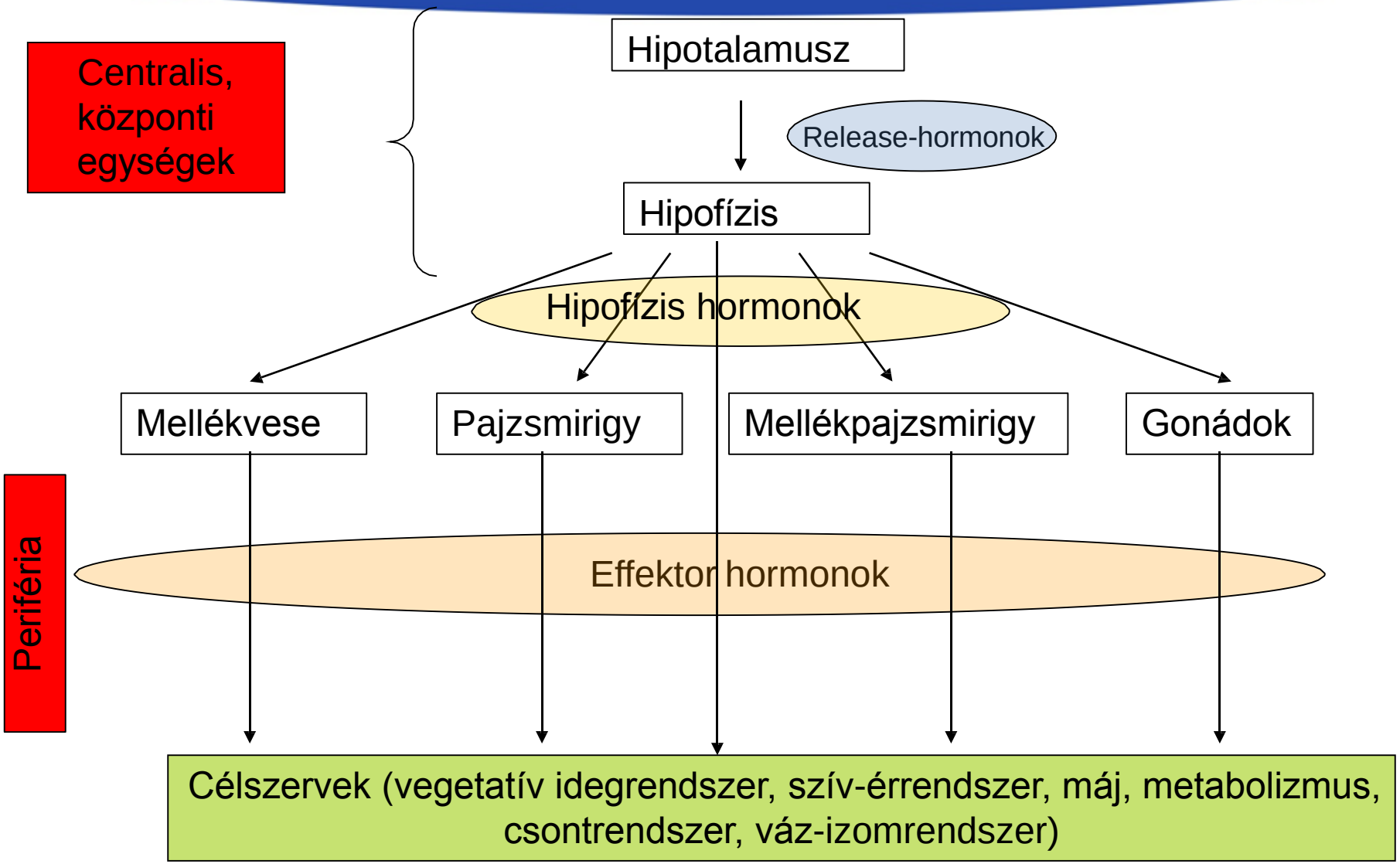
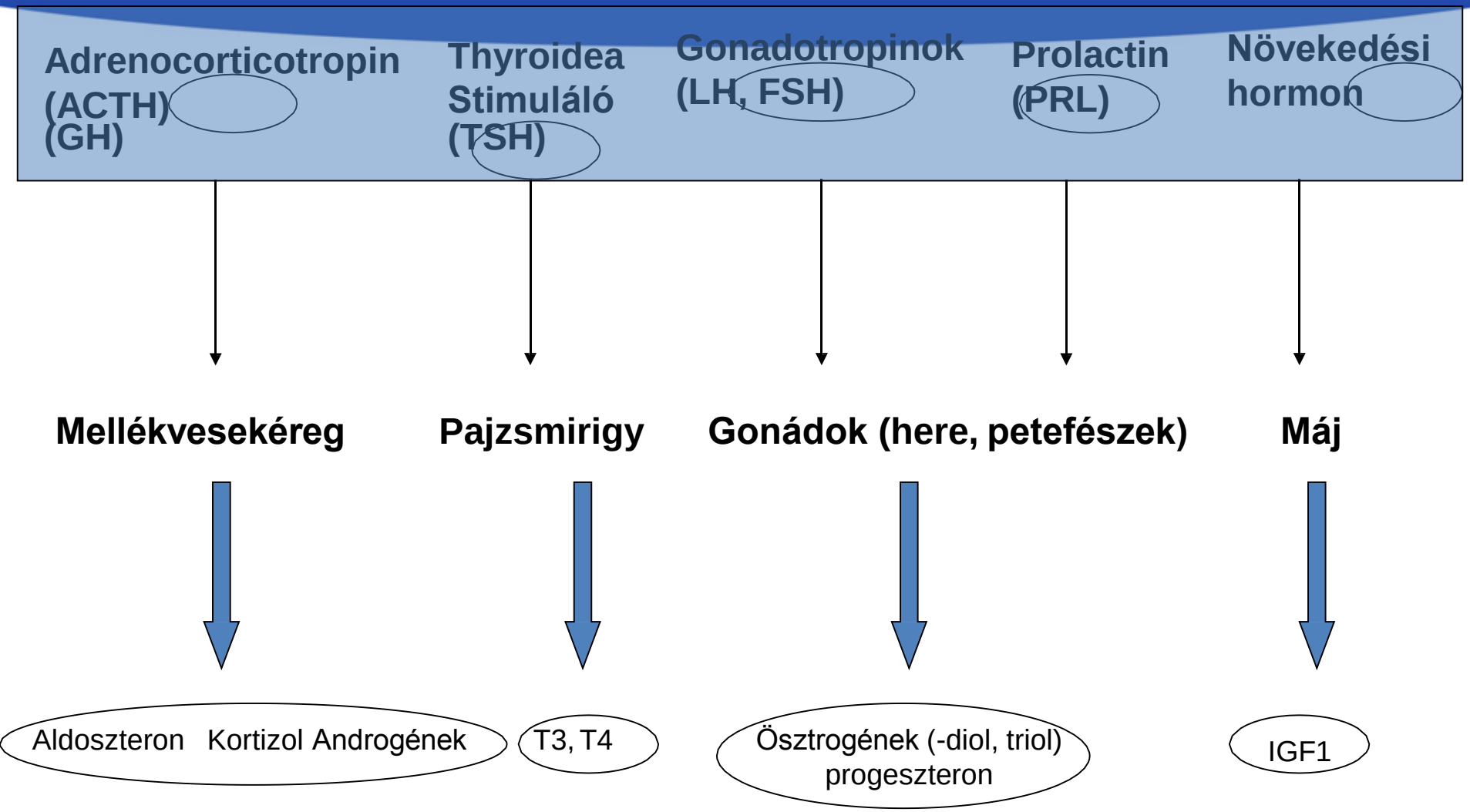
Hypophysis betegségek

Dr. Patócs Attila, PhD, DSc
Laboratóriumi Medicina Intézet
MTA-SE Lendület Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport

ENDOKRIN RENDSZER FELÉPÍTÉSE, TENGELYEK MENTI SZABÁLYOZÁS



HORMONÁLIS SZABÁLYOZÁSI TENGELYEK



ENDOKRIN BETEGSÉGEK FELISMERÉSE ÉS GONDOZÁSA

- **Gyakran jellegzetes anamnézis, tünetek, panaszok és külső jelek**

- **Gyakran tartós kezelés (gyógyulás után tartós megfigyelés) szükséges**
  - Hormonhiány rendszerint végleges
  - Hormontúltermelés kiújulhat
  - Több endokrin szervet érintő betegségek

- **Krízis-állapotok alakulhatnak ki**

- **Endokrin betegekben más betegségek**

HIPOFÍZIS FUNKCIÓ LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJA

Hormontúltermelés szindrómák (hormontermelő daganatok)

•GH-termelő hipofízis adenoma Akromegália, gigantizmus (GH ↑, IGF-I ↑)

• Prolaktin-termelő hipofízis adenóma (prolaktinóma) Galactorrhoea-amenorrhoea szindróma (PRL ↑, LH, FSH ↓)

• ACTH-termelő hipofízis adenóma Cushing kór (ACTK ↑, kortizol ↑)

• TSH-termelő hipofízis adenóma
TSH-túltermelés okozta hipertireózis (TSH ↑, fT4 ↑, fT3 ↑

Hormonhiányos állapotok diagnosztizálása

Pánhipopituitarizmus (minden hiányzik)

Izolált hormonhiány

NÖVEKEDÉSI HORMON (HGH) ÉS INZULINSZERŰ NÖVEKEDÉSI FAKTOR 1-ES TÍPUSA

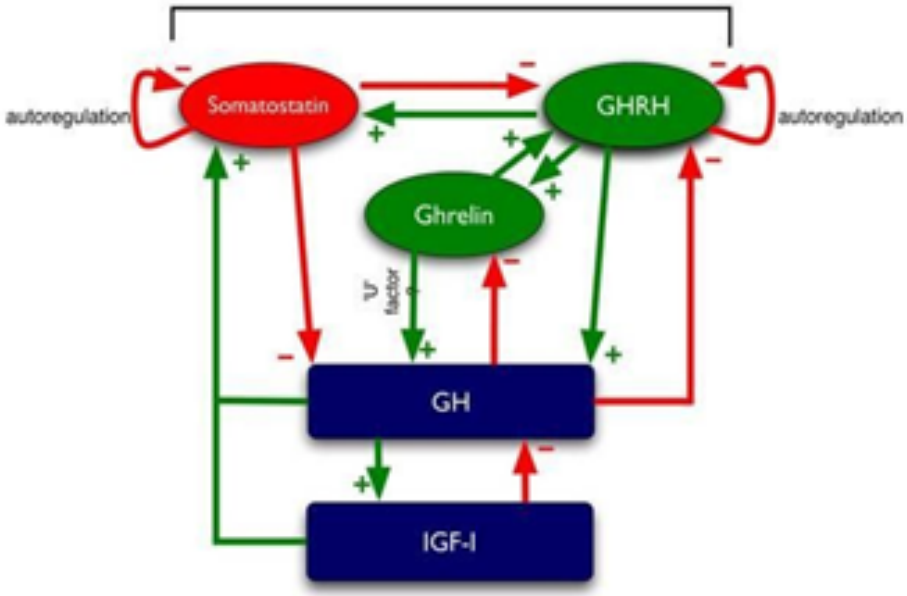
A hGH a hipofízis elülső lebenyében termelődő **peptid hormon**.

