

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg  
(Direktor: Prof. Dr. C. KRAUSPE)  
und der II. Medizinischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. A. JORES)

## Bilaterale kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom\*

Von

J. KRACHT und J. TAMM

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. November 1959)

Die Einteilung des Cushing-Syndroms in adrenale und hypophysäre bzw. hypothalamische-hypophysäre Formen geht davon aus, daß die Störung des hormonalen Gleichgewichts ursächlich sowohl in den übergeordneten Zentren als auch im corticotropen Erfolgsorgan lokalisiert sein kann (Abb. 1).

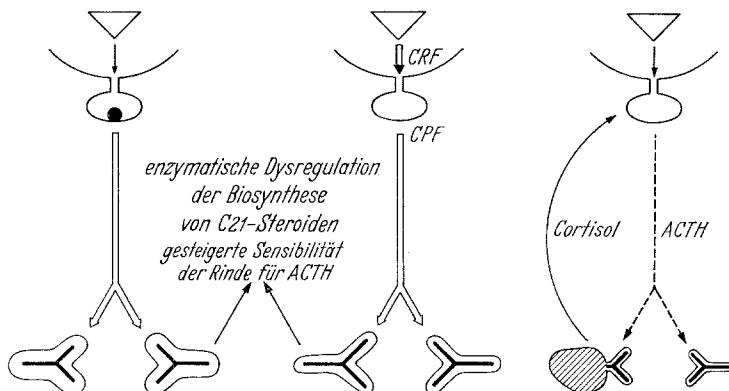


Abb. 1. Schematische Übersicht der Ursachen des Cushing-Syndroms (in Anlehnung an HEDINGER). Links und Mitte: hypophysäre bzw. hypothalamische Form konventioneller Übereinkunft mit diffuser Rindenhyperplasie. CRF corticotropin releasing factor, CPF corticotropin potentiating factor. Rechts: einseitiges Rindenadenom oder -carcinom mit kontralateraler Atrophie

Neben den konventionellen Befunden bei Cushing-Syndrom interessieren jene Substrate, die große Statistiken zwar kaum beeinflussen, deren Kenntnis aber von theoretischer und praktischer Bedeutung sein kann. Hierzu gehören gewichtsmäßig oder strukturell angeblich normale Nebennieren, doppelseitige Rindentumoren und von aberriertem Nebennierenrindengewebe ausgehende Geschwülste. Noch seltener dürfte die bilaterale kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde sein. Eine einschlägige Beobachtung ist Gegenstand dieser Mitteilung.

**Fallbericht.** Frl. R. B. erkrankte mit 19 Jahren an Cushing-Syndrom mit rotem Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Striae rubrae distensae, die auch auf den knotig vergrößerten Mammæ bestanden, Hypertonus um 160/110 RR, mäßiggradiger Osteoporose und verminderter Glucosetoleranz. Da eine Hypophysenbestrahlung mit einer Herddosis von 5100 r nur vorübergehende subjektive Besserung brachte, das Krankheitsbild aber unbeeinflußt ließ, erfolgte 3 Monate nach dem letzten Klinikaufenthalt die Wiedereinweisung.

\* Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Nord- und Westdeutschen Pathologen, Wuppertal 23.—25. 10. 59.

Aus differentialdiagnostischen Gründen und im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen wurde der *Steroidstoffwechsel* untersucht.

Die Bestimmung der freien und gebundenen 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) im Plasma unter einer intravenösen Infusion von 50 E ACTH erfolgte nach früheren Angaben (TAMM u. Mitarb. 1958). Im Urin wurde die Ausscheidung der freien und gebundenen 17-OHCS nach SILBER und PORTER bestimmt. Für die Messung des Dehydroisoandrosterons (DHA) im Plasma benutzten wir eine von TAMM u. Mitarb. 1957 angegebene Methode. Das DHA im Urin wurde nach ALLAN u. Mitarb. bestimmt. Für die Erfassung der Gesamt-17-Ketosteroide (17-KS) im Urin wurde eine modifizierte Methode nach HOLTHORFF und KOCH verwendet (VOIGT u. Mitarb.).

Der Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß die freien 17-OHCS im Plasma bei der ersten Untersuchung erhöht waren (Normalbereich 6—16 µg/100 ml). Unter ACTH war kein Anstieg zu verzeichnen. Die gebundenen 17-OHCS im Plasma lagen im Normbereich und stiegen gering an. Bei einer Kontrolluntersuchung — eine Woche später — befanden sich die freien Plasmasteroide im unteren Normbereich. Ein signifikanter Anstieg auf ACTH war auch diesmal nicht zu beobachten. Die gebundenen 17-OHCS reagierten nicht. Das Plasma-DHA war bei

beiden Kontrollen nicht erhöht und reagierte auf ACTH-Infusion mit einer mehr oder weniger starken Erniedrigung.

