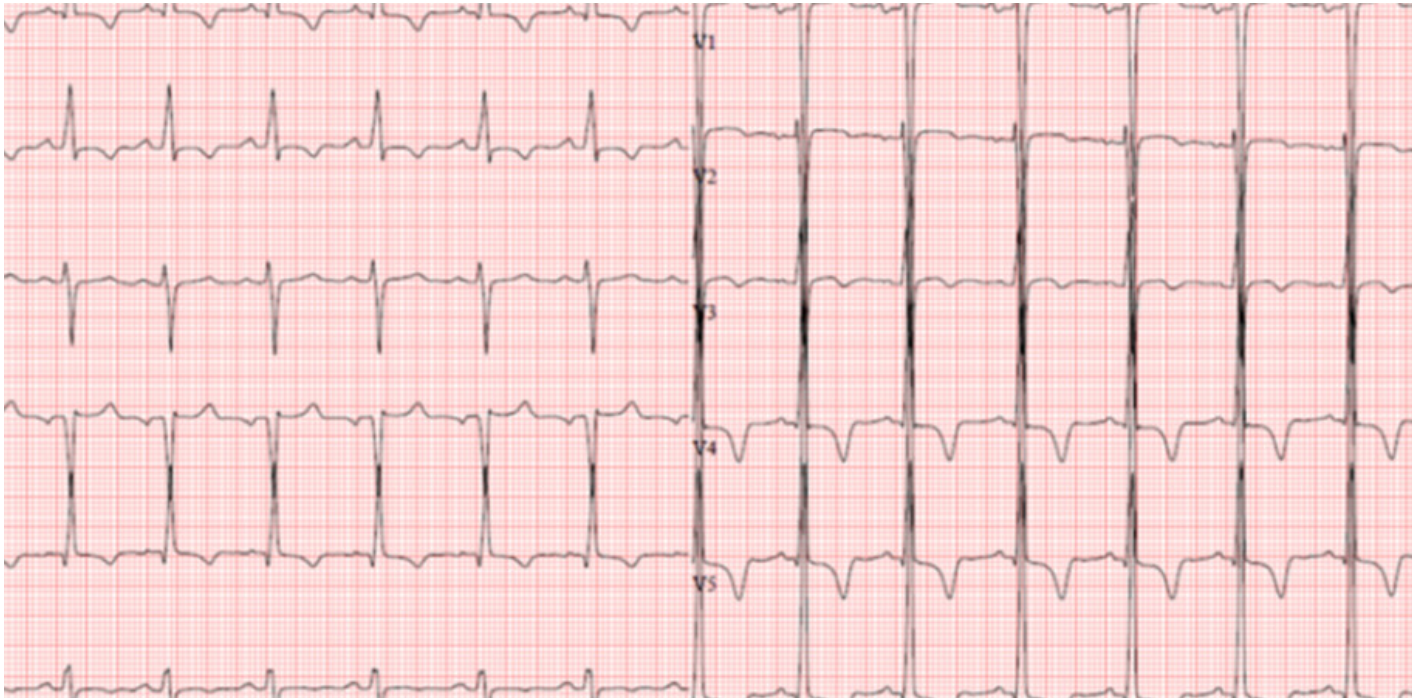




Vordringen ins Herz der Krankheit

Akromegalie mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie

Eric Mugnier^{a*}, dipl. Arzt; Theresa Brix^{b*}, dipl. Ärztin; Dr. med. Sandra Fatio^a

Centre hospitalier Bienne, Bienne: ^a Clinique de médecine interne; ^b Endocrinologie/diabétologie, Clinique de médecine interne; ^c Cardiologie

* Geteilte Erstautorschaft

Hintergrund

Akromegalie wird durch einen gutartigen Tumor der Hypophyse verursacht, der einen Überschuss an Wachstumshormon («growth hormone» [GH]) produziert. Frauen sind mit einer jährlichen Prävalenz von etwa 60 Fällen pro Million Einwohnerinnen und Einwohner etwas häufiger betroffen [1]. Der Prävalenzgipfel liegt in der vierten Lebensdekade [2]. Die mit der GH-Hypersekretion verbundenen Multiorganschäden sind [3]:

