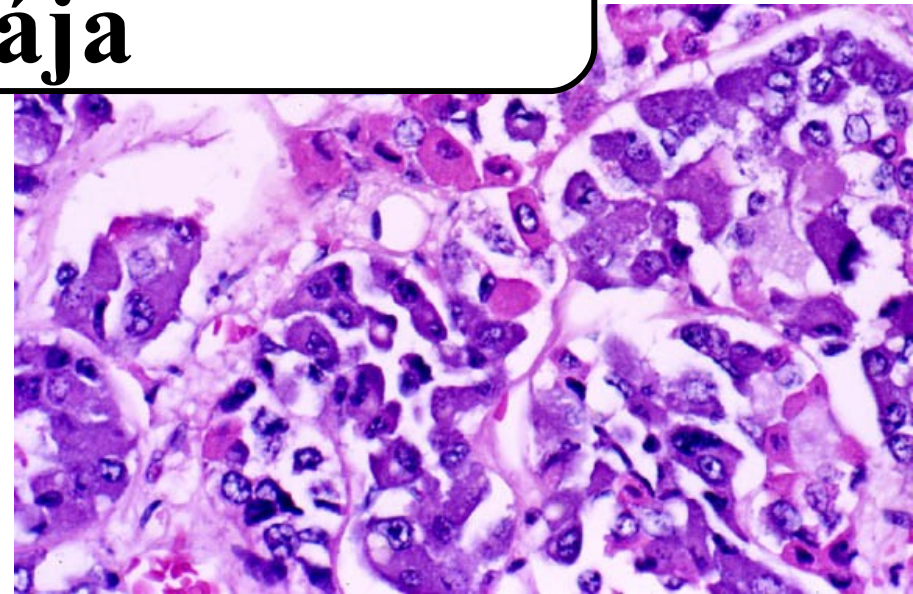
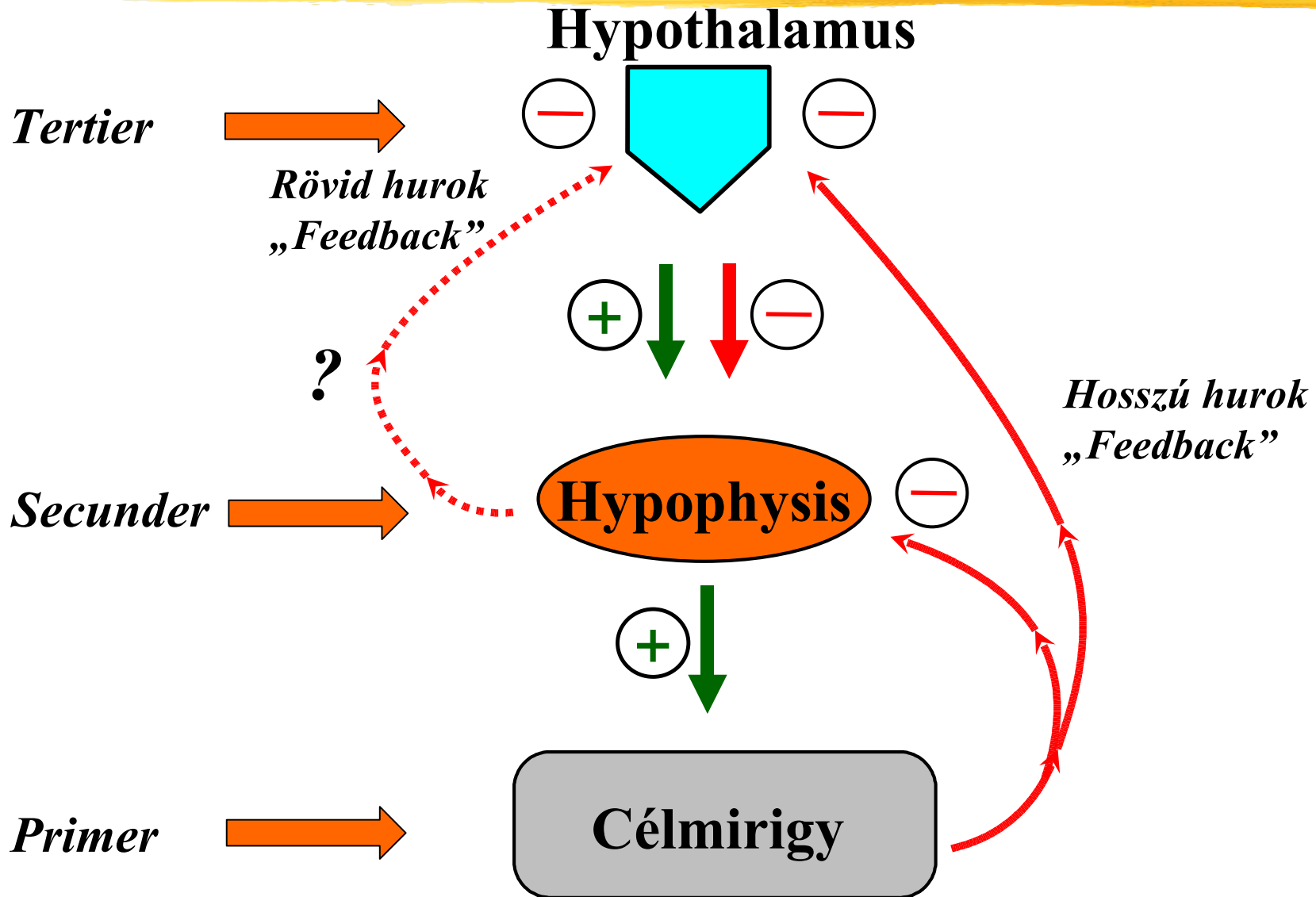