Elengedhetetlen a normális növekedéshez

- elégtelen elválasztása törpenövéshez,
- fokozott termelődése óriásnövéshez vezet.

INFLUENCES

+	−
Muscarinic cholinergic	Beta-adrenergic
Alpha-adrenergic	Glucocorticoids (chronic)
Glucocortcoids (acute)	Obesity
Opioid peptides	
L-arginine	
Hypoglycaemia/stress	



IGF1: májban termelődik, vérben található szintje jóval **stabilabb mint a GH-jé,** hosszabb GH hatást tükrözi,

Referens tartomány: életkor, nem és módszerfüggő, értékének maximumát a növekedési ütem maximumakor (16-18 éves korban) éri el.

GH és IGF1 mérésének indikációja:

hipofízis funkció megítélése:

törpenövés, alacsony növés, akromegália (GH-t termelő hipofízis daganat)

De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000

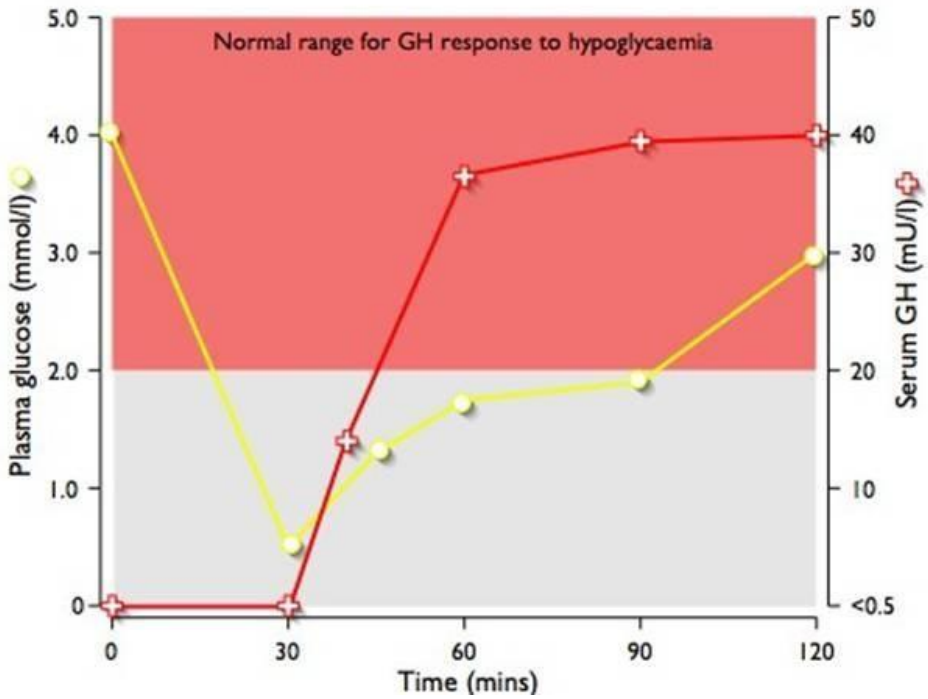
A KERINGÉSBEN MÉRHETŐ GH

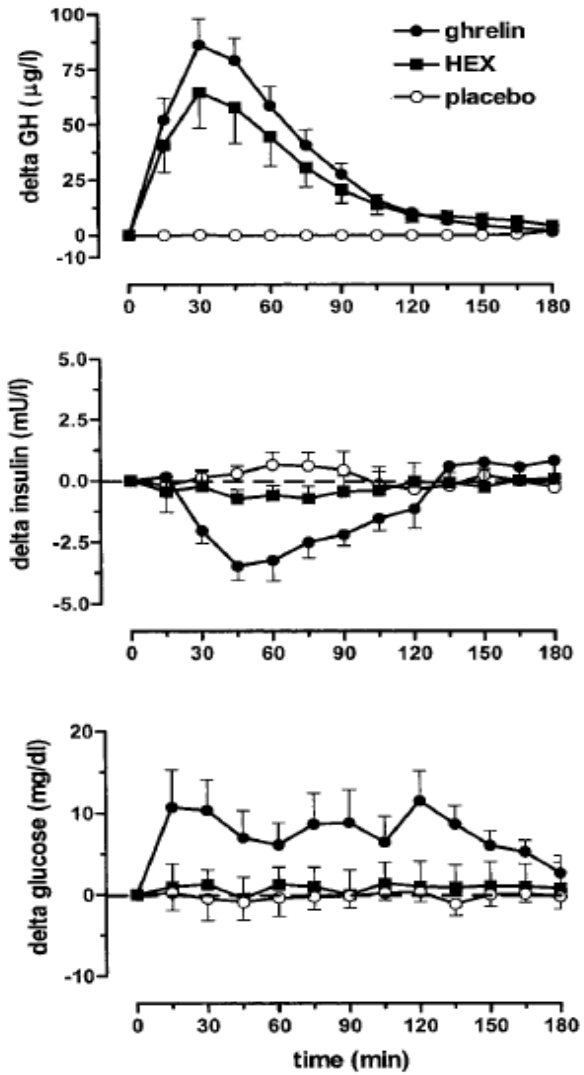
Table I: The five genes in the GH locus

Gene	Product	Variant(s)	Expressed in
hGH-N or GH1	Normal GH	2 alternatively spliced variants (97): 22 kDa (full-length 191 aa); 20 kDa (lacking residues 32-46)	Anterior pituitary
hGH-V or GH2	Variant GH detectable in pregnancy from mid-term to delivery (121, 122)	20 kDa	Placental syncytiotrophoblast cells
CSH-1, CSH-2	Chorionic somatotropin/human placental lactogen	22 kDa	Placental syncytiotrophoblast cells
CSH-like gene CSHL-1	Non functional proteins	Many alternatively spliced variants	

A KERINGÉSBEN TALÁLHATÓ GH FŐ STIMULUSAI: VÉRCUKOR, INZULIN, GHRELIN

A dinamikus tesztek elméleti háttere





A hGH MEGHATÁROZÁSA DINAMIKUS TESZTEKET KÖVETŐEN

A növekedési hormon (GH) szekréciója pulzatilis, felezési ideje 19 perc

Egy mérés - nem mérés!!!

Provokációs tesztek

Inzulin
arginine, levodopa (L-dopa)
arginine plus Ldopa
arginine plus GHRH
glucagon

insulin tolerance test (ITT)
arginine-GHRH a legjobbak
cut-off <5 µg/L –os értéknél a legjobb szenzitivitás

Közös jellemzőjük: egyik szenzitivitása és specificitása sem 100%

hGH SZEKRÉCIÓ MEGÍTÉLÉSE DINAMIKUS TESZTEK SEGÍTSÉGÉVEL

GHRH TESZT

•**Célja:** ***GH-hiány igazolása***

•**Kivitelezése:** vénabiztosítás és az alap GH koncentráció meghatározása, majd GHRH injekció adása. Ezt követően a 15., 30., 45., 60. és 90. percben GH meghatározás.

- **Értékelése:** Fiziológiás válasz során a maximális GH > 10 ug/L,
  GH-hiány esetén, mind az alap, mind a terhelés során elégtelen válasz detektálható.

Variációk: Arginin, GHRH+arginin

GLÜKÓZ TOLERANCIA TESZT

•**Célja:** ***GH-t termelő daganat igazolása***, cukorbetegekben kontraindikált.

•**Kivitelezése:** vérvétel alap GH és a vércukor meghatározás céljából, majd per os 75 g glükózt kell 400 ml vízben elfogyasztani. Ezt követően a 30., 60., 90. és 120. percben vérvétel és a GH-t és vércukrot kell meghatározni.

- **Értékelése:** Fiziológiás válasz során a GH < 1 ug/L.
  Akromegáliára a terhelés során a folyamatosan > 2,5 ug/L GH koncentrációk utalnak.

hGH MÉRÉSÉNEK TECHNIKAI KIHÍVÁSAI

Mit is mérünk valójában???

Immunkémia módszerek: antitest kötésen alapulnak

Technikai paraméterek:

Specificitás és szenzitivitás: 22 kDa

20 kDa izoformák

keresztreakció

Detektálási határ

Diagnosztikus érték

Standardizáció szükséges

Vágási értékek (cut-off) meghatározása

hGH MÉRÉSHEZ HASZNÁLT IMMUNESSZÉK TECHNIKAI PARAMÉTEREI

IRMA (Diasorin): monoklonalis (20 és 22 kDa)

Keresztreakciók

Hormone	Concentration	Apparent hGH level
hPRL	100 mIU/mL 3rd IS 84/500	3 µIU/mL (1 ng/mL)
hCG	100 IU/mL 3rd IS 75/537	undetectable
hTSH	1 IU/mL 2nd IRP 80/558	undetectable
hLH	2 IU/mL 1st IRP 68/40	undetectable
hFSH	2 IU/mL 2nd IRP 78/549	undetectable
hCS	3 µg/mL	undetectable

