

Selbstgeheilte Akromegalie


Antonella Zanetti^a, Beat Althaus^b, Otmar Gratzl^c, Hans Werner Ott^a, Reto Krapf^a


^a Medizinische Universitätsklinik und Institut für Radiologie, Kantonsspital Bruderholz


^b Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Reinach

^c Neurochirurgische Universitätsklinik, Universitätsspital Basel



Fallbeschreibung

Ein 39-jähriger Mann erlitt einen ätiologisch nicht klassifizierbaren zerebrovaskulären Insult mit residueller linksseitiger, diskreter Parese, gefolgt von einem Reinsult im Alter von 44 Jahren, dessen Ursache wieder kryptogen blieb (Risikofaktor: 20 packyears). Bei beiden Insulten wurde eine transiente Hyperglykämie beobachtet. Diskrete akromegale Gesichtszüge veranlassten zur Kernspintomographie (MRI), die ein inhomogen anreicherndes Makroadenom der Hypophyse bei deutlich erhöhtem IGF-1 Spiegel zeigte (IGF-1 = 112 nmol/l, normal: 17–30) (Abb. 1A ). Diese Befunde wurden leider nicht durch endokrine Bestätigungsteste weiterverfolgt.

Der Patient wurde erst zwei Jahre später, mittlerweile 46-jährig, anlässlich einer Rehospitalisation erneut gesehen. Er wurde zugewiesen mit einem schweren hyperglykämischen, ketoazidotischen Koma (Tab. 1 ). Die Blutzuckerwerte wurden über einen Zeitraum von 72 Stunden auf 10–15 mmol/l korrigiert. Während dieser Zeit variierte der Glasgow Coma Scale (GCS) zwischen 8 und 14, und der Patient war während der ersten 36 Stunden delirant. 60 Stunden nach Eintritt war der Patient während 48 Stunden polyurisch und löste zwischen 0,5 und 1 Liter verdünnten Urin pro Stunde (typische Urinosmolalität von um 180 mosm/l).

Nach Kontrolle der Ketoazidose bestätigte das MRI das Makroadenom, das aber diskret kleiner war und als weniger intensiv anreichernd imponierte (Abb. 1B ).

Der IGF-1-Spiegel war weiterhin erhöht (54,1 nmol/l) wie auch das Wachstumshormon (GH) mit 7,29 µg/l (normal <4,0). Zusätzlich lag neu ein sekundärer Hypogonadismus vor, während sowohl die Schilddrüsen- als auch die ACTH-Cortisol-Achse noch normal blieben. Der Patient wurde ohne Insulin entlassen, unter der Annahme einer «Honeymoon»-Phase des vermuteten Typ-1-Diabetes (Glutamatdecarboxylase-Antikörper erhöht) und unter Einplanung einer ambulanten Bestätigung der endokrinen Situation.

Zwei Monate später zeigte diese Analyse, dass das IGF-1 sehr tief (3,4 nmol/l) und das GH nicht nachweisbar war, sowohl zu Beginn als auch 30 und 120 Minuten nach einer oralen Belastung mit 75 g Glukose. Das MRI zeigte eine deutlich kleinere, residuelle Raumforderung (Abb. 1C ). Der sekundäre Hypogonadismus konnte bestätigt werden. Der Patient wurde auf transspheoidalem Weg unter anderem zur Diagnosesicherung operiert, doch konnte histologisch kein Adenomgewebe, sondern lediglich Narbengewebe und reichlich Siderophagen nachgewiesen werden (Abb. 2 ). Postoperativ fiel die ACTH-Cortisol-Achse aus, und der Patient wurde mit Hydrocortison substituiert.