A hypophysis betegségeinek diagnosztikája



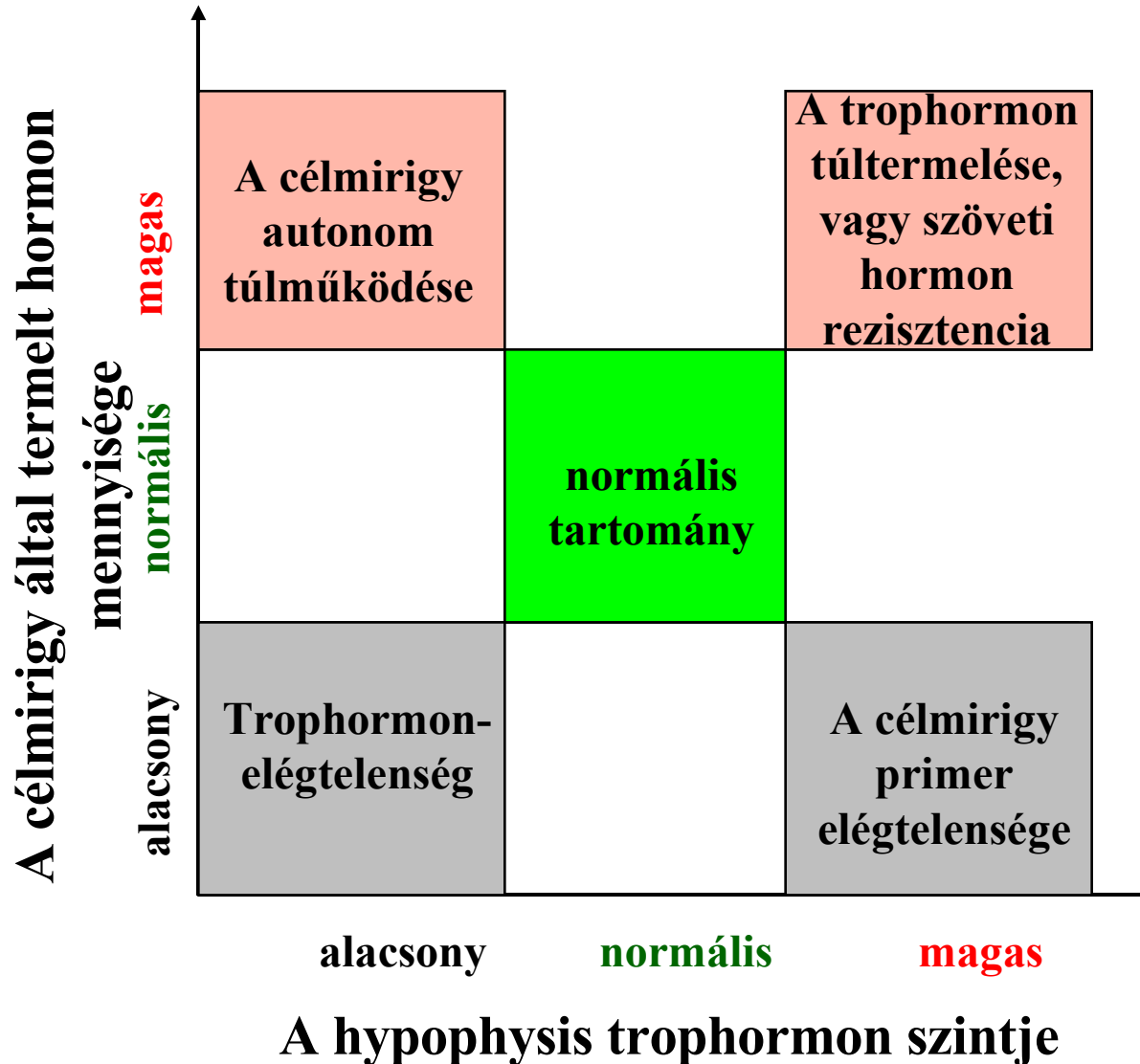
A Hypophysis működésének szabályozása



Az endokrin-rendszer működésének vizsgálata

- ▶ **A trophormonok, ill. a célmirigy hormonszintjeinek mérése a plazmában**
- ▶ **Stimulációs eljárások**
- ▶ **Szuppressziós tesztek**

A hypophysis trophormon szint és a célmirigy által termelt hormon mennyisége közötti összefüggés