Analitikai érzékenység

0,04 ng/ml 0,03 ng/ml

Pontosság

Intra-assay CV%

1,9-3,9 1,3-2,0

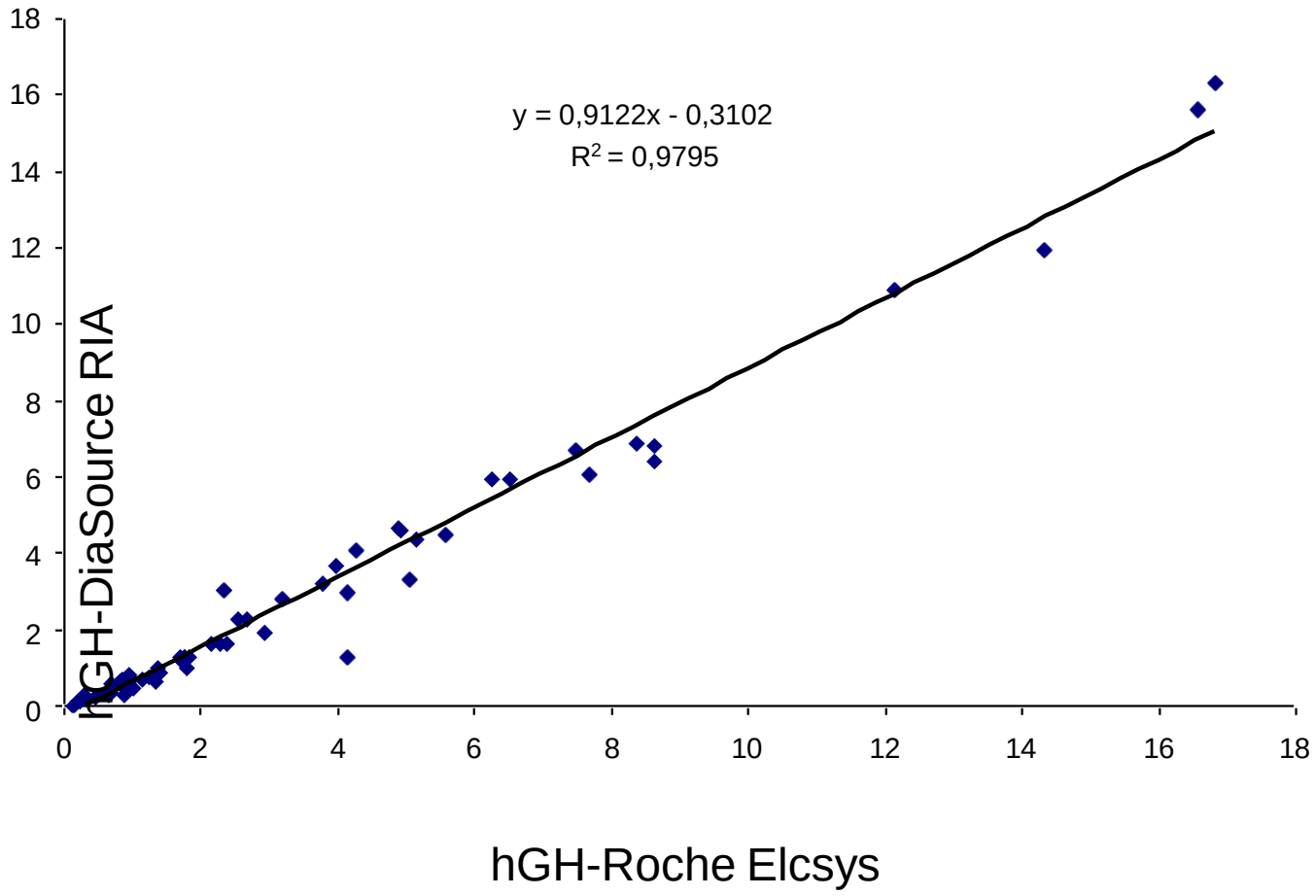
Inter-asay CV%

2,5-4,1 1,7-3,4

ECLIA (Cobas, Roche): monoklonalis (20 és 22 kDa) + poliklonalis

	Concentration tested	Cross-reactivity (%)
TSH	100 µIU/mL	≤ 0.672
FSH	200 µIU/mL	≤ 1.30
LH	200 mIU/mL	≤ 1.32
hCG	10000 mIU/mL	≤ 0.025
Prolactin	470 ng/mL	≤ 0.544
hPL	40 ng/mL	≤ 0.728
IGF-1	900 ng/mL	≤ 0.161
hGH isoform 20 kDa (WHO: 80–505)	100 ng/mL	≥ 75.4

hGH MÉRÉS- TECHNIKAI ÖSSZEHASONLÍTÁS: RIA VS. ELECSYS



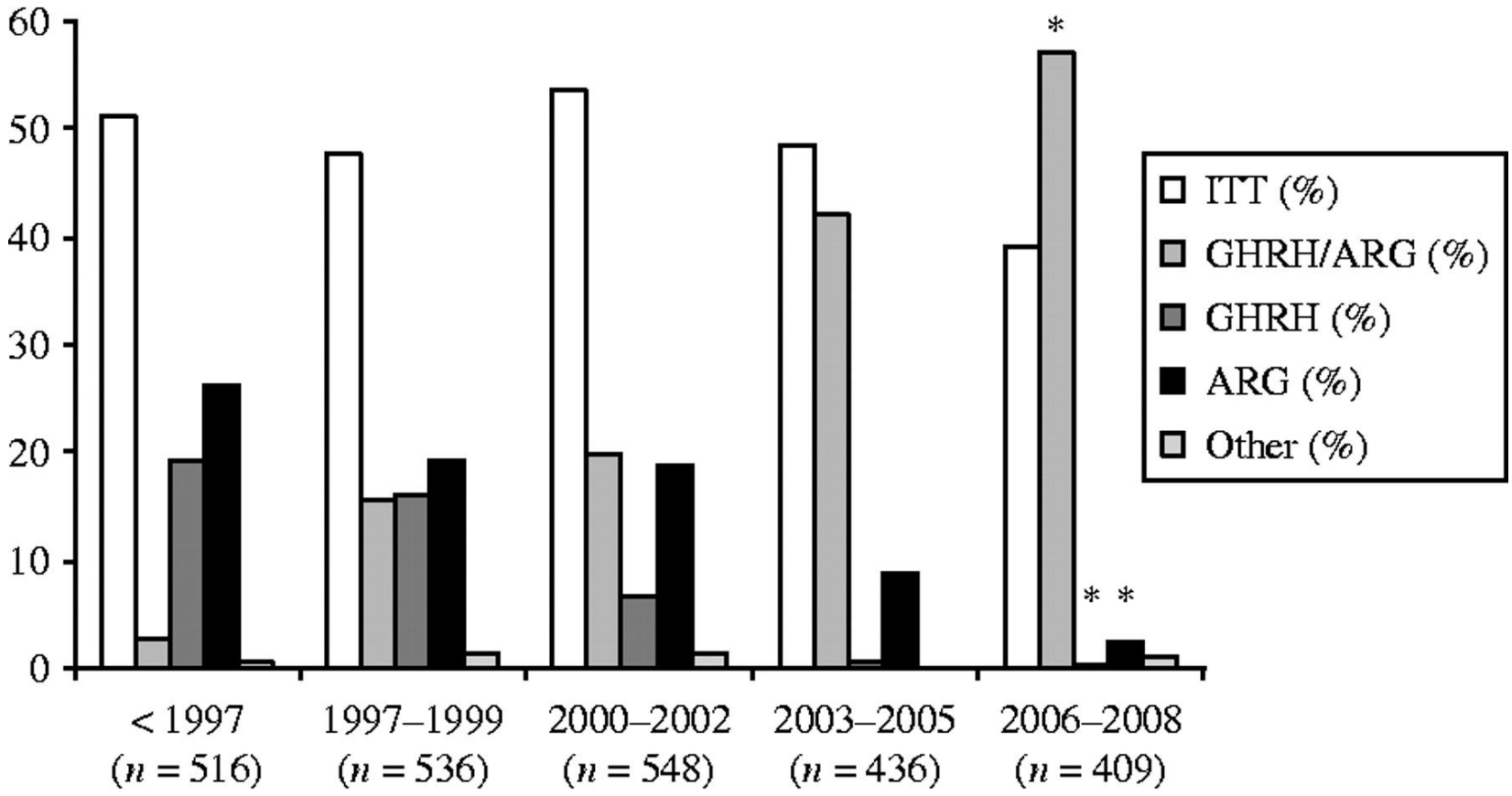
NÖVEKEDÉSI HORMON MEGHATÁROZÁS EGYÉB ALKALMAZÁSAI: GH HIÁNY DIAGNOSZTIZÁLÁSA

Különböző módszerekkel végzett GH-hiány diagnosztizálása hipofízis adenómás, egyéb tumoros, empty sella, hipofízis hypoplázia, agytrauma és idiopáthiás okok miatt kivizsgált betegekben

Proportion of patients with GH deficiency (GHD) based on the different peak GH cut-off limits or IGF1 by pathology. Peak GH cut-off limits were as follows: Method 1: for patients with a body mass index (BMI) <25 kg/m^2, a peak of GH ≤11.5 μg/l; for BMI 25-30 kg/m^2, a peak GH ≤8 μg/l; for BMI >30 kg/m^2, a peak GH ≤4.2 μg/l (7); Method 2: 4.1 μg/l without BMI correction (6); Method 3: ≤2.5 μg/l without BMI correction (10); Method 4: for patients with a BMI <25 kg/m^2, a peak of GH ≤2.3 μg/l; for BMI 25-30 kg/m^2, a peak GH ≤1.5 μg/l; for BMI >30 kg/m^2, a peak GH ≤1.0 μg/l (17). Other tumors refers to craniopharyngiomas, gliomas, or similar tumors of the hypothalamic-pituitary region. Others refers to miscellaneous conditions (cavernous sinus aneurism, autoimmune hypophysitis, etc.). Pituitary hypoplasia was a magnetic resonance imaging finding. No. with abnormal levels: number of patients with peak GH below the cut-off limit of single method; for IGF1, number of patients with IGF1 below the lower normal limits for age.

		No. with abnormal levels (%)				
Pathology	**No. of patients (%)**	**Method 1**	**Method 2**	**Method 3**	**Method 4**	**IGF1**
Pituitary adenoma	166 (54.9)	114 (68.7)	95 (57.2)	68 (41.0)	50 (30.1)	60 (36.1)
Other tumors	33 (10.9)	28 (84.8)	25 (75.8)	19 (57.6)	12 (36.4)	23 (69.7)
Empty sella	41 (13.5)	18 (43.9)	15 (36.6)	10 (24.4)	5 (12.2)	15 (36.6)
Brain trauma	30 (9.9)	14 (46.7)	12 (40.0)	6 (20.0)	3 (10.0)	3 (10.0)
Pituitary hypoplasia	5 (1.6)	5 (100)	4 (80.0)	4 (80.0)	2 (40.0)	5 (100.0)
Idiopathic	8 (2.6)	5 (62.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)
Others	19 (6.2)	6 (31.6)	4 (21.0)	3 (15.8)	1 (5.3)	2 (10.5)
Total (%)	302	190 (62.9)	158 (52.3)	113 (37.4)	75 (24.8)	111 (36.6)

GH-STIMULÁCIÓS PRÓBÁK ARÁNYÁNAK VÁLTOZÁSA A KLINIKAI GYAKORLATBAN



van Nieuwpoort I C et al. Eur J Endocrinol 2011;164:491-497

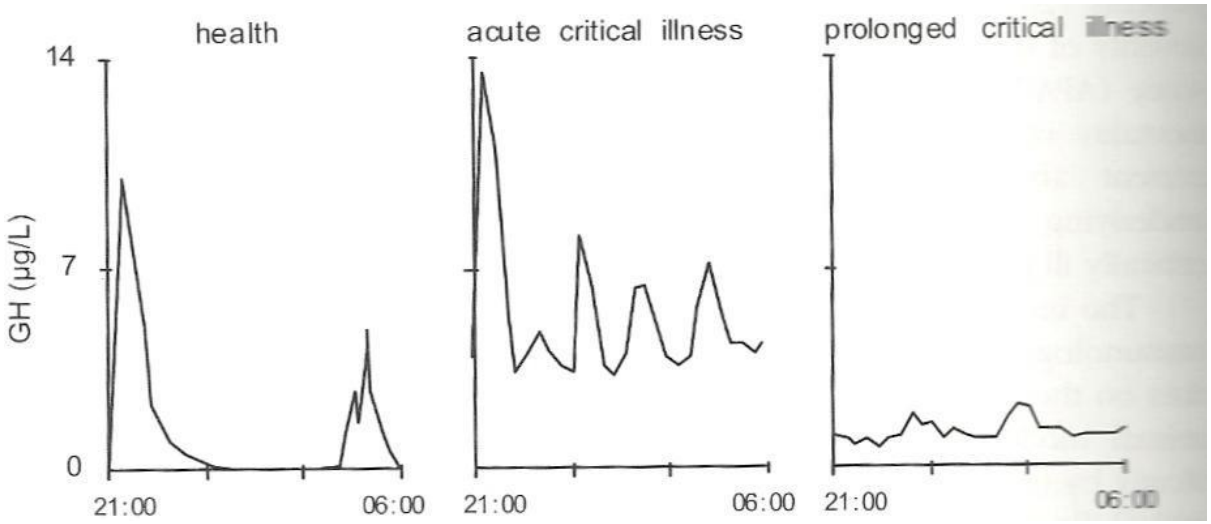
Published by BioScientifica

NÖVEKEDÉSI HORMON MEGHATÁROZÁS EGYÉB ALKALMAZÁSAI: SÜRGŐSSÉGI/KRITIKUS ÁLLAPOTOKBAN :

Akut stresszben a GH és következményeként az IGF1 és IGFBP3 szintje emelkedik

Krónikus stresszben: elhúzódó intenzív kezelés során a GH elválasztás pulzatilis elválasztása csökken, ami alacsony IGF1, IGFBP3 koncentrációkat eredményez.