Diskussion

Die wichtigsten Komplikationen einer diabetischen Ketoazidose sind primär Hirnödeme, Gefäßthrombosen, In-

Tabelle 1

Laborwerte bei Eintritt mit diabetischer Ketoazidose.

| Parameter | Wert |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Glukose | 79 mmol/l |
| Natrium | 120 mmol/l |
| Kalium | 7,7 mmol/l |
| Chlorid | 84 mmol/l |
| Harnstoff | 22,1 mmol/l |
| Kreatinin | 324 µmol/l |
| Plasmaosmolalität | 380 mosm/l |
| Arterieller pH | 7,10 U |
| Plasma-Bikarbonat | 6,4 mmol/l |
| Arteriellles PCO ₂ | 13 mm Hg |
| Plasmaanionenlücke (Na+K)–(Cl+HCO ₃) | 38 mEq/l |
| Laktat | 2,0 mmol/l |
| Nitroprussidreaktion im Urin (Streifenfest) | Bei Eintritt negativ, dann im Verlauf +++ |
| Anti-GAD-Antikörper (normal bis 10 U/l) | 230 U/l |

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

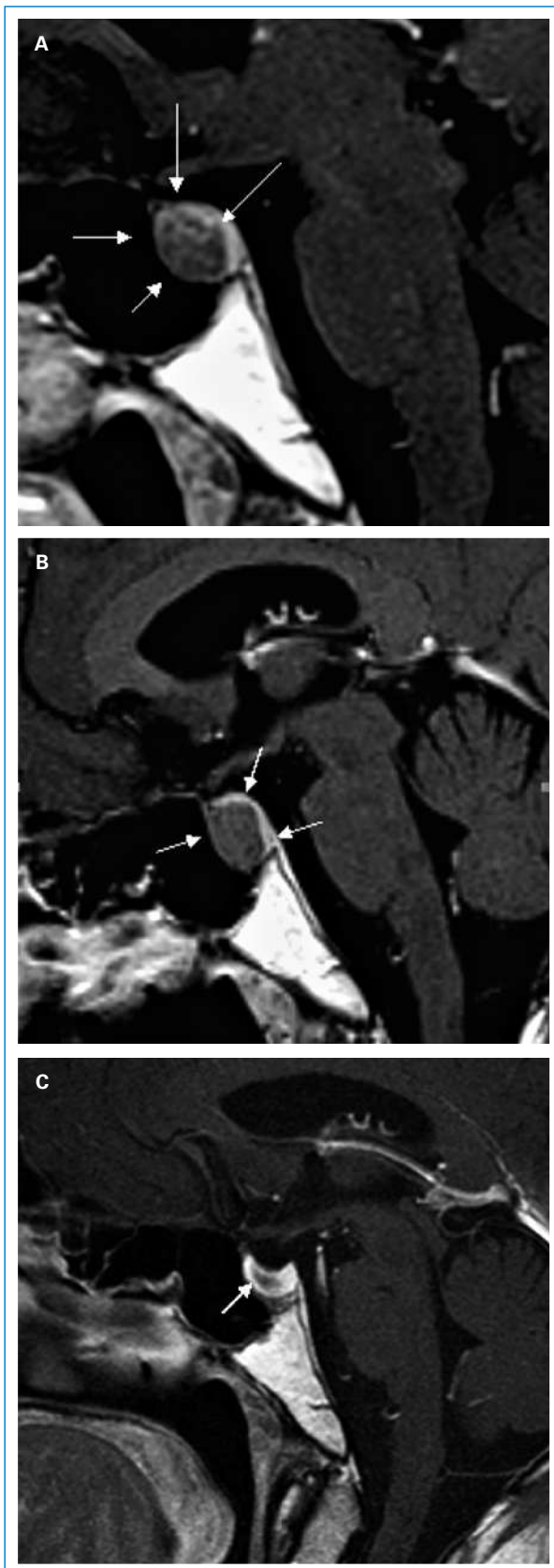


Abbildung 1

- A:** Sagittale T1 (fettgesättigt) mit Gadolinium: inhomogene Anreicherung.
B: Nach Ketoazidose (zwei Jahre nach Diagnose Akromegalie): leicht kleineres, weniger stark anreicherndes Adenom.
C: Zwei Monate nach Abb. 1B: fast normale Höhe der Hypophyse mit residueller, kleiner zentraler Masse (Pfeil), aber ohne Anreicherung.

