

Wegen Diagnoseverzögerung

Subakute Nebennierenrindeninsuffizienz

Chiara Carlino^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Faiza Lamine^b; Dr. med. Haithem Chtioui^c; Prof. Dr. med. Nicolas Garin^a^a Service de médecine interne, Hôpital Riviera Chablais, Rennaz; ^b Unité d'endocrinologie et diabétologie, Service de médecine interne, Hôpital Riviera Chablais, Rennaz;^c Service de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Hintergrund

Wir präsentieren in diesem Artikel einen Fall von bilateralen Blutungen der Nebennieren, die zunächst als Nebenniereninzidentalome interpretiert werden. Die verzögerte Diagnose führt zu einer subakuten Nebennierenrindeninsuffizienz (NNI).

Die akute NNI kann lebensbedrohlich sein. Die Symptome und Anzeichen sind unspezifisch und können unbemerkt bleiben oder mit jenen einer Infektion verwechselt werden. Die bilaterale Lokalisation von Nebenniereninzidentalomen erfordert eine rasche endokrinologische Abklärung auf eine allfällige Nebenniereninsuffizienz, die unverzüglich mit einer Substitutionstherapie behandelt werden muss. Anschliessend sollte gezielt eine bildgebende Untersuchung erfolgen.

Fallbeschreibung

Anamnese

Es handelt sich um einen 66-jährigen Patienten, dem ein aortokoronarer Dreifach-Bypass gelegt wird. Während des Eingriffs werden ihm 34 000 Einheiten Heparin verabreicht, postoperativ erhält er eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH). Am neunten Tag nach der Operation wird eine Thrombozytopenie (55 G/l) festgestellt. Es wird eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) vermutet und durch den Nachweis von PF4/Heparin-Antikörpern (Antikörper gegen einen Komplex aus Plättchenfaktor 4 und Heparin) bestätigt. Das NMH wird abgesetzt, eine Behandlung mit einem direkten Thrombininhibitor (Argatroban) eingeleitet und nach Normalisierung der Thrombozytopenie auf Acenocoumarol umgestellt. Am 18. Tag nach der Operation wird aufgrund einer Präsynkope eine Lungenembo-

lie vermutet. Eine CT-Angiographie des Thorax widerlegt diese Vermutung, allerdings werden dabei als Zufallsbefund bilaterale Nebennierenraumforderungen unbestimmter Natur festgestellt. Es wird eine abwartende Haltung eingenommen und keine endokrinologische Abklärung vorgenommen. Sieben Tage nach der CT-Untersuchung wird der Patient in ein Spital in der Nähe seines Wohnortes verlegt.

Status, Befunde und Therapie

Bei der Aufnahme in das zweite Spital ist der Patient hypotensiv (90/50 mm Hg). Das Blut-

bild zeigt einen Cortisol-Basalwert von 210 nmol/l (Norm: 172–497 nmol/l), eine Natriumkonzentration von 137 mmol/l und einen Kaliumwert von 4,5 mmol/l. Der Synacthen®-Test ergibt einen Anstieg des Cortisol-Spiegels von 184 nmol/l auf 212 nmol/l nach Stimulation, woraufhin eine NNI diagnostiziert wird. Der primäre Charakter der NNI wird bestätigt durch einen auf 42,2 pmol/l (Norm: <10,3 pmol/l) erhöhten Wert des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Die Abklärung wird um eine Computertomographie der Nebennieren ergänzt, deren Ergebnis das Vorliegen bilateraler Läsionen der