- Grössenzunahme der Hände und Füße mit Weichteilhyperplasie;
- Hyperhidrose;
- vergrößerter Kopfumfang mit prominenten Knochenvorsprüngen, Frontalhöckern, Prognathie und Vergrößerung der Zunge;
- Knochen- und Gelenkbeschwerden: Nervenkompressionssyndrom, Karpaltunnelsyndrom, Arthrose, Kyphose der Hals- und Brustwirbelsäule;

- Schlafapnoe-Syndrom;
- Bluthochdruck;
- Diabetes;
- Sehstörungen oder Kopfschmerzen durch Masseneffekt;
- Hypogonadismus;
- Schilddrüsenknoten und -krebs;
- kolorektales Karzinom;
- progressive Kardiomyopathie bis hin zur Herzinsuffizienz.

Fallbericht

Anamnese

Ein 27-jähriger Patient, Nichtraucher, suchte die Notaufnahme wegen einer seit drei Monaten fortschreitenden Dyspnoe und trockenen Hustens auf. Er klagte über Herzklopfen bei körperlicher Anstrengung. In der Nacht vor seiner Aufnahme litt er an Orthopnoe mit fünf Episoden von Nykturie. Sechs

Monate vorher war er noch zweimal pro Woche im Fitnessstudio gewesen. Vor drei Monaten verschrieb ihm der Hausarzt eine empirische Asthmatherapie, die jedoch wirkungslos blieb. Der Patient nahm keine weiteren Medikamente ein. Familienanamnestisch ergab sich ein an Diabetes erkrankter Vater, der im Alter von 46 Jahren plötzlich verstorben war. Die zahlreichen Familienmitglieder sind von grosser Statur. Der Patient selbst wies grosse Füße und Hände auf und hatte vor vier Monaten eine Schuhgrösse zugelegt. Seine Pubertät verlief normal mit Stillstand des Grössenwachstums.

Status

Der Patient war normoton, normokard, afebril und tachypnoeisch mit 30 Atemzügen pro Minute bei normaler Sauerstoffsättigung zwischen 91 und 95%.

Es wurden eine Körpergrösse von 195 cm, eine Unterkieferprognathie, ein grosser Kopfumfang, ausgeprägte Knochenvorsprünge und eine Makroglossie festgestellt. Die Hände

waren gross mit geschwollenen Fingern. Die Schuhgrösse betrug 48. Bei der Herzauskultation fiel ein dritter Herzton mit einem holo-systolischen Herzgeräusch auf. Ödeme der unteren Extremitäten waren nicht vorhanden und der Patient war euvolämisch.

Befunde

Die Laborwerte lagen im Normbereich bis auf einen Anstieg der D-Dimere auf 883 µg/l, der Kreatinkinase (CK) auf 667 U/l, des Bilirubins auf 33 µmol/l und des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) auf 2033 ng/l. Die Troponin-Werte waren normal. Die arterielle Blutgasanalyse ergab eine partielle respiratorische Insuffizienz mit einem Sauerstoffpartialdruck (pO₂) von 61,8 mm Hg und einem Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) von 34,1 mm Hg.

Das Thoraxröntgenbild zeigte eine Kardiomegalie. Elektrokardiographisch ergab sich ein Sinusrhythmus mit Hochvoltage in allen Ableitungen, ein QRS-Intervall von 106 ms und diffuse negative T-Wellen (Abb. 1).

Weitere diagnostische Abklärungen

Echokardiographisch zeigte sich eine dilatative Kardiomyopathie (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser 100 mm, Norm [N] <52–58 mm) mit diffuser linksventrikulärer Hypokinesie bei einer Ejektionsfraktion von 12% und einem Perikarderguss. Gleichzeitig bestand eine milde Mitralinsuffizienz und eine anulo-aortale Ektasie. Ein Angio-Computertomogramm des Thorax schloss eine Lungenembolie aus, zeigte jedoch beidseitige Pleuraergüsse und ein interstitielles Lungenödem, die beide mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz vereinbar waren.

