



# **21-Hydroxylase-Antikörper**

in der Differentialdiagnostik der

## **primären Nebennierenrindeninsuffizienz**

**Isolierter Morbus Addison oder autoimmunbedingte  
polyglanduläre Syndrome vom Typ I und II**

DLD Gesellschaft für Diagnostika und medizinische Geräte mbH  
Adlerhorst 15 • 22459 Hamburg • Telefon: 040 - 555 87 10 • Fax: 040 - 555 87 111  
Internet: <http://www.dld-diagnostika.de> • E-Mail: [contact@dld-diagnostika.de](mailto:contact@dld-diagnostika.de)

## Ätiologie und Pathogenese

Bei der chronische Nebennierenrindeninsuffizienz sind primäre Formen wie der Morbus Addison von sekundären Formen, die durch Erkrankungen des Hypothalamus und (oder) der Hypophyse hervorgerufen werden, zu unterscheiden [1,2,4].

Die Addison-Krankheit ist die Folge einer fortschreitenden Zerstörung der Nebennierenrinde, die mehr als 90% der Drüse betreffen muß, bevor klinische Symptome einer Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten.

Während früher eine Tuberkulose in 70-90 % der Fälle für die Addison-Erkrankung verantwortlich war, ist heute die häufigste Ursache für den Morbus Addison eine autoimmunbedingte idiopathische Atrophie (Autoimmunadrenalitis).

Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Morbus Addison findet man weitere Autoimmunendokrinopathien, vor allem Typ-I-Diabetes mellitus und Autoimmunthyreopathien [5,6]. Das Auftreten von zwei oder mehr dieser endokrinen Autoimmunerkrankungen beim gleichen Patienten definiert das polyglanduläre Autoimmunsyndrom vom Typ II (Synonym Schmidt-Syndrom). Ist eine mukokutane Candidiasis das Erst- oder Leitsymptom (70-80 %) spricht man von einem polyglandulären Autoimmunsyndrom vom Typ I. Die Tabelle 1 zeigt die nach Häufigkeit aufgeführten Charakteristika der beiden unterschiedlichen Formen.

Bei ca. 70 % der Patienten mit isoliertem M. Addison und nahezu 100 % der Patienten mit einem polyglandulären Autoimmunsyndrom können zirkulierende Antikörper gegen die Nebennierenrinde (NNR) nachgewiesen werden. Sie treten schon jahrelang vor den klinischen Symptomen auf und sind krankheitsspezifisch [11].

Diese Antikörper sind gegen die Cytochrom P450 Steroid-Enzyme gerichtet, und zwar gegen die 11-beta-, die 17-alpha- und die 21-Hydroxylase.

Von allen untersuchten Antikörpern weisen nur die gegen die 21-Hydroxylase gerichteten Autoantikörper eine hohe Spezifität für den M. Addison, isoliert oder als Teil eines polyglandulären Syndroms vom Typ I / II, auf. Die 21-Hydroxylase, ein 55 kD großes Protein, ist ein Schlüsselenzym für die Steroidbiosynthese (Umwandlung von 17-OH-Progesteron bzw. Progesteron zu 11-Desoxycortisol).

Nach neueren Untersuchungen hat der Nachweis von 21-Hydroxylase-Antikörpern auch einen gewissen prognostischen Wert.

808 Kinder mit organspezifischen Autoimmunerkrankungen ohne NNR-Insuffizienz wurden auf 21-Hydroxylase-Antikörper untersucht [8]. Nahezu alle Antikörperpositive Kinder entwickelten innerhalb von 10 Jahren (im Mittel nach einem Jahr) einen M. Addison. Dabei korrelierte die anfängliche Titerhöhe mit der zeitlichen Progression der Krankheit.

Bei den Antikörpernegativen Kindern trat in keinem einzigen Fall eine Funktionsstörung der Nebennierenrinde auf.

