

Ektopes ACTH-Syndrom bei unbekanntem Primärtumor

Bernhard GRAF, Felix SCHNÖLL und Sigurd SAILER

II. Medizinische Abteilung der Landeskrankenanstalten Salzburg
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd SAILER)

Einleitung:

1932 beschrieb der Chirurg Harry Cushing eine Gruppe von Patienten mit Hypertonie, Stammfettsucht, Striae, Polydipsie und Polyphagie, Polyglobulie, gesteigerter Infektanfälligkeit sowie Amenorrhoe und Hirsutismus, bei denen er gleichzeitig ein basophiles Hypophysenadenom fand (1). In der Folge wurde dieses Krankheitsbild Morbus Cushing genannt. Bereits vier Jahre früher beschrieb W. H. Brown unter dem Titel „Diabetes of bearded women“ eine Patientin mit gleichartigen Symptomen und einem Bronchuskarzinom vom Oatcell-Typ (2).

1938 wurde der Zusammenhang dieses Symptomenkomplexes mit einer Überfunktion der Nebenniere erkannt (Cushing-Syndrom).

In den frühen 60er Jahren wurde schließlich bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom und extrahypophysären und extraadrenalen Tumoren im Tumor und im Blut ein ACTH-ähnliches Hormon gefunden und der Begriff „ektopes ACTH-Syndrom“ von G. W. Liddle geprägt (3, 4).

Fallbeispiel:

Eine 62jährige Patientin wurde wegen seit 6 Monaten zunehmender Schwäche, Beinödemen sowie rezidivierender z. T. kolikartiger Oberbauchschmerzen an unserer Abteilung aufgenommen.

Bei der klinischen Untersuchung fielen neben den bereits erwähnten ausgeprägten Beinödemen der deutlich reduzierte AEZ mit einer Sprechdyspnoe und ein ausgeprägtes Effluvium der Kopfhare bei generalisiertem Virilismus auf. Herz und Lunge waren bei der Aufnahme physikalisch unauffällig, im Abdomen kein pathologischer Befund feststellbar. Der Blutdruck war mit 170/95 Hg erhöht.

Laborchemisch wurde eine ausgeprägte Hypoliämie (1,9 mval/l), eine metabolische Alkalose (Astrup: pH 7,62; Standardbikarbonat 40,5 mval/l; BE + 18,5; pO₂ 68,9 mmHg; pCO₂ 40,9 mmHg) und eine Hyperglykämie bis über 400 mg % gefunden. Von den weiteren Laborwerten sind folgende Befunde erwähnenswert: BSG 90/127 mm n. W.; γ GT 119 U/l; vermindertes Gesamtprotein von 5,5 g %, davon 14,5% α 2-Globulin.

Der aufgrund der Anamnese und der Laborbefunde ausgesprochene Verdacht auf einen Hypercortizismus wurde durch Cortisolwerte von 1500 bis 2115 ng/ml bei fehlender Tagesrhythmik bestätigt. Im Dexamethasontest konnte weder eine Supprimierung des Cortisols noch ein Abfall des bereits ursprünglich mit Werten zwischen 140 bis 240 pg/ml deutlich erhöhten ACTH's registriert werden.