Eine Übersicht möglicher Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie zeigt Tabelle 1.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens ergab keinen Hinweis auf eine frühere Myokarditis oder infiltrative Pathologie (Abb. 2). Koronarangiographisch wurde eine ischämische Ursache ausgeschlossen.

Die Transferrinsättigung und das Thyreoid-stimulierende Hormon (TSH) waren normwertig. Die rheumatologische Serologie und die Serologie für das Humane Immundefizienzvirus (HIV) fielen negativ aus. Keine relevanten Elektrolytstörungen wurden festgestellt.

Wegen Verdacht auf Akromegalie wurden der «insulin-like growth factor 1» (IGF-1) und das GH bestimmt, die sich mit 54,3 nmol/l (N 10,9–33,7 nmol/l) respektive 113 mIU/l (N <9) als pathologisch erwiesen. Durch die hormonelle Abklärung der anderen Hypophysenachsen konnte eine kortikotrope Insuffizienz beziehungsweise eine

damit häufig verbundene gleichzeitige Prolaktinsekretion ausgeschlossen werden. Eine thyreotrope Insuffizienz und gonadotrope Insuffizienz wurden ausgeschlossen. Ein GH-Suppressionstest bestätigte die Akromegalie. Die MRT der Hypophyse ergab ein 19 × 19 mm grosses Makroadenom der Hypophyse mit Verdacht auf intrakavernöse Ausbreitung, jedoch ohne unmittelbare Gefährdung des Chiasma opticum (Abb. 3).

Diagnose

Es wurde eine floride Akromegalie mit schwerer Herzinsuffizienz diagnostiziert. Die Akromegalie wurde als Ursache der Kardiomyopathie angenommen, nachdem andere mögliche Ursachen ausgeschlossen worden waren.

Tabelle 1: Ursachen einer dilatativen Kardiomyopathie

Ursachen	Beispiele
Ischämisch	Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit
Infektiös	Myokarditis, Chagas-Krankheit, HIV-Infektion
Toxisch	Alkohol, Kokain, Amphetamine, Medikamente
Infiltrativ	Sarkoidose, Sklerodermie, systemischer Lupus erythematodes
Metabolisch	Dysthyreose, Akromegalie, Hämochromatose
Genetisch	>50 identifizierte Gene
Idiopathisch	

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

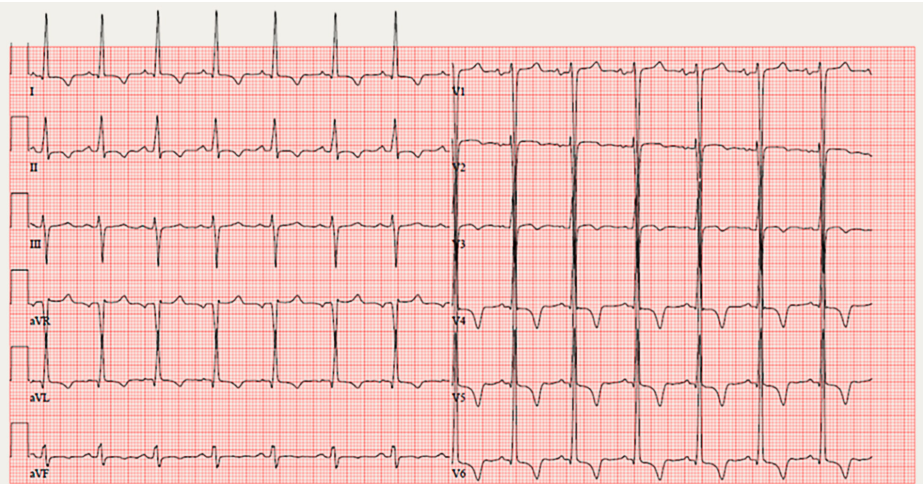


Abbildung 1: Eintritts-Elektrokardiogramm mit negativen T-Wellen in I, II, aVL, aVF und V4-6 sowie Hochvoltage.

Therapie

Endokrinologische Behandlung

Eine hemmende Behandlung mit Octreotid (synthetisches Somatostatin-Analogon) wurde angesetzt. Monatlich wurde eine Injektion der Retardform in einer Dosierung von 30 mg parallel zu drei täglichen Dosen von 0,1 mg alle acht Stunden über einen Zeitraum von zwei Wochen verabreicht.

