

Hypophysen-Adenome (endokrin aktiv und inaktiv)

Prof. Dr. med. Günter K. Stalla

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Innere Medizin, Endokrinologie und Klinische Chemie,
Kraepelinstr. 10, 80804 München

Hypophysenadenome repräsentieren etwa 15 % aller intrakraniellen Neoplasien. Die Inzidenz in verschiedenen Studien beträgt 1,55-4,1/100.000 Einwohner pro Jahr. Nachdem in verschiedenen Autopsiestudien 6,5-27% Inzidentalome gefunden werden, scheint die tatsächliche Inzidenz jedoch bedeutend höher zu liegen. Schätzungsweise liegt bei jedem Dritten der über 50-60jährigen ein Inzidentalom vor. Ätiologisch handelt es sich bei den oft auch als Zufallsbefund im MRT/CT entdeckten Inzidentalomen meist um klinisch nicht aktive Mikroadenome der Hypophyse. Kriterien zur Klassifikation von Hypophysentumoren sind das klinische Erscheinungsbild (funktionell), die Tumorgröße und lokale Invasion (radiografisch) und die Histologie und Zytologie (histologisch). Bei ca. der Hälfte der Hypophysenadenome handelt es sich um Prolaktinome (50%), hormoninaktive Adenome stellen einen Anteil von 23% dar.

Hormoninaktive Tumoren

Unter hormoninaktiven Tumoren versteht man Adenome des Hypophysenvorderlappens, die keine klinisch erkennbaren Symptome eines Hormonexzesses verursachen. Anamnestisch und klinisch können Zeichen einer Hypophyseninsuffizienz (verminderte Hypophysenhormonsekretion) und lokale Tumorkompressionssymptome wie Visuseinschränkung oder Gesichtsfeldausfälle bestehen. Häufig kommt es bei langsam fortschreitender Entwicklung zu einer verspäteten Wahrnehmung der Symptome durch den Patienten selbst. Die Diagnostik beinhaltet eine augenärztliche Untersuchung mit Gesichtsfeldperimetrie, typisch wäre zunächst ein Ausfall oberer temporaler Gesichtsfeldanteile. Zur Lokalisationsdiagnostik ist unter den bildgebenden Verfahren die MRT das Verfahren der Wahl. Die minimale Screeningdiagnostik zum Ausschluß eines hormonaktiven Adenoms umfasst die Bestimmung des Prolaktinspiegels, einen Dexamethasonhemmtest und eine IGF-1 – Analyse. Bei Makroadenomen ist zusätzliche endokrinologische Diagnostik z.A. einer Hypophyseninsuffizienz notwendig. Primärtherapie der Wahl bei Beeinträchtigung des Sehvermögens und/oder progredienter

Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und bei großen intra- und extrasellären Tumoren ist die operative Therapie über einen transsphenoidalen oder transkranialen Zugangsweg (je nach Tumorausdehnung). Wichtig ist eine prä-/peri-/postoperativ bedarfsgerechte Hormonsubstitution. Bei ungenügendem Ergebnis bestehen weitere Therapieoptionen in einer Re-OP und in der fraktionierten (stereotaktischen) Strahlentherapie oder der Radiochirurgie.

Prolaktinom

Die Diagnostik der Hyperprolaktinämie umfasst neben der evtl. wiederholten Bestimmung des basalen Prolaktinwerts auch die Bestimmung von TSH und eine genaue Arzneimittelanamnese sowie die Durchführung einer MRT. Differentialdiagnostisch können einer Hyperprolaktinämie eine Vielzahl von physiologischen (Schwangerschaft, Stillzeit, Stress) und pathologischen Ursachen zugrunde liegen. Neben hypothalamisch-hypophysären Störungen können auch verschiedene systemische Erkrankungen ursächlich sein. Bei einer Vielzahl von Medikamenten (z.B. Psychopharmaka, Antiemetika, Antihypertensiva, Hormontherapie, Antihistaminika, Opiate) ist eine Hyperprolaktinämie als Nebenwirkung bekannt. Auch „Laboratory Pitfalls“ (Makroprolaktinämie, Hook-Effekt) sind in Erwägung zu ziehen. Beim Mikroprolaktinom (< 1 cm) besteht neben dem Hormonexzess häufig ein Hypogonadismus, beim Makroprolaktinom oft zusätzlich Zeichen der Hypophyseninsuffizienz und des lokalen Tumorwachstums (häufig Kopfschmerzen, sehr selten Entwicklung eines Hydrozephalus, Hirnnervenausfälle, Epilepsie, Liquorrhoe). Beim Prolaktinom ist die Pharmakotherapie Therapie der ersten Wahl, da die zur Verfügung stehenden Substanzen nicht nur die Prolaktinsekretion hemmen, sondern auch zur Schrumpfung des Hypophysentumors führen. Lange bewährt haben sich Dopaminagonisten, v.a. der 2. Generation z.B. das besonders lang wirkende Cabergolin, welches Vorteile hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsprofil aufweist.

Akromegalie

Das Krankheitsbild wird durch eine autonome Mehrsekretion von Wachstumshormon (GH) hervorgerufen und ist am häufigsten gekennzeichnet durch Akrenvergrößerung, Sellaveränderungen, Mensesanomalien und eine pathologische Glukosetoleranz. Die Labordiagnostik umfasst nach der Bestimmung des IGF-1 Wertes im Vergleich mit alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten die Durchführung eines OGTT, wobei eine fehlende Suppression des GH < 0,3 µg/L wegweisend ist.

Die Therapie erfolgt gemäß dem Stufenschema der Guidelines for Acromegaly Management (Consensus). Therapie der ersten Wahl stellt die in spezialisierten Zentren durchzuführende Operation dar, als medikamentöse Therapieoptionen stehen Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga und GH-Rezeptor-Antagonisten zur Verfügung. Eine weitere Option besteht in der Durchführung einer stereotaktischen Radiotherapie. Therapieziele sind Mortalitäts- und Morbiditätssenkung, Tumormasseentfernung/-reduktion zur Kontrolle direkter Adenomeffekte und Kontrolle/Normalisierung der Hormonüberproduktion (GH in OGTT $<0,5$ ug/l sowie IGF-1 im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich). Bei Patienten unter Therapie mit GH-Rezeptor-Antagonisten dient die IGF-1 Evaluation der Therapiekontrolle.

Morbus Cushing

Das Cushing-Syndrom entsteht durch eine pathologisch vermehrte Cortisolwirkung auf endokrine Zielzellen. Als Morbus Cushing wird die hypophysäre Form dieser Erkrankung bezeichnet. Leitsymptome sind Schwäche, Hautatrophie, Vollmondgesicht, stammbetonte Adipositas, diabetische Stoffwechsellage, Hypertonie, Hypogonadismus, Osteoporose sowie Akne und Hirsutismus bei Frauen. Zur Sicherung der Diagnose eignet sich der Dexamethason-Kurztest, die Bestimmung der Ausscheidung von freiem Kortisol im 24-Stunden-Urin und die nächtliche Kortisolmessung im Serum oder Speichel. Bei gesichertem Cushing-Syndrom erfolgt die differentialdiagnostische Abklärung (hypothalamisch-hypophysär, paraneoplastisch bzw. adrenal) durch weiterführende laborchemische Untersuchungen und Tests sowie bildgebende Verfahren gemäß Consensus-Statement. Beim Morbus Cushing ist die neurochirurgische Operation die Therapie der Wahl, es gibt verschiedene medikamentöse Therapieoptionen, die meist die adrenale Steroidbiosynthese hemmen.