A GH szekréció pulzatilitásának helyreállítása GHRP segítségével emeli az IGF1 és IGFBP3 szinteket, ami javítja ezekben a betegekben a metabolikus paramétereket.



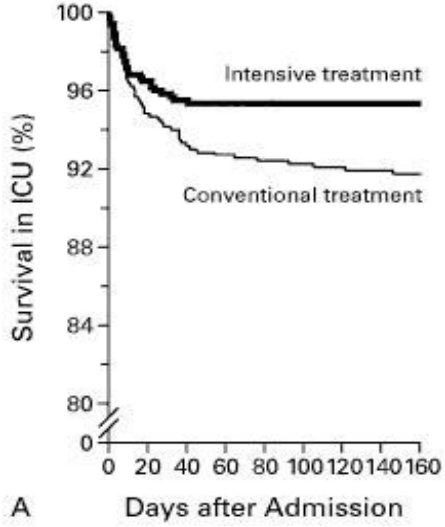
Van den Berghe G. Growth hormone secretagogues in critical illness. Horm Res. 1999;51 Suppl 3:21-8, *Van de Berghe et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 83:1827–1834*

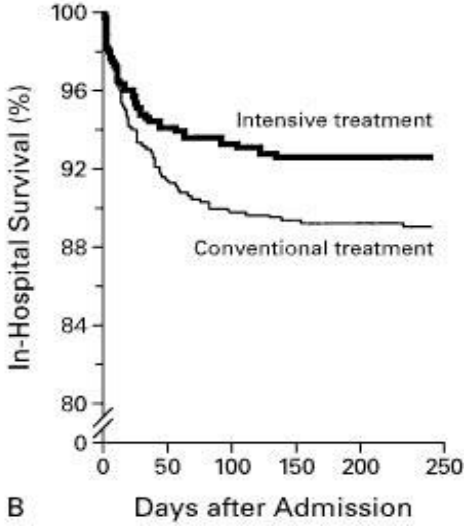
NÖVEKEDÉSI HORMON MEGHATÁROZÁS EGYÉB ALKALMAZÁSAI: SÜRGŐSSÉGI/KRITIKUS ÁLLAPOTOKBAN

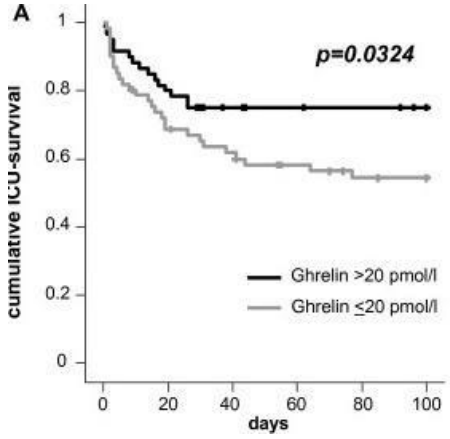
Szepszisben fehérje hiperkatabolizmus és az életfontosságú szervek zsírosodása figyelhető meg. Hátterében csökkent TRH, GnRH, GHRH és Ghrelin található. Anabolizmus csak GH serkentők adása után volt kimutatható.

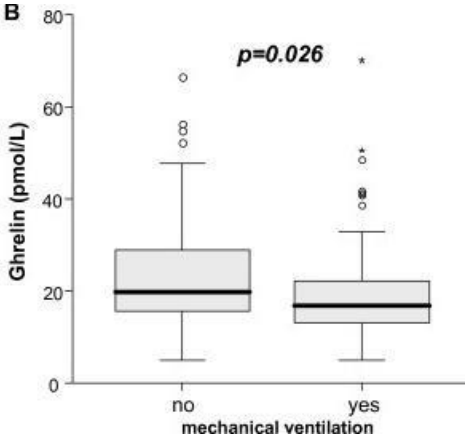
Intenzív inzulin kezelés hatására drámaian javul a túlélés kritikus állapotú betegekben (van den Berghe G et al. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.)

Ghrelin javítja a túlélést kritikus állapotú betegekben (Koch A, et al. Crit Care. 2010;14(3):R94. Epub 2010 May 25.)

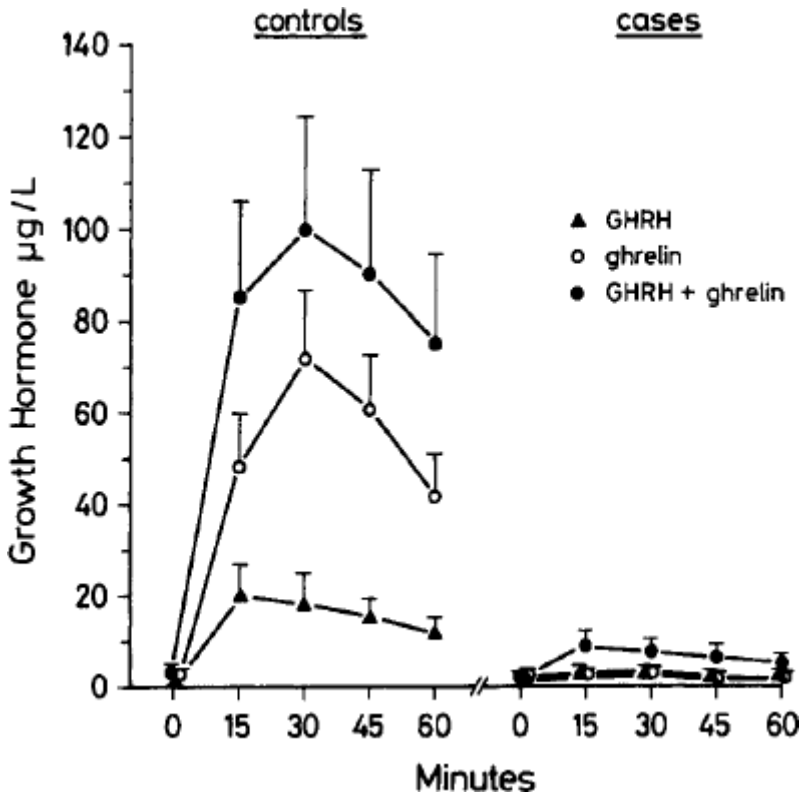


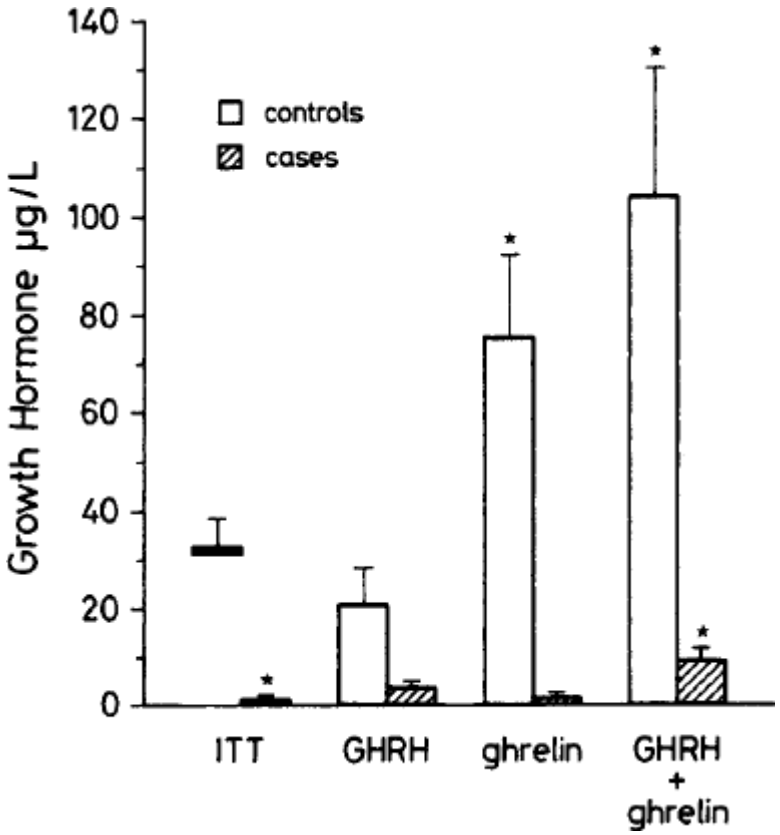






GHRELIN A hGH FELSZABADÍTÁST SEGÍTI A HIPOTALAMUSZON KERESZTÜL





Popovic et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88(7):3450–3453

NÖVEKEDÉSI HORMON MEGHATÁROZÁS EGYÉB ALKALMAZÁSAI:
- TELJESÍTMÉNYNÖVELÉS, TILTOTT SZER

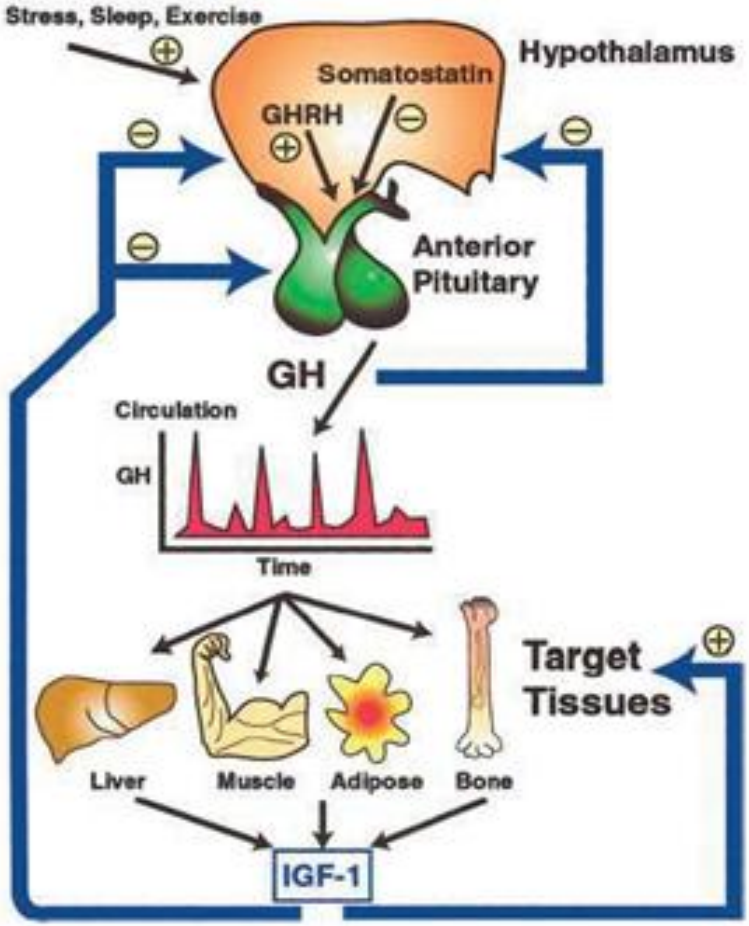
Hogyan mutatható ki a külsőleg bevitt GH?