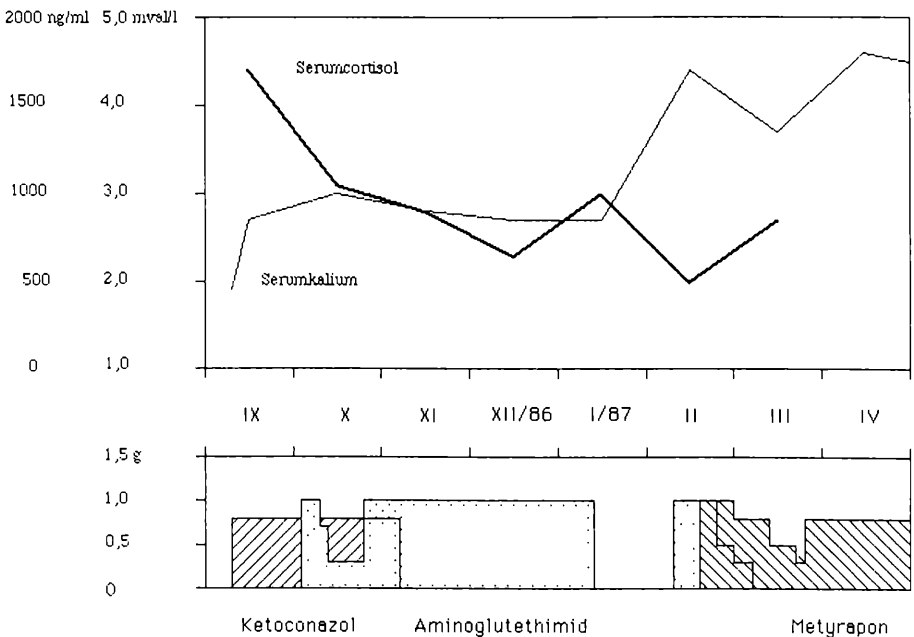
Im Rahmen der weiteren Abklärung fanden sich bei unserer Patientin sonographisch wie auch im Abdomen-CT hypodense tumoröse Läsionen in der Leber, die als Metastasen interpretiert wurden, sowie eine bilaterale Nebennierenhyperplasie. Bei einer CT-gezielten Leberpunktion fand sich in der Histologie eine Siderose der Leber und damit leider keine weitere diagnostische Information. Mehrere Röntgenaufnahmen des Thorax zeigten nur eine passagere entzündliche Infiltration im rechten Lungenoberlappen.

Durch Ausschluß eines Hypophysentumors mittels CT wurde der Verdacht auf ein ektopes ACTH-Syndrom erhärtet.

Da eine Kausaltherapie aufgrund des fehlenden Primärtumornachweises nicht möglich war, wurde eine symptomatische adrenostatische Therapie mit Aminogluthimid (Orimeten®) und Metyrapon (Methopiron®) sowie anfangs auch Ketoconazol (Nizoral®) begonnen.

Unter der erwähnten Therapie kam es zu einer deutlichen Reduktion der Serumcortisolwerte und einer vorübergehenden, geringen Besserung im subjektiven Befinden der Patientin. Die anfangs notwendige umfangreiche Kaliumsubstitution konnte deutlich reduziert werden (Tbl. 1).

Tabelle



Eine höhere Dosierung der Medikamente zur vollständigen Kompensation des Hypercortizismus war wegen gastrointestinaler Beschwerden und vermutlich cortisolbedingten psychotischen Episoden der Patientin nicht möglich.

Die Patientin verstarb nach 9monatiger Krankheit unter dem Bild einer Bronchopneumonie. Bei der Obduktion fanden sich Leber- und Nebennieren-Metastasen eines kleinzelligen Karzinoms vom Oat-cell-Typ. Ein Primärtumor konnte zwar auch jetzt nicht zur Darstellung gebracht werden, muß jedoch aufgrund der Histologie im Bronchialsystem angenommen werden.

Diskussion:

Dieser Hypercortizismus wird in ca. $\frac{2}{3}$ der Fälle durch einen ACTH produzierenden Tumor der Hypophyse (Adenom oder seltener Karzinom) verursacht (= Morbus Cushing). Weniger als ein Drittel der Fälle ist durch eine gesteigerte Cortisolproduktion der Nebenniere (Tumor oder diffuse Hyperplasie) bedingt. In bis zu einem Sechstel der Patienten wird eine ektope ACTH-Produktion eines extrahypophysären, extraadrenalen Tumors, im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms, als Grunderkrankung gefunden (5, 6).

Die dabei am häufigst gefundenen Tumoren sind das kleinzellige Bronchuskarzinom (bis zu 50%), Thymome, Inselzelltumoren des Pankreas und Bronchuskarzinome. Weiters wurde die ektope ACTH-Produktion in Tumoren des Gastrointestinaltraktes (z. B. Appendix), der Schilddrüse (medulläres SD-Karzinom), der Nebenniere (Päochromozytom), bei Ovarial- und Prostatakarzinomen, sowie Melanomen beschrieben (6).