Bei einer analogen Untersuchung an 8.840 Erwachsenen trat ein M. Addison bei 21 % auf; weitere 29 % zeigten eine subklinische NNR-Insuffizienz innerhalb des Beobachtungszeitraums von 10 Jahren [7].

**Tabelle 1:** Charakteristika der unterschiedlichen Formen des polyglandulären Autoimmunsyndroms [6]

Typ I	Typ II
Morbus Addison Hypoparathyreoidismus Typ-I-Diabetes mellitus Mukokutane Candidiasis (Erstsymptom)	Morbus Addison Hashimoto-Thyreoiditis Typ-I-Diabetes mellitus Hyperthyreose (Morbus Basedow)
Chronisch aggressive Hepatitis Malabsorptionssyndrom Alopezie Keratopathie Vitiligo Perniziöse Anämie Hypogonadismus Autoimmunthyreopathie	Myasthenia gravis Vitiligo Perniziöse Anämie Hypogonadismus Alopezie Zöliakie
Autosomal rezessiv vererbt (60-65% haben 3-5 Symptome)	Assoziiert an HLA-B8/DR-3 (Beginn: im 3. Jahrzehnt)

### Klinik und Verlauf

Der Morbus Addison ist mit einer Prävalenz von ca. 40-60 Fällen pro 1 Million Einwohner eine eher seltene Erkrankung und betrifft vorwiegend Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Diagnose ist 40 Jahre (Bereich 17 -72 Jahre) [1,9].

Die Symptome des Morbus Addison sind bedingt durch Cortisol- und Aldosteronmangel. Häufig treten Schwäche und Müdigkeit auf, aber auch Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust, Haut- und Schleimhautpigmentierung, Hypotension und gelegentlich Hypoglykämie.

Das Spektrum kann abhängig von der Dauer und dem Grad der Nebennierenrinden-Unterfunktion schwanken - vom Klagen über eine chronische Erschöpfung bis zum fulminanten Schock bei der akuten massiven Zerstörung der Drüsen.

**Tabelle 2:** Häufigkeit der Befunde und Symptome bei Morbus Addison [1]

Schwäche, Müdigkeit	99%
Pigmentierung der Haut	98%
Gewichtsverlust	97%
Anorexie, Übelkeit und Erbrechen	90%
Hypotension (<110/70)	87%
Pigmentierung der Schleimhäute	82%
Bauchschmerzen	34%
Salzhunger	22%
Diarrhoe	20%
Obstipation	19%
Schwindel, Synkope	16%
Vitiligo	9%

Die Hyperpigmentierung kann auffallend sein, aber ihr Fehlen schließt die Diagnose nicht aus ("Weißer M. Addison", ca. 8% der Fälle bei autoimmunbedingter primärer NNR-Insuffizienz [3]). Ein Morbus Addison ohne Hyperpigmentierung wird vor allem bei blonden oder rotblonden Personen gefunden, die durch Sonnenbestrahlung nicht oder wenig bräunen.

## Diagnostik

Bei Verdacht auf eine primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz sollte sofort entweder der ACTH-Test (Stimulation mit ACTH und Bestimmung des Plasma-Cortisols vor und 60 Minuten nach Stimulation) oder die gleichzeitige Bestimmung von Plasma-Cortisol und ACTH- Basalwert durchgeführt werden. Zusätzlich kann auch Aldosteron und die Plasma-Reninaktivität bestimmt werden.

Mit zunehmender Zerstörung der Nebennierenrinde (NNR) fallen die Cortisol-Konzentrationen im Plasma ab. Das freie Cortisol im Urin ist erniedrigt bzw. nicht nachweisbar. Die Aldosteron-Werte sind erniedrigt oder im unteren Normbereich.

Bei beginnender NNR-Insuffizienz liegen die Steroid-Konzentrationen allerdings noch im Normbereich, so daß niedrig normale Cortisol-Werte die Diagnose einer NNR-Insuffizienz nicht ausschließen. In diesem Fall ist der ACTH-Test ausschlaggebend für die Diagnose.