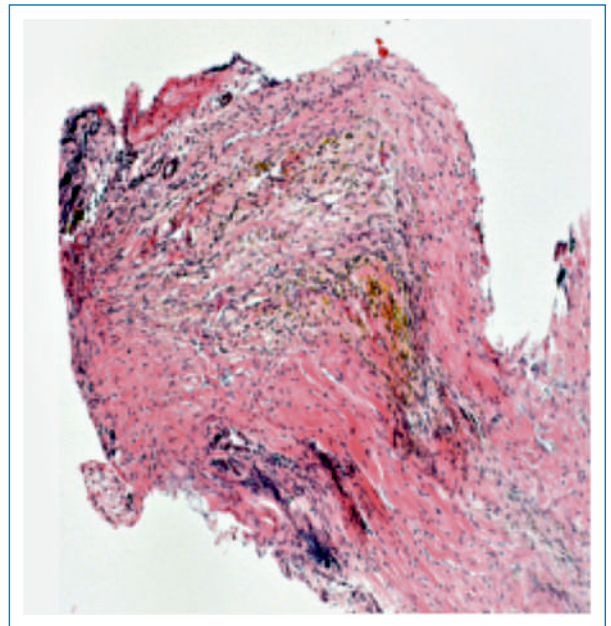


Abbildung 2

Narbengewebe und Siderophagen im Operationspräparat, kein Hypophysen- oder Adenomgewebe.

fekte und seltener Kreislaufschock und Atemnotsyndrom (ARDS). Für die Diskussion unseres Falls ist die Möglichkeit eines Hirnödems bei vorbestehenden, ätiologisch nicht geklärten zerebrovaskulären Insulten möglicherweise im Rahmen einer intrakraniellen Atheromatose relevant. Der Mechanismus des Hirnödems als gefürchtete Komplikation der Ketoazidose ist pathophysiologisch nicht genau geklärt. Schnelles Absinken des Blutzuckers und damit der Osmolalität könnte zu einem Wassertransfer in die und damit Schwellung der Hirnzellen führen [1]. Zusätzlich wird vermutet, dass das Insulin die Blut-Hirn-Schranke stören könnte. Hirnödeme wurden jedoch auch vor Insulinzufuhr und ohne jede Flüssigkeitsapplikation beobachtet [2]. Die wesentlichen Risikofaktoren für ein Ketoazidose-assoziiertes Hirnödem, die allerdings in einer pädiatrischen Population erarbeitet wurden, waren bei unserem Patienten alle vorhanden: Ausmass der Hyperventilation (Hypokapnie), hohe Harnstoffkonzentrationen und die Notwendigkeit einer Bikarbonattherapie [3]. Wir gehen davon aus, dass – wenn auch keine intrakranielle Druckmessung erfolgte – unser Patient wegen der transienten Polyurie (vermuteter Diabetes insipidus) und seiner quantitativen und qualitativen Bewusstseinsänderungen ein relevantes Hirnödem aufwies.

Die «spontane» Suppression des IGF-1 und des GH wie auch die histologische Analyse des vermuteten Adenomgewebes sind mit einem Infarkt oder Einblutung ins Adenom vereinbar. Aufgrund des Fehlens eines akuten Kopfschmerzes, fehlender Hirnnervenpareesen und graduellen (nicht abrupten) Hormonabfalls gehen wir eher von einer Hirnödem-induzierten Druckschädigung mit Einblutung als von einer ischämischen Apoplexie aus [4]. Diese kann aber durchaus auch subklinisch auftreten und, wie kürzlich an sechs Patienten aus China beschrieben, zur Kompression von hypophysärem Adenomgewebe und Korrektur der Hormonüberproduktion führen [5].

Fast sicher hat der Patient eine vorbestehende zerebrale Atheromatose, die diesen Prozess begünstigt haben könnte. Es ist möglich, dass die Akromegalie via erhöhte GH/IGF-1-Sekretion die zerebralen Insulte, die bei relativ moderaten anderen Risikofaktoren und in eher jungem Lebensalter auftraten, begünstigt haben [6]. Die inkriminierten Mechanismen umfassen die Akromegalie-assoziierte arterielle Hypertonie, erhöhte Inzidenz an Schlaf-Apnoe-Syndrom und Insulinresistenz/Hyperglykämie und möglicherweise direkte zelluläre Effekte (Endothelien, glatte Gefäßmuskulzellen) der erhöhten GH/IGF-1-Konzentrationen. In der Tat sterben 60% der unbehandelten oder nicht adäquat behandelbaren Patienten mit Akromegalie an kardiovaskulären Komplikationen, wobei sich dieses Risiko nach Normalisierung der GH/IGF-1-Spiegel wieder zurückbildet [7].

