

# Mellékvese daganatok – a klinikus szempontjai

**Dr. Igaz Péter**  
az MTA doktora  
egyetemi docens  
**SE ÁOK**

**II. Belgyógyászati Klinika**



## A mellékvesében előforduló daganatok

- **Incidentalomák (patológiai anyagban a populáció 7-9%-ban)**
- **Nagy részük hormonálisan inaktív kéregadenoma**
- **5-8 % pheochromocytoma**
- **Kortizoltermelő adenoma (Cushing-syndroma)**
- **Aldoszterontermelő adenoma (Conn-syndroma)**
- **Malignus (>6 cm átmérő esetén 25 %)**
- **Myelolipoma, lipoma, lymphoma, metastasis**

# Szóbajövő képző vizsgálatok

- CT (natív + kontrasztanyag) (HU<10 - adenoma)
- CT – kontrasztanyag kimosás (washout)
- MR (natív + kontrasztanyag)
- Phase-shift MR
- T2-súlyozás (phaeo világít)
- (Scintadren (iodocholesterol)-scintigraphia a mellékvesekéreg aktivitás vizsgálatára – discordantia)
- MIBG-scintigraphia
- PET

# Incidentaloma gyanúja esetén elvégzendő hormonvizsgálatok

- **Hypercortisolismus:** Kis dosisú overnight dexamethason-teszt, 24 órás vizelet kortizol, éjféλιi szérum vagy nyál kortizol (kortizolritmus) (ACTH)
- **Mineralokortikoid aktivitás megítélése** (aldoszteron/renin arány)
- **Phaeochromocytoma irányában** VMA-, metanephrin, normetanephrin, gyűjtés, serum chromogranin A.
- **Metastasis gyanúja esetén primer tumor keresés** (mellkas CT, mammographia, endoscopia)

# Teendők incidentaloma esetén

- 1. Hormonálisan aktív daganat (Cushing, Conn, pheochromocytoma) – Műtét
- 2. Hormonálisan inaktív daganat – méret?
  - < 4 cm nincs teendő, > 6 cm, malignitás veszélye 25 %, eltávolítandó.
  - Követés (6 havonta, 1 évente CT-vizsgálat)
- 3. Lymphoma gyanúja – biopsia
- 4. Metastasis gyanúja
- 5. Inoperábilis hormonálisan aktív daganat:
  - Mellékvesekéregtumor: lysodren, ketoconazol
  - Pheochromocytoma:  $\alpha$ -metil-tirozin

# Metastasis a mellékvesében

- **Áttétek gyakorisága: 1. tüdő, 2. máj, 3. csont, 4. mellékvese.**
- **A mellékvesékbe gyakran metastasist adó malignomák: tüdőcc., mammacc., vesecc., melanoma**
- **Malignus betegségben szenvedő betegekben is előfordul mellékveseadenoma.**
- **Differenciáldiagnózis: CT-denzitás, PET.**

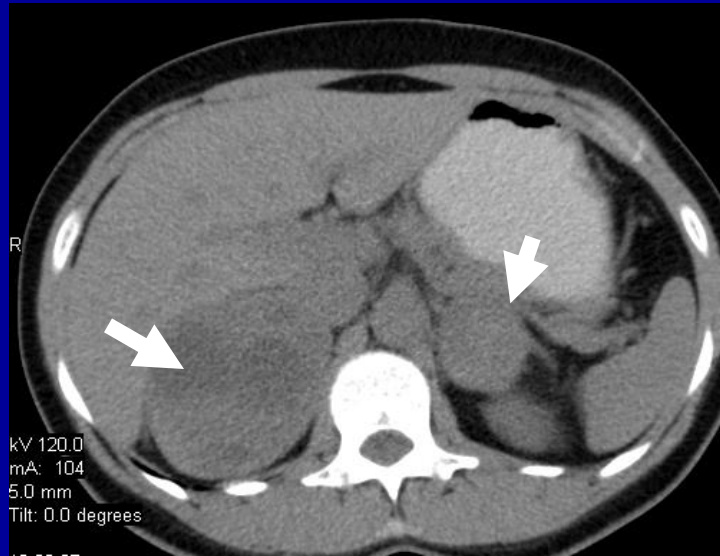
# **Adrenocorticalis carcinoma**

*Hasi CT, kontrasztanyag adása után*

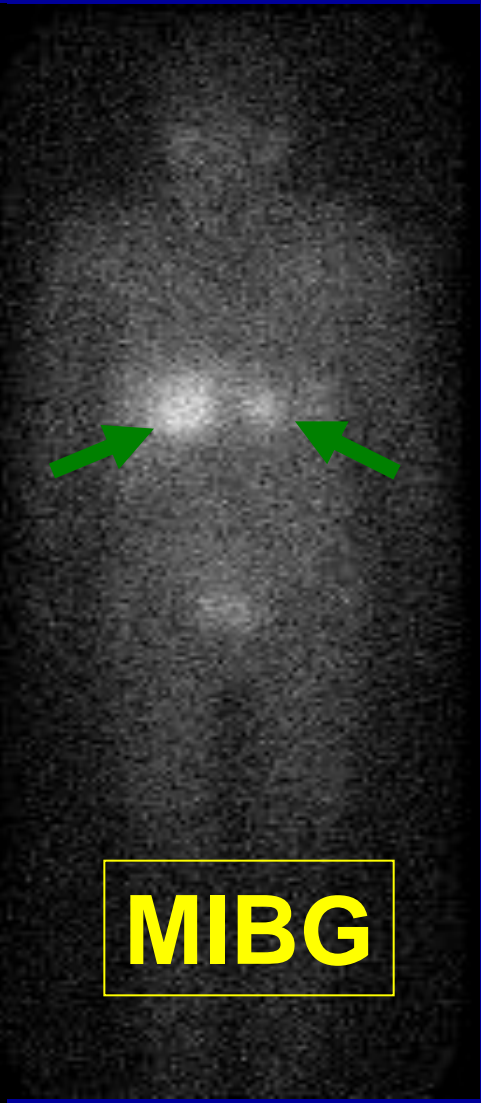