Die Ausscheidung der freien 17-OHCS im Urin (Tabelle 2) war bei der ersten Kontrolle leicht erhöht; bei der zweiten lag sie deutlich über der Norm. Am Tage der ACTH-Belastung erfolgte beide Male ein leichter Anstieg. Die Exkretion der gebundenen 17-OHCS erwies sich ebenfalls als erhöht. Während nach der ersten Belastung ein mäßiggradiger Anstieg der gebundenen Cortisolmetaboliten zu verzeichnen war, erfolgte nach der zweiten ACTH-Infusion keine signifikante Ände-

Tabelle 1. *Plasmasteroide vor und während einer Infusion von 50 IE ACTH (in µg/100ml)*

	1. Belastung		2. Belastung (7 Tage später)	
	vor Be- lastung	nach 240 min	vor Be- lastung	nach 240 min
Freie 17-OHCS . . .	22,0	21,7	7,5	12,0
Gebundene 17-OHCS .	7,2	17,2	14,1	13,7
DHA . . . . .	47,5	13,3	75,5	47,5

Tabelle 2. *Steroidausscheidung im Urin (mg/24 Std)*  
(V = Vortag, B = Belastungstag, N = Nachtag)

	1. Belastung		2. Belastung (7 Tage später)		
	V	B	V	B	N
Freie 17-OHCS . . .	0,62	0,88	0,85	1,12	0,73
Gebundene 17-OHCS .	14,20	18,80	15,13	16,90	10,82
Gesamt-17-KS . . . .	—	—	20,90	17,87	10,08
DHA . . . . .	3,4	2,82	3,02	3,05	1,17

rung. Am Tage nach der ACTH-Applikation war die Ausscheidung sogar noch weiter abgesunken. Ein Abfall wurde ebenfalls bei den 17-KS festgestellt, die vor der Belastung leicht erhöht waren. Die gleiche Tendenz spiegelte sich auch im DHA wider. Die Ausscheidung dieses 17-Ketosteroids überschritt nicht den Normbereich.

Die Bestimmung der Plasma-17-OHCS unter standardisierter ACTH-Belastung hat sich für die Diagnose und Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms von besonderem Wert erwiesen. Tumorös veränderte Nebennieren reagieren im Gegensatz zur bilateralen Nebennierenrindenhyperplasie nur wenig oder überhaupt nicht. Die über 24 Std ermittelte Steroidausscheidung im Urin ist dagegen für die Differentialdiagnose von geringerer Zuverlässigkeit. Die Steroidanalysen führten somit zu der *klinischen Diagnose eines Nebennierenrindenadenoms*. Daß sich im Retropneumoperitoneum kein Nebennierentumor nachweisen ließ, verwundert im Hinblick auf die Unsicherheit dieser diagnostischen Methode nicht, da durch SOFFER u. Mitarb. bekannt ist, daß der größte bei Insufflation übersehene Tumor immerhin 100 g wog.

Bemerkenswert war im vorliegenden Fall, daß während der zweiten ACTH-Belastung ein tief normaler Cortisolspiegel im Plasma gefunden wurde. Da die Blutentnahme zu einem Zeitpunkt gemacht wurde, zu welchem die normale Nebennierenrinde die höchste Aktivität aufweist, ist der Schluß gerechtfertigt, daß die Sekretion der adenomatös veränderten Nebennierenrinde keiner normalen Tagesrhythmis mehr unterlag. Da die Urinausscheidung der 17-OHCS am gleichen Tage erhöht war, kann auch eine länger dauernde Erschöpfungsphase ausgeschlossen werden. Die Ausscheidung der 17-KS ist für das Nebennierenrindenadenom nur von sekundärer Bedeutung, da sie typischerweise normal oder sogar erniedrigt zu sein pflegt (DORFMAN).

Bei der Epinephrektomie rechts<sup>1</sup> kam eine zunächst makroskopisch unauffällige Nebenniere zur Darstellung. Bei der Freipräparation erwies sich das Organ in situ jedoch als verkleinert, so daß auch das Vorliegen einer kontralateralen Atrophie in Erwägung gezogen wurde. Ein Schnellschnitt rechtfertigte jedoch den Eingriff. Gewicht der total extirpierten rechten Nebenniere 3,1 g. Hydrocortison wurde am Tag der Operation (800 mg) und postoperativ zunächst i.v., später i.m. abfallend bis zum 8. Tag verabfolgt (Gesamtdosis 1120 mg). Verlauf, abgesehen von einer Phlebitis im Bereich der V. saphena magna links zunächst komplikationslos. Exitus subitus am 9. Tag p.o. beim ersten Aufstehen.