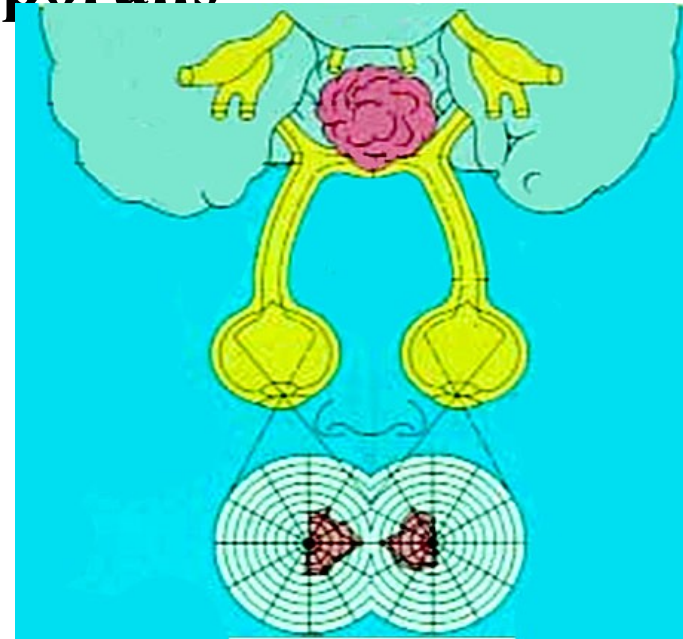


A hypothalamus, a hypophysis és a célmirigyek hormonális kapcsolata

hypothalamicus szabályzó hormon	hypophysis hormon	célmirigy	feedback hormon
TRH	TSH	pajzsmirigy	T ₄ , T ₃
Gn-RH	LH	gonádok	E ₂ , T
Gn-RH	FSH	gonádok	Inhibin, E ₂ , T
GH-RH, SMS	GH	több szerv	IGF-1
PIF (dopamin)	Prolaktin	emlő	?
CRH, ADH	ACTH	mellékvese	Kortizol