Kardiovaskuläre Behandlung

Eine Therapie der Herzinsuffizienz mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, Aldosteron und einem Betablocker wurde eingeleitet. Angesichts des Risikos von Herzrhythmusstörungen, die zum plötz-

lichen Tod führen können, wurde der Patient rasch mit einer «LifeVest®»-Defibrillatorweste versorgt, zur Vermeidung der Implantation eines permanenten Defibrillators (implantierbaren Kardioverter-Defibrillator [ICD]).

Verlauf

Nach drei Monaten Therapie verbesserte sich der IGF-1-Spiegel. Einen Monat später wurde eine transsphenoidale Resektion durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Tumors ergab ein somatotropes Adenom mit positiver Immunhistochemie für den «pituitary-specific positive transcription factor 1» (PIT-1), das GH und seltener für Prolaktin und die Alpha-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (α -HCG). Die Unter-

suchung war negativ für den «steroidogenic factor 1» (SF-1), Adrenocorticotropin (ACTH), TSH, follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH) und Islet-1.

Im weiteren Verlauf normalisierte sich der GH-Spiegel, der IGF-1-Spiegel jedoch nicht. Dieser war leicht erhöht, was auf eine Restsekretion nach unvollständiger Resektion des Adenoms zurückzuführen war. Deshalb wurde die Behandlung mit Octreotid fortgesetzt. Durch genetische Beratung konnte eine bekannte genetische Ursache der Akromegalie oder der Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden.

Die Kombination von Sacubitril/Valsartan wurde gegenüber ACE-Hemmern vorgezogen, um die Mortalität und Morbidität optimal zu senken, wobei die maximal tolerierten Dosen verwendet wurden. Die echokardiographische Kontrolle einen Monat nach der Operation ergab eine immer noch stark reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 20%.

Der Patient wurde auf die Warteliste für eine Herztransplantation gesetzt. In der Zwischenzeit wurden ihm ein permanentes linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD) und ein ICD implantiert.

Diskussion

Zum Zeitpunkt der Akromegalie-Diagnose haben bereits 66% der Patientinnen und Patienten eine Herzschädigung und insgesamt 90% werden im Laufe des Lebens eine solche entwickeln [4]. Zum Zeitpunkt der Akromegalie-Diagnose ist die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie vorherrschend, aber bei der Mehrheit der Betroffenen wird eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe beobachtet. Aufgrund der GH- und IGF-1-Rezeptoren der Herzmuskelzellen kann sich die Akromegalie negativ auf das Herzsystem auswirken [5], was zu Herzhypertrophie, verstärkter Herzkontraktion und vaskulärer Dysfunktion führen kann [6]. Hypertonie, Insulinresistenz und Dyslipidämie können ebenso eine Rolle bei diesen Veränderungen spielen. Die Akromegalie-assoziierte Kardiomyopathie entwickelt sich meistens in drei Stadien: frühe Herzhypertrophie, intermediäre diastolische Dysfunktion und schliesslich Herzinsuffizienz mit Zeichen einer dilatativen Kardiomyopathie [7].

Bei unserem Patienten war die Herzbeteiligung sehr ausgeprägt und würde dem Endstadium der Akromegalie-assoziierten Kardiomyopathie entsprechen. Eine Exposition