Die innere Leichenschau (S.-Nr. 232/57) ergab als Todesursache eine massive, aufgerollte Thrombembolie in großen Lungenarterienästen bds. bei Thrombose der V. saphena magna links oberhalb einer Venaesectio-Stelle.

Folgende weiteren makroskopischen Befunde wurden erhoben: *Cushing-Syndrom*: Hochgradige Stammfettsucht, Striae distensae der seitlichen Bauchhaut, Vollmondgesicht, stärkergradige Osteoporose der Rippen, des Brustbeines und der Wirbelkörper. Zustand nach totaler Adrenalektomie rechts. Blutige Durchtränkung kranialer Anteile der Nierenfettgewebskapsel rechts. Multiple kleine Rindenadenome in atrophischer linker Nebenniere. Extreme Hyperplasie des Drüsenkörpers beider Mammae. Hypophyse, Schilddrüse, Pankreas, Ovarien und Uterus makroskopisch ohne Befund.

Da das Substrat beider Nebennieren einander gleicht und insbesondere Auswirkungen der postoperativen Corticoidgaben an der linken Nebenniere nicht nachweisbar waren, ist eine zusammenfassende Beschreibung vertretbar.

*Makroskopisch* sind beide Nebennieren gegenüber der Norm etwas verkleinert und an Gewicht vermindert (rechts 3,1 g, links 3,2 g). Die Oberfläche bietet teilweise eine knotige Beschaffenheit, wobei die Kapsel durch bräunlich gelbe stecknadelkopf- bis maximal 3 mm im Durchmesser große, an Konsistenz unauffällige Knoten vorgewölbt wird. Diese liegen, wie die Schnittfläche zeigt, intracortical und dringen teilweise auch in das Mark vor. Die internoduläre „Restrinde“ ist

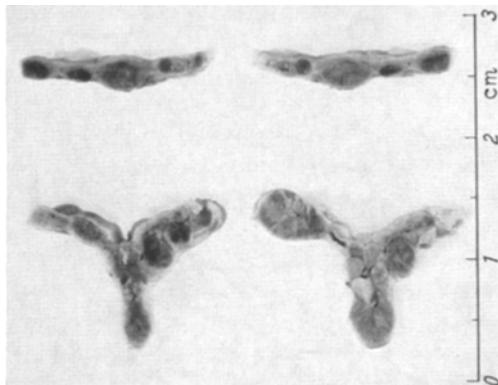


Abb. 2. Kleinknotige Rindenadenomatose bei Cushing-Syndrom. Atrophie der eigentlichen Nebennierenrinde

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. ZUKSCHWERDT, Chirurgische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, danken wir für die Überlassung des Materials.

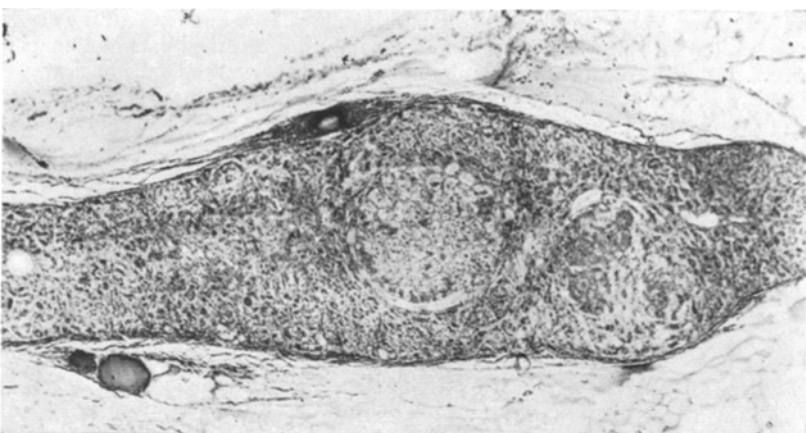


Abb. 3. Übersichtsausschnitt mit adenomatösen Anteilen und atrophischer Residualrinde.  
Vergr. 33-fach