Hypophysis betegségeire utalhatnak:

- ▶ **Egy vagy több hypophysis hormon hiánya**
- ▶ **Hormon túltermelés (főleg prolactin, GH és ACTH)**
- ▶ **Nyomási tünetek általában egy progresszív lézió következtében (pl.: fejfájás, bitemporalis hemianopsia)**
- ▶ **Egyéb okból végzett CT vagy MRI vizsgálat kapcsán jelentkező lelet (“incidentaloma”)**



A hypophysis működésének alapszintű endokrinológiai kivizsgálása*

Az alábbi hormonok szérum-koncentrációját a reggeli órákban levett vérmintából kell meghatározni:†

- ▶ **Prolaktin**
- ▶ **LH, FSH és tesztoszteron vagy ösztradiol**
- ▶ **TSH és thyroxin**
- ▶ **ACTH és kortizol**
- ▶ **IGF-1**

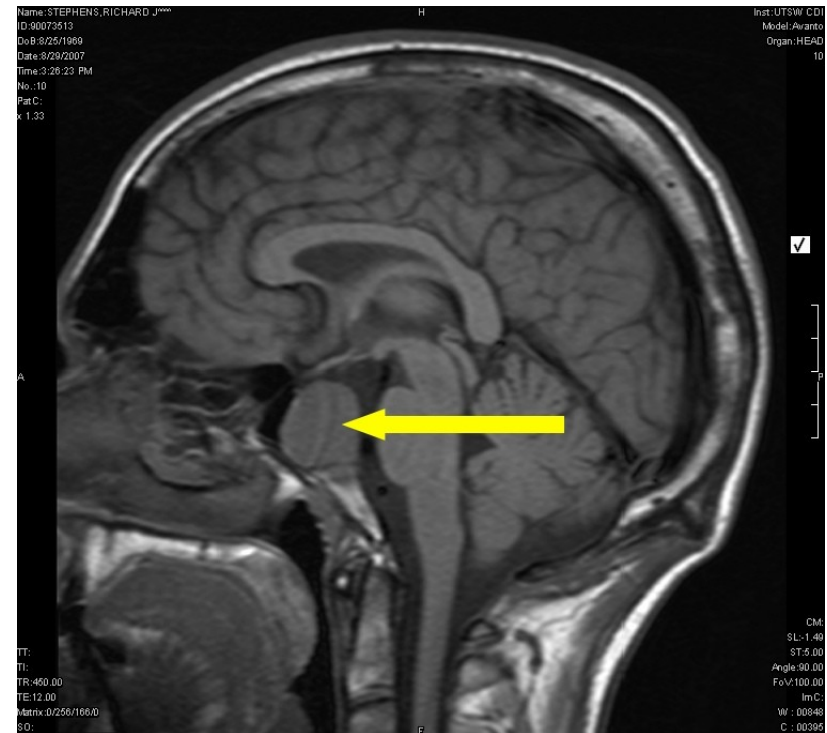
**Mivel a hypopituitarismusban szenvedő betegekben a trophormonok szintje gyakran “normális”, ezért alapvető fontosságú, hogy egyidejűleg a célmirigy-hormonokat (pl.: thyroxin, kortizol és tesztoszteron vagy ösztradiol) is megmérjük.*

†A kortizol és tesztoszteron szintek a reggeli órákban a legmagasabbak.