A GH méréssel?

- Normálisan mind a 22 kDa izomer mind a 20 kDa izomer is termelődik az immunesszék ezt szelektíven felismerik
- azonban ha csak a 22 kDa-s mutatható ki az rhGH utal

GH következményében felszaporodó egyéb fehérjének a vizsgálatával?

- Az IGF-1 és a PIIIP (a 3-as típusú prkollagén) vizsgálatával jól el lehetett különíteni a rhGH hatást
- GH-2000 project, cél a Sydney olimpiára egy megbízható teszt a dopping kiszűrésére, a siker elmaradt!!!



Molecular Genetics and Metabolism **71,** 293–314 (2000)

NÖVEKEDÉSI HORMON, MINT ANTI-AGING HORMON

USA adatok:

- Google keresés: GH + anti-aging: 3 410 000 hivatkozás
- GH éves forgalom a világon: 1,5-2,0 milliárd dollár
  - 30%-át nem a törzskönyvi indikációkra rendelik (off label use)
  - 100000 egyén nem a törzskönyvi indikációk alapján kapja
  - 30000 időskorú egyén ”anti-aging” indikáció alapján kapja
- GH-készítmények
  - Hormonpótlásra használt sc. injectiós készítmények ára: 800-1000 dollár/havi adag
  - Off label use: Ultimate HGH (étrend kiegészítő), Master GH (spray), Super GH ára 200-300 dollár/havi adag

hGH MÉRÉSÉNEK KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Hipofízis túlműködés igazolása

- GH túltermelődés gyermekkorban
  GIGANTIZMUS

Óriásnövés, gigantizmus

A világon valaha ért legmagasabb ember: Robert Pershing Wadlow (1918-1940) 272 cm;

GROWTH CHART

Age	Birth	6 mos.	1	1 1/2	5	8	9	10	12	14	16	18	20	21	22.4
Height	N/R	N/R	N/R	N/R	5' 4"	6'	6' 2"	6' 5"	6' 11"	7' 5"	7' 10"	8' 4"	8' 7"	8' 8"	8' 11.1"
Weight (lbs)	8.5	30	45	67	105	169	180	210	241	301	374	391	488	492	439

cm 183 211 254 272

ÓRIÁSNÖVÉS, GIGANTIZMUS

257 cm

Ukraine's President Viktor Yushchenko, left, shakes hands with Leonid Stadnik, 36, believed to be the world's tallest man

HIPOFÍZIS DAGANATOK KLINIKAI TÜNETEI

- **Környező struktúrák kompressziója**
  - fejfájás
  - chiasma opticum lézió (felfele terjedő daganat)
  - kettőslátás, ophthalmoplegia (oldal irányban terjedő)
  - nasalis liquorrhoea (lefele terjedő)
  - liquorkeringési zavar, ill. agynyomás fokozódás tünetei (nagyméretű daganatok)
  - hipopituitarizmus (diabetes insipidussal vagy anélkül)

AKROMEGÁLIA

Ok: *növekedési hormon* (GH) túltermelés

(csontosodási vonalak záródása előtt: gigantizmus

Incidencia: 3-4/1 millió/év

Prevalencia: 55-69/1 millió lakos

Férfi/nő arány: valószínűleg azonos

Életkor: bármikor, de leggyakoribb a 4-5. évtizedben

(gyorsan progrediáló, agresszív növekedésű, súlyos klinikai tünetekkel társuló eseték gyakran fiatal felnőttkorban)

Tünetek kezdete és diagnózis közötti idő: 7-12 év

Etiológia:

98%-ban hypophysis GH- termelő daganat

2%-ában GHRH-termelő daganat (hipotalamikus hamartóma, pankreász és bronchus karcinóma, medulláris pajzsmirigy karcinóma, karcinoid tumorok)

AKROMEGÁLIA, FELISMERÉSE NEHÉZ, ÉVTIZEDEKIG IS ELTARTHAT

AKROMEGÁLIA, MIÉRT FONTOS A FELISMERÉSE ÉS A KEZELÉSE?

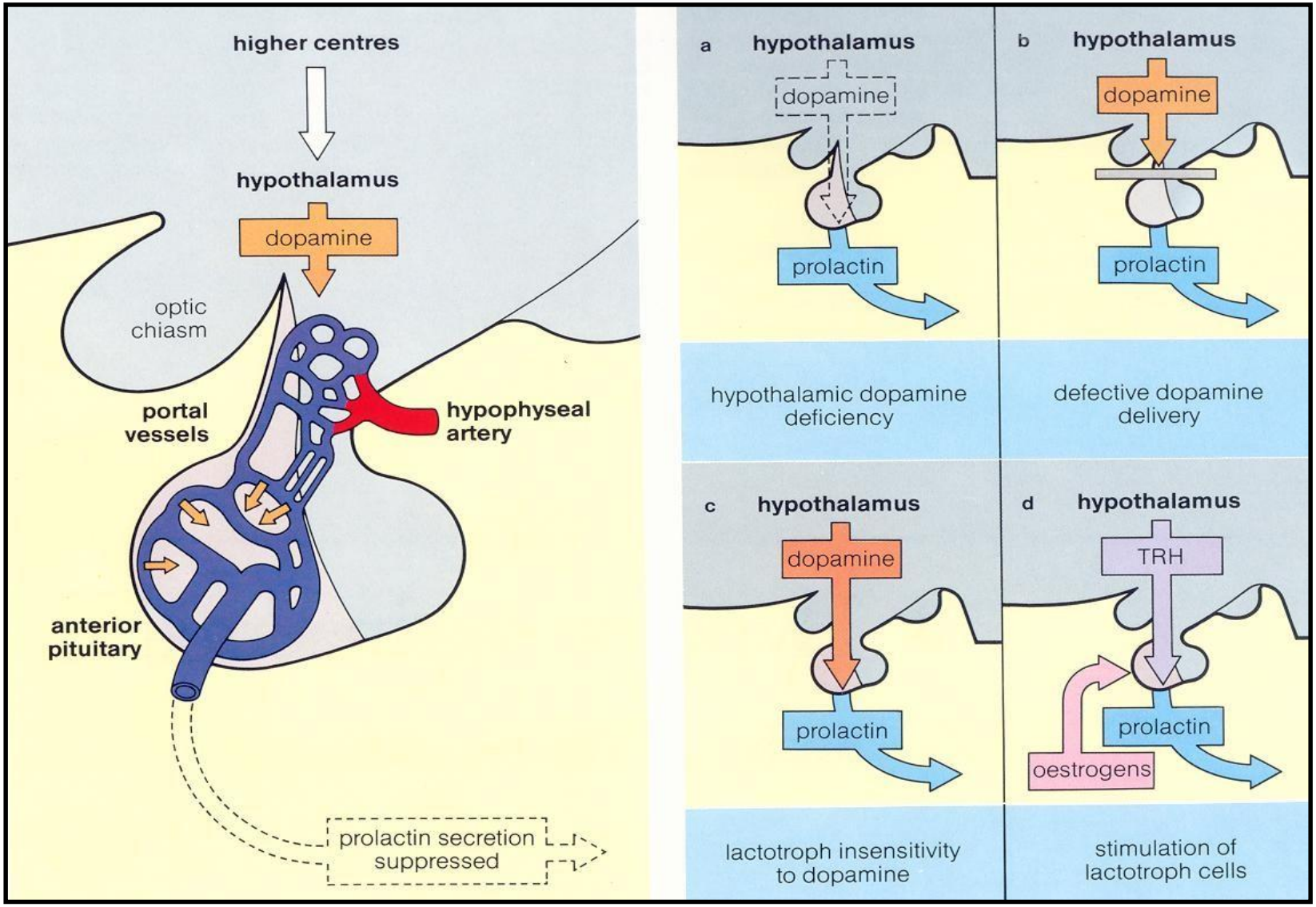
- Felismerést fontossá teszi
  - betegek várható élethossza 10 évvel rövidebb
  - mortalitás a populációs átlag háromszorosa
  - eredményes kezelés esetén a mortalitás nem különbözik a populációs átlagtól
- Diagnosztika
  - random **GH** nem diagnosztikus értékű (pulzatilis elválasztás)
  - leggyakrabban alkalmazott teszt: 75 g p os glukóz terhelés
  - **IGF-I** (szűrésre, terápia hatásának követésére)
  - egyéb tesztek (30 percenként 7-9x szérum GH meghatározás, 24 órán keresztül ismételt szérum GH meghatározás)
  - hypophysis MRI

DÁVID ÉS GÓLIÁT

HIPERPROLAKTINÉMIA, TIPIKUS MEGJELENÉS

- 28 éves nő, 15 hónapja szült
  - fő panaszok: **galactorrhoea nem szűnik, menzesz nincs**
  - fáradékony, gyenge, 10 kg-ot hízott
  - látása romlott
- Vizsgálatok (nőgyógyászati szakrendelés)
  - nőgyógyászati státusz normális
  - **plazma prolaktin: 108 ng/ml** (normális: <15);
  - plazma LH, FSH és ösztradiol: alacsony
  - szemészeti vizsgálat: V: 5/5, 5/5, Fundus: dekolorált papillák,
  - T: 16, 14 **Látótér: bal oldalon felső temporális, jobb oldalon felső és alsó temporális látótérkiesés**
  - szella MRI
  - idegsebész konzilium

