



Deutsche Gesellschaft für  
Kinder- und Jugendmedizin



Deutsche Gesellschaft  
Endokrinologie

## Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKMJ)

erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der  
der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKMJ)  
sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)  
*Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*

<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>027/030</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

# Panhypopituitarismus

## Definition und Basisinformation

Eine Kombination mehrerer Hypophysenvorderlappenausfälle kann angeboren oder erworben sein. Bei den angeborenen Störungen ist die Kombination eines Mangels von Wachstumshormon und TSH besonders häufig, seltener ist auch ein Gonadotropinmangel nachweisbar. Ein ACTH-Mangel kann bei den angeborenen Formen des Panhypopituitarismus primär vorhanden sein, häufiger tritt er bei adoleszenten Patienten komplizierend hinzu.

Bei den erworbenen Formen ist zusätzlich oft ein ADH-Mangel nachweisbar.

Ursachen eines Panhypopituitarismus sind vielfältig:

- Genetische Defekte:
  - ohne weitere dysmorphe Stigmata : PIT-1 (POU1F1), PROP-1, LHX-4
  - mit und ohne assoziierten Dysmorphien: HESX1, LHX-3, Gli2, SHH, SOX-3
- Geburtstraumen
- Tumoren (Kraniopharyngeome, Dysgerminome, Opticusgliome etc.)
- Entzündliche Veränderungen (Hypophysitis, Meningitis)
- Sarkoidose
- Traumen
- Bestrahlung und Operation

## Leitsymptome

Beim Neugeborenen und Säugling können ein Ikterus prolongatus, rezidivierende, schwere Hypoglykämien oder ein Hypogonitalismus (bei Jungen) diagnostisch wegweisend sein.

Ab der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres tritt ein zunehmender Kleinwuchs mit verminderter Wachstumsgeschwindigkeit auf. Während die Hypoglykämie neigung in den Hintergrund tritt entwickelt sich eine stammbetonte Adipositas, Akromikrie und ein Puppengesicht.

Während der Adoleszenz kann die Pubertätsentwicklung ausbleiben bzw. unvollständig verlaufen. Eine sekundäre Hypothyreose wird im Neugeborenen screening nicht erfasst und bleibt aufgrund ihres relativ milden Verlaufs oft lange unerkannt.

Eine Addison-Krise als primäre Manifestation eines Panhypopituitarismus wird selten beobachtet.

## **Diagnostik**

### **Zielsetzung**

- Bestätigung der Verdachtsdiagnose
- Identifizierung der betroffenen Hormonachsen
- und Klärung der Ätiologie.

### **Gebräuchliche Verfahren**

#### **Basale Hormonwerte**

Die Bestimmung der *basalen Serum-Werte* für das IGF-I, IGFBP-3, TSH, fT4, Prolaktin, sowie des Serum Cortisol und ACTH kann Hinweise auf ein verminderte Sekretion der hypophysären Hormonachsen geben. Aufgrund der physiologischen Schwankungen und des z.T pulsatilen Sekretionsverhaltens dieser Hormone ist jedoch ein Stimulationstest der jeweiligen Achsen erforderlich, um den Ausfall der Achse zu beweisen.

Die Bestimmung des basalen LH-, FSH-, Östradiol- bzw. Testosteron-Spiegels kann im ersten Lebensjahr (während der sog. Minipubertät) hilfreich sein als Hinweis auf einen Ausfall der gonadotropen Achse.

Die Bestimmung eines niedrigen (< 7,8 ng/ml) basalen GH-Serumwertes während einer symptomatischen Hypoglykämie in der Neugeborenenperiode weist auf einen Wachstumshormonmangel hin und ersetzt einen der für die Diagnose notwendigen GH-Stimulationstests.

Bei Hinweisen auf eine Beteiligung des Hypophysenhinterlappens (Polyurie und Polydipsie) empfiehlt sich die Bestimmung der Trinkmenge und des 24h-Urinvolumens sowie die Messung der Serum- und Urinosmolarität (weitere Details siehe Leitlinie: Diabetes insipidus).

