

Evaluation des hypophysären und adrenalen Inzidentaloms

R. Fajfr, B. Müller, P. Diem

Einleitung

Hypophysäre Inzidentalome werden als zufällig entdeckte Raumforderungen der Hypophyse definiert. Es handelt sich somit um bildgebend dokumentierte, hypophysäre Läsionen, nach welchen zuvor nicht gezielt gesucht wurde. Dank Einsatz von moderner Bildgebung wie Computertomographie oder Magnetresonananz werden solche Befunde nicht selten gefunden. In der überwiegenden Mehrheit handelt es sich um hormoninaktive Adenome mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm, die sich nur selten grössenprogredient verhalten. Selten sind zufällig entdeckte Hypophysenadenome hormonaktiv. Am häufigsten ist

dabei das Prolaktinom; seltener sind ACTH-(Morbus Cushing) oder Wachstumshormon produzierende Hypophysenadenome (Akromegalie), während TSH-, LH- oder FSH-sezernierende Tumoren Raritäten darstellen. Die Frage, ob und wie ein hypophysäres Inzidentalom weiter abgeklärt werden soll, ist umstritten. Wir präsentieren hier einen Algorithmus zur Abklärungsstrategie.

Epidemiologie und Einteilung

Zufällig entdeckte Raumforderungen in der Hypophyse, welche zuvor klinisch nicht vermutet wurden, sind häufig. Die Prävalenz solcher hypophysärer Inzidentalome kann bis zu 10% betragen [1, 2]. Mehrheitlich handelt es sich um hypophysäre Adenome von weniger als 10 mm Durchmesser, die als Mikroadenome bezeichnet werden. Zufällig entdeckte Makroadenome (mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm) sind sehr viel seltener; ihre Prävalenz wird mit 0,2% angegeben [7]. Hypophysäre Mikroadenome verhalten sich meist über Jahre grössenstationär [8, 9]. In der überwiegenden Mehrheit handelt es sich um hormoninaktive Adenome [10]. Hormonaktive Mikroadenome, die zu einer klinisch manifesten Erkrankung führen, sind rar. Am häufigsten sind Prolaktinome mit einer geschätzten Prävalenz von weniger als 5 Fällen pro 10000 Personen [3, 4]. Eindeutig seltener sind ACTH-produzierende Tumore (Morbus Cushing) mit einer Prävalenz von 7 Fällen pro 100000 sowie Wachstumshormon produzierende Tumore (Akromegalie) mit einer Prävalenz von 4 Fällen pro 100000. TSH-, LH- oder FSH-sezernierende Tumore stellen ausgesprochene Raritäten dar [5, 6]. Im Gegensatz zu Mikroadenomen verhalten sich Makroadenome sehr viel häufiger grössenprogredient. So konnte beispielsweise Feldkamp in einer longitudinalen Studie über zwei Jahre bei 7 von 25 untersuchten Makroadenomen ein signifikantes Wachstum belegen. Bei Patienten mit einem hypophysären Mikroadenom liess sich in gleicher Zeit lediglich in einem von 42 Fällen eine Grössenprogredienz feststellen [9]. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über selläre Raumforderungen und damit die

Tabelle 1. Selläre Raumforderungen.

Benigne Tumoren

Hypophysenadenom

Kraniopharyngeom

Meningeom (intraselläres)

Maligne Tumoren

Primäre

Germinom

Sarkom

Chordom

Hypophysenkarzinom

Metastasen

Lungenkarzinom

Mammakarzinom

Zysten

Rathke-Zyste

Arachnoidalzyste

Dermoidzyste

Zystisches Kraniopharyngeom

Hypophysitis

Lymphozytäre

Granulomatöse

Aneurysma der A. carotis

Anmerkung: Eine generelle Vergrösserung der Hypophyse findet sich zudem (physiologischerweise) in der Schwangerschaft sowie bei schwerer primärer Hypothyreose.

Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital, Universität Bern

Korrespondenz:
Dr. med. Radko Fajfr
Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie
Inselspital
CH-3010 Bern

wichtigsten Differentialdiagnosen eines Hypophysenadenoms.

Klinik

Personen mit einem hypophysären Inzidentalom erscheinen meist asymptomatisch. Insbesondere finden sich oft keine oder zumindest keine eindeutigen klinischen Anhaltspunkte für eine hormonelle Dysfunktion (Zeichen einer hormonellen Über- oder Unterfunktion). Hypophysäre Mikroadenome sind nur selten hormonaktiv und führen zu einer klinisch manifesten Erkrankung. Entsprechend der hormonellen Hypersekretion finden sich in diesem Falle meist sehr charakteristische Symptome und Befunde. Tabelle 2 orientiert über einige dieser Kardinalsymptome, welche die klinische Verdachtsdiagnose eines hormonellen Hypersekretionssyndroms erlauben. Neben der hormonellen Hypersekretion können hypophysäre Makroadenome mit zunehmender Grösse die hypophysären Hormonachsen beeinträchtigen (Hypo- bis Panhypopituitarismus). Zudem können sie benachbarte Strukturen verdrängen oder infiltrieren und so zu klinischen Ausfallserscheinungen führen (z.B. Gesichtsfeldeinschränkung bei Beteiligung des Chiasma opticum, Augenmuskelparesen bei Infiltration der entsprechenden Hirnnerven, etc.). Es kann

Tabelle 2. Kardinalsymptome einiger wichtiger hypophysärer Hormonhypersekretionssyndrome.

Prolaktinom

Zyklusunregelmässigkeiten, Galactorrhoe (Frauen)

Libidoverlust, Potenzstörungen (Männer)

Morbus Cushing

Zentripetale Fettsucht

Mondgesicht

Muskelschwäche

Arterielle Hypertonie

Psychische Veränderungen

Gefässfragilität

Striae rubrae distensae

Akromegalie

Vergrösserung der Akren

Hyperhidrosis

Kopfschmerzen

Sehstörungen

Gonadotropinome

Meist keine spezifische Klinik

Thyreotropinome

Hyperthyreose

daher nicht erstaunen, dass hypophysäre Makroadenome nur sehr selten zufällig – im Sinne eines Inzidentaloms – entdeckt werden.

Diagnostisches Vorgehen

Grundsätzlich ist man sich einig, dass ein hypophysäres Makroadenom wegen der erwarteten höheren Morbidität und Mortalität sicherlich umfassender (als ein Mikroadenom) abgeklärt werden sollte. Es ist somit sinnvoll, je nach Grösse des Inzidentaloms unterschiedliche Abklärungsstrategien vorzuschlagen.

Evaluation eines inzidental Mikroadenoms (<10 mm)

Bei jeder neu entdeckten hypophysären Raumforderung muss primär mittels Anamnese und klinischer Untersuchung nach einer möglichen hormonellen Hypersekretion gefahndet werden. Finden sich klinisch solche Anhaltspunkte (Tab. 2), so muss eine Prüfung sämtlicher hypophysärer Hormonachsen veranlasst werden (Tab. 3). Fehlen klinische Hinweise für eine hormonelle Hypersekretion, empfehlen einige Autoren – vornehmlich aus Gründen der Kosteneffizienz – die alleinige Bestimmung des Prolaktinwertes [10]. Bei Frauen mit normalem regulärem Menstruationszyklus (ohne orale Antikonzepktion) kann gar auf diese Messung verzichtet werden. Bei erhöhtem Prolaktinwert und fehlenden Anhaltspunkten für eine sogenannte funktionelle Prolaktinerhöhung (bedingt durch Schwangerschaft, verschiedene Medikamente – insbesondere Psychopharmaka – Hypothyreose, Brustwandläsionen, Nieren- und Leberinsuffizienz) ist eine umfassendere Weiterabklärung (Tab. 3) erforderlich. Bei normalem Prolaktinwert und einem Mikroadenom von <5 mm Durchmesser sind jährliche klinische Verlaufskontrollen ausreichend; bei einer Adenomgrösse von 5 bis <10 mm Durchmesser sind zusätzlich jährliche bildgebende Verlaufskontrollen mittels MRI ratsam [10]. Bleibt die Adenomgrösse auch nach zweijähriger Beobachtung stationär, kann prinzipiell auf weitere Kontrollen verzichtet werden.