HIPERPROLAKTINÉMIÁK MECHANIZMUSA



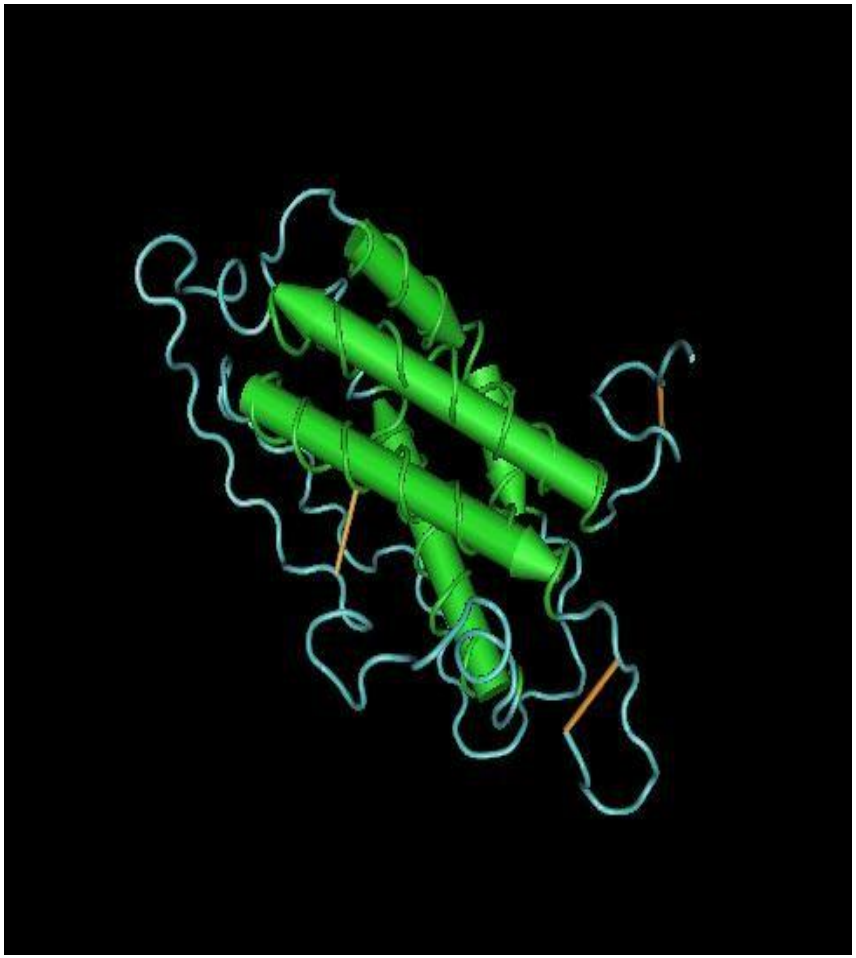
HIPERPROLAKTINÉMIA OKAI

- **Hormon-termelő hypophysis daganatok**
  - Prolaktinóma
  - Akromegália
- **Hipotalamusz és hipofízisnyél- léziót okozó betegségek**
  - Daganatok és ciszták (craniopharyngeoma, Rathke-tasak cysta, meningeoma, stb.)
  - Üres szella
  - Infiltratív és gyulladásos betegségek
  - Sugárkezelés
  - Trauma
  - Hipofízisnyél- sérülés
  - Műtét
- **Ektópiás prolaktin-termelő daganatok (**bronchus karcinóma)
- **Egyéb endokrin és szisztémás betegségek, gyógyszerek**
  - Primer hipotireózis
  - Policisztás ovárium szindróma
  - Májcirózis, krónikus veseelégtelenség
  - Gyógyszerek

HIPERPROLAKTINÉMIÁT OKOZÓ GYÓGYSZEREK

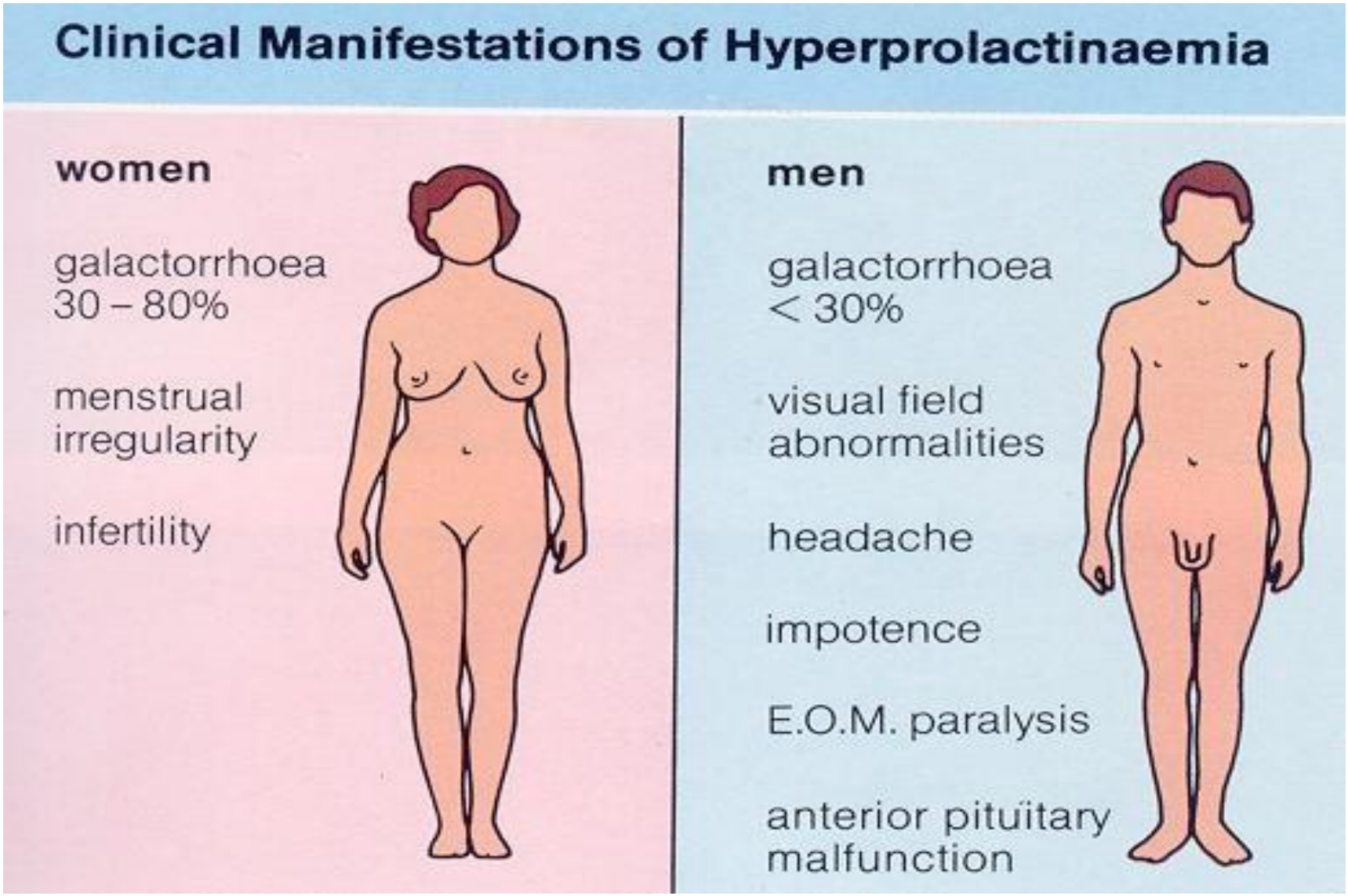
- **Dopamin receptor antagonisták**
  - Phenothiazinok (chlorpromazin, levomepromazin, promethazin)
  - Butyrophenonok (haloperidol), Thioxanthenek (flupenthixol), Metoclopramid
- **Dopamin szintézis gátlók**
  - α-methyldopa
- **Catecholamin depletiot okozó szerek**
  - Reserpin
- **Opiátok**
  - Cocain, morphin, methadon, heroin
- **Histamin H1 és H2-receptor blockolók**
  - Cyproheptadin, cimetidin, ranitidin
- **Imipraminok**
  - Amitryptilin, amoxapin
- **Serotonin reuptake gátlók**
  - Fluoxetin
- **Kálcium-receptor blockolók**
  - Verapamil
- **Hormonok**
  - Ösztrogének, antiandrogének, TRH

MÓDSZERTANI PROBLÉMÁK



- Hook-effektus
  - ”szendvics” módszer
  - megoldás:
    - minta hígítása
- Makroprolaktin
  - ”big-big” prolaktin
  - megoldás:
    - fehérje precipitálása

HIPERPROLAKTINÉMIA KLINIKAI TÜNETEI



CUSHING KÓR

- **Ok**: hipofízis ACTH-termelő adenóma (leggyakrabban mikroadenóma)
  - **Előfordulás**:
    - incidencia: 2,4/millió/év
    - prevalencia: 39/millió
    - nőkben 3-8-szor (egyes adatok szerint15-ször) gyakoribb, mint férfiakban.
    - bármely életkorban előfordulhat, de típusos életkor: 25-45. életév
    - összes endogén Cushing szindróma mintegy 70 %-a
    - exogén (iatrogén) Cushing szindróma lényegesen gyakoribb

CUSHING KÓR KLINIKAI TÜNETEI

- rendszerint fokozatos, lassú progresszió (ciklikus lefolyású is lehet)
- hízás, kóros zsír-eloszlása
- bőr vékony, sérülékeny, enyhén pigmentált, lilás-vörös striák, acnék, nőkben hirzutizmus
- poliglobulia
- proximális izomgyengeség
- osteoporosis, gyakori csonttörés (gyermekekben növekedés elmaradás)
- vesekövesség, hipertónia, diabetes mellitus, lipid- anyagcsere zavar
- nőkben menstruációs zavarok, amenorrhoea, infertilitás
- infekció-hajlam
- psychés eltérések

CUSHING KÓR DIAGNÓZISA

Hormonvizsgálatok döntőek

Stratégia:

1.Hiperkortizolizmus bizonyítása

- 24 órás gyűjtött vizelet kortizol
- kis adag dexamethason teszt
- plazma kortizol napszaki ritmus
- nyál kortizol

2.Cushing szindróma egyes formáinak elkülönítése

(leggyakoribb 3 ok: Cushing kór, ektópiás ACTH- túltermelés, kortizol-termelő mellékvese daganat

- plazma ACTH
- nagy dózisú dexamethason teszt
- CRH teszt (vazopresszin, dezmopresszin, metopyron teszt)
- Kombinált tesztek (CRH + vazopresszin)
- Sinus petrosus inferior vérvétel
- Képalkotó vizsgálatok (szella MRI, mellékvese CT, (ektópiás ACTH-túltermelés gyanú esetén egyéb vizsgálatok)

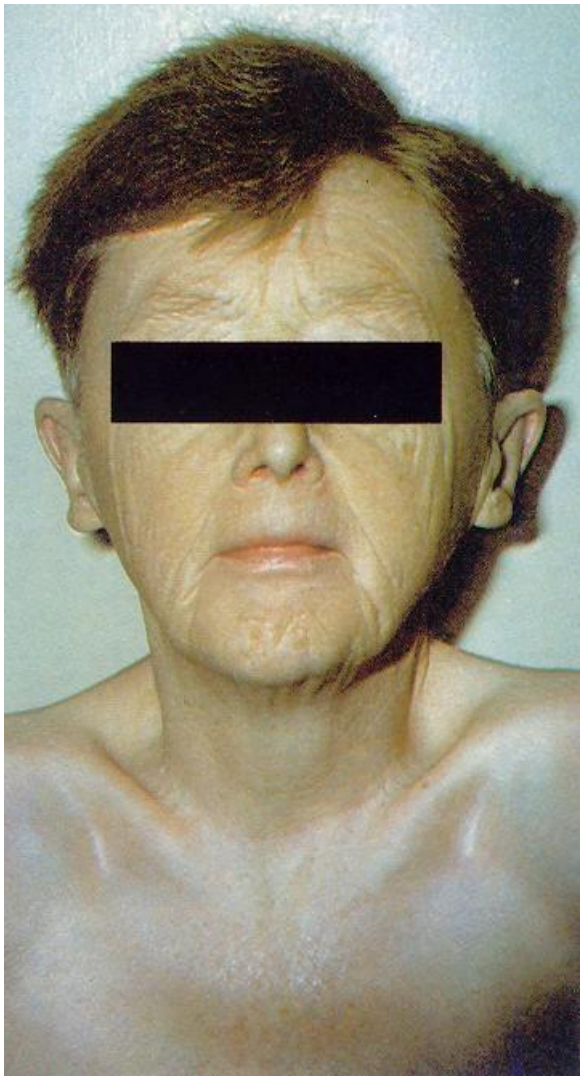
KLINIKAI TÜNETEK FELNŐTTEKBEN

- **Szekunder hipadrénia**
  - gyengeség, fáradékonyság, hipotónia, hipoglikémia hajlam
- **Szekunder hipotireózis**
  - aluszékonyság, memóriazavar
- **Szekunder hipogonadizmus**
  - gyér szőrzet, oszteoporózis, infertilitás, amenorrhoea nőkben, potenciazavar férfiakban
- **GH-hiány**
  - elhízás, izomtömeg csökkenés, dehidráció, metabolikus eltérések, oszteoporózis, rossz életminőség
- **Vazopresszin hiány**
  - Poliuria, polidipszia