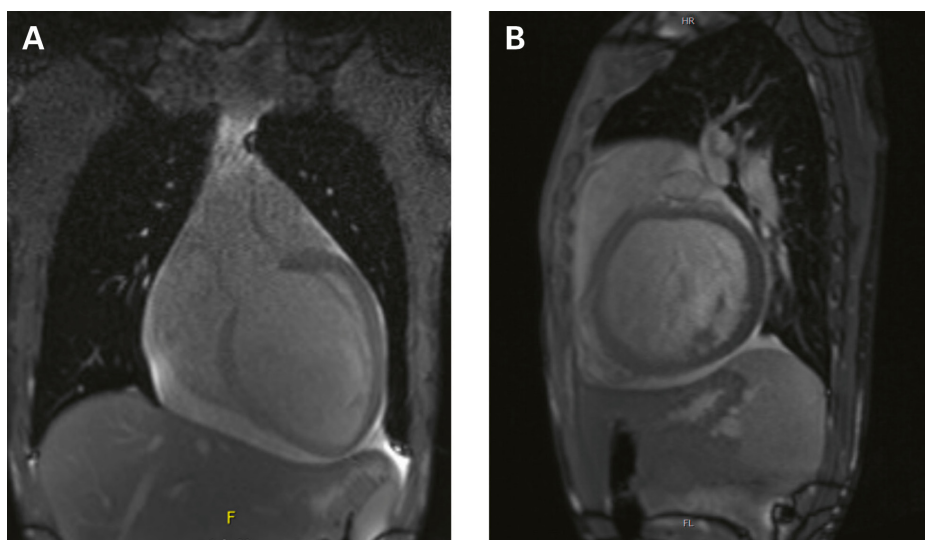


Abbildung 2: Magnetresonanztomogramm des Herzens, T1-Gewichtung im Koronarschnitt (A) und Sagittalschnitt (B) mit Darstellung der Dilatation und Vergrößerung des linken Ventrikels sowie eines Perikardergusses.

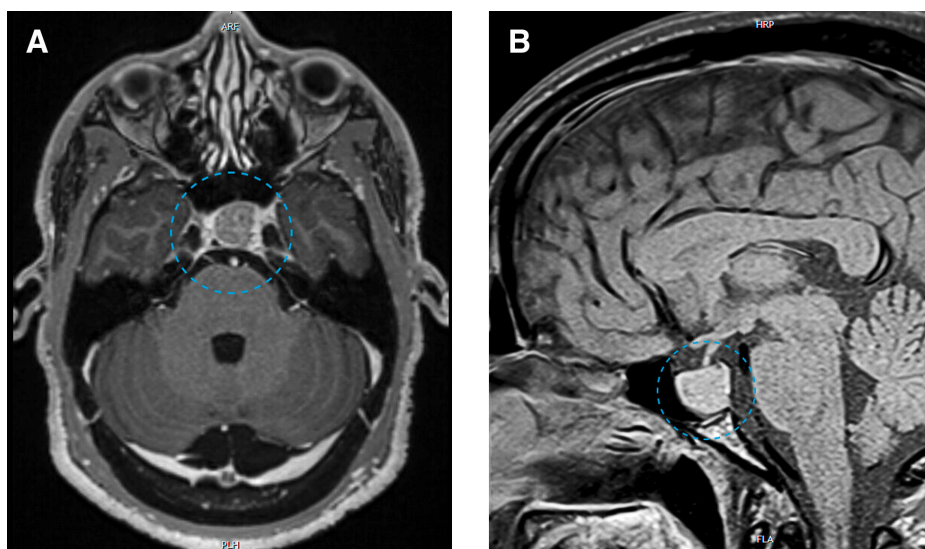


Abbildung 3: Magnetresonanztomogramm des Gehirns, T1-Gewichtung nach Kontrastmittelinjektion, im Axialschnitt (A) und Sagittalschnitt (B), die das 19 x 19 mm grosse hypophysäre Makroadenom mit Verdacht auf intrakavernöse Ausdehnung zeigen (Kreuz).

von etwa zehn Jahren war daher wahrscheinlich.

Die optimale Behandlung beinhaltet die vollständige Entfernung des Tumors, um den Masseneffekt zu beseitigen, die Hypophysenfunktion zu erhalten und die normale Sekretion von GH und IGF-1 wiederherzustellen. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen Chirurgie, Strahlentherapie, Somatostatin-Analoga, Dopamin-Agonisten und GH-Rezeptor-Antagonisten [8]. Die transsphenoidale Adenomektomie ist die Therapie der Wahl und sollte in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden. Obwohl die Operationsergebnisse bei den meisten Fällen von nichtinvasiven Mikro- und Makroadenomen gut sind, sind die Ergebnisse bei grösseren Adenomen enttäuschend und bei invasiven Tumoren sogar unbedeutend. Der Nutzen einer präoperativen medikamentösen Therapie zur Verbesserung des Operationsergebnisses wird kontrovers diskutiert.

