

# Hypophysenmetastase und Mammakarzinom

Bruno Müller<sup>a</sup>, Tony Coray<sup>b</sup>, Jürg Sollberger<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universität Bern, Inselspital, 3010 Bern

<sup>b</sup> MRI Regio, Bahnhofstrasse 18B, 3400 Burgdorf


<sup>c</sup> Regionalspital Emmental, Dorfbergstrasse 10, 3550 Langnau

## Kasuistik

Die 54jährige Frau wurde Mitte Oktober 2003 wegen Adynamie, Übelkeit, Appetitlosigkeit und zunehmender Schwäche hospitalisiert, nachdem der Hausarzt ein Serumnatrียม von 124 mmol/L festgestellt hatte. Weiter beklagte die Patientin Muskelkrämpfe, eine Störung des Geschmacksinnes sowie Lumbalgien, welche 1 bis 2 Monate vorher eingesetzt hatten. Aus der früheren Anamnese waren eine Sectio caesarea 1972, ein Zustand nach Pleuritis 1994 sowie eine Hysterektomie im Jahr 1996 erwähnenswert. Knapp einen Monat vor der aktuellen Hospitalisation musste die Patientin ein erstes Mal stationär behandelt werden – wegen einer Infektion im Bereiche des oberen Respirationstraktes. Endokrinologische Abklärungen wurden zu diesem Zeitpunkt keine vorgenommen. Die Menopause war mit 45 Jahren eingetreten. Seitens des betreuenden Gynäkologen wurde eine Hormonersatztherapie durchgeführt, initial mit einem sequentiellen Östrogen-/Gestagen-Präparat, nach der Hysterektomie 1996 erfolgte eine transdermale Östrogen-Monotherapie. Zu Beginn dieser Therapie wurde eine Mammographie veranlasst. Folgeuntersuchungen unterblieben.

Die Therapie bei Eintritt bestand einzig aus Estraderm TTS® (Östradiol). Bei Eintritt präsentierte sich eine normalgewichtige, orientierte und bewusstseinsklare Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Die Temperatur betrug 35,8 °C. Der Puls war regelmässig und mit einer Frequenz von 66 pro Minute normokard, der Blutdruck betrug 130/70 mm Hg. Die Untersuchung des Herzens, der Lunge und des Abdomens ergab keine auffälligen Befunde. Pathologische Lymphknoten oder eine vergrösserte Schilddrüse wurden nicht palpiert. Der Neurostatus war unauffällig.

Die hämatologischen Untersuchungen ergaben normentsprechende Werte für Hämoglobin (138 g/L), eine normale Leukozytenzahl (4,7 Giga/L) sowie einen leicht erhöhten Thrombozytenwert (386 Giga/L). Die Blutsenkungsreaktion betrug 22 mm/1 h, das CRP 11,8 mg/L (<5). In der klinisch-chemischen Blutuntersuchung fand sich eine tiefe Natriumkonzentration von 124 mmol/L ohne klinische Hinweise auf einen Volumenmangel. Serumchlorid 95 mmol/L (101–110). Das ionisierte Kalzium fiel mit 1,33 mmol/L leicht erhöht aus (1,10–1,30). Die Werte für Serumkalium, Kreatinin und Glukose waren im Referenzbereich.

Angesichts der Klinik sowie der Hyponatriämie wurden erweiterte endokrinologische Abklärungen vorgenommen. Diese ergaben einen partiellen Hypophysenvorderlappen (HVL)-Ausfall mit ACTH-Insuffizienz, Hypokortisolämie und Nebennierenandrogen-Mangel (sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz), beginnender zentraler Hypothyreose (erniedrigtes TSH bei tiefnormalen Werten für fT3 und fT4) und möglichem Wachstumshormon-Defizit (erniedrigter Wert für IGF-1) (Tab. 1 ) . Durch die Hypokortisolämie war die Hyponatriämie erklärt.

Da klinisch keine Anhaltspunkte für einen Diabetes insipidus bestanden, wurde auf eine dynamische Testung des Hypophysenhinterlappens (Durst-Test) verzichtet, zumal der Wert für Prolaktin normentsprechend war. Das Parathormon intakt lag in einem tiefen Bereich, dies bei reproduzierbar leicht erhöhtem ionisiertem Kalzium (1,33 mmol/L, 1,36 in der Kontrolluntersuchung, Referenzbereich 1,10–1,30 mmol/L).


Ein Thoraxröntgen ergab unauffällige Befunde. Das Hypophysen- und Schädel-MRI – durchgeführt mit der Frage nach Hypophysenadenom – zeigte eine intraselläre Raumforderung mit suprasellärer Ausdehnung sowie wahrscheinlicher Infiltration u.a. in den Clivus (Abb. 1 und 2 ) . Zusätzlich stellte sich eine solide Raumforderung im Bereich des Kleinhirnwurmes dar. Aufgrund der radiologischen Befunde wurde ein metastatischer Prozess vermutet und zu entsprechenden Weiterabklärungen geraten. Eine daraufhin durchgeführte Mammographie zeigte im Bereiche der rechten Brust flächenhafte multifokale Verkalkungen des medialen und unteren Brustquadranten ohne dazugehörige Weichteilläsion. Zusätzlich stellte sich ein rund 1 cm grosser Knoten bei 03.00 Uhr dar, thoraxwandnahe. Mittels Feinnadelpunktion und nachfolgender Stanz-

Tabelle 1. Laborbefunde.