Follow-up

Interessanterweise hat der Patient heute, acht Jahre nach der dramatischen ketoazidotischen Präsentation, bei persistierend hohen anti-GAD-Antikörpern (nicht spezifisch für Diabetes Typ 1!) immer noch praktisch normale HbA_{1c}-Werte (zwischen 5,6 und 6,6%) und bedarf keiner antidiabetischen Therapie. Im Gegensatz zur initialen Annahme hat der Patient deshalb fast sicher keinen Typ-1-Diabetes. Vielmehr ist wahrscheinlich, dass die hohen GH/IGF-1-Werte via Insulinresistenz und ihre dokumentierte Stimulation der pankreatischen Glukagonsekretion die Ketoazidose ausgelöst haben [8, 9]. Eine erhöhte Glukagonsekretion ist möglicherweise *conditio sine qua non* für das Auftreten einer hyperglykämischen Ketoazidose (Unger-Hypothese, Zusammenfassung in [10]) und würde auch erklären, warum der Patient nach Normalisierung (resp. Ausfall) der GH/IGF-1-Sekretion normoglykäm geblieben ist. Einen zusätzlichen, genetischen, diabetogenen Hintergrund können wir natürlich nicht ausschliessen.

Zwischenzeitlich hat der Patient noch eine Struma entwickelt, die zumindest teilweise Folge der wahrscheinlich jahrelang erhöhten GH/IGF-1-Sekretion sein könnte. Der Patient hat bislang kein Adenomrezidiv. Gegenwärtig wird er mit Hydrocortison, einem langwirkenden Testosteronpräparat sowie einem rekombinanten GH-Präparat behandelt; das GH-Präparat hat seine Lebensqualität, vor allem die physische Leistungsfähigkeit, stark verbessert. Leider hat er kürzlich einen kleinen zerebralen, ohne Residuen abgeheilten Reinsult im Gefolge einer diskreten Karotidisdissektion erlitten.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Reto Krapf
Chefarzt Klinik für Innere Medizin
Hirslanden Klinik St. Anna
CH-6006 Luzern
[reto.krapf\[at\]hirslanden.ch](mailto:reto.krapf[at]hirslanden.ch)

Literatur

- 1 Arieff AI, Kleeman CR. Studies on the mechanisms of cerebral edema in diabetic comas: Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest.* 1973;52:571–83.
- 2 Durr J, Hoffman WH, Klar AH, et al. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes.* 1992;41:527–32.
- 3 Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2001;344:264–9.
- 4 Thomas N, Simon R, Chako G, et al. Regression of acromegaly following pituitary apoplexy. *Neurol India.* 1999;47:161–2.
- 5 Wang XL, Dou JT, Zhong WW, et al. Spontaneous remission of acromegaly or gigantism due to subclinical apoplexy of pituitary growth hormone adenoma. *Chin Med J.* 2011;124:3820–3.
- 6 Jayasena CN, Comminos AN, Clarke H, Donaldson M, Meeran K, Dhillon WS. The effects of long-term growth hormone and insulin-like growth factor-1 exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2011;75:220–5.
- 7 Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 1990;322:966–77.
- 8 Hansen I, Tsalikian E, Beaufreere B, et al. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrhepatic insulin action. *Am J Physiol.* 1986;250:E269–73.
- 9 Sirek A, Vranic M, Sirek OV, et al. Effect of growth hormone on acute glucagon and insulin release. *Am J Physiol.* 1979;237:G107–12.
- 10 Krapf R. Ist das insulinozentrische Weltbild des Diabetes mellitus korrekt oder haben wir etwas Wichtiges übersehen? *Schweiz Med Forum.* 2012;12(42):84.