Evaluation eines inzidental Makroadenoms (≥10 mm)

Hypophysäre Makroadenome sind sehr viel häufiger mit hormoneller Dysfunktion oder klinischen Ausfallserscheinungen (Sehstörungen) assoziiert, so dass hier eine umfassendere Abklärung notwendig ist. Nach eingehender Anamnese und klinischer Untersuchung ist eine biochemische Testung zwingend erforderlich (Tab. 3). Zudem muss bei Tumorkontakt zum Chiasma opticum eine rasche ophthalmologische Kontrolle der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes durchgeführt werden. Eine sol-

Tabelle 3. «Hypophysen-Labor».

Basales Kortisol (morgens 8 Uhr, nüchtern)
IGF-1
TSH, freies T ₄ , freies T ₃
LH, FSH
Östradiol (Frauen)
Testosteron (Männer)
Prolaktin

che Abklärung sollte einem entsprechend ausgebildeten Fachspezialisten überlassen werden.

Unser Algorithmus hinsichtlich Evaluation eines hypophysären Inzidentaloms ist in der Abbildung 1 dargestellt.

Individuelles Vorgehen

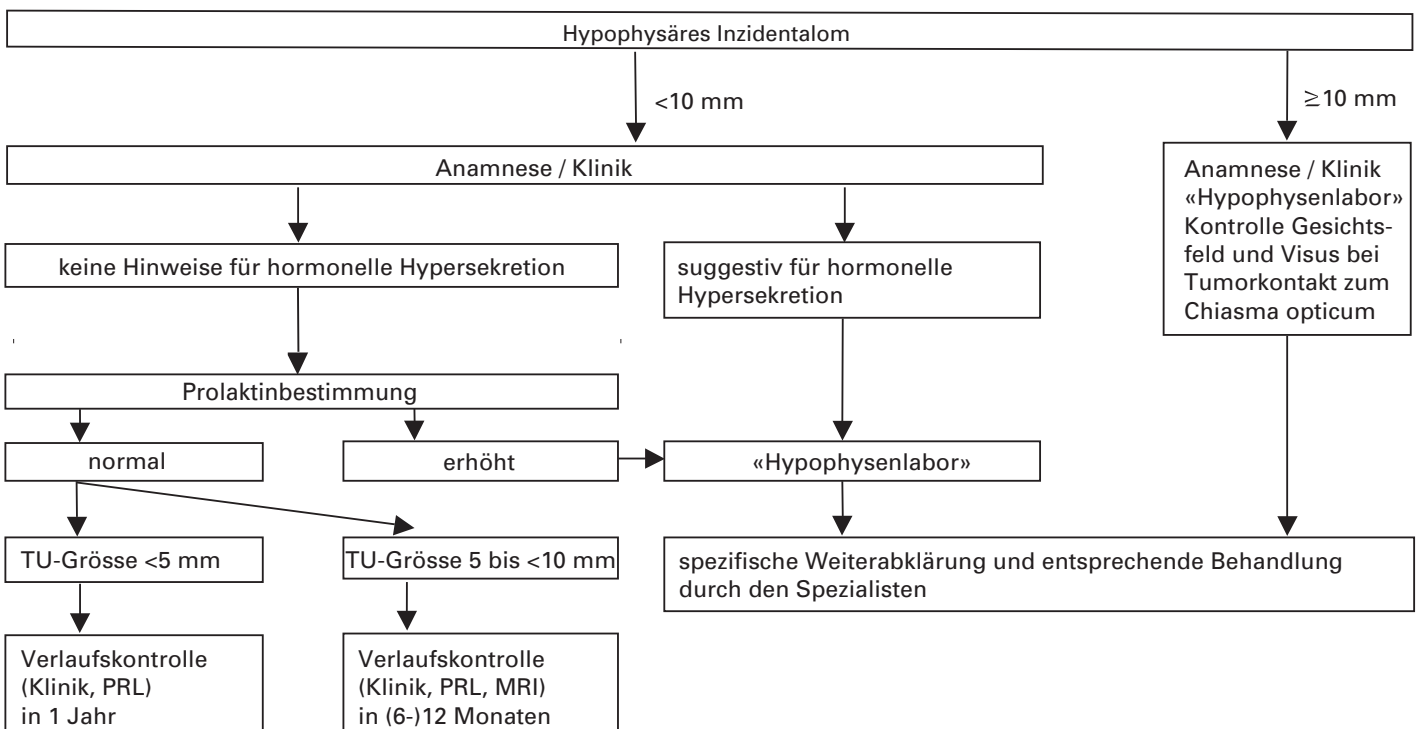
Der von uns vorgeschlagene Evaluations-Algorithmus erscheint in den meisten Fällen berechtigt und im Ausmass ausreichend. Hormonaktive Hypophysenadenome oder maligne Hypophysentumoren sind ja sehr selten; zudem führen hormonaktive Tumoren oft zu klinisch charakteristischen Beschwerden oder Befunden, die ihre Erkennung erleichtern. Durch die insgesamt verbesserte bildgebende Diagnostik