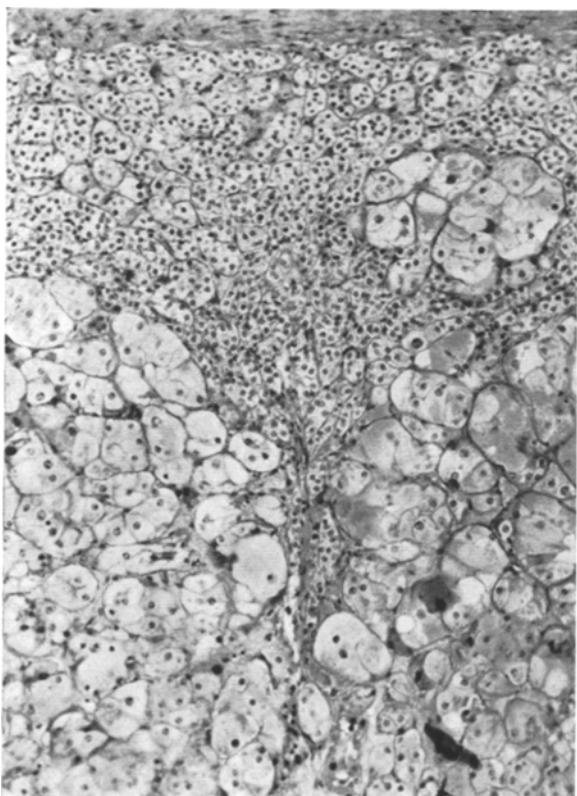


Abb. 4. Bilaterale Adenomatose der Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom. Inaktivitätsatrophisches Rindengewebe durchsetzt mit unterschiedlich großen expansiv wachsenden Adenomknoten aus hellen lipoidreichen, teilweise lipoidärmeren, intensiv braun pigmentierten polyedrischen Zellen.  
Vergr. 126-fach

verschmäler, teilweise pa-  
pierdünn und von blaß-  
gelber Farbe (Abb. 2). Das  
Mark ist häufig verdrängt,  
sonst von unauffälliger  
Beschaffenheit.

*Mikroskopisch* werden  
unter der verdickten Faser-  
kapsel zwei sich scharf  
voneinander abhebende  
Rindenanteile deutlich:  
1. Großzellige Adenome der  
verschiedensten Größen-  
ordnungen, 2. kleinzelige  
der eigentlichen Rinde ent-  
sprechende Bezirke (Abb. 3  
und 4).

Die Adenome sind von  
rundlicher oder ovaler Be-  
schaffenheit, bestehen ge-  
legentlich nur aus wenigen  
Zellnestern und weisen viel-  
fach durch umschriebene  
Ausknospungen auch eine  
buchtenreiche Peripherie  
auf. Sie sind nicht  
bindegewebig abgekapselt  
(Abb. 4). Die Adenom-  
zellen zeichnen sich durch  
ein teils schaumig struktu-  
riertes, an Lipoiden und braunem Pigment (Lipofuscin) reichem, gelegentlich  
auch PAS-positive hyaline Tropfen enthaltendes Plasma aus. Protoplasma-  
reichere Anteile kommen zwar vor, treten quantitativ aber zurück. Die

riertes, an Lipoiden und braunem Pigment (Lipofuscin) reichem, gelegentlich  
auch PAS-positive hyaline Tropfen enthaltendes Plasma aus. Protoplasma-  
reichere Anteile kommen zwar vor, treten quantitativ aber zurück. Die

Kerne sind durchweg groß und rund, von hyperchromatischer Beschaffenheit und mit einem großen Nucleolus ausgezeichnet (Abb. 5). Hyperchromatische Riesenkerne werden verschiedentlich, Kernteilungsfiguren nicht vermehrt angetroffen. Erwähnenswert ist das auf einzelne Noduli beschränkte Vorkommen sog. Myelolipomstrukturen und herdförmiger kleiner Lymphocyteninfiltrate.

In der kleinzelligen eigentlichen, im Vergleich zur Norm erheblich verschmälerten Rinde ist die Zonierung aufgehoben. Die Strukturen entsprechen dem Sub-