HIPOPITUITARIZMUS ETIOLÓGIÁJA

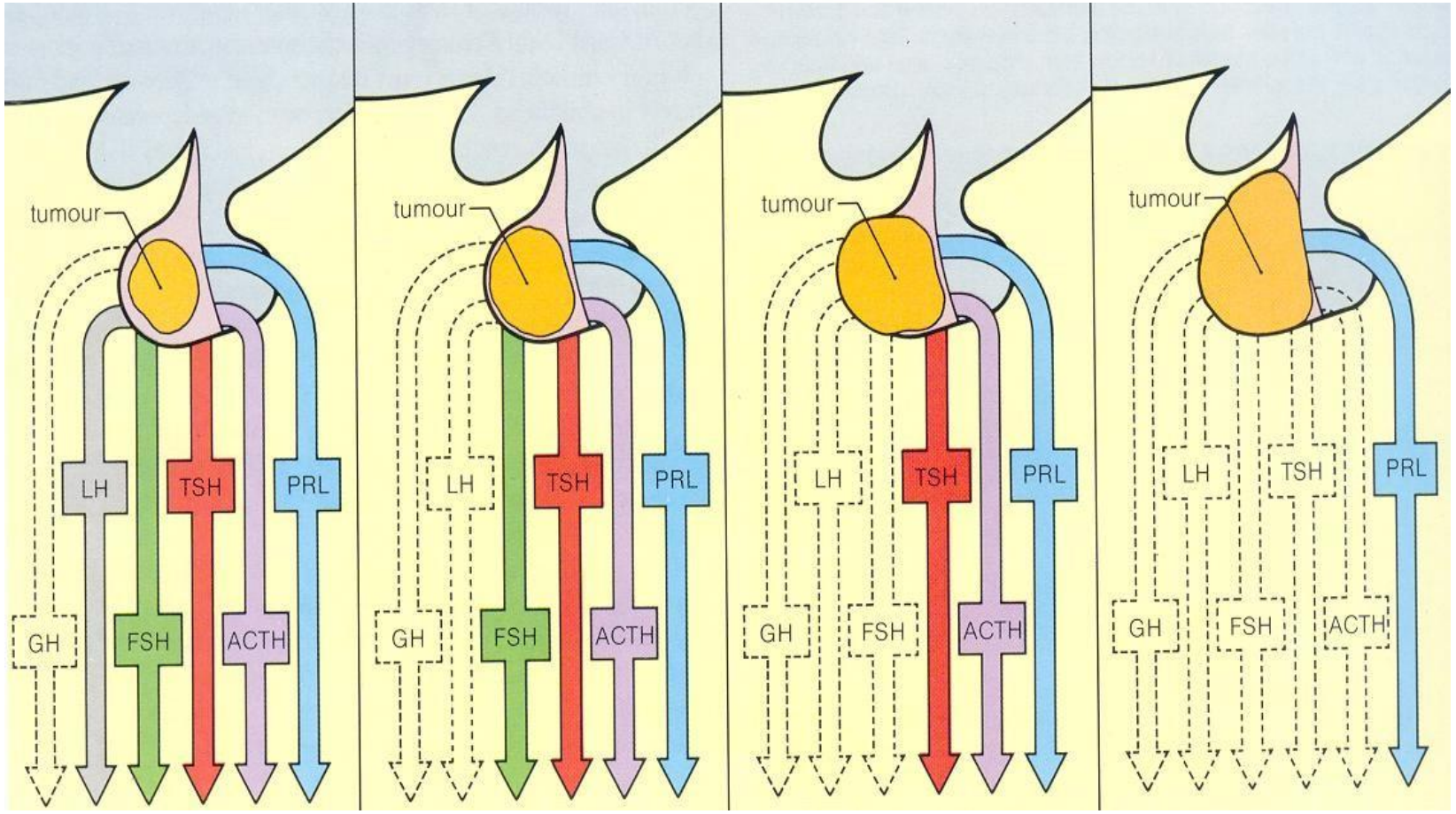
– veleszületett (gén-defektus)
– hipofízis daganat
– egyéb szella-tájéki térszűkítő folyamat
– gyulladásos és infiltratív betegségek
– sugárkezelés
– hipofízis /szellatájéki műtét
– trauma
– szubarachnoideális vérzés

PANHIPOPITUITARIZMUS



- **Etiológia:** heterogén
  - Hipofízis daganat, egyéb sezlla-tájéki térszűkítő folyamat, gyulladásos és infiltratív betegségek,vérzés, sugárkezelés, trauma, műtét, veleszületett (gén-defektus)
- **Klinikai tünetek**
  - szekunder hipadrénia, hipotireózis, hipogonadizmus, GH-hiány, diabetész inszipidusz
  - plazma prolaktin-szint változó
- **Diagnózis**
  - Hipofízis hormon és perifériás hormon
- **Kezelés**
  - Pajzsmirigy, mellékvesekéreg, nemi hormon, növekedési hormon
  - Dezmopresszin
    - túladagolás esetén hiponatrémia

HIPOFÍZIS DAGANATOKHOZ TÁRSULÓ HIPOPITUITARIZMUS KIFEJLŐDÉSE



Növekedésbeli elmaradás

Hipogonadizmus

Hipadrénia

Hypophysis kóros működéséhez kapcsolódó esetek

Acromegalia

Hypopituitarismus

Izolált GH-hiány Cushing-kór

-ACTH termelő hypophysis adenóma
-ektópiás ACTH termelés

Tanulságos eset **1.**

48 éves nő

mindkét kéz zsibbadás

- **Neurológia:** carpal tunnel szindróma
- **Sebészet:** műtét előtt endokrinológiai vizsgálat
- **Endokrinológia:** struma normofunkcióval

3 hónappal később: orrfolyás

- **FOG:** allergia, krónikus rhinitis, sinusitis, polypus sinus maxill.

Tanulságos eset: 1

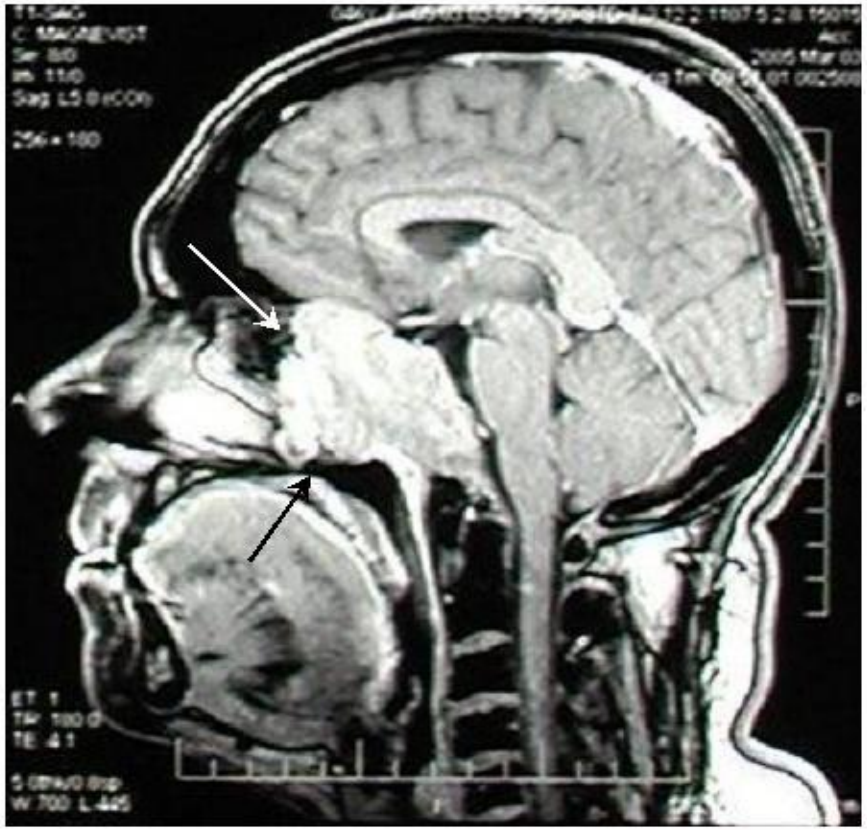
- Anamnézis
  - Cipőméret 39-ről 42
  - Gyűrűit nem tudja viselni
  - Erősen verejtékezik
  - Menstruáció 1 éve nincs
- Hormonvizsgálatok
  - **Szérum GH: 36 ng/ml** (norm<5), OGT során nem szupprimálható
  - **Szérum IGF-1: 885 ng/ml** (norm: < 280)
  - **Szérum prolactin: 4866 ng/ml** (norm: < 15)
  - Hypophysis-pajzsmirigy és hypophysis mellékvese tengely működés normális

Képalkotó, koponya MR

Iránydiagnózis?

További vizsgálatok?

Nyomonkövetés?



Megbeszélendő kérdések

Diagnózis: Hypophysis macroadenoma

Terápia: műtét vagy gyógyszeres kezelés?

Szövődmények: hypadrenia?

Nyomonkövetés mikéntje?

ESET 2.

Beteg: férfi
Életkor: 15 év
Anamnézis:
Multiplex hypophisis elégtenség miatt 1997 óta endokrinológiai részlegen gondozott gyermek. Rendszeresen kap Humatropint és L-thyroxint szed. Vontatott serdülése miatt FSH,LH, T szintjeit folyamatosan ellenõrizzük

Epikrízis

Felvételi státuszából kiemelendõ, hogy vékony testalkatú, serdülése A1,P1,G1, testisek 5-5 ml. Az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján felmerül a késõ pubertas centralis eredete. A GnRH stimulációs próba FSH és LH hiány lehetõségét vetette fel, az emiatt szükséges teendõket a kontroll alklamával beszéljük majd meg. A metopyron stimulációs próbát a tervezettnek megfelelõen el tudtuk végezni, az ennek kiértékelése még folyamatban van. Ápolásunk ideje alatt átmenetileg hányásai jelentkeztek, ezért átmenetileg parenterlis folyadékpótlásra szorult. Az eredményekről a következõ kontrollvizsgálat alkalmával kapnak tájékoztatást.

A mai napon kielégítõ általános állapotban, a szülõket tanáccsal ellátva bocsátjuk otthonába.

ESET 2.

Eredmény

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
T4 szabadfrakció meghat.	0.93	ng/dl		0.70-1.80	F
Totál tesztoszteron	0.10	ng/mL	L	2.80-8.00	F
FSH meghat.	0.11	IU/L	L	1.00-8.00	F
LH meghat.	0.00	IU/L	L	2.00-12.00	F

Eredmény

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
ACTH		pg/mL		10-70	F
	ACTH-t edta-s csőbe kell levenni, és jég között átküldeni! A laborba csak a leöntött szérum érkezett!				
FSH meghat.	0.23	IU/L	L	1.00-8.00	F
LH meghat.	0.00	IU/L	L	2.00-12.00	F
Kortizol meghat.	75	nmol/L		60-600	F

Eredmény

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.	
IGF-1 (Inzulinszerü növ.faktor)	136.4	ng/mL	L	267.5-470.8	F

ESET 2.

