

Hypopituitarismus *Diabetes insipidus* *und SIADH*

Klinische Endokrinologie Wahlpflichtfach

Prof. Dr. med. Peter Igaz PhD DSc

Lehrstulleiter der Endokrinologie

**Klinik der Inneren Medizin
und Onkologie
Semmelweis Universität**



- **Primäre Insuffizienz**
 - Endorgan Krankheit
 - Endhormon niedrig, Hypophysenhormon hoch
- **Sekundäre Insuffizienz**
 - Mangel von Vorderlappenhormone
 - Endhormon niedrig, Trophormon niedrig
- **Tertiäre Insuffizienz**
 - Mangel von Trophormone, alle niedrig

Hypopituitarismus

Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

- Verlust von einigen, oder mehreren adenohypophysealen Hormonen
- Prevalenz 46/100.000, Inzidenz: 4/100.000/Jahr
- Reihenfolge von Ausfällen von Hypophysenhormone:
 - 1. GH
 - 2. LH/FSH
 - 3. TSH
 - 4. ACTH

Ursachen von Hypopituitarismus

- **Neoplastisch – hypophysäre und hypothalamische Tumoren**
- **Traumatisch – Operation, Trauma, Irradiation**
- **Angeboren – z.B. Prader-Willi-Syndrom, Laurence-Moon-Biedl Syndrom, Kallmann-Syndrom**
- **Entzündlich – autoimmune Hypophysitis, TBC, Syphilis, Meningoencephalitis**
- **Infiltrativ - Sarkoidose, Histiozytose X, Hämochromatose**
- **Vaskulär – postpartale Nekrose (Sheehan-Syndrom), Karotis-Aneurysma, Sinus-cavernosus Thrombose, Stroke**
- **Medikamentös (lange Steroidtherapie)**

Sheehan-Syndrom

- **Hypophyseninfarkt nach postpartum Blutung**
- **Milder Fall – Mangel von Muttermilch, Prolaktinverlust, dann weitere Symptome des Hypopituitarismus, Verlust von Sexualbehaarung, Amenorrhö bleibt nach der Geburt**
- **Schwieriger Fall – Anorexie, Gewichtsverlust, Lethargie**

Symptome

- **Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schwäche, feine Falten des Gesichts, Hypotonie**
- **Sekundärer Hypogonadismus – Libidoverslust, sekundäre Amenorrhö, Impotenz**
- **Sekundäre Hypothyreose – Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, Bradycardie, Verstopfung, Hyponaträmie**
- **Sekundäre Nebenniereninsuffizienz – Hypotonie, Schwäche, Blässe, Übelkeit, Hyponaträmie**
- **Kein Aldosteronmangel - Keine Hyperkalämie**
- **Prolaktinverlust – Ausfall der postpartalen Laktation (Stillesion führt zur erhöhten Prolaktin)**
- **GH-Mangel bei Erwachsenen – Müdigkeit, Leistungsabfall, Muskelverlust**

Wachstumshormon-Defizienz

- **In Kinder**
 - Proportionelle Minderwuchs
- **In Erwachsenen**
 - Veränderung des Körperbaues – erhöhter Anteil vom Fett
 - Verminderte Muskelgrösse
 - Verminderte Lebensqualität
 - Dyslipidämie
 - Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hormonale Diagnose

- LH, FSH niedrig – Testosteron, Östradiol (E2) niedrig - sekundärer Hypogonadismus
(Im Gegensatz bei primären Hypogonadismus LH, FSH ist hoch)
- IGF-1 niedrig – GH-Defizienz
- TSH niedrig, fT4 niedrig (bei primären Hypothyreose, TSH ist hoch)
- ACTH niedrig, Kortisol niedrig (bei M. Addison, ACTH ist hoch) – wenn Kortisol am Morgen >20 ug/dl (540 nmol/l), Hypoadrenie ist ausgeschlossen
- Synacthen-test – 250 ug Tetracosactid, 60' später Kortisol > 20 ug/dl (540 nmol/l) – *Der Nebennierenrind atrophisiert in ACTH-Mangel*

Dynamische Teste in der Diagnose von Hypothalamischen- Hypophysenerkrankungen

- **TRH-Stimulation**
- **LHRH-Stimulation**
- **Insulin-Hypoglykämie**

Insulin-Hypoglykämie Test

- Hypoglykämie provoziert ACTH und GH
- 0.1-0.15 E/Kg rapid wirkende Insulin intravenös
- Blutabnahme jede 15 Min. nach Insulingabe, und während der Hypoglykämie (Blutzucker < 2.2 mmol/l)
- Wachstumshormon Defizienz:
 - GH < 3 ng/ml in Erwachsenen
 - GH < 7 ng/ml in Kinder

Therapie 1.

- **Glukokortikoid Substitution**

- Hydrocortison – 15-20 mg/Tag – höchste Dose am Morgen
- Prednisolon 5 mg/Tag
- Starke Erhöhung in akuten Fällen (z.B. 3x100 mg Hydrocortison/Tag intravenös bei Schock, Chirurgie)

- **L-Thyroxin**

- 1-2 µg/kg/Tag – im Allgemeinen 100-150 µg/Tag - **Einstellung fT4**

IMMER GLUKOKORTIKOIDE ZUERST, NUR DANN L-THYROXIN

Therapie 2.