Radiológiai vizsgálat

▶ Hypophysis MRI

- < 1 cm microadenoma
- > 1 cm macroadenoma
- „Üres” sella
- Nyél / hypothalamicus tumor



Nyomásai tünetek

- ▶ **Bitemporalis hemianopsia, magasabb bitemporalis defektusok**
- ▶ **Korai jel: a vörös szín percepciójának zavara**
- ▶ **A hypophysisnyél kompressziója: hypophysis hypofunctio, hyperprolactinaemia**
- ▶ **Nasopharyngealis tünetek, liquorrhoea**
- ▶ **Hypothalamicus jellemzők: hőmérséklet, étvágy, szomjúság, alvás, viselkedés, autonómia**

Hypopituitarismus / Panhypopituitarismus Simmonds-kór*

- ▶ **Okok – többek között:**
 - **Fejlődési rendellenességek, perinatalis asphyxia**
 - **Infekció (encephalitis/meningitis)**
 - **Vaszkuláris (infarctus/haemorrhagia/aneurysma)**
 - **Hypothalamicus tumor**
 - **Autoimmun megbetegedés**
 - **Trauma, sebészeti beavatkozás, besugárzás**
 - **„üres” sella**
- ▶ **A hormonhiány tipikus progressziója**
 - **GH → LH → FSH → ACTH → TSH**

** Nota bene: Panhypopituitarismus – mind az anterior, mind a posterior hypophysis lebeny érintett!*

GH hiány

- ▶ **Növekedési retardáció (gyermekekben)**
- ▶ **Test magasabb zsírtartalma, ↑ derék/csípő**
- ▶ **↓ BMD 1-2 SD-vel az azonos korúak átlaga alatt**
- ▶ **↑ csonttörések 2 x**
- ▶ **↑ össz. koleszterin és LDL/HDL**
- ▶ **↑ inzulin, inzulin rezisztencia**
- ▶ **Fáradtságérzés, izomgyengeség**

Gonadotropin hiány

▶ Férfi

- ↓ tesztikuláris volumen
- Arc-és testszőrzet csökkenése
- ↓ szexuális funkció és libido

▶ Nő

- Amenorrhoea
- Száraz vagina

▶ Mindkét nemben

- Vékony bőr
- ↓ BMD

ACTH hiány

- ▶ **Gyengeség, fáradékonyság**
- ▶ **Hypotensio**
- ▶ **Hányás**
- ▶ **Hypoglycaemia**
- ▶ **Hyponatraemia**
- ▶ **Myalgia**

TSH hiány

- ▶ **Aszimptomatikus / enyhe megjelenés nagyon gyakori**
- ▶ **Jelek és tünetek:**
 - **Fáradékonyság, gyengeség, hideg intolerancia, súlygyarapodás**
 - **Bradycardia, depresszió, letargia, székrekedés**
 - **Menstruációs rendellenességek, galactorrhoea**
 - **Anaemia, hyponatraemia stb.**
- ▶ **Enyhébb, mint a primer hypothyreosis**

A hypopituitarismus kivizsgálása

Alapvető hormonmeghatározások:

- ▶ Prolaktin
- ▶ FT₄ (TSH)
- ▶ Kortizol (reggel 8-9 között)
- ▶ Tesztoszteron/Ösztradiol
- ▶ LH, FSH
- ▶ IGF-1, GH
- ▶ Szomjazzatási próba (a posterior hypophysis lebenyt vizsgálja)

Növekedési hormon hiánya

- ▶ Feltételezhetően hiányzik, ha egyidejűleg a TSH, az ACTH és a gonadotrop hormonok is hiányoznak
- ▶ Az izolált GH hiány az uralkodó forma gyerekekben
- ▶ Pulzatis szekréció – az esetek többségében csökkent
- ▶ Egyszeri hormonmérés nem informatív
- ▶ Inzulin stimulációs teszt = “gold standard”
- ▶ Egyéb tesztek:
 - Arginin
 - Glukagon
 - Clonidin (felnőttekben alkalmatlan)
 - IGF-1:
 - Nap folyamán állandó
 - Integrált GH szint
 - Függ a kortól, táplálkozástól, a máj és pajzsmirigy funkciótól