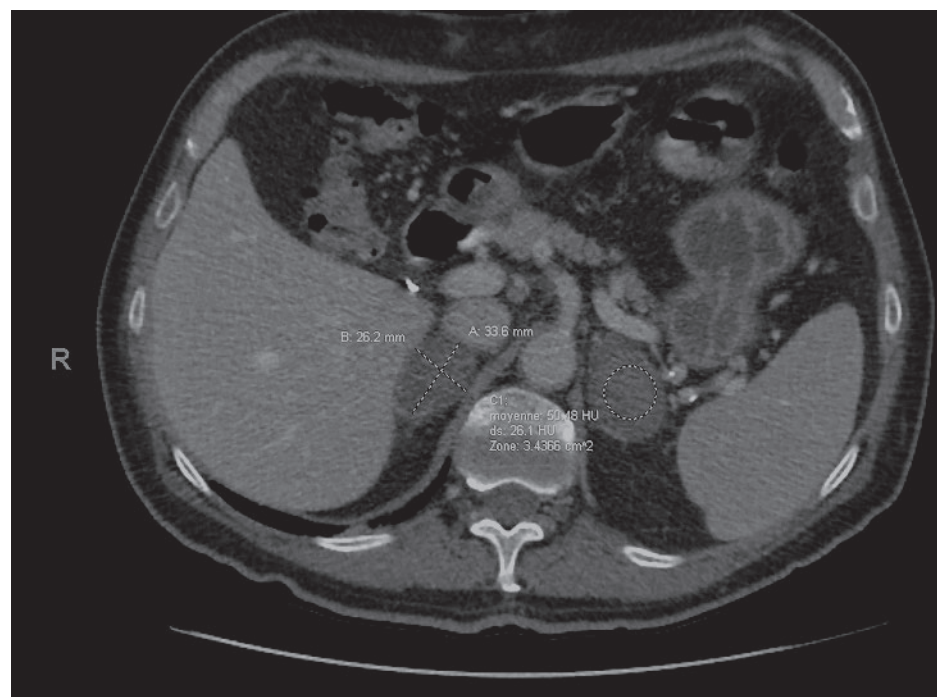


Abbildung 1: Computertomogramm des Abdomens in portalvenöser Phase (Axialschnitt) mit Darstellung bilateraler Nebennierenraumforderungen mit hämorrhagischem Erscheinungsbild (mittlere Dichte 50,48 HE, Standardabweichung 26,1 HE).
Moyenne: Durchschnitt; ds: Standarddeviation; HU: Hounsfield-Einheit (HE).

Nebennieren (4,4 × 3,3 cm links, 3,3 × 2,6 cm rechts) mit hämorrhagischem Erscheinungsbild bestätigt (Abb. 1).

Verlauf

Gleichzeitig treten bei dem Patienten eine Synkope und eine systolische Hypotonie von 90 mm Hg auf, die als Zeichen einer akuten NNI interpretiert wird. Eine Infusion von 0,9%iger NaCl-Lösung und Hydrocortison 100 mg als intravenöser (i.v.) Bolus werden verabreicht, gefolgt von 50 mg Hydrocortison i.v. alle acht Stunden an den folgenden Tagen. Nach drei Tagen wird die Behandlung mit Hydrocortison 30 mg/Tag in zwei oralen Gaben fortgesetzt.

Der klinische Verlauf ist günstig, wobei das Orthostase-Syndrom abklingt und sich das Blutdruckprofil verbessert. Die endokrinologische Nachuntersuchung ergibt eine chronische primäre Nebenniereninsuffizienz mit Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel. Nach zwei Jahren zeigen sich im Computertomogramm normal aussehende Nebennieren, die hämorrhagischen Läsionen sind vollständig verschwunden.

Diskussion

Einleitung

Die HIT ist ein Syndrom erworbener Hyperkoagulabilität, das auf die Aktivierung der Blutplättchen durch den Heparin-PF4-Immunkomplex zurückzuführen ist. Die Thrombozytenaktivierung induziert einen Thrombinüberschuss, der zur Bildung von Thrombosen und einer Verbrauchsthrombozytopenie führt. Alle Patienten und Patientinnen können eine HIT entwickeln. Die Inzidenz ist erhöht, wenn unfraktioniertes Rinderheparin mit hohem Sulfatierungsgrad verwendet wird, sowie im postoperativen Kontext, vor allem nach Herzoperationen [1–4]. Die HIT kann zu thrombotischen und sekundär hämorrhagischen Komplikationen führen, insbesondere an den Nebennieren [4].

Bilaterale Nebennierenblutungen treten bei einer Nekrose von Drüsengewebe auf, die auf eine Nebennierenvenenthrombose zurückgeht [5, 6]. Die Drüsen sind anfällig für venöse Infarkte, da ihr reiches arterielles Netz von einer einzigen Zentralvene drainiert wird [7].

Zu den für eine Nebennierenblutung prädisponierenden Faktoren gehören die Behandlung mit Antikoagulanzen, postoperativer Stress, Traumata, ein Antiphospholipid-Syndrom und Sepsis (etwa Waterhouse-Friderichsen-Syndrom). In einer aktuellen Studie der Mayo Clinic mit 115 Patientinnen und Patienten mit Nebennierenblutungen waren 10% der

Fälle mit HIT assoziiert, 89% davon traten postoperativ auf mit bilateralem Befund und akuter NNI zum Diagnosezeitpunkt [8].

Die Hauptkomplikation der bilateralen Nebennierenblutung ist die akute primäre NNI. In einer Studie mit 17 Fällen bilateraler Nebennierenblutung infolge einer HIT betrug die Mortalität 27%, wenn die Läsion erkannt wurde, und 100%, wenn die NNI nicht erkannt wurde [7]. Die Inzidenz einer bilateralen Nebennierenblutung wird wahrscheinlich unterschätzt, da eine Autopsie selten durchgeführt wird, wenn die Todesursache auf andere Faktoren zurückgeführt wird [4].