Bei ausgeprägter NNR-Insuffizienz ist der ACTH-Basalwert wegen des negativen Feedback-Mechanismus erhöht (bei der sekundären NNR-Insuffizienz sind die Plasma-ACTH-Werte niedrig oder niedrig-normal). Die Reninaktivität ist in fast allen Fällen erhöht.

Nach Betterle [7,8] läßt sich der Verlauf einer NNR-Insuffizienz mit Hilfe endokrinologischer Parameter in 4 Stadien einteilen.

Stadium 0	normale NNR-Funktion
Stadium 1	erhöhte Plasma-Reninaktivität mit normaler bis erniedrigter Serum-Aldosteronkonzentration
Stadium 2	geringer oder kein Anstieg des Plasma-Cortisols nach ACTH-Test
Stadium 3	erhöhte ACTH-Basalwerte
Stadium 4	erniedrigte Plasma-Cortisol-Spiegel und Auftreten ausgeprägter Symptome eines NNR-Versagens

## Differentialdiagnostik

Nachdem die Diagnose einer primären NNR-Insuffizienz gestellt wurde, muß nach der zugrunde liegenden Erkrankung gesucht werden. In Tabelle 3 sind die häufigsten Ursachen der primären NNR-Insuffizienz aufgeführt.

In mehr als 70 % der Fälle ist eine Autoimmunadrenatitis (M. Addison) die Ursache der Störung. Zum Nachweis der hierfür verantwortlichen Antikörper wird standardmäßig die indirekte Immunfluoreszenz an NNR-Schnitten eingesetzt, bei der alle Antikörper erfaßt werden, die gegen adrenale Antigene gerichtet sind.

**Tabelle 3:** Ursachen der primären NNR-Insuffizienz [2]

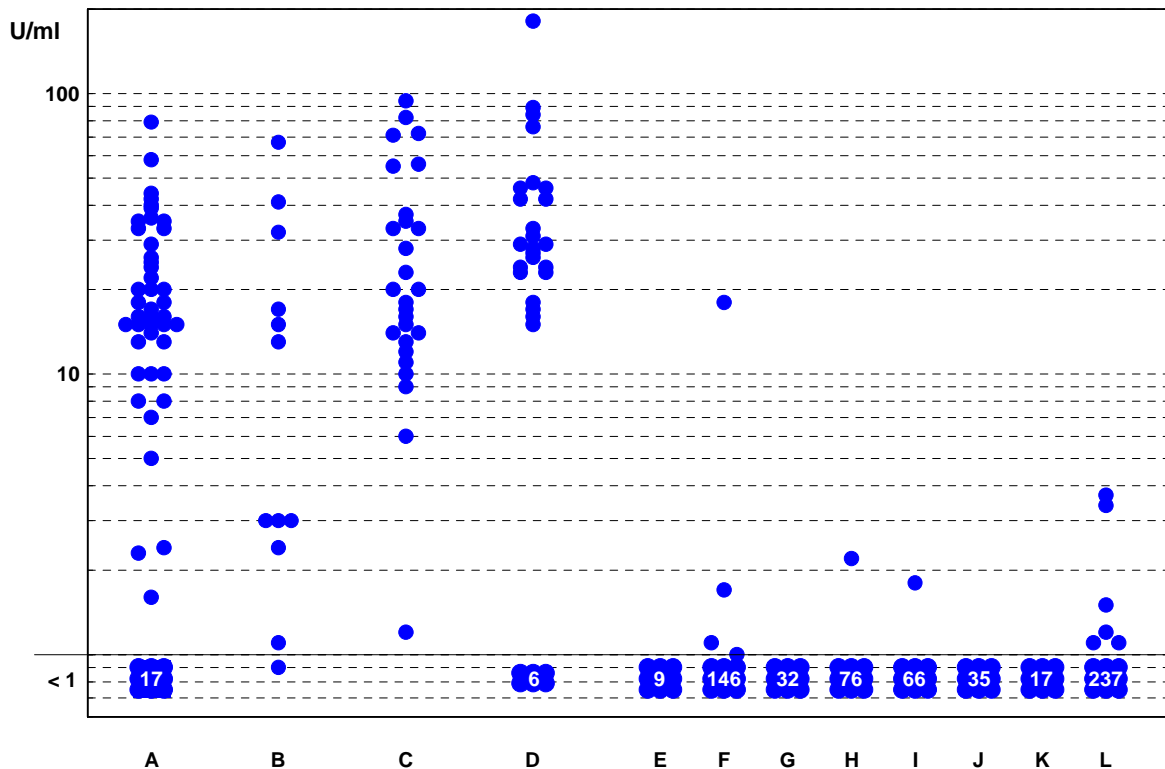
<b>chronisch</b>	<b>akut</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunadrenalitis (M. Addison, APS Typ II, seltener Typ I)</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Pilzinfektion (Histoplasmose, Kryptokokkose, Blastomykose, Coccidioidomykose)</li> <li>• AIDS (Adrenalitis) (Cytomegalie, Bakterien, Protozoen)</li> <li>• Neoplasie (Metastasen von Mamma-, Bronchial-, Nierenkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom)</li> <li>• selten: Sarkoidose, Hämochromatose</li> </ul>	<p>Blutung, Thrombose, Nekrose bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningokokken-Sepsis</li> <li>• Gerinnungsstörung</li> <li>• Antiphospholipid-Syndrom (SLE)</li> </ul>