Gonadotropin hiány

- ▶ **Nők – menopausa után**
 - **alacsony LH, FSH**
- ▶ **Nők – menopausa előtt**
 - **amenorrhoea alacsony/normál gonadotropin, alacsony ösztradiol**
- ▶ **Felnőtt férfiak**
 - **alacsony tesztoszteron, alacsony/normál gonadotropin**

ACTH hiány

▶ Kortizol szintek

- Csúcskoncentráció: reggel 6-8 óra között
- fizikális/emócionális stress fokozza az elválasztását
- A reggel 9 órakor mért kortizol $< 100\text{nmol/l}$, különösen tünetekkel együtt – nincs szükség további tesztekre
- Oralis antikoncepciens/ösztrogén emeli a szintjét
- Párosított ACTH érték: \uparrow Addison-kórban, normál ACTH hiány esetén

▶ Inzulin stimulációs teszt

- “Gold standard”
- Vérglükóz szint legyen $< 2,2\text{mmol/l}$
- Normálisan: kortizol $> 550\text{nmol/l}$, növekmény $> 170\text{nmol/l}$
- Veszélyei: görcsök, folyadékegyensúly zavarai (gyors korrekció)
- Kontraindikációk: idős kor, ischaemiás szívbetegség, görcsök

▶ Rövid Synacthen (ACTH analóg) teszt

- Fals pozitív eredmény előfordulhat
- 30 perces kortizol $> 600\text{ nmol/l}$
- 1/20 eredmény félrevezető

TSH hiány

- ▶ **“Átlagos” kép: alacsony FT₄, alacsony TSH**
- ▶ **TSH normális, de akár magas is lehet**
- ▶ **TRH teszt**

Diabetes insipidus patogenezise

- ▶ **A vese koncentráló képességének beszűkülése**
- ▶ **Centrális**
 - **Az ADH hiány oka: hypothalamo-neurohypophysealis sérülés vagy atrophia, ADH mutációk**
- ▶ **Nephrogén**
 - **A renális ADH-válasz hiánya a kortikomedulláris ozmotikus grádiens rendellenessége, az ADH-cAMP rendszer hibája vagy ozmotikus diurézis következtében**

Diferenciáldiagnózis

- ▶ **Pszichogén polydipsia**
 - **Fiziológiás ADH gátlás**

Centrális diabetes insipidus

- ▶ **Az ADH-t termelő supraopticus és paraventriculáris magvak destrukciója vagy az axonális transzport megszakadása következtében**
- ▶ **30-50% idiopáthiás,?autoimmun**
- ▶ **Trauma, tumorok (suprasellaris pl.: craniopharyngioma)**
- ▶ **Klinikai jellemzők**
 - **Polyuria: vizeletürítés > 3 liter/nap**
 - **< 2 liter/nap normális ozmolalitással kizárja a diabetes insipidus lehetőségét**
 - **Kortizolpótló kezelés felfedheti**
 - **Megjelenhet terhesség alatt (vazopresszinázok szabadulnak fel a placentából)**

Nephrogén diabetes insipidus

▶ Szerzett

- **Gyógyszerek: lítium, amphotericin, gentamycin, kacs-diuretikumok**
- **Elektrolitzavarok: hypercalcaemia, hypokalaemia**
- **Vesebetegségek: obstruktív uropathia, krónikus veseelégtelenség, polycystás vesebetegség, poszt-transzplantációs, pyelonephritis**
- **Szisztémás folyamatok: sarcoidosis, amyloidosis, myeloma multiplex, sarlósejtes anaemia, terhesség**