Dabei wurde in bis zu 90% der Bronchuskarzinome ein immunreaktives ACTH im Tumorextrakt nachgewiesen und, obwohl bis zu 22% der Patienten mit kleinzelligen Bronchuskarzinomen erhöhte Plasma-ACTH-Spiegel aufwiesen, kam es nur in 2–3% der Fälle zu einem manifesten Cushing-Syndrom (7). Die Erklärung für die relativ seltene Manifestation des klinischen Krankheitsbildes dürfte darin begründet sein, daß zwar die primäre Aminosäuresequenz des ektope Hormons identisch ist mit der orthotop produzierten, durch abnorme oder unvollständige Produktion des Precursor-Hormones jedoch Strukturdifferenzen entstehen können. So entsteht zum Beispiel durch eine unvollständige Seitenkettenabspaltung aus dem Proopiomelanocortin ein Large-molecular-weight-Fragment (sogenanntes „big ACTH“) – eine Hormonvariante mit verminderter oder fehlerhafter biologischer Wirkung. Andererseits kann aber auch trotz der Produktion eines biologisch aktiven Hormones durch einen gestörten zellulären Sekretionsmechanismus die Manifestation der klinischen Symptome ausbleiben (6).

Das klinische Bild und die Befundkonstellation des ektope ACTH-Syndroms ist in den meisten Fällen vor allem durch die mineralokortikoide Wirkung des in Überschuß produzierten Cortisols und weniger durch die glucocorticoid-induzierten Veränderungen gekennzeichnet. Insbesondere beim kleinzelligen Bronchuskarzinom dürfte vor allem die rasche Entwicklung des Hormonüberschusses für die fehlende Ausbildung des typischen cushingoiden Habitus verantwortlich sein (5,

8). Zum anderen wird vermutlich ein Teil der katabolen Wirkung der Glucocorticoide durch die anabole Wirkung der gleichfalls durch die ACTH-Stimulation sezernierten adrenalen Androgene kompensiert (5).

Die durch den Hypercortizismus verursachten ausgeprägten metabolischen Veränderungen (therapieresistente Hypokaliämie, metabolische Alkalose; pathologische Glucosetoleranz) bedingen per se, unabhängig von der zugrundeliegenden – meist malignen Erkrankung – eine sehr hohe Letalität. So ist die Überlebenszeit endokrin inaktiver kleinzelliger Bronchuskarzinome deutlich über der von endokrin aktiven, ACTH sezernierenden Karzinomen (bei „limited disease“ in der Literaturübersicht 3 Jahre gegenüber 2–9 Monate) (7).

Da bei unserer Patientin eine Kausaltherapie (Radikaloperation des Tumors) aufgrund des fehlenden Primärtumornachweises nicht möglich war, wurden folgende therapeutische Strategien diskutiert.

1 Bilaterale Adrenalektomie:

Insbesondere bei langsam wachsenden Tumoren bietet sich die bilaterale Adrenalektomie an, wodurch sich bei geringer perioperativer Mortalität (6%) sowohl eine Lebensverlängerung als auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen lassen können. Weiters wäre, vor allem bei einem ventralen chirurgischen Zugang, bei Patienten mit intraabdominellen Tumoren gleichzeitig eine Inspektion und Histologiegewinnung möglich, wodurch sich – z. B. bei kleinzelligen Bronchuskarzinomen – die Indikation zur gezielten Chemotherapie ergeben könnte. In einer Übersichtsarbeit von Davies und Joplin in den *Annals of Surgery* 1982 (9) fand sich bei 11 von 96 Patienten mit einem Cushing-Syndrom ein ektopes ACTH-Syndrom. Bei 5 Patienten war vorerst kein Primärtumor (aber auch keine Metastasen) nachweisbar. Sie wurden einer Adrenalektomie unterzogen. Bei einem dieser Patienten zeigte sich später ein Bronchialkarzinoid, bei den übrigen 4 war auch später kein Tumornachweis möglich. Drei Patienten hatten bei der Diagnosestellung maligne Tumoren mit viszeralen Metastasen (Bronchialcarcinoid, Inselzelltumor, medulläres SD-Karzinom). Von diesen drei Patienten wurden zwei adrenaletomiert, jedoch verstarben alle drei innerhalb kürzerer Zeit. Sieben der acht Patienten ohne viszerale Metastasen waren zwischen 1 und 15 Jahren nach der Operation in Remission.