TSH basal	0,14 mU/l	(0,35–5,50)
Freies T4	10,3 pmol/l	(10–20)
Freies T3	3,6 pmol/l	(3,5–6,5)
Luteinisierendes Hormon	0,9 U/l	(postmenopausal 15,9–54,0)
Follikelstimulierendes Hormon	0,2 U/l	(postmenopausal 23–116)
Östradiol	0,60 nmol/l	(bis 0,14)
Prolaktin	3,5 µg/l	(2,8–29,2)
Insulin-like-Growth-Factor 1	9,6 nmol/l	(11–26,5)
Dehydroepiandrosteron-S	<0,4 µmol/l	(0,9–11,7)
Kortisol	15 nmol/l	(120–620)
ACTH	1,2 pmol/l	(1,5–12,2)
Parathormon intakt	2,7 pmol/l	(1,1–7,3)



Abbildung 1.



Abbildung 2.

biopsie dieser Raumforderung konnte die Diagnose eines invasiv duktales Mammakarzinoms (Hormonrezeptor ER negativ, PR schwach positiv, HER2/neu stark positiv) gestellt werden. Die Staginguntersuchungen ergaben multiple Knochenmetastasen, wobei insbesondere auch die gesamte Wirbelsäule befallen war (Osteolysen), Lebermetastasen sowie ausgedehnte supraklavikuläre und mediastinale Lymphknotenmetastasen (Stadium IV).

Mit den neu dokumentierten Wirbelsäulenmetastasen waren die Lumbalgien ätiologisch geklärt. Unter einer Substitutionsbehandlung mit Cortison Ciba® 37,5 mg/d ging es der Patientin vorübergehend besser, es folgte eine Ganzhirn-Radiotherapie, eine Radiotherapie des Beckens, zudem wurde eine palliative Chemotherapie mit Navelbine® und Herceptin® eingeleitet.

## Diskussion

Hypophysenmetastasen insgesamt sind äusserst selten. Nur ca. 1% aller ZNS-Metastasen werden in der Hypophyse gefunden. Mammakarzinome sind der häufigste Ausgangsort von Hypophysenmetastasen, gefolgt von Bronchialkarzinomen [1]. Seltener finden sich leukämische Infiltrate, Plasmozytome und Lymphome. Bedingt durch die besondere Gefässversorgung der hypothalamo-infundibulo-hypophysären Region finden sich Metastasen vorzugsweise im direkt arteriell gespeisten Hypophysenhinterlappen, d.h. in der Nähe des Chiasma opticum [2]. Leitsymptome sind deshalb in aller Regel ein Diabetes insipidus oder aber ein sogenanntes Chiasmasyndrom (Gesichtsfeldausfall); in der endokrinologischen Abklärung findet sich häufig eine Hyperprolaktinämie. Da der Hypophysenvorderlappen überwiegend portalvenös mit Blut versorgt wird, führen Hypophysenmetastasen nur sehr selten zu einem Ausfall der Hypophysenvorderlappenfunktion, zumal die Hypophyse eine sehr hohe Reservekapazität aufweist.

Zusammenfassend waren in diesem Falle die durch die Hypophysenmetastase hervorgerufenen Beschwerden erstes Symptom der zuvor unerkannten Tumorerkrankung, was – wie erwähnt – selten ist. Bei ca. 15% der behandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom finden sich in grösseren Autopsieserien Hypophysenmetastasen. Allerdings geht man davon aus, dass nur in ca. 10 bis 15% der von Hypophysenmetastasen betroffenen Tumorpatienten eine assoziierbare klinische Manifestation bestanden hat. Atypischerweise präsentierte sich zudem die Metastase in diesem Falle klinisch mit einem Hypophysenvorderlappenausfall und nicht mit den klassischen Leitsymptomen Diabetes insipidus und/oder Gesichtsfeldausfällen. Erwartungsgemäss befand sich die Patientin mit Tumorabsiedlung in die Hypophyse bereits in einem fortgeschrittenen Tumorsta-

Korrespondenz:  
Bruno Müller  
Abteilung für Endokrinologie  
und Diabetologie  
Universität Bern  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[bruno.mueller@insel.ch](mailto:bruno.mueller@insel.ch)

dium IV, was bei 90% der Patientinnen mit Hypophysenmetastase der Fall ist. Die diskrete Hyperkalzämie bei tief normalem Wert für intaktes Parathormon war in diesem Falle direkte Folge der ossären Metastasierung (Osteolyse).

Da bekannt ist, dass okkulte Mammakarzinome sich primär durch ihre Metastasen klinisch manifestieren können, sollte bei Frauen in kritischem Alter (ab 45 Jahren) bei entsprechenden Beschwerden (beziehungsweise Lumbalgien [3]) das metastasierende Mammakarzinom immer in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden.

#### Literatur

- 1 Morita A, Meyer FB, Laws ER. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998;89:69–73.
- 2 Teears RJ, Silverman EM. Clinicopathological review of 88 cases of carcinoma metastasis to the pituitary gland. *Cancer* 1975;36:216–20.
- 3 Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655–64.