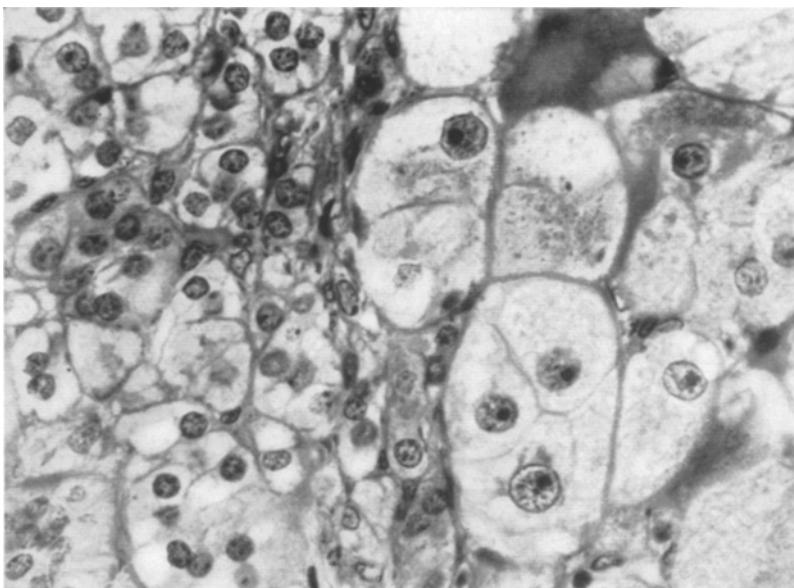


Abb. 5. Grenzzone zwischen adenomatöser Partie (rechts) und inaktivitätsatrophischem Rinden-gewebe (links). Unterschiedliches Verhalten von Kerndichte/Flächeneinheit und Kerndurchmessern. Vergr. 630-fach

strat bei extremer Rückbildung wie z. B. bei Hypophysektomie oder kontralateraler Atrophie. Das Ausmaß dieser regressiven Transformation übertrifft den nach längerer, auch hochdosierter Corticoidtherapie üblichen Rückbildungsgrad weitaus. Im Hinblick auf die Gleichmäßigkeit der Veränderungen einerseits und den Nachweis größerer nicht adenomatös veränderter Partien andererseits können Druckatrophien des Rindengewebes, deren örtliches Vorkommen im Hinblick auf das expansive Wachstum der Adenome zuzugeben ist, ursächlich ausgeschlossen werden. Der Lipoidgehalt der atrophenischen Rinde ist geringer als der in Adenomen. Dem entspricht das Ausmaß an doppelbrechenden Substanzen im polarisierten Licht. Die Schultz-Reaktion ist in Adenomen stark, in der atrophenischen Rinde nur fleckförmig schwach positiv.

Histometrisch läßt sich zeigen, daß die Dichte der Parenchymzellkerne im atrophenischen Gewebe etwa 7mal so groß wie in Adenomen ist. Die planimetrisch

Tabelle 3. *Histometrische Befunde bei Cushing-Syndrom mit kleinknotiger Adenomatose der NNR bds. (Operationsmaterial)*

	Zellzahl/ Flächen- einheit	Kerngröße (Plani- meterwert) mm <sup>2</sup>
Adenome . . . .	4,4	76,7
Restliche Rinde .	30,9	35,5

bestimmten Kernflächen in Adenomen übertreffen jene im involvierten Rinden- gewebe um durchschnittlich das Doppelte (Tabelle 3).

Diagnose: *Bilaterale kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde. Inaktivitätsatrophie des eigentlichen Nebennierenrindengewebes beiderseits.*

*Hypophyse.* Der Anteil von chromophoben und chromophilen Zellelementen bzw. Acidophilen zu Basophilen im Vorderlappen ergibt keine Abweichungen vom physiologischen Schwankungsbereich. Spärlich granulierte amphophile Zellen kommen gehäuft, Crookezellen besonders in der subcapsulären Zone reichlich vor. Der Gehalt an chromhämatoxylin- bzw. aldehydfuchsinspositivem Material im Hinterlappen ist vermindert.

*Pankreas.* Die Inselscheiben sind durchschnittlich vergrößert und zahlenmäßig pro Flächeneinheit vermehrt. Eine nähere Beurteilung der Inselzellen hinsichtlich A—B-Zell- relation und Granulierungsgrad war in Anbetracht fortgeschrittener Fäulnisveränderungen nicht mehr möglich.

*Schilddrüse.* Normofollikuläre Ruheschilddrüse mit eingedicktem Speicherkolloid und regelmäßigm kubischem Epithel.

*Ovarien.* Neben mehreren Corpora albicantia, Follikezysten und zahlreiche Primordialfollikel.

*Uterus.* Atrophische funktionslose Corpus schleimhaut mit enggestellten lichtunglosen Drüsenschläuchen und flachkubischem, nicht sezernierendem Epithel. Stroma dicht und kompakt.

*Mamma.* Hyperplastische Drüsenkörper mit proliferierten, teils entfalteten und sezernierenden Acini, vielfach erweiterten Ausführungsgängen, vermehrtem ödematos aufge- lockertem bindegewebigem Stützgerüst und Adenomstrukturen.