werden aber immer wieder auch Frühformen hormonaktiver Hypophysenadenome entdeckt, welche sich im Einzelfall (noch) oligosymptomatisch präsentieren können. Insbesondere bei diesen Fällen ist es wichtig, auch die subtilen Zeichen einer solchen endokrinen Erkrankung zu kennen und zu erfassen. Die frühzeitige Erfassung hormonaktiver Hypophysentumoren ist wichtig, zumal ihre Prognose durch eine frühzeitige Intervention – im Idealfall totaler Exstirpation des Tumors – entscheidend verbessert werden kann. Aus diesem Grunde sollte die Indikation für eine biochemische Prüfung der hypophysären Hormonachsen besonders dann breit gestellt werden, wenn es sich um symptomatische (mit sog. unspezifischen Beschwerden) und/oder jüngere Patienten handelt.

Evaluation des adrenalen Inzidentaloms

Die Prävalenz eines Inzidentaloms der Nebennieren wird in der Literatur zwischen 5,9% (Autopsiestudien [11, 12]) und 3,4% (CT-Studien [13]) angegeben. Die Wahrscheinlichkeit solcher Inzidentalome steigt mit zunehmendem Alter und beträgt 0,2% bei 20- bis 29jährigen Personen respektive 6,9% im Alter über 70 Jahren [14]. Die Differentialdiagnose adrener Raumforderungen ist sehr breit (Tab. 4).

Abbildung 1.
Abklärung eines hypophysären Inzidentaloms.



Wie beim hypophysären Inzidentalom sind auch hier hormoninaktive Adenome vorherrschend (etwa 85% aller Fälle [15]).

Bei der Evaluation eines Nebennieren-Inzidentaloms stellen sich zwei Kardinalfragen: Ist der Tumor hormonaktiv? Ist der Tumor maligne? Adrenokortikale Karzinome sind selten; weniger als 5% aller adreneraler Inzidentalome entsprechen malignen Tumoren [14]. Mehr als 95% dieser Malignome weisen bei Diagnosestellung einen Durchmesser von mehr als 4 cm auf [14, 15]. Adrenokortikale Adenome sind demgegenüber kleiner, wobei ihr Durchmesser bei Diagnosestellung in 95% der Fälle unterhalb von 5 cm liegt.