Klinische Manifestationen der NNI

Bei unserem Patienten, der nur wenige Symptome zeigte, war die ungeklärte Hypotonie die wichtigste klinische Manifestation [7].

Die Differentialdiagnose einer Hypotonie bei hospitalisierten Personen ist vielfältig: Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Sepsis, Arzneimittel. Eine akute NNI sollte jedoch vor allem dann in Betracht gezogen werden, wenn bilaterale Läsionen der Nebennieren vorliegen. Die Anzeichen und Symptome einer NNI sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Anorexie, Asthenie, gelegentlich Schwindel oder Fieber, Hyponatriämie sowie Tachykardie und refraktäre Hypotonie [4].

Diagnose der HIT

Bei der HIT tritt die Thrombozytopenie 5–14 Tage nach der Heparin-Exposition auf. Ihre Diagnose beruht auf der Berechnung eines klinischen Wahrscheinlichkeitswerts, der als «4T-Score» («Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oTher») bezeichnet wird [9].

PF4/Heparin-Antikörper können 5–10 Tage nach der Heparin-Exposition auftreten. Ihre Spezifität ist gering, da sie bei 20–61% der Patientinnen und Patienten nach Herzoperationen beobachtet werden. Nur 1–3% von ihnen entwickeln innert 5–10 Tagen nach der Exposition eine HIT [1].

Die Komplikationen der HIT sind häufig thrombotisch, aber es kann auch zu Blutungen kommen. Das Thromboserisiko beträgt anfangs 5–10%, in den folgenden Wochen 40–50%, selbst wenn sich die Thrombozytenzahl normalisiert hat. Dies macht eine therapeutische Antikoagulation über mehrere Monate erforderlich [3].

Diagnose der NNI

Der Nachweis bilateraler Nebenniereninzidentalome erfordert aufgrund des Risikos einer NNI eine rasche endokrinologische Abklärung. Anschliessend sollte eine Computertomographie oder eine gezielte Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen, um die

Ursache aufzuklären [10]. Das typische radiologische Bild einer Nebennierenblutung ist eine heterogene Masse mit variabler Dichte (50–90 HE) [11]. In unserem Fall werden am 18. Tag nach der Operation bei einem symptomatischen Patienten bilaterale Nebenniereninzidentalome festgestellt. Leider wird die endokrinologische Untersuchung unterlassen und die NNI erst zehn Tage später angesichts der klinischen Verschlechterung diagnostiziert. Der subakute Verlauf der NNI bei unserem Patienten ist im Zusammenhang mit einer bilateralen Nebennierenblutung eher untypisch. Allerdings wird eine verzögerte Diagnose (zwischen zwei und elf Tagen) häufig beschrieben, wobei der Schockzustand in 50% der Fälle auf eine septische Ursache zurückgeführt wird [4].

Der Synacthen®-Test ist die Referenzmethode zur Diagnose einer NNI [12]. Er bewertet die maximale Cortisol-Sekretionskapazität der Nebennieren als Reaktion auf Stress. Nach Verabreichung von 250 µg synthetischem ACTH i.v. oder intramuskulär wird das Plasma-Cortisol zum Zeitpunkt 0 und dann nach 60 Minuten gemessen. Ein Höchstwert von weniger als 500 nmol/l (<18 µg/dl) deutet in der Regel auf eine NNI hin. Eine gleichzeitige ACTH-Bestimmung zum Zeitpunkt 0 dient zur Unterscheidung zwischen primärem (erhöhtes Plasma-ACTH >2× des Normwerts) und sekundärem Ursprung (normales oder niedriges Plasma-ACTH). Besteht bei einer klinisch instabilen Person der Verdacht auf akute NNI, muss die Hydrocortison-Substitution unverzüglich eingeleitet werden, bevor die Ergebnisse der Hormonbestimmungen vorliegen. In diesem Fall sollte unmittelbar vor der Verabreichung von Hydrocortison zwecks Bestimmung des Plasmawerts von Cortisol und ACTH eine Blutprobe entnommen werden. Der Synacthen®-Test kann dann nach Stabilisierung der betroffenen Person und 24 Stunden nach der letzten Hydrocortison-Gabe durchgeführt werden.

Behandlung

Die Behandlung der HIT besteht in der Umstellung von Heparin auf ein alternatives Antikoagulans, etwa Argatroban als erste Wahl (Blutungsrisiko 6–7%) [1, 4]. Das Absetzen von Heparin allein reicht nicht aus, um das Thromboserisiko auszuschliessen [3]. Vitamin-K-Antagonisten sind bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl zu vermeiden, um nicht einen paradoxen thrombotischen Effekt auszulösen, indem das Ungleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren, das im Rahmen der HIT bereits vorliegt, verschärft wird [1].