### Besprechung

Im Vergleich zu corticotrop unterhaltenen diffusen oder diffus-knotigen Hyperplasien und hormonal aktiven einseitigen Rindenadenomen oder -carcinomen mit kontralateraler Rindenatrophie (s. Abb. 1), die zusammen etwa 90% der Fälle von Cushing-Syndrom ausmachen (PLOTZ und Mitarb.), müssen doppelseitige Tumoren oder von aberriertem Nebennierenrindengewebe ausgehende Geschwülste als selten gelten (je 1—2% nach HEDINGER). Der Prozentsatz gewichtsmäßig angeblich normaler Nebennieren wird demgegenüber unterschiedlich angegeben. Er schwankt zwischen 30% (SOFFER und Mitarb.), 35% (SYMINGTON und Mitarb.) und 38,6% (SPRAGUE und Mitarb.). Es ist unseres Erachtens nicht zulässig, das Nebennierengewicht als alleiniges Kriterium für den Funktionszustand zugrunde zu legen und den Grenzwert zwischen Norm und Hyperplasie mit 8 g festzulegen (SYMINGTON und Mitarb.). Wir teilen jedoch die Ansicht von HEDINGER, daß die sog. Normalwerte für beide Nebennieren durchweg überhöht sind und Nebennieren von zusammen mehr als 10 g Frischgewebe im Durchschnitt bereits als hyperplastisch gelten müssen. Die mikroskopische Beurteilung der Rindenstruktur und besonders der Transformationszonen erlaubt demgegenüber eine exaktere Beurteilung und indirekte Rückschlüsse auf den corticotropen Aktivierungsgrad der Rinde. Auf dieser Basis fand sich im eigenen Material der letzten Jahre unter insgesamt 14 ein- oder zweizeitig operierten Fällen mit Cushing-Syndrom — darunter 11 diffusen oder diffus-knotigen Hyperplasien corticotropen Ursprungs — kein einziger Fall, dessen Rinde mikroskopisch als normal zu bezeichnen wäre. Es ließen sich stets Zeichen der fasciculären Umstrukturierung der äußeren Rinde im Sinne der progressiven Transformation nachweisen. Demgegenüber war die Z. reticularis häufig verbreitert und in den fasciculären Umbau nicht oder nicht in gleichem Maße einbezogen wie die Z. glomerulosa.

Als *ungewöhnliches und seltenes Substrat bei Cushing-Syndrom* stellen wir die *kleinknotige bilaterale Rindenadenomatose in atrofischen Nebennieren und in Verbindung mit einer Involution der Residualrinde* heraus. Die Inaktivitätsatrophie des eigentlichen Nebennierengewebes beweist einerseits die adrenale Genese dieser Form von endogenem Hypercorticismus und schließt andererseits die Möglichkeit des corticotropen Ursprungs aus. Damit läßt sich das Substrat mühelos von diffusen, knotigen oder gemischtformigen diffusknotigen Hyperplasien hypothalamisch-hypophysären Ursprungs bzw. auf dem Boden einer besonderen ACTH-Empfindlichkeit der Rinde abgrenzen. Eine primär adrenale Form geht mit einer Atrophie der Rinde einher (KYLE u. Mitarb.); endogene Hypercorticismen mit quantitatativem oder qualitativem Überschuß an ACTH sind dagegen durch eine diffuse, später auch knotige Rindenhyperplasie (ASHWORTH u. Mitarb., COHEN u. Mitarb.) mit den Zeichen der progressiven Transformation gekennzeichnet.

Die bilaterale kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom deuten wir als Substrat sui generis. In schematischer Sicht ergibt sich folgende Konstellation der Regulationen: Multizentrisch entstandene bilaterale, langsam wachsende, funktionell aber autonome und hypersezernierende Adenome führen über die Hemmung der corticotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens zur Atrophie der Residualrinde (Abb. 6).

Dieses Substrat kann auf Grund folgender Kriterien von der cytotoxischen Schrumpfnebenniere (STEINBISS, WEBER, eigene Beobachtung) abgegrenzt werden:

1. Die kleinknotige Adenomatose geht mit einer Rindenüberfunktion, die primäre Nebennierenrindenatrophie mit Zeichen der Unterfunktion einher,
2. der Inaktivitäts- und cytotoxischen Atrophie liegt jeweils ein anderes Rindensubstrat zugrunde,
3. rundzellige Infiltrate sind bei kleinknotiger Adenomatose kaum und wenn, dann herdförmig, bei primärer Rindenatrophie reichlich und mehr oder weniger diffus vorhanden,
4. die Regenerate bei cytotoxischer Atrophie sind durchweg nicht von knotigem Aufbau und strukturell von hormonally aktiven Adenomen unterscheidbar.