Hormonaktive Tumoren sind unter den Nebennieren-Inzidentalome selten. Am häufigsten ist dabei das subklinische Cushing-Syndrom (9,2% aller Inzidentalome), welches eine Frühform des Cushing-Syndromes darstellt und demnach nicht, respektive noch nicht, die klassischen Befunde dieses Syndromes aufweist. Weniger häufig sind das Phäochromozytom (4,2%) sowie der primäre Hyperaldosteronismus (1,6%) [15].

Eine mögliche Hormonaktivität eines adreneralen Inzidentaloms kann auf Grund hierfür suggestiver klinischer und/oder laborchemischer Befunde vermutet werden. (Tab. 5). Liegen sol-

che Befunde vor, dann muss nach der entsprechenden Erkrankung gefahndet werden (über die hier empfohlenen Screening-Untersuchungen orientiert ebenfalls Tabelle 5).

Die minimale Diagnostik eines Nebennieren-Inzidentaloms sollte unseres Erachtens die Bestimmung des freien Kortisols (oder alternativ die Durchführung eines 1 mg Dexamethason-Testes) sowie der Katecholaminmetaboliten (Metanephrin, Normetanephrin, evtl. Vanillinmandelsäure) im 24-Stunden-Urin beinhalten. Liegen eine arterielle Hypertonie und/oder Hypokaliämie vor, sollte zusätzliche eine Messung des Aldosterons und Renins vorgenommen werden. Fallen diese Basisuntersuchungen normal aus, so darf bei asymptomatischen Personen mit einer Nebenniereninzidentalomgrösse <4 cm exspektativ vorgegangen werden. Eine erste Reevaluation der Situation (klinisch, laborchemisch und bildgebend) empfiehlt sich in diesem Falle nach (3 bis) 6 Monaten.

Die Überweisung an einen Spezialisten ist besonders dann ratsam, wenn die Basisdiagnostik einen pathologischen Befund ergibt oder Hinweise für Malignität vorliegen. Für einen malignen Befund sprechen insbesondere eine Inzidentalomgrösse >4 cm, (rasch) zunehmende Virilisierungserscheinungen bei der Frau, respektive Feminisierung beim Mann