2 Embolisation:

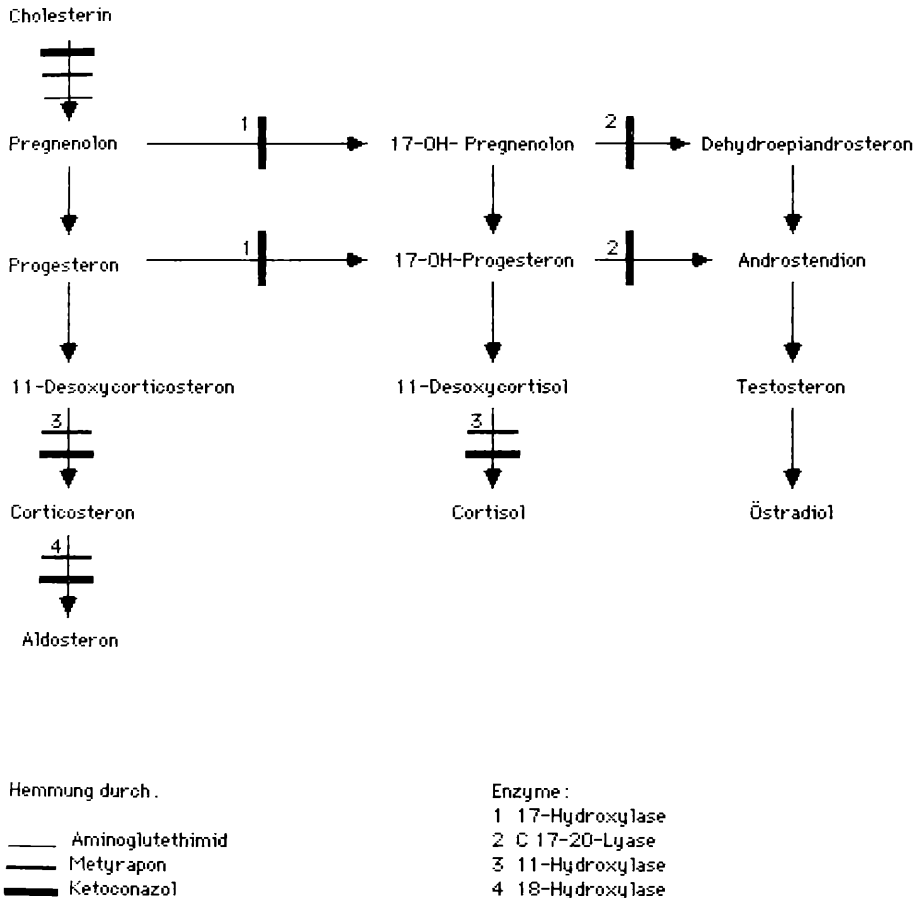
Als Alternative zur Adrenalektomie wird auch die Embolisation der Nebennieren bzw. eine Embolisation von hepatischen Metastasen angegeben (9 u. Lit.).

3 „Pharmakologische Adrenalektomie“:

In der Literatur sind hier neben vielen Präparaten (Mitotane [5, 8, 10], Cyproheptadin [5, 8], Valproinsäure [8, 11] und Bromocriptin [8]) die Substanzen Aminoglutethimid und Metyrapon mehrfach für diese Indikation untersucht (5–8, 12–14).

Metyrapon blockiert die 11- β -Hydroxylase und bewirkt damit eine Hemmung der Umwandlung von Desoxycortisol in Cortisol, wobei die sich anhäufenden Metaboliten im Harn in Form von 17-Hydroxycorticoiden ausgeschieden werden. Aminoglutethimid hemmt die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon und stellt damit ein sehr potentes Mittel in der Behandlung des Hypercortizismus dar (Tbl. 2).

Tabelle 2



Eine weitere in Verwendung stehende Substanz ist das Antimykotikum Ketoconazol (15), dessen komplexer Wirkungsmechanismus in einer Übersichtsarbeit von N. Sonino in *New England Journal of Medicine* 317/13 (9/1987) dargestellt wurde (16). Im Vordergrund steht auch hier einerseits eine verminderte Bereitstellung von Pregnenolon zur Steroidsynthese durch Hemmung der Cholesterolseitenkettenab-

spaltung. Andererseits kommt es zu einer Hemmung der 17- α - und 11- β -Hydroxylasen, die die Umwandlung von Progesteron in 17-Hydroxyprogesteron bzw. von 11-Desoxycorticosteron in Corticosteron und 11-Desoxycortisol in Cortisol katalysieren. Bedeutend bei dieser Substanz ist auch die ausgeprägte Hemmung der gonadalen wie auch adrenalen Androgenproduktion durch Hemmung der C₁₇₋₂₀-Lyase, wodurch sich der Einsatz auch beim Prostatakarzinom erklärt (16).