Die Spezifität des Antikörper-Nachweises kann durch die gezielte Messung der 21-Hydroxylase-Autoantikörper, die für den M. Addison verantwortlich sind, deutlich erhöht werden [11,12].

Für den Test wird mit <sup>125</sup>Iod radioaktiv markiertes rekombinantes humanes Enzym (21-Hydroxylase) eingesetzt. Das markierte Enzym wird mit Patientenserum inkubiert. Dabei binden die vorhandenen Antikörper an das Protein. Im zweiten Schritt werden die Immunkomplexe mit Hilfe von Protein A ausgefällt. Die Radioaktivität im Niederschlag ist direkt proportional zur Menge an Antikörpern im Patientenserum.

Zur Ermittlung der Sensitivität, Spezifität und Referenzbereiche wurden Proben von Normalpersonen (Gruppe L) und folgenden Patientengruppen gemessen [10]:

Gruppe A	Isolierter M. Addison	N = 60
Gruppe B	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ I	N = 12
Gruppe C	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom Typ II	N = 27
Gruppe D	Immunfluoreszenz positiv	N = 30
Gruppe E	Tbc-bedingter Addison	N = 9
Gruppe F	Insulinabhängiger Diabetes mellitus IDDM	N = 150
Gruppe G	Nicht Insulinabhängiger Diabetes mellitus NIDDM	N = 32
Gruppe H	Morbus Basedow	N = 77
Gruppe I	Hashimoto Thyreoiditis	N = 67
Gruppe J	Myasthenia gravis	N = 35
Gruppe K	Vorzeitiges Ovarialversagen	N = 17
Gruppe L	Gesunde Blutspender	N = 243



Aus diesen Messungen ergeben sich folgende Daten:

Referenzbereich	< 1 U/ml	Sensitivität	
		isolierter M. Addison (Gruppe A)	72 %
		APS Typ I/II (Gruppen B - C)	97 %
		Spezifität (Gruppen E - L)	98 %

## Therapiemaßnahmen

Alle Patienten mit Morbus Addison müssen einen spezifischen Hormonersatz erhalten. Die Substitutionstherapie muß den Mangel an Glukocortikoiden und Mineralkortikoiden, die von vorrangiger klinischer Bedeutung sind, beheben. Wie Diabetiker benötigen diese Patienten eine sorgfältige Überwachung der Therapie.