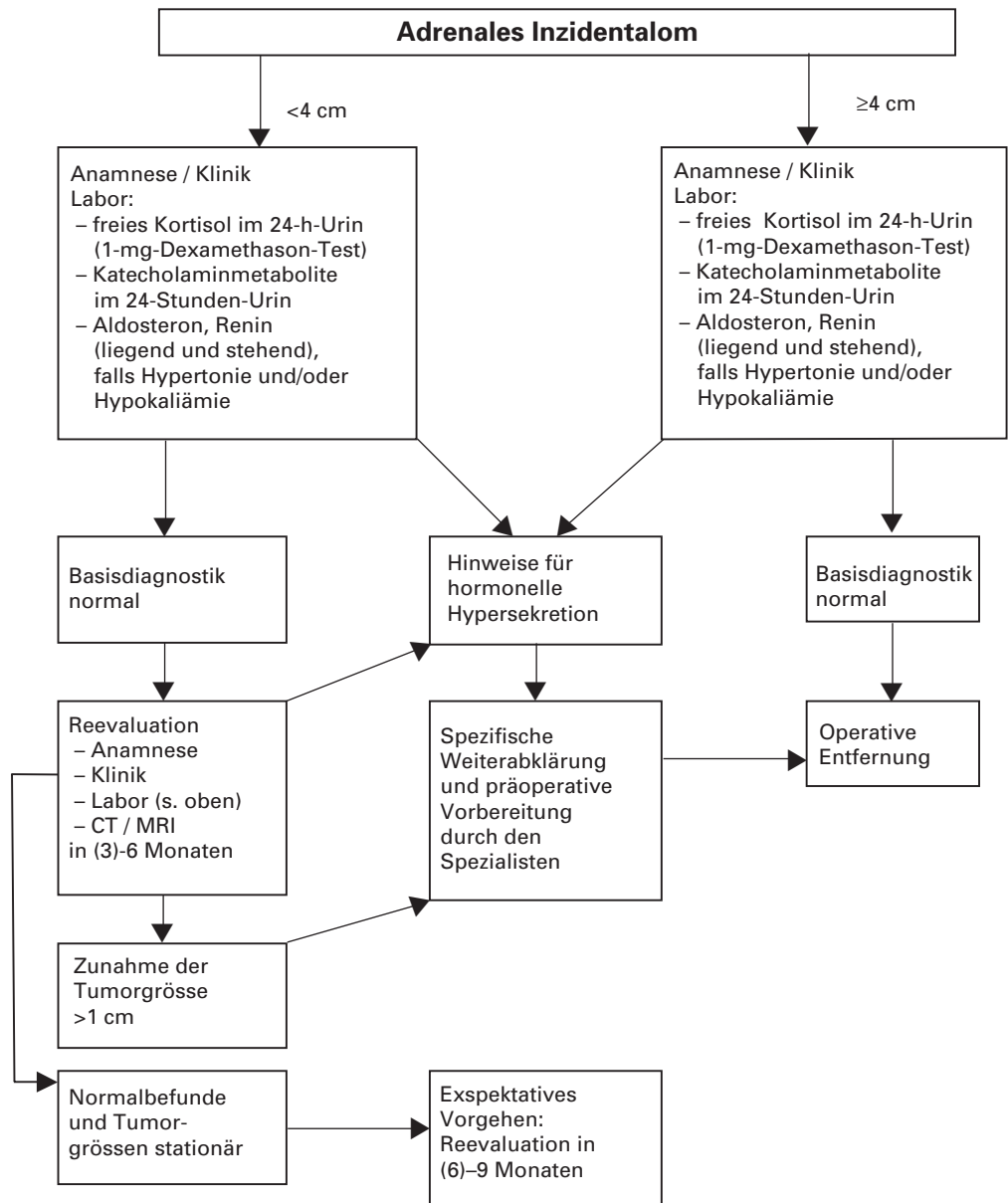
Tabelle 4. Differentialdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms.

Benigne hormoninaktive Raumforderungen	Maligne hormoninaktive Raumforderungen
Adenom	Angiosarkom
Adrenolipom	Ganglioneuroblastom
Amyloidose	Karzinom der Nebenniere
Ganglioneurom	Leiomyosarkom
Granulom	Malignes Melanom
Hamartom	Malignes Schwannom
Hämatom	Metastasen
Hämangiom	
Infektiöser Prozess	
Leiomyom	
Lipom	
Myelolipom	
Neurofibrom	
Pseudozyste	
Teratom	
Zyste	
Hormonaktive Raumforderungen	Extra- oder pseudoadrenale Raumforderungen
(Subklinisches) Cushing Syndrom	
Karzinom der Nebenniere	
Noduläre Hyperplasie	
Phäochromozytom	
Primärer Hyperaldosteronismus	
Sexualhormon produzierende Tumoren	

Tabelle 5. Evaluation eines Nebennieren-Inzidentaloms.

Diagnose	Suggestiver Befund	Screening-Untersuchung
Phäochromozytom	Hypertonie, episodisches Schwitzen, Kopfschmerzen, Palpitationen	Katecholaminmetabolite im 24-h-Urin (Metanephrin, Normetanephrin, evtl. Vanillinmandelsäure)
Cushing-Syndrom	vgl. Tabelle 2	freies Kortisol im 24-h-Urin oder 1-mg-Dexamethason-Test
Primärer Hyperaldosteronismus	Hypertonie, Hypokaliämie, Schwäche	Aldosteron, Renin (beide liegend und nach einstündiger körperlicher Aktivität)

Abbildung 2.
Abklärung eines adrenalen Inzidentaloms.