Die Möglichkeit einer Entstehung der bilateralen Adenomatose auf dem Boden einer zunächst corticotrop gesteuerten diffusen, später knotigen Hyperplasie (2. Phase nach COHEN u. Mitarb.), die später in eine funktionelle Autonomie der Adenome umschlägt, wird für unwahrscheinlich gehalten, weil die Dauer der Erkrankung, Stoffwechselbefunde, die offensichtlich geringe Wachstumstendenz der Adenome, ihre besondere Struktur und schließlich die Tatsache dagegen sprechen, daß derartige Veränderungen im Hinblick auf die Frequenz diffuser und knotiger Rindenhyperplasien corticotroper Genese häufiger sein müßten. Obwohl im Hinblick auf das wenig prägnante Wachstum der Adenome unwahrscheinlich,

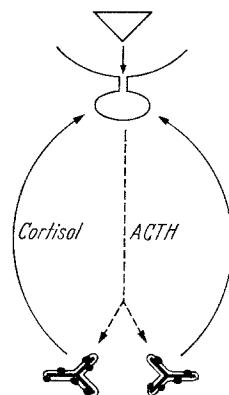


Abb. 6. Schematische Übersicht der Regulationen bei bilateraler kleinknotiger Adenomatose der Nebennierenrinde

kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß bilaterale Rindentumoren in der beschriebenen Form beginnen können. Etwaigen Einwänden gegen die Sonderstellung der kleinknotigen Adenomatose bei Cushing-Syndrom steht die Seltenheit dieses Substrats gegenüber.

Die vorliegende Beobachtung dürfte unseres Wissens die zweite des Welt-schrifttums sein, nachdem ein erster Fall — den makroskopischen und mikroskopischen Abbildungen nach zu urteilen — im Rahmen einer Studie über Cushing-Syndrom bei Kindern von CHUTE u. Mitarb. mitgeteilt worden ist, ohne daß sich die Autoren über die Sonderstellung dieses Substrates klargeworden wären. Es handelte sich um ein 8jähriges Mädchen mit dem Vollbild des Cushing-Syndroms, bei dem das Leiden mit etwa  $4\frac{1}{2}$  Jahren begonnen hatte. Die knotig-strukturier-ten Nebennieren wogen 4,7 g (links-operierte Seite) bzw. 5,3 g (rechte Seite). Das Normalgewicht der Nebenniere im Alter von 8 Jahren beträgt 6,01 g (ROESSLE und ROULET).

Das Mikrophotogramm des Falles von CHUTE u. Mitarb. ähnelt den eigenen Befunden sehr, obwohl die Autoren die Restrinde zwischen den Adenomen als normal bezeichnen. Wir haben nach Abb. 6 und 8 jener Arbeit keinen Zweifel, daß es sich tatsächlich um inaktivitätsatrophisches Rindengewebe handelt.

Die Kenntnis der kleinknotigen bilateralen Rindenadenomatose bei Cushing-Syndrom, die mit einer Ausnahme (SIMPSON) in neueren Lehrbüchern der Pathologie (KAUFMANN, ANDERSON, ROBBINS, KARSNER) und Endokrinologie (SOFFER, LABHART), ganz abgesehen von größeren Statistiken über den endogenen Hypercorticismus nicht verzeichnet ist, dürfte insofern von praktischer Bedeutung sein, als unter den gegebenen Voraussetzungen ein insgesamt verkleinertes oder sogar atrophisches Organ bei Cushing-Syndrom keine Kontraindikation zur chirurgischen Epinephrektomie darstellen muß. Im Hinblick auf den beidseitigen Befall dürfte vielmehr die derzeit allein erfolgversprechende und konsequenteste Therapie die bilaterale Epinephrektomie sein.

### Zusammenfassung

Als seltener Befund bei Cushing-Syndrom wird ein Fall mit bilateraler kleinknotiger Adenomatose der Nebennierenrinde in Verbindung mit einer Involution des eigentlichen Rindengewebes beschrieben. Multizentrisch entstandene, langsam wachsende, funktionell autonome, hypersezernierende Adenome beider Nebennieren bewirken Hemmung der corticotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens und Atrophie des restlichen Rindengewebes mit der Folge einer Größen- und Gewichtsminderung beider Nebennieren. Dieses Substrat läßt sich als Sonderform vom Typ der kontralateralen Rindenatrophie einerseits und von der knotigen Hyperplasie corticotropen Ursprungs andererseits abgrenzen.

### Summary

A case of Cushing's syndrome is described in which there was the unusual finding of bilateral "adenomatosis" of the adrenal cortex with an associated involution of the remaining cortical tissue. The multiple, small, slowly growing, functionally autonomous, hyperactive cortical nodules probably had lead to an atrophy of the remaining cortical tissue by inhibiting the secretion of corticotropin

by the anterior lobe of the pituitary. As a result of the atrophy the adrenals were smaller in size and in weight than normal. This type of "adenomatosis" can be differentiated from the contralateral cortical atrophy and from the nodular hyperplasie of corticotropin origin.