Eredmény

	Érték	Egység	Abn.Referencia tart.	
Kortizol Methopyron u.	3.4	ug/dL		F
	Érték	Egység	Abn Referencia tart.	
ACTH	44.8	pg/mL		F
11-dezoxikortizol	1.110	ug/dL		F

Egyéb vizsgálatok

LHRH-STIMULÁCIÓS PRÓBA:

	0 min	30 min	60 min
FSH (E/l)	0,23	0,21	0,23
LH (E/l)	0,0	0,0	0,03

Kortizol:75 nmol/l

Metopyron próba:
ACTH:
Kortizol:

Mi a diagnózis?

Mi a teendő, terápiás lehetőségek?

Milyen laboratóriumi vizsgálatok szükségesek?

ESET 3.

Beteg: 13 éves fiú

Státusz

Lassú szomatikus fejlődés miatt kérik szakvizsgálatát.

1, veszélyeztetett terhességből 41. gesztációs hétere, indított szüléssel, pvn született. Szül. súly. 3000 gr hossz: 55 cm
(köldökzsinor a nyakra tekeredve)
Icterus miatt kékfény kezelésben részesült.
Megszületéskor egy foga volt.
Jár: önállóan 15 hó (?)

Kb. 4 éves kortól észlelik, hogy növekedése lassabb, mint kortársaié.
Hozott antropometriai adatok nincsenek.
Tmagasság változás 1 év alatt max. 1 cm (szülői adat)
Étvágya: többször, keveset eszik
Fejfájás, homloktájon, havonta 1-2 alkalommal, délután.
(1/2 tabl. Rubophen adása után oldódik)

ESET 3.

CA: 7 és fél év Tsúly: 17 kg Thossz: 112 cm (min. 3 pc alatt)
Arányos testalkat. Bársonyos bőrtakaró. Pajzsmirigy állománya norm. Prepubertasos állapot. Rendezett keringés. Has puha, betap. Testisek a scotumban.
Javasolt: további obsz, a növekedési ráta követése,

április 19

CA: 8 év Tsúly: 17,60 kg Tmagasság: 112,2 cm (0,2 cm/ 3 hó)
St idem.
vérkép, seNa, K, sefT4, seTSH, prolactin, cortisol, IGF-1 foly.
A vizsgálati eredmények felől a szülő kb. 3 hét múlva tel. érdeklődik.
Növekedési rátaja nagyon alacsony!!!! GH stimulációs próba az IGF-1 tól függően szóbajön.

ESET 3.

Státusz

Nanosom, vékony alkatú jó általános állapotú gyermek.
Tanner: A1 P1 prepubertasnak megfelelő állapot, herék 4-4 ml..
Testhossz: 133.4 cm (<3pc, -3.35SD)
Testtömeg: 25.9 kg (<3pc, -2.12SD)
BMI: 14.6kg/m2 (<3pc, -1.48SD)
RR:113/71 Hgmm, P:84/min.

Kar fesztávolság: 128,5 cm Hossz: 133,4 cm
Altest: 70 cm
Sarok-nagyláb: 23 cm
Csukló-kp. ujj: 16,5 cm
Derék: 54,5 cm
Csípő: 59 cm
Fejkörfogat: 50,6 cm
Felkar: 23 cm
Felkar átmérő: 17,6 cm
Alkar: 20 cm
Alkar átmérő: 17,5 cm
Térd-boka: 30 cm
Comb körfogat: 34,5 cm
Vádli körffogat: 25,5 cm
Ülőmagasság: 106 cm
Karfesztávolság/testmagasság: 0,963 2 pont
Ülőmagasság/testmagasság: 0,79
Könyök valgus állása: jelen van.

Rövid ill., hajlott alkart, hajlott lábszárat, izom hipertrófiát, ulna környéki diszlokációt nem észleltünk.

Mi emelendő ebből ki?

Iránydiagnózis?

ESET 3.

Diagnózisok

SHOX hemizigóta delecio
Növekedési elmaradás

Epikrízis

A 13 és fél éves nanosom gyermeket növekedési hormon kezelés betanítására vettük fel klinikánkra jó általános állapotban. Lassú növekedési tendenciájának hátterében korábbi vizsgálataink SHOX gén hemizigota delécióját igazolták.
Felvételi statusában 3 pc alatti testméreteken kívül egyéb eltérés nem szerepelt , antropometriai adatatait rögzítettük.
Bentléte alatt a növekedési hormon kezelést megkezdtük, a kezeléssel kapcsolatos technikai ismereteket a szülő és a fiú elsajátította.

Jó általános állapotban panaszmentesen emittáljuk.
Javasolt kezelés: sc. 1,2 mg/nap Humatrope Penfill (azaz 0,045 mg/kg/nap)
A rendszeres növekedési hormon kezelés felfüggesztése csak idegrendszeri

IZOLÁLT GH-HIÁNY

ESET 4.

Z.M., 32 éves nőbeteg, vidéki kórház sebészeti osztályán kezelik sérvműtétet követő sebgyógyulási zavar miatt

Anamnéziséből kiemelendő: .

Korábbi dokumentáció szerint fiatal kora óta ismert hypertoniája, melyre gyógyszert nem szedett.

2015.06.01-12. Magas vércukrok, fulladás miatt hosp. Emboliát kizártak (CTA, Echo (ágy melletti, írott lelet nincs), Dinamikus tüdőscinti készült).

Hypokalaemia

Klinikai állapota és laboratóriumi leletei alapján felmerül speciális ellátást igénylő endokrin betegség gyanúja, a beteget a II. Belgyógyászati Klinikára szállítják.

ESET 4.

Státusz

Felvételi status: kp. fejlett/ obes nõbeteg. Kifejezeten ödémás alsó és enyhén öd. felsõ végtagok. Alsó végtagokon ödéma ujjbenyomatot tartja. Mko tenyér sárgásan elszínezõdött. Mko lábszáron néhány darad mély, decubitus szerû fekélyek láthatók, melynek környezete erythaemás. Icterus, cyanosis nincs. Holdvilág arc, buffalo hump. Háton hrisutismus. Kp. vérbõ nyálkahártyák, kóros nyirokcsomó nem tapintható, normalis nagyságú pajzsmirigy, göb nem tap. Nyak bal oldalon laceratio a terület szélén var. Békés conciunctiva, fehér sclera. Garatképletek reakciómentesek.Emphysemas mellkas, rekesz kissé magasabban áll, kitérés csökkent, inkább tompult kopogtatási hang, körülírt tompulat nincs. Érdes alaplégzés, egy-két sípolás hallaható, egyéb zörej nincs. Ritmusos kellõen ékelt szívhangok. Zörej nem hallható (carotisok felett sem). Has a mellkas szintje felett, elõredonborodó, alhasi régióban sévkötö, alatt vákumpumpa nyitott hasfal miatt. A látható és vizsgálathaó felhasi régión livid striák, itt a has puha, betapintható, kóros resistentia, nyomásérzékenység, defense nincs. Hepar tompulata megtartott, nem elérhetõ, lien nem tapintható. Vesék, gerinc ütögetésre nem érzékenyek. Art. dorsalis pedisek mko. gyengén tapinthatók nagyfokú ödéma miatt. Comb mediális és anterior felszínén livid striák. Durva org. neur. eltérés nincs. Latens paresis próba mko alszáron negatív.

ESET 4.

Laboratóriumi leletei:

Eredmény

	Érték	Egység	Abn.	Referencia tart.
Kortizol éjjeli terhelés u.	41.940	ug/dL		

CORTIZOL = 1157.1 nmol/l. Ref.tart: < 138 nmol/l

	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
Kortizol	37.57	ug/dL	H	8.00-25.00

CORTIZOL = 1036.6 nmol/l. Ref.tart: 220-690 nmol/l

ACTH	144.8	pg/mL	H	7.2-63.3
Vizelet Cortisol	2627.8	nmol/die	H	100.0-379.0

Eredmény

	Érték	Egység	Abn.	Referencia tart.
Reggeli kortizol nyál	4.580	ug/dL	H	<0.690
Éjjeli kortizol nyál	3.860	ug/dL	H	<0.430

Eredmény

	Érték	Egység	Abn.	Referencia tart.
Kortizol nagya. Dexamethason u.	48.040	ug/dL		

ESET 4.

2015.07.09. Sella MR a hypophysis bal oldalán 7x5 mm-es cysticus részeket is tartalmazó atípusos kontraszthalmozást mutató elváltozás került leírásra.

Eredmény:

Hasi és kismedencei UH vizsgálat:

A vizsgálat korlátozott értékû.
A máj norm. nagyságú, körülírt eltérés nem látszik.
Az epehólyag kicsi, kõ nem látható, vékony falú.
A choledochus nem látszik tágabbnak.
Az epeutka nem tágabbak.
A pancreas nem ábrázolódik.
A lép és a vesék eltérés nélkül.

2015.08.19

ESET 4.

Az ismertetett adatok alapján milyen diagnózis(ok) merül(nek) fel?

A pontos diagnózis felállításához szükség van-e még kiegészítő vizsgálatokra?

A labor- és ultrahang-vizsgálati eredmények a kortizol-túltermelés milyen lokalizációjára utalnak?

ESET 5.

L.I.M., 51 éves nőbeteg

Anamnézis

Anamnézisében:
-2008: jobb emlő abscessus miatti opus
-2011: BFL lobectomia (S2-3)tüdőszûrésen észlelt 3 cm-es infiltrátum miatt (hisztológia: neuroendokrin tu. - chromogranin, CK, synaptophisin pozitív)
-2014: kontroll CT vizsgálat: mediastinalis lymphadenomegalia, biopszia történt (hisztológia: neuroendokrin tumor)
-2015. januártól fél évig Sandostatin terápia (havi 1 amp. 20 mg inj. kezelés). Kontroll CT: progresszió - első vonalban carboplatin-etoposid kezelés (4 ciklus).
-2015. decembertõl másodvonalbeli ECO (epirubicin, cyclophosphamid, vincristin) kezelés progresszióra tekintettel (4 ciklus)
-2016.09.21. izotóp DOTATOC kezelés (Basel). A pancreasban SPECT/CT-vel észlelt dúsulásra tekintettel a pancreas neuroendokrin tumorát valószínûsítették, mely a pulmonalis áttétek hátterében állhatott. A mért hypertenzióra és hypokalaemiára tekintettel hyperaldosteronismus lehetõségét vetették fel.
-2016.08.: bal humerus proximalis-középső harmadának törése - 2 db. velőûrszeg mûtétileg behelyezve
-2016 óta ismert és kezelt hypertonia

Eredmény	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
Chromogranin A	73.6	ng/mL		19.4-98.1

2014.12.19

Eredmény	Érték	Egység	Abn	Referencia tart.
Chromogranin A	253.8	ng/mL	H	19.4-98.1

2016.04.08