Quintessenz

- Hypophysäre Inzidentalome sind relativ häufig; ihre Prävalenz beträgt bis zu 10%.
- Mehrheitlich handelt es sich um hormoninaktive Hypophysenmikroadenome mit einem Durchmesser von <10 mm.
- Fehlen beim inzidentalom Mikroadenom klinische Hinweise für hormonelle Aktivität, ist die Prolaktinbestimmung meist ausreichend. Ist dieses normal und liegt die Tumorgrosse <5 mm, genügt meist eine nächste Kontrolle (Klinik, Prolaktin) in einem Jahr. – Bei Tumorgrosse von 5 bis <10 mm ist zusätzlich eine Bildgebung der Hypophyse in (6 bis) 12 Monaten erforderlich.
- Hormonaktive Mikroadenome sowie Makroadenome (letztere unabhängig von ihrer Hormonaktivität) gehören in die Hand eines entsprechend ausgebildeten Fachspezialisten.
- Die Prävalenz eines Nebennieren-Inzidentaloms steigt mit zunehmendem Alter und beträgt im hohen Alter bis zu 7%.
- Die Basisdiagnostik eines Nebennieren-Inzidentaloms beinhaltet die Messung des freien Kortisols (alternativ: Dexamethason-Test) sowie der Katecholaminmetaboliten im 24-Stunden-Urin; bei Hypertonie ist eine zusätzliche Messung von Aldosteron und Renin erforderlich.
- Fällt die Basisdiagnostik normal aus, so darf beim asymptomatischen Patienten mit einem Nebennieren-Inzidentalom <4 cm exspektativ vorgegangen werden.
- Der symptomatische Patient mit einem Nebennieren-Inzidentalom >4 cm gehört auf jeden Fall in die Hände eines entsprechend ausgebildeten Fachspezialisten.

sowie signifikant erhöhte DHEA-S-Werte. In dieser Situation wird man sich in der Regel für eine operative Entfernung des Inzidentaloms entscheiden.

Unser Algorithmus hinsichtlich Evaluation eines adrenalen Inzidentaloms ist in der Abbildung 2 dargestellt.

Eine sehr aktuelle und detaillierte Übersicht über das Management des Nebennieren-Inzidentaloms wurde am 6. Februar 2002 als «State-of-the-Science-Statement» der «National Institutes of Health» unter folgender Internet-Adresse publiziert:

http://odp.od.nih.gov/consensus/news/upcoming/adrmass/adrmass_info.htm#overview.

Danksagung

Für die Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen danken wir Herrn Dr. med. Philippe Cordey, Facharzt für Allgemeine Medizin FMH, Zollikofen.

Literatur

- 1 Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas: A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233–53
- 2 Molitch ME, Russell EJ. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 1990;112:925–31.
- 3 Miyai K, Icinhare K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinaemia in the general population: Mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol* 1986;25:549–54.
- 4 Shy KK, McTiernan AM, Dailing JR, Weiss NS. Oral contraceptive use and the occurrence of pituitary prolactinoma. *JAMA* 1983;249:2204–7.
- 5 Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988;223:327–35.
- 6 Extabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: An epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994;40:479–84.
- 7 Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. Incidental pituitary macroadenomas: A population based study. *Am J Med Sci* 1997;314:287–91.
- 8 Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995;155:181–3.
- 9 Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas – result of a prospective study. *Clin Endocrinol* 1999;51:109–13.
- 10 King JT Jr, Justice A, Aron DC. Management of incidental pituitary microadenomas: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3625–32.
- 11 Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460–84.
- 12 Russell RP, Masi AT, Richter ED. Adrenal cortical adenomas and hypertension: A clinical pathologic analysis of 690 cases with matched controls and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;51:211–25.
- 13 Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: An institutional perspective. *Surgery* 1991;110:1014–21.
- 14 Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159–85.
- 15 Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637–44.