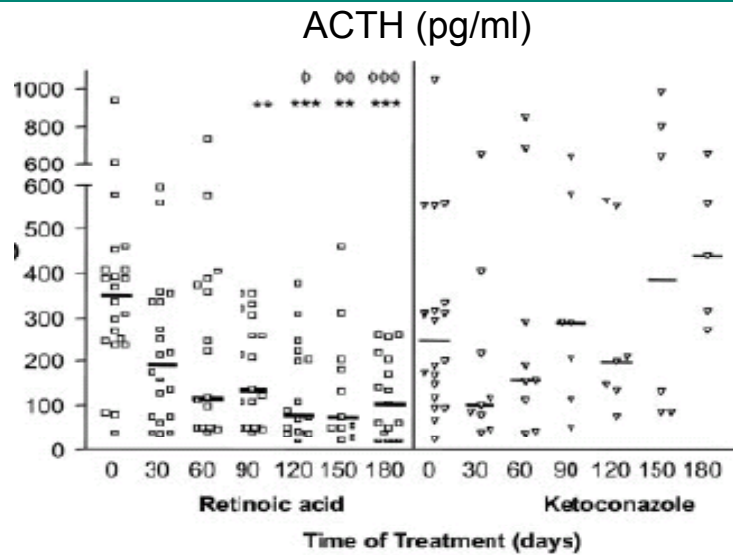
Pasireotid hatte Auswirkungen auf das freie Kortisol im 24h-Urin in 76% der Patienten (Normalisierung in 17% der Patienten).

NW: gastrointestinal (54%), Hyperglykämie (36%)

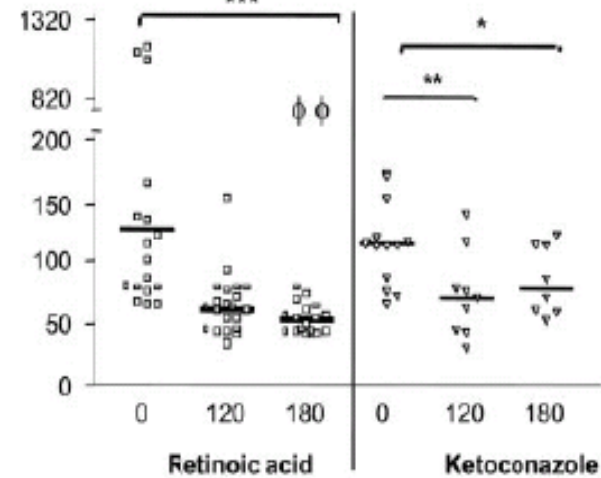
Retinoinsäure bei Hunden mit Morbus Cushing



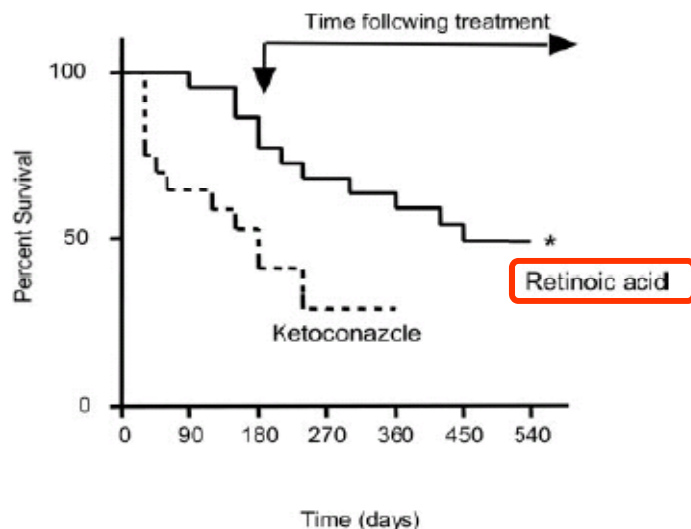
Max-Planck-Institut für Psychiatrie



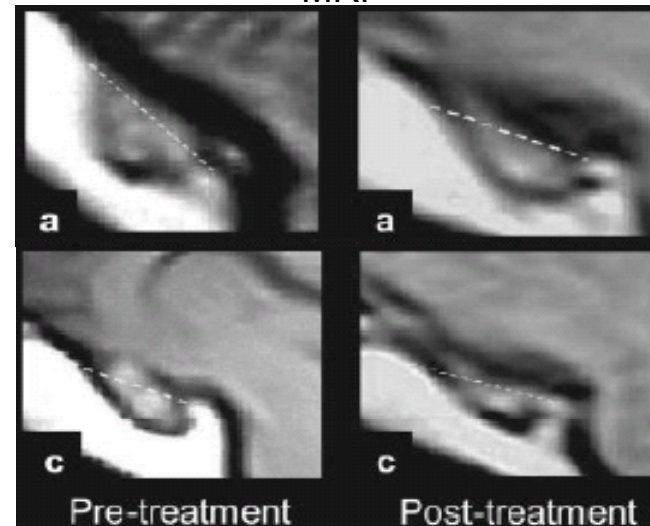
Kortisol : Kreatinin Urin Ratio (Kortisol nmol/L : Kreatinin umol/L)



Überlebenszeit bei Hunden mit Morbus Cushing behandelt mit Retinoinsäure vs Ketokonazol



MRI



Therapie:
2mg/kg
Körpergewicht/
d isotretinoin
9-cis

Rosiglitazon beim Cushing-Syndrom



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

8mg/Tag bei 14 Patienten für bis auf 7 Monate

- 8/14 haben nicht angesprochen
- **6/14 Patienten haben nach 2-monatiger Therapie angesprochen**
- 2/6 milde klinische Verbesserung nach 7 Monaten...

Ambrosi et al., Eur.J.Endocrinol. 2004

... aber nach 10 Monaten stieg Kortisol an und das klinische Bild verschlechterte sich

Cannavo et al., Clin. Endocrinol. 2005

8mg/Tag bei 2 Patienten für wenige Wochen sank Kortisolspiegel im 24-h Urin und rief eine klinische Verbesserung hervor

Hull et al., Clin. Endocrinol. 2005

4-16mg/Tag für bis auf 8 Monate normalisierte Kortisolspiegel im 24-h Urin bei **3/10** Patienten

Giraldi et al., Clin. Endocrinol. 2006

Obwohl effektiv in einer kleinen Patientensubgruppe, scheint Rosiglitazon für die Behandlung des Morbus Cushing nicht wirksam zu sein.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit