

Covid 19 und Nebenniereninsuffizienz

Die Symptome mit Long-COVID und einer chronischen Nebenniereninsuffizienz weisen auffallende Ähnlichkeiten auf. Daher wollen wir das Bewusstsein für die Beurteilung der Nebennierenfunktion bei Patienten mit Long-COVID schärfen. Nach der akuten Phase einer SARS-CoV-2-Infektion berichten etwa 20 % der Patienten von einer oder mehreren Komplikationen, die sich besonders bei psychischer oder körperlicher Belastung zeigen. Zu diesen Komplikationen gehören extreme chronische Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gehirnebel, Gelenkschmerzen, Übelkeit, Husten und Bauchschmerzen. Wenn die Symptome länger als vier Wochen nach der Erstinfektion bestehen und nicht auf andere bekannte Krankheiten zurückgeführt werden können, werden sie als Long-COVID bezeichnet. Beim Vergleich der klinischen Präsentation von Long-COVID und chronischer Nebenniereninsuffizienz ist eine Überschneidung zwischen den Zuständen zu erkennen, was darauf hindeutet, dass Long-COVID mit einer Form von Nebennierenfunktionsstörung zusammenhängen könnte. Hier diskutieren wir die Rolle der Nebennieren bei Long-COVID.

Greift SARS-CoV-2 Nebennierenzellen an?

Bakterieller und viraler Tropismus der Nebennieren ist ziemlich häufig und bestimmte Infektionen können Nebennierenschäden verursachen. Eine Nebenniereninsuffizienz findet sich häufig bei Patienten mit Meningokokken-Sepsis, tuberkulöser Nebennierenentzündung und opportunistischen Virusinfektionen. Diese Infektionen sind mit einem erhöhten Risiko für bilaterale Nebennierenblutungen und Entzündungen verbunden, die durch infiltrierende Immunzellen ausgelöst werden. Darüber hinaus könnten mehrere von Pathogenen stammende Toxine die Funktion der Nebennierenrindenzellen direkt beeinflussen, indem sie an Toll-like-Rezeptoren binden, die von diesen Zellen exprimiert werden. Darüber hinaus könnten Nebennierenrindenzellen als Folge der intrazellulären Virusreplikation einen programmierten apoptotischen oder nekrotischen Zelltod erleiden.

Um ein Ziel von SARS-CoV-2 zu sein, müssen Zellen das Angiotensin-Converting-Enzym 2 exprimieren, das eine direkte Bindung des Virus-Spike-Proteins an die Zelloberfläche ermöglicht. Anfällige Zellen müssen auch Korezeptoren exprimieren, die für die Virusinternalisierung erforderlich sind, wie z. B. die Transmembranprotease Serin 2 oder Furine. Mehrere Berichte, einschließlich unseres eigenen, haben die Expression dieser Rezeptoren in der Nebenniere bestätigt. Darüber hinaus lieferten diese Berichte Hinweise darauf, dass SARS-CoV-2 möglicherweise nicht nur auf menschliche Nebennierenrindenzellen abzielt, sondern sich auch aktiv in diesen Zellen replizieren könnte. Beispielsweise wurden SARS-CoV-2-RNA und -Protein in 45 % der Nebennieren nachgewiesen, die von Patienten stammen, die an einem kritischen Verlauf einer COVID-19-Infektion gestorben sind. Interessanterweise wurde SARS-CoV-2 auch in adrenalen Endothelzellen nachgewiesen. Es konnte jedoch kein Nachweis einer aktiven Replikation gefunden werden, was darauf hindeutet, dass SARS-CoV-2 passiv über das adrenale Gefäßsystem übertragen wird. Darüber hinaus war eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer verstärkten Entzündung und Aktivierung von Signalwegen des programmierten Zelltods in menschlichen Nebennierenrindenzellen verbunden. Die histopathologische Analyse der Nebennieren zeigte eine häufige (bei 90 % der Patienten) lymphozytäre Infiltration und eine ausgeprägte Entzündung der Nebennierengefäße (Endotheliitis) im Nebennierenparenchym und im periadrenalen Fettgewebe. Histologische Studien fanden jedoch keine ausgedehnte Degeneration der Nebennierenrindenzellen, die zu einer vollständigen funktionellen Nebenniereninsuffizienz geführt haben könnte. Daher gibt es keinen Beweis dafür, dass die hohe Vulnerabilität der Nebennieren gegenüber Virusinfektionen zwangsläufig zur Manifestation einer klinisch relevanten Nebenniereninsuffizienz führen muss.