### Literatur

- ALLEN, W. M., S. J. HAYWARD and A. PINTO: A color test for dehydroisoandrosterone and closely related steroids, of use in the diagnosis of adrenocortical tumors. *J. clin. Endocr.* **10**, 54 (1950). — ANDERSON, W. A. D.: Pathology. London: H. Kimpton 1957. — ASHWORTH, C. TH., and R. F. GARRY: The diffuse adrenal lesion in Cushing's disease. *Amer. J. Path.* **34**, 1161 (1958). — CHUTE, A. L., G. C. ROBINSON and W. L. DONOHUE: Cushing's syndrome in children. *J. Pediat.* **34**, 20 (1949). — COHEN, R. B., W. B. CHAPMAN and B. CASTLEMAN: Hyperadrenocorticism (Cushing's disease). *Amer. J. Path.* **35**, 537 (1959). — DORFMAN, R. I.: Adrenocortical steroids in humans. Metabolism and generalizations. *Ciba Found. Coll. Endocr.* **8**, 112 (1955). — FASSBENDER, H.: In E. KAUFMANN, Spezielle pathologische Anatomie, 11. u. 12. Aufl., Bd. I/2. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1956. — HEDINGER, CHR.: In: A. LABHART, Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — KARSNER, H. T.: Tumors of the adrenal. Atlas of tumor pathology, VIII/29. Washington 1950. — KRACHT, J.: Pathologie der Hypophyse bei Hypo- und Hyperpituitarismus. 5. Therapietagg der DDR, Weimar, 1959 (im Druck). — KYLE, L. H., R. J. MEYER and J. J. CANARY: Mechanism of adrenal atrophy in Cushing's syndrome due to adrenal tumor. *New Engl. J. Med.* **257**, 57 (1957). — LABHART, A.: Klinik der Inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — PLOTZ, C. M., A. J. KNOWLTON and C. RAGAN: The natural history of Cushing's syndrome. *Amer. J. Med.* **13**, 597 (1952). — ROBBINS, ST. L.: Textbook of pathology. Philadelphia and London: W. B. Saunders Company 1957. — ROESSLE, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin u. Wien: Springer 1932. — SILBER, R. H., and C. C. PORTER: The determination of 17—21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. *J. biol. Chem.* **210**, 923 (1954). — SIMPSON, S. L.: Major endocrine disorders. London: Oxford University Press 1959. — SOFFER, L. J.: Diseases of endocrine glands. Philadelphia: Lea and Febiger 1958. — SOFFER, L. J., J. EISENBERG, A. LANNACONE and J. L. GABRILOVE: Cushing's syndrome. *Ciba Found. Coll. Endocr.* **8**, 487 (1955). — SPRAGUE, R. G., R. V. RANDALL, R. M. SALASSA, D. A. SCHOLTZ, J. T. PRIESTLEY, W. WALTERS and A. H. BULBULIAN: A.M.A. Scientific exhibits. New York: Grune & Stratton 1955. — STEINBISS, W.: Über eine eigenartige Degeneration der Nebennieren bei Addisonscher Krankheit. *Virchows Arch. path. Anat.* **262**, 286 (1926). — SYMINGTON, T., A. R. CURRIE, V. J. O'DONNELL, J. K. GRANT, F. G. OASTLER and G. W. WHYTE: Hyperplasia and tumours of the human adrenal cortex: Histology, enzymic changes and corticoid production. *Endocrinology* **12**, 102 (1958). — TAMM, J., I. BECKMANN and K. D. VOIGT: Determinations of neutral steroids in human blood. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **31**, 219 (1957). — TAMM, J., D. BUSCH u. K. D. VOIGT: Das Verhalten der freien und gebundenen 17-Hydroxy-Corticosteroide in Plasma und Urin unter intravenösen Gaben von ACTH. *Klin. Wschr.* **36**, 297 (1958). — VOIGT, K. D., W. SCHROEDER, I. BECKMANN u. H. ROSENKILDE: Untersuchungen zur Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und Corticoiden bei Gesunden und unter pathologischen Bedingungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **202**, 1 (1955). — WEBER, H. W.: Seltene Umwandlungsform der Nebennierenrindenepithelien bei Morbus Addison. *Frankfurt. Z. Path.* **63**, 113 (1952).

Prof. Dr. J. KRACHT, Pathologisches Institut der Universität  
Hamburg 20, Martinistr. 52