Unsere Patientin war aufgrund des schlechten Allgemeinbefindens für eine bilaterale Adrenalektomie vorerst nicht belastbar. Durch die symptomatische adreno-statische Therapie mit den drei genannten Substanzen wurden die metabolischen Folgen des Hypercortizismus deutlich vermindert. Aufgrund der rasch fortschreitenden Grunderkrankung konnte jedoch ein für einen operativen Eingriff ausreichender Status nicht erreicht, und somit der mögliche Vorteil einer gezielten Chemotherapie – nach histologischer Verifizierung des Tumors durch eine intraoperative Leberpunktion – nicht ausgenutzt werden.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend zeigt dieser Fall, daß bei einem ektopen ACTH-Syndrom:

- 1) der Primärtumor intra vitam, aber selbst bei der Obuktion nicht gefunden werden muß,
- 2) die zugrundeliegende – meist maligne – Erkrankung zunächst nicht den akut lebensgefährdenden Faktor darstellen muß, das in Überschuß produzierte Hormon und die damit verbundenen metabolischen Komplikationen jedoch ohne Therapie ein Weiterleben oft nicht erlauben und
- 3) die Therapie mit Aminoglutethimid, Metyrapon und Ketoconazol, im Gesamten gesehen, gut wirksam und relativ nebenwirkungsarm durchführbar ist.

Literatur:

1. Cushing H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp. 1932; 50: 137–95.
2. Brown W. H.: A case of pluriglandular syndrome: diabetes of bearded women. Lancet 1928; 28: 1022–3.
3. Liddle G. W., Island D., Meador C.K.: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. Recent Prog Horm Res 1962; 18: 125–166.
4. Kent Jex R., Van Heerden J. A., Carpenter P.C.: Ectopic ACTH syndrome. Diagnostic and therapeutic aspects. Am J. Surg 1985; 149/2: 276–82.
5. Federman Daniel D.: The Adrenal. SAM, Endocrinology 3/86; 5–6.
6. Frohman Lawrence A.: Endocrine Manifestations of Neoplasia. Harrison's principles of internal medicine, eleventh edition 1987; 1597–00.
7. Holdener E. E., Tenschert W. G., Heitz P. U.: Deletärer Verlauf bei Tumorpatienten mit ektoper ACTH-Sekretion und sekundärem Cushing-Syndrom. Schweiz. med. Wschr. 1983; 113; 1806–1809.
8. Williams Gordon H., Dluhy Robert G.: Diseases of the adrenal cortex. Harrison's principles of internal medicine, eleventh edition 1987; 1760.
9. Davies Christopher J., Joplin Graham F., Welbourn Richard B.: Surgical Management of the Ectopic ACTH Syndrome. Ann. Surg. 1982; 196/3:246–258.

10. Takamatsu Junta: Does mitotane reduce endogenous ACTH secretion? *N. Engl. J. Med* 1981; 305:957.
11. Glaser Benjamin: Sodium valproate and metyrapone for pituitary-dependent Cushing's disease. *Lancet* 1984; 2:640.
12. Thoren M., Adamson U., Sjöberg H. E.: Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1985; 109/4:451–7.
13. Jeffcoate W. J., Rees L. H., Tomlin S.: Metyrapone in long term management of Cushing's disease. *Br. Med. J.* 1977; 2:215–217.
14. Reincke M., Allolio B., Jaurisch Hancke C.: Adrenostatische Therapie mit Metyrapon und Aminoglutethimid beim ACTH-abhängigen Cushing Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* 1987; 112: 1532–35.
15. Shepherd Frances A., Hoffert Blake, Evans William K.: Ketoconazole. Use in the treatment of ectopic adrenocorticotrophic hormone production and Cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *Arch. intern Med.* 1985; 145:863–864.
16. Sonino Nicoletta: The use of Ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N. Engl J. Med.* 1987; 317/13:812–818.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg](#)

Jahr/Year: 1988

Band/Volume: [9](#)

Autor(en)/Author(s): Graf Bernhard, Schnöll Felix, Sailer Sigurd

Artikel/Article: [Ektopes ACTH-Syndrom bei unbekanntem Primärtumor. 7-13](#)