Der besondere Fall

Die akute NNI erfordert eine Kortikosteroids substitution und einen Volumenersatz. Das Kortikosteroid der Wahl ist Hydrocortison, das in einer Dosierung von über 40–50 mg mineralokortikoide Wirkung hat, weshalb Fludrocortison nicht hinzugefügt werden muss. Bei Verdacht auf akute NNI wird empfohlen, Erwachsenen 100 mg Hydrocortison i.v. zu verabreichen, gefolgt von einer Dosis von 200 mg / 24 Stunden. Alternativ kann auch Prednisolon verwendet werden. Dexamethason sollte vermieden werden, da es keine mineralokortikoide Wirkung hat.

Im Allgemeinen führt eine bilaterale Nebennierenblutung infolge einer HIT letztlich zu einer chronischen NNI mit damit verbundenem Mineralokortikoidmangel, so wie bei unserem Patienten. Dies erfordert eine Substitutionstherapie mit niedrig dosiertem Hydrocortison, gegebenenfalls in Kombination mit Fludrocortison als Langzeittherapie. Die Überwachung umfasst die regelmässige Kontrolle auf Symptome und Anzeichen einer Unter- oder Überdosierung der Gluko- und Mineralokortikoide, des Gewichts, des Blutdrucks sowie der Elektrolyte. Die therapeutische Aufklärung der Patientinnen und Patienten insbesondere über die «Sick Day Rules» (Erhöhung der Hydrocortison-Dosis bei interkurrierenden Erkrankungen, chirurgischen Eingriffen, Vollnarkose) ist für die Prävention einer akuten NNI unerlässlich [12].

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) kann zu thrombotischen und sekundär hämorrhagischen Komplikationen führen, insbesondere an den Nebennieren.
- Nach Diagnose einer HIT ist über einen längeren Zeitraum eine Antikoagulation mit einer Heparin-Alternative erforderlich.
- Die akute Nebennierenrindeninsuffizienz (NNI) ist potentiell lebensbedrohlich, die ersten Anzeichen können unbemerkt bleiben oder mit einem anderen Schockzustand wechselt werden.
- Die zufällige Entdeckung bilateraler Nebennierenraumforderungen erfordert eine umgehende endokrinologische Untersuchung sowie eine gezielte Bilddiagnostik.

Korrespondenz

Chiara Carlino
Médecine interne
Hôpital Riviera-Chablais
Route du Vieux-Séquoia 20
CH-1847 Rennaz
carlino.chiara[at]hotmail.com

Verdankung

Wir danken PD Dr. med. Thomas Glücker und Dr. med. Benyelles Lotfi von der Radiologie des Hôpital Rivera Chablais.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575–82.
- 2 Bakaeen FG, Walkes JCM, Reardon MJ. Heparin-Induced Thrombocytopenia Associated With Bilateral Adrenal Hemorrhage After Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(4):1388–90.
- 3 Jang Ik-Kyung, Hursting Marcie J. When Heparins Promote Thrombosis. *Circulation.* 2005;111(20):2671–83.
- 4 Rosenberger LH, Smith PW, Sawyer RG, Hanks JB, Adams RB, Hedrick TL. Bilateral adrenal hemorrhage: The unrecognized cause of hemodynamic collapse associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Crit Care Med.* 2011;39(4):833–8.
- 5 Kurtz LE, Yang S. Bilateral adrenal hemorrhage associated with heparin induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2007;82(6):493–4.
- 6 Montealegre-Gallegos M, Bose S. Bilateral adrenal hemorrhages in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *CMAJ.* 2019;191(44):E1222.
- 7 Saleem N, Khan M, Parveen S, Balavenkatraman A. Bilateral adrenal haemorrhage: a cause of haemodynamic collapse in heparin-induced thrombocytopenia. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016214679.
- 8 Ketha S, Smithedajkul P, Vella A, Pruthi R, Wysokinski W, McBane R. Adrenal haemorrhage due to heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):669–75.
- 9 Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012;120(20):4160–7.
- 10 Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1–34.
- 11 Radiopaedia.org [Internet]. Gaillard F, Hacking C, Worsley C, et al. Adrenal hemorrhage. c2008 May 2 [last revised 2024 Apr 30, cited 2024 May 25]. Available from: <https://doi.org/10.53347/rld-863>.
- 12 Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364–89.



Chiara Carlino, dipl. Ärztin
Service de médecine interne,
Hôpital Riviera Chablais, Rennaz