COVID-19 ist weithin als Gefäßkrankheit anerkannt; etwa 30 % der Patienten mit COVID-19 entwickeln eine venöse thromboembolische Koagulopathie. Obwohl Zellschäden aufgrund von SARS-CoV-2-Infektionen möglicherweise nicht zu einer Nebenniereninsuffizienz führen, könnten COVID-19-assoziierte Blutungen und Infarkte auftreten. Interessanterweise fanden histopathologische Studien, in denen Gewebe aus Autopsien von Patienten mit COVID-19 analysiert wurden, Ablagerungen von Fibrin und Mikrothromben in den Nebennierenkapillaren. Die reichliche Vaskularisierung und der Blutfluss in den Nebennieren veranschaulichen die Anfälligkeit der Nebennieren für Gefäßschäden. Tatsächlich können die Nebennieren fast zehnmal so viel Blut fließen lassen, wie aufgrund ihrer Größe zu erwarten wäre. Dementsprechend sind einseitige und beidseitige akute Nebenniereninfarkte häufige Befunde bei routinemäßigen computertomographischen Untersuchungen von Patienten mit COVID-19 und Verdacht auf eine schwere Lungenentzündung.

In der Literatur gibt es mindestens 12 Fallstudien und neun prospektive Fallserien, die eine Nebenniereninsuffizienz im Zusammenhang mit COVID-19 beschreiben. Diese Studien berichteten, dass Nebennierenblutungen und Infarkte nicht nur in schweren, sondern auch in leichten Fällen von COVID-19 auftreten können. Darüber hinaus kann eine vorbestehende Nebennierenerkrankung oder Morbus Addison durch eine SARS-CoV-2-Infektion verschlimmert werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich eine durch COVID-19 ausgelöste Nebennierengefäßschädigung als Komplikation entwickeln könnte, die den Patienten für eine Nebenniereninsuffizienz mit potenziell lebensbedrohlichen Folgen prädisponiert.

COVID-19 könnte Patienten für eine reversible Funktionsstörung der Nebennieren prädisponieren, die als kritische krankheitsbedingte Kortikosteroidinsuffizienz (CIRCI) bekannt ist. Bei CIRCI reichen die Glucocorticoid-Wirkungen nicht aus, um die zelluläre Entzündung zu kontrollieren. Mehrere Faktoren könnten zur Entwicklung von CIRCI bei Patienten mit COVID-19 beitragen, darunter eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, ein reduzierter Cortisolstoffwechsel oder eine Resistenz des Glucocorticoid-Rezeptor-Alpha-Gewebes. Basierend auf den morgendlichen Cortisolspiegeln ($<10\text{ }\mu\text{g/dl}$) oder einem Cortisolanstieg als Reaktion auf die Stimulation mit adrenocorticotropem Hormon (ACTH) ($<9\text{ }\mu\text{g/dl}$) wurde die Häufigkeit von CIRCI bei Patienten mit leichter oder schwerer COVID-19 festgestellt 4,4–32,0 %. Obwohl die Mehrzahl der Studien bei Patienten mit akutem COVID-19 ausreichende adrenale Cortisolspiegel berichteten, kann eine Nebenniereninsuffizienz nicht ausgeschlossen werden, insbesondere weil die Manifestation einer Nebenniereninsuffizienz entweder verzögert oder durch einen verminderten Cortisolstoffwechsel maskiert werden kann.

Folglich kann sich mehrere Wochen nach einer akuten Phase von COVID-19 eine Nebenniereninsuffizienz entwickeln. Das späte Einsetzen einer Nebenniereninsuffizienz bei Patienten, die sich von einer SARS-CoV-2-Infektion erholt haben, könnte eine direkte Folge einer anhaltenden Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, einer Reaktivierung latenter Virusinfektionen wie Cytomegalovirus oder einer Autoimmunreaktion gegen sein Schlüsselfaktoren, die an der Regulation der Nebennierenrindenzellfunktion beteiligt sind. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wurde vermutet, dass eine hohe molekulare Ähnlichkeit zwischen SARS-CoV-2-Peptiden und dem humanen adrenocorticotropen Hormon besteht. Obwohl es derzeit nicht genügend klinische Beweise gibt, die diese Behauptung stützen, wurden bei Patienten mit Long-COVID hohe Titer von Anti-ACTH-Antikörpern gefunden, was auf einen potenziellen pathophysiologischen Mechanismus für eine adrenokortikotrope Beeinträchtigung im Zusammenhang mit Infektionen mit COVID-19 hinweist (Ref. 9). Darüber hinaus sollte eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz nach Behandlung von COVID-19 mit hochdosierten Glukokortikoiden (Dexamethason) in Betracht gezogen werden.

Ausschluss einer Nebennierenfunktionsstörung

Erste Berichte deuteten nicht auf eine nennenswerte Nebennierenfunktionsstörung bei Patienten mit Long-COVID hin. Tatsächlich wurde eine normale Reaktion der Nebenniere auf den ACTH-Test bei Patienten festgestellt, die sich von COVID-19 erholt hatten und mit moderaten Dosen Dexamethason behandelt worden waren (6 mg täglich für zehn Tage). Eine leichte Nebenniereninsuffizienz wurde jedoch möglicherweise nicht erkannt, da hohe Dosen eines ACTH-Mimetikums (250 µg Synacthen), die üblicherweise für ACTH-Tests verwendet werden, subklinische Formen der Nebennierendysregulation nicht ausschließen können. Darüber hinaus haben nach unserer eigenen klinischen Erfahrung mit einer großen Anzahl von Patienten mit COVID-19 (> 2.000) bis zu 30 % der Patienten, die sich von COVID-19 erholt haben, möglicherweise eine verlängerte Glukokortikoidbehandlung für 6 Wochen oder länger erhalten. Dieser umfangreiche Einsatz von Steroiden führt bei den meisten Patienten zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz. Da der ACTH-Test dem Corticotropin-Releasing-Hormon-Test als diagnostisches Mittel zum Nachweis einer sekundären Nebenniereninsuffizienz unterlegen ist, sollten diese Patienten zum Ausschluss einer sekundären Nebenniereninsuffizienz eine Stimulation mit Corticotropin-Releasing-Hormon erhalten. Insbesondere bei Patienten, bei denen die Glukokortikoidtherapie nach der Entlassung aus der tertiären und sekundären Klinik in die Primärversorgung nicht ordnungsgemäß ausgeschlichen wurde. In unserer Klinik haben wir viele Patienten mit Symptomen gesehen, die denen von Long-COVID ähneln, bei denen die Symptome vorübergehend waren und tatsächlich durch abrupte Beendigung der Langzeitanwendung von Glukokortikoiden induziert wurden.

Zusammengefasst kann eine Nebenniereninsuffizienz bei Patienten mit COVID-19 durch verschiedene Mechanismen induziert werden, darunter Gefäßschäden, Virusreplikation, Entzündungsfaktoren und unsachgemäßes Ausschleichen der langfristigen Steroidsustitution. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle der Nebenniere bei Long-COVID und den potenziellen Nutzen eines niedrig dosierten Glukokortikoid-Ersatzes zu definieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SARS-CoV-2 auf die Nebenniere abzielt und bei einigen Patienten eine Nebenniereninsuffizienz verursachen kann. Darüber hinaus wurden zahlreiche Patienten mit COVID-19 über einen längeren Zeitraum mit Glukokortikoiden behandelt, daher glauben wir, dass eine Nebenniereninsuffizienz bei allen Patienten mit COVID-19 und Long-COVID in Betracht gezogen und sorgfältig ausgeschlossen werden muss.

Quelle: <https://www.nature.com/articles/s41574-022-00700-8>