Hohe GH-Spiegel, Bluthochdruck und Herzerkrankungen sind die wichtigsten negativen Prognosefaktoren für das Überleben der Patientinnen und Patienten [9]: Etwa 60% sterben an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 25% an Atemwegserkrankungen und 15% an bösartigen Tumoren. Mit einer Sterblichkeitsrate von 25% nach einem Jahr und über 35% nach fünf Jahren ist die Langzeitprognose der Herzinsuffizienz schlecht [10]. Die Mortalität durch Neoplasien ist jedoch höher als die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen, wie im jüngsten Konsensus zur Akromegalie erwähnt wird [11].

Theoretisch ist eine partielle Reversibilität der Herzschädigung [12–15] sowie anderer Manifestationen der Akromegalie möglich. Sie ist jedoch individuell schwer vorhersagbar und von der Aggressivität des Hypophysentumors (Konzentration und Dauer der Hormonhypersekretion) abhängig, wie der Fall unseres Patienten veranschaulicht.

Das Wichtigste für die Praxis

- Akromegalie wird durch einen Hypophysentumor verursacht, der ein Übermass an Wachstumshormon ausschüttet.
- Die Krankheitsverlauf ist langsam fortschreitend und die Diagnose wird daher oft verzögert gestellt.
- Die Symptome sind sehr vielfältig, aber wenn die Grundversorgerinnen und Grundversorger mit dem Krankheitsbild vertraut sind, kann die Krankheit früher erkannt werden.
- Akromegalie ist mit Komorbiditäten verbunden, wie etwa Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Bluthochdruck.
- Der Wachstumshormon-Suppressions-test bestätigt die Diagnose Akromegalie, wobei ein normaler Wert des «insulin-like growth factor 1» (IGF-1) eine Akromegalie nicht ausschliesst.
- Therapie der Wahl ist die Resektion des Hypophysenadenoms, bei Versagen ist eine medikamentöse Behandlung möglich.

Korrespondenz

Eric Mugnier
Stadtspital Zürich Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
[Eric.mugnier\[at\]stadtspital.ch](mailto:Eric.mugnier[at]stadtspital.ch)

Verdankung

Wir danken PD Dr. med. Rainer Zbinden, Klinikleiter Kardiologie, und Prof. Dr. med. Z. Szűcs, Klinikleiter Radiologie, Spitalzentrum Biel.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contributions

EM und TB entwickelten das Konzept und das Design des Fallberichts, sammelten und interpretierten die klinischen Daten und leiteten die Manuskripterstellung. Sie befassten sich mit der Literaturrecherche, gaben Hinweise zu diagnostischen und therapeutischen Aspekten des Falles und beteiligten sich an der Überarbeitung des Manuskripts. SF leistete einen entscheidenden Beitrag zur Analyse und Interpretation der klinischen Informationen und überarbeitete das Manuskript hinsichtlich seines intellektuellen Inhalts. Alle Autorinnen und Autoren beteiligten sich an der Behandlung des Patienten und an der Erhebung der klinischen Daten. Alle haben die endgültige Fassung des Manuskripts überprüft und genehmigt und geben ihr Einverständnis, für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Fallberichts mitverantwortlich zu sein.

Literatur

- 1 Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29–41.
- 2 Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(1):95–102.
- 3 Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102–52.
- 4 Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol*. 2018;41(3):419–25.
- 5 McMullen JR, Shioi T, Huang WY, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) pathway. *J Biol Chem*. 2004;279(6):4782–93.
- 6 Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(3):203–15.
- 7 Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth Hormone and the Heart. *Endocr Rev*. 1994;15:555–73.
- 8 Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46.
- 9 Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558.
- 10 Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5308.
- 11 Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13.
- 12 Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1551–7.
- 13 Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Vujisic B, Petrovic M, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med*. 2002;112(8):610.
- 14 López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, García-Robles R. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1047–53.
- 15 Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):179–82.



Eric Mugnier, dipl. Arzt

Clinique de médecine interne, Centre hospitalier Bienne, Bienne



Therese Brix, dipl. Ärztin

Kardiologie, Centre hospitalier Bienne, Bienne