#### **cMRT**

Die Magnetresonanztomographie des Schädels dient in erster Linie dem Nachweis bzw. dem Ausschluss von Raumforderungen im Hypothalamus-Hypophysenbereich als mögliche Ursache eine Panhypopituitarismus. Zudem gilt sie dem Nachweis assoziierter Fehlbildungen, welche gehäuft bei einem Panhypopituitarismus beobachtet werden (Septo-optische Dysplasie, Mittelliniendefekte, ektope Neurohypophyse)

Da eine ausgeprägte interindividuelle Schwankung der Hypophysengröße bei Kindern und Adoleszenten beobachtet wird, ist eine Hypophysenvorderlappenhypoplasie zwar hinweisend aber nicht beweisend für einen Panhypopituitarismus. Andererseits kann eine normale Hypophysengröße einen Panhypopituitarismus nicht ausschließen.

Eine Knochenalterretardierung ist im ersten Lebensjahr noch nicht sicher erfassbar, von daher ist die *Bestimmung des Knochenalters* (Röntgen Knie oder linke Hand) als Hinweis auf einen GH-Mangel oder eine sekundäre Hypothyreose in diesem Alter verzichtbar. Später gilt eine Retardierung der Knochenreifung als zusätzliches Indiz für das Vorliegen eines Panhypopituitarismus.

## **Bewertung**

siehe oben

## **Ausschlussdiagnostik**

Bei dem Verdacht auf einen Panhypopituitarismus sind:

- normale Werte für IGF-I und IGFBP3 bei normaler Wachstumsrate in einem Alter > 1 Jahr,
- ein normwertiges Serum-TSH bei normwertigen Serum fT4-Werten,
- ein unauffälliges Cortisol-Tagesprofil und/oder eine normwertige Cortisol-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin,
- ansteigende Testosteron bzw. Östradiol-Werte bei unauffälliger pubertärer Entwicklung in der Adoleszenz
- eine normale Trinkmenge und/oder ein konzentrierter Urin nach Flüssigkeitskarenz,

als relativ sichere Hinweise für die Intaktheit der jeweiligen Hormonachse der Hypophyse zu werten.

## **Nachweisdiagnostik**

Bei Verdacht auf einen Ausfall einer oder mehrerer hypophysärer Hormonachsen sollten folgende Stimulationstests der jeweiligen Achsen durchgeführt werden:

Zwei *GH-Stimulationstests* (z.B. Arginin, Clonidin, Glukagon oder Insulin-Hypoglykämietest) zum Ausschluss eines GH-Mangels.

Diese sind immer notwendig, es sei denn der Panhypopituitarismus wurde genetisch sicher nachgewiesen oder ein zuvor durchgeführter GHRH Test war bereits pathologisch. Ein pathologisch niedriger Wert für das Serum-GH während einer spontan beobachteten Hypoglykämie ersetzt einen der klassischen GH-Stimulationstests. Cave, GH-Stimulationstests sind erst dann sicher aussagekräftig, wenn eine gleichzeitig bestehende Hypothyreose zuvor substituiert wurde.

Ein *TRH-Test* zum Ausschluss eines TSH- bzw. Prolaktin-Mangels. Dieser ist fakultativ, da ein erniedrigter oder niedrig normaler TSH-Wert bei einem erniedrigten fT4 meist diagnostisch ausreichend ist.

Ein *GnRH-Test* zum Ausschluss eines hypogonadotropen Hypogonadismus. Dieser ist fakultativ. Vor dem Pubertätsalter ist lediglich das vollständige Fehlen der LH- und FSH-Sekretion aussagekräftig und beweisend für eine Beteiligung der gonadotropen Achse. Im Pubertätsalter ist der unzureichende Anstieg der Gonadotropine jedoch diagnostisch sichernd für einen hypogonadotropen Hypogonadismus.