▶ Congenitális – ritka

- **Már az élet első hetében megjelenik**
- **V₂ ADH receptor defektusa – X-hez kötött recesszív**
- **AQP2 víz csatorna defektusa – reagál ADH-ra**

Kivizsgálás

- ▶ **A vizelet fajsúlya: 1,003 vagy kevesebb**
- ▶ **Szérum Na⁺: mérsékelten emelkedett (max. 150 mmol/l), ha az egyén szabadon fogyaszthat folyadékot**
- ▶ **A folyadékbevitel korlátozottsága esetén a plazma ozmolalitása és nátrium koncentrációja jelentősen emelkedhet (160-170 mmol/l)**
- ▶ **Pszichogén polydipsia: szérum Na⁺ alacsony (<125 mmol/l)**
- ▶ **Szomjazzatási próba (rövid - 8h, hosszú)**
 - **Normál/polydipsia: a vizelet ozmolalitása emelkedik**
 - **DI: a vizelet nem koncentráلódik, plazma ozmolalitása emelkedik**
- ▶ **Dezmopresszin teszt**
 - **DI: ↑ vizelet ozmolalitás**
 - **Nephrogén DI: nincs válasz dezmopresszinre (ADH)**

Szomjajztatási próba

A vízmegvonás a reggelit követően kezdődjön
Minden órában ellenőrizni a testsúlyt, a vizelet volumenét,
fajsúlyát és az ozmolalitását

HA:
Vizelet fajsúly > 1.020
Vizelet ozm > 600
STOP TESZT

HA:
5% testtömegvesztés
Hypovolaemia jelei
18 óra
STOP TESZT & ADH ellenőrzés

Szérum Na > 150
Szérum ozm > 295
ADJ DDAVP*-t!

Szérum Na < 150
Szérum ozm < 295
BIZONYTALAN TESZT

Vizelet ozm 500-600
(vagy >750 DDAVP után)
**PSZICHOGÉN
POLYDIPSIA**

Vizelet ozm < 200
vagy < 50% emelkedés:
NEPHROGÉN DI.

Vizelet ozm > 400
vagy > 50% emelkedés:
CENTRÁLIS DI.

* Desmopresszin, az ADH szintetikus analógja

Acromegalia

- ▶ Gyakran érinti a középkorúakat – különösen nőket súlyos betegség/korai halál formájában végződhet
- ▶ Kezdet - lassú és lappangó
- ▶ Prevalencia: 4-5:100,000
- ▶ Okok
 - hypophysis tumor
 - GHRH túlsúly: hypothalamikus, bronchus carcinoma, szigetsejtes tumor
 - MEN-1 szindróma: pancreas, mellékpajzsmirigy, hypophysis
- ▶ Diagnózis
 - Nehéz eldönteni egy random vett magasabb GH értékről, hogy normális-e vagy kóros
 - GH szint 75 g glükóz terhelés után 2 órával
 - Azonos korú és nemű egyének IGF-1 értékével való összevetés
 - MRI scan: 75% macroadenoma
 - Mellkasi/hasi képalkotók, vénás mintavétel – extrahypophysealis

Klinikai jellemzők

- ▶ **Rendellenes növekedés - kezek és lábak**
- ▶ **Szövetek megvastagodása**
- ▶ **Belső szervek megnagyobbodása: máj, lép, szív stb.**
- ▶ **Fáradékonyság és gyengeség**
- ▶ **Fejfájás, látászavarok**
- ▶ **Menstruációs rendellenességek**
- ▶ **Hordómellkas és kyphosis**
- ▶ **Pajzsmirigy megnagyobbodása, normális TFT**
- ▶ **Alvási apnoe**
- ▶ **Diabetes, hypertensio**
- ▶ **Vastagbél polypok, GI daganatok – colonoscopia ajánlott**
- ▶ **Mortalitás 2 – 4 x: 50% meghal 50 éves kora előtt**