(Hydro)Cortison ist das Hauptstandbein der Therapie. Die Cortison-Dosierung schwankt zwischen 20 und 30 mg/d. In Streßsituationen muß diese Dosis um das 2 bis 4fache gesteigert werden. Die Glukocortikoide Cortisol (30 mg/d) oder Prednison (7,5 mg/d), in mehreren Dosen verteilt, können ebenfalls als Substitutionstherapie verabreicht werden. Da diese Menge Cortison oder Cortisol die Mineralkortikoid-Komponente der Nebenniere nicht ersetzt, ist zusätzlich der Einsatz von Fludrocortison (0,05-0,2 mg/d) als Ersatz für Aldosteron erforderlich.

Patienten mit akuter NNR-Insuffizienz benötigen eine sofortige intravenöse Gabe von Hydrocortison (100 mg als Bolus gefolgt von einer Infusion von 100 -200 mg über 24 Stunden verteilt). Patienten mit Hyponatriämie und Hypovolämie müssen zusätzlich größere Mengen isotonischer Kochsalzlösung sowie Glucose intravenös erhalten.

## Literatur

1. G.H. Williams, R.G. Dluhy (dt. von M. Berger). (1995)  
**Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)**  
in Harrison's, Innere Medizin 2, Dt. Ausg. der 13. Auflage/ hrsg. von K.J.G. Schmailzl  
Blackwell Wiss.-Verlag, Seite 2303-2306
2. W. Oelkers, S. Diederich, V. Bähr (1994)  
**Diagnostik der Nebennierenrindeninsuffizienz**  
Dtsch. med. Wschr. **119**, 555-559
3. D. Siebenlist (1995)  
**"Weißer Morbus Addison" als intensivmedizinischer Notfall**  
Leser-Zuschrift in Dtsch. med. Wschr. **120**, 346-347
4. W. Oelkers (1996)  
**Review Article: Adrenal Insufficiency**  
N. Engl. J. Med. **335**: 1206-1212
5. S. Martin, F.A. Gries, H. Hauner (1994)  
**Kasuistik (Typ-I-Diabetes mellitus mit M. Addison nach 20 Jahren)**  
Internist **35**: 568-571
6. G. Kahaly, G. Förster, E. Otto, C. Hansen, G. Schulz (1997)  
**Diabetes mellitus Typ I als Teil des polyglandulären Autoimmunsyndroms**  
Diab. Stoffw. **6**: 19-27
7. C. Betterle, M. Volpato, B. Rees Smith, J. Furmaniak, S. Chen, N.A. Greggio,  
M. Sanzari, F. Tedesco, B. Pedini, M. Boscaro, F. Presotto (1997)  
**I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease**  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **82**: 932-938
8. C. Betterle, M. Volpato, B. Rees Smith, J. Furmaniak, S. Chen, R. Zanchetta,  
N.A. Greggio, B. Pedini, M. Boscaro, F. Presotto (1997)  
**II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease**  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **82**: 939-942
9. M-F. Kong, W. Jeffcoate (1994)  
**Eighty-six cases of Addison's disease**  
Clin. Endocrinology **41**: 757-761
10. H. Tanaka, M.S. Perez, M. Powell, J.F. Sanders, J. Sawicka, S. Chen,  
L. Prentice, T. Asawa, C. Betterle, M. Volpato, B. Rees Smith, J. Furmaniak (1997)  
**Steroid 21-Hydroxylase Autoantibodies: measurements with a new immunoprecipitation assay**  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **82**:
11. S. Chen, J. Sawicka, C. Betterle, M. Powell, L. Prentice, M. Volpato, B. Rees Smith, J. Furmaniak  
(1996)  
**Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure**  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **81**: 1871-1876
12. A. Falorni, a. Nikoshkov, S. Laureti, E. Grenbäck, A-L. Hulting, G. Casucci, F. Santeusano, P.  
Brunetti, H. Luthman, A. Lernmark (1995)  
**High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's Disease with a sensitive radiobinding assay for autoantibodies against recombinant human 21-Hydroxylase**  
J. Clin. Endocrinol. Metab. **80**: 2752-2755

Weitere Literatur auf Anfrage