Ein *CRH-Test* zum Ausschluss eines zentralen Hypocortikolismus. Ein solcher ist dringend angeraten zum sicheren Nachweis oder Ausschluss eines ACTH-Mangels.

Bei V.a. auf einen kombinierten Ausfall mehrerer Hypophysenvorderlappenhormone kann ein *kombinierter Hypophysenstimulationstest* durchgeführt werden (simultane Gabe von GHRH, TRH, GnRH und CRH und gemeinsame Bestimmung von GH, TSH, Prolaktin, LH/FSH und ACTH bzw. Cortisol). Cave, ein normaler Anstieg des GH im GHRH-Test schließt einen GH-Mangel nicht sicher aus! Bei begründetem Verdacht auf einen GH-Mangel müssen die klassischen GH-Stimulationstests angeschlossen werden.

Bei nachgewiesener Polyurie und Polydipsie ohne Hinweis auf eine Nierenfehlfunktion oder eine Hypokaliämie sollte ein *Durstversuch* zum Nachweis einer verminderten Vasopressin-Sekretion durchgeführt werden.

## **Entbehrliche Diagnostik**

Einzelbestimmungen für basales GH, Cortisol, LH und FSH, Röntgenaufnahmen des Schädels.

## **Durchführung der Diagnostik**

Pädiatrischer Endokrinologe/in.

## **Therapie**

### **Medikamentöse Therapie**

Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon, L-Thyroxin, Hydrocortison, Testosteron, Östrogen/Gestagen und DDAVP.

### **Chirurgische Therapie**

Neurochirurgische Entfernung bei intrakraniellen Tumoren.

### **Therapiedurchführung**

Pädiatrischer Endokrinologe, Neuropädiater, Neurochirurg, pädiatrischer Onkologe.

## **Rehabilitation**

Die Behandlung eines Patienten mit multiplen Hypophysenausfällen erfordert ein multidisziplinäres Team unter Einbeziehung von Psychologen, Psychotherapeuten, Physiotherapeuten.

## Literatur

1. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*. 2008;11(2):115-20.
2. Poomthavorn P, Maixner W, Zacharin M. Pituitary function in paediatric survivors of severe traumatic brain injury. *Arch Dis Child*. 2008 Feb;93(2):133-7.
3. Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Mar;36(1):17-36.
4. Garel C, Leger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res*. 2007;67(4):194-202.
5. Simon D, Hadjiathanasiou C, Garel C, Czernichow P, Leger J. Phenotypic variability in children with growth hormone deficiency associated with posterior pituitary ectopia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr;64(4):416-22.
6. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9(4):335-42.
7. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):3122-7.
8. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*. 2005 Nov;35(11):1045-55.
9. Peter F. Sex steroid replacement during and after the induction of puberty. *Growth Horm IGF Res*. 2003 Aug;13 Suppl A:S136-42.
10. D'Ercole AJ, Underwood L. Anterior pituitary gland and hypothalamus. In: Rudolph's Pediatrics. 20th ed. Hrsg.: Rudolph AM, Hoffmann LIE, Rudolph CD. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut (1996)
11. Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents (Hrsg.: Ranke MB), J&J Verlag, Mannheim, 1992
12. Holl R. Hypophysäre Störungen. In: Pädiatrische Endokrinologie (Hrsg.: Kruse K), Thieme, Stuttgart, New York, S. 1-25, 1999
13. Pediatric Endocrinology (Hrsg.: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P), Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, S. 220-241, 1993

## **Verfahren zur Konsensbildung**

### **Autor:**

R. Pfäffle, R. Holl

### **Leitliniensekretariat der APE:**

Dr. Anja Moß  
AWMF-Leitlinienberaterin  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie  
Interdisziplinäre Adipositasambulanz  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm  
Eythstraße 24  
D- 89075 Ulm  
Tel.: 0731 - 500 57401  
E-mail: anja.moss@uniklinik-ulm.de

Erstellungsdatum: 01/2011  
Nächste Überprüfung geplant: 01/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!