- **Sexualhormon Substitution**
 - 1. Herstellung der sekundären Sexualcharakteristika
 - Testosteron – Injektion, Transdermal
 - Östrogensubstitution
 - 2. Herstellung der Fertilität
 - LH/FSH Substitution, β -HCG
- **GH-Substitution**
 - Tägliche Wachstumshormon Gabe, ungefähr 1 E/Tag (Einstellung IGF-1)

**Hypothalamische Ursachen
von Vorderlappeninsuffizienz
Tertiäre Insuffizienz**

Kallmann Syndrom

- Isolierte GnRH Defizienz
- Migrationsdefekt von GnRH Neuronen aus olfaktorischen Plakod zu Hypothalamus
- XR, AD oder AR
- Sekundärer Hypogonadismus (niedriges LH, FSH mit niedrigen Sexualsteroiden) + Anosmie/Hyposmie
- MRI kann hypoplastischen Bulbus olfactorius zeigen
- Prevalenz: 1:7500, häufiger in Männer

Prader-Willi-Labhart Syndrom

**GnRH Defizienz, Fettsucht,
Minderwuchs, Hypotonie bei
Geburt, dann Polyphagie,
Diabetes mellitus Typ 1,
Strabismus, Scoliose,
mentale Retardation**

Ursachen von hypothalamischen Dysfunktion

- Tumoren (Astrozytom, Gliom, Germinom, Craniopharyngeom, grosse Hypophysentumoren, Lymphom)
- Haemorrhagien
- Entwicklungsstörungen (arachnoideale Zyste, Holoprosencephalie)
- Granulomatöse Entzündung (Histiocytosis X, Sarkoidose, TBC)
- Entzündung (Encephalitis, Meningitis)
- Trauma
- Irradiation
- vererbte Krankheiten

Krankheiten des Hypothalamus

- **Defizienz von Trophormonen (CRH, TRH, GnRH, GHRH)**
 - Wachstumprobleme, Hypopituitarismus, Störungen der Sexualentwicklung (isolierte GnRH-Defizienz – Kallmann-Syndrom)
- **Defizienz von Hinterlappenhormonen**
- **Nicht endocrine Folgen von hypothalamischen Krankheiten:**
 - Probleme mit Nahrung (Anorexie, Hyperphagie, Fettsucht)
 - Störungen der Flüssigkeitzufuhr (Adipsie, Polydipsie)
 - Störungen der Thermoregulation (Hyperthermie, Hypothermie)
 - Somnolenz, Coma
 - Launenprobleme

Grundbegriffe

- **Polydipsie: erhöhte Flüssigkeitszufuhr**
- **Polyurie: erhöhte Urinenmenge**
- **Adipsie: Verlust vom Durstgefühl**

DIABETES INSIPIDUS

Hauptformen von Diabetes insipidus

- **Zentrale Diabetes insipidus.**
- **Nephrogene diabetes insipidus.**
- **Transiente Diabetes insipidus während der Schwangerschaft (auf Grund von gesteigerten ADH Metabolismus)**
- **„Primäre Polydipsie“ – meistens bei psychiatrischen Krankheiten, wichtigste Krankheit in der Differenzialdiagnose**

Hauptursachen von zentralen Diabetes insipidus

- **Nicht häufig, Inzidenz: 4/100.000 Person/Jahr**
- **Hauptursachen:**
 - Trauma
 - Neurochirurgie (wegen Hypophysentumor)
 - Tumore der Hypothalamus und Hypophyse
 - Seltene Entzündungskrankheiten (Histiocytose X, Sarkoidose)
 - Intracraniale Blutung, Sheehan Syndrom
 - Sehr seltene angeborene Formen

Hauptsymptomen und Diagnose von Diabetes insipidus

- Polyurie, wechselhaft, kann 18-20 Liter pro Tag in den schwierigsten Formen erreichen.
- Polydipsie.
- Niedrige Urindichte ($1001-1005 \text{ g/cm}^3$) und Osmolalität ($<200 \text{ mosmol/kg}$).
- Durstprobe: der Patient kann die Urine nicht konzentrieren – Gefahr von Exsikkose
- Orale Wasser und Salzzufuhr (20 ml/kg Wasser und 0.9 %-os NaCl für 2 Tagen): in gesunden Menschen, die Diurese nach Salzzufuhr ist weniger, als nach Wasserzufuhr.
- Differenzialdiagnose von zentralen und nephrogenen DI: Gabe von Desmopressin führt zur verminderten Urinenmenge in zentralen DI