Hyperprolactinaemia

- ▶ Szabályozatlan szekréció - ha a hypothalamus és a hypophysis közötti összeköttetés megszakad
- ▶ Dopamin gátolja a szekréciót
- ▶ Hyperprolactinaemia:
 - ↓ Reproductív funkciók
 - ↓ E₂/Tesztoszteron szintézis
 - Fizikális/mentális stress fokozza az elválasztást
 - Hypothyreosis, mellkasfali léziók, veseelégtelenség, cirrhosis
 - Gyakori nem funkcionáló hypophysis tumorok esetén

Gyógyszerindukálta hyperprolactinaemia

- ▶ **Antiemetikumok, antidepresszánsok, narkotikumok, amisulpride – antagonizálja a DA-t**
- ▶ **Reserpin, methyropa – kiüríti a DA raktárakat**
- ▶ **Szerotonin reuptake gátlók (fluoxetin)**
- ▶ **Opioidok: direkt stimulátorok**
- ▶ **H₂ antagonisták**
- ▶ **Triciklikus vegyületek**
- ▶ **Nagy dózisú ösztrogének (pl.: M → F transzszexuális)**

Klinikai jellemzők

▶ Nők -

- A magas prolaktin szint gyakran vezet infertilis amenorrhoeához vagy (oligomenorrhoeához)
- Nem terhes/nem szoptató nőkben tejelválasztás - galactorrhoea
- Libidocsökkenés
- A közösülés fájdalmas lehet
- Osteoporosis és törések

▶ Férfiak -

- Impotencia
- Fejfájás vagy látászavarok
- Letargia, depresszió, a férfias szőrzet csökkenése

Kivizsgálás

- ▶ **Prolaktin szint meghatározása**
- ▶ **Ha a prolaktin magas – a pajzsmirigy funkciót és a hyperprolactinaemia egyéb lehetséges okait ellenőrizni**
- ▶ **40-50% hypophysis adenoma***
- ▶ **MRI – a legérzékenyebb teszt a hypophysis tumor detektálására és méretének meghatározására – időszakosan megismételhető a tumor progressziójának és a terápia sikerének a nyomonkövetésére. A CT scan kevésbé érzékeny.**
- ▶ **Látótérvizsgálat is szükségessé válhat.**

** Ösztrogén-szenzitív tumorok, terhességben megnagyobbodhatnak:
Microadenoma: 5%, Macroadenoma: 15-25%*

Syndrome of Inappropriate ADH Secretion (SIADH)

Okok:

- ▶ **Daganatos betegség**
 - **Kissejtes tüdőrák**
- ▶ **Szívbetegség**
 - **Kongesztív szívelégtelenség**
- ▶ **Légzési**
 - **Pneumonia; tuberculosis**
- ▶ **Neurológiai**
 - **Meningitis; koponyasérülés**
- ▶ **Hematológiai**
 - **Porphyriák**
- ▶ **Iatrogén**
 - **Pl.: kemoterápiás kezelés**
- ▶ **Metabolikus**
 - **Hypoglycaemia, hypopituitarismus, hypothyreosis**

Klinikai jellemzők és Diagnózis

- ▶ Gyengeség, zavartság, hányinger, ingerlékenység → görcsroham/kóma
- ▶ A plazma dílúciója hyponatraemiához vezet (általában <125 mmol/l)
- ▶ Normális vérnyomás, szérum kálium, vese-, és mellékvesekéreg-funkció,
- ▶ A SIADH diagnózisa → vizelet és szérum osmolalitás egyidejű mérése
 - A szérum osmolalitásánál magasabb vizelet osmolalitás koncentrált vizelet abnormális ürítését jelzi a híg szérum ellenére
 - Dilúciós hyponatraemiát jelez: szérum nátrium <134 mmol/l, szérum osmolalitás < 280 mOsm/kg és fajsúly $>1,005$