Behandlung von zentralen DI

- **ADH ist nicht stabil genug für klinische Verwendung**
- **ADH-analog Desmopressin, DDAVP meistens als Nasenspray, oder seltener als Tablette**
- **Tägliche Dose: 1-2x 1 Spray, oder 3x100-200 µg in Tablette.**
- **Andere, heute nicht mehr verwendete Medikamente: Chlorpropamid steigert die tubulare Effekte von ADH, Clofibrat, Carbamazepin steigern die endogene ADH-Sekretion.**

Nephrogene DI

- **Störung der renalen Effekte von ADH**
- **Zwei Hauptformen:**
 - **Seltene angeborene Formen (VP2 oder AQP2 Mutationen)**
 - **Erworbene Formen (chronische Nierenkrankheiten, Metabolismusstörungen /Hypercalcämie, hypokalämie, Gicht/, osmotische Diuretika /Mannitol/, Medikamente /Lithium, Demeclocyclin, Vincristin/)**
- **Behandlung:**
 - **NSAID (Indometacin, Ibuprofen, Aspirin) vermindern die Polyurie, steigern die Osmolalität**
 - **Milde Volumendepletion, Tiazide in Kombination mit NSAID. K-sparende Diuretika (Amilorid) + Tiazid ist auch wirksam.**

SIADH

**Überproduktion von ADH.
Syndrome of inappropriate
secretion of antidiuretic
hormone.**

Hauptcharakteristika von paraneoplastischen endokrinen Syndromen

- **Hormonsekretion ist selten zu hemmen.**
- **Meistens bei fortgeschrittenen Tumorkrankheiten zu finden.**
- **Hormone sind nicht effektiv als Tumormarker.**
- **Im Hintergrund von paraneoplastischen endokrinen Syndromen ist oft nicht das charakteristische Hormon zu finden, sondern andere ähnlich wirkende Mediatoren.**

Die wichtigsten Hormone in paraneoplastischen Syndromen

- Mediatoren verursachend Hyperkalzämie
 - Parathormon like peptide (PTHrP)
 - Vitamin D
 - PTH
- ADH
- ACTH
- IGF-II
- Andere GHRH, Kalcitonin, hCG, GH, CRH, Eritropoetin, ANP, Endothelin, Renin, GI Hormone (GIP, Somatostatin, PP, VIP stb.)

Kriterien der Feststellung der Diagnose

• Klinische Kriterien

- 1. Hormonsekretion ist im Zusammenhang von Tumoren zu bringen
- 2. ungewöhnlich hohe Hormonkonzentrationen im Blut oder Urine
- 3. Hormonproduktion ist nicht zu hemmen
- 4. anderen Ursachen ausgeschlossen
- 5. Krankheit ist durch die Entfernung der Tumor zu

• Forschungskriterien

- 1. Hormon oder mRNA ist im Tumor zu finden.
- 2. Hormon ist sezerniert von Zellenkultur isoliert von Tumor.
- 3. Konzentrationsgradient zwischen arteriellen und venösen Seite des Tumors.

SIADH

- **Wahrscheinlich das zweithäufigste endokrine paraneoplastische Syndrom.**
- **Überproduktion von ADH (Vasopressin)**
- **Folgen:**
 - **Schwierige Hyponaträmie (Ser Na oft <120 mmol/l).**
 - **Hypoosmolalität des Serums (<275 mOsm/kg), Urine zu konzentriert (>100 mOsm/kg) und Na-Konzentration auch erhöht.**
 - **Somnolenz, Coma, Konvulsionen.**

Hauptursachen von SIADH

- Tumore, paraneoplastische Syndrome
- Krankheiten des zentralen Nervensystems (Gehirntumore, Entzündungen des ZNS)
- Medikamente (psychiatrische Medikamente /trizyklische Antidepressente, Phenotiazine/)

Neoplastische Ursachen von SIADH

- **Kleinzelliges Lungenc. – in 5-15 % von allen Patienten mit dieser Tumorart zu finden.**
- **Andere Lungentumoren.**
- **Karcinoide, prostatacc., cervixcc.**

Diagnose von SIADH

- **Hypoosmoläres Serum, konzentrierte Urine.**
- **Hyponaträmie im Serum, hohe urinale Natrium Konz..**
- **Ödémák hiánya.**
- **Mangel von Ödemen: Hypothyreose, Addison-Krankheit, Hypophyseninsuffizienz, Medikamente (psychiatrische Medikamente, Diuretika), ZNS Krankheiten.**

Therapie von SIADH

- **Schwieriger Fall (se Na < 120 mmol/l)**

- Hypertonische Salzinfusion
- Mit oder ohne Furosemid
- Ziel: 125 mmol/l
- Die Geschwindigkeit der Erhöhung soll nicht über 0.5 mmol/l/h gehen, sonst Gefahr von Zentralen Pontin Myelinolyse.

- **Milder Fall (se Na > 120 mmol/l)**

- Beschränkte Flüssigkeitszufuhr (< 800-1000 ml/Tag)
- In chronischen Fällen: Demeclocyclin – hemmt die renale Effekte von ADH, Tolvaptan – ADH Rezeptor 2 Antagonist – nicht für Dauertherapie.

Effekt von Demeclocyclin an Serum und Urin Na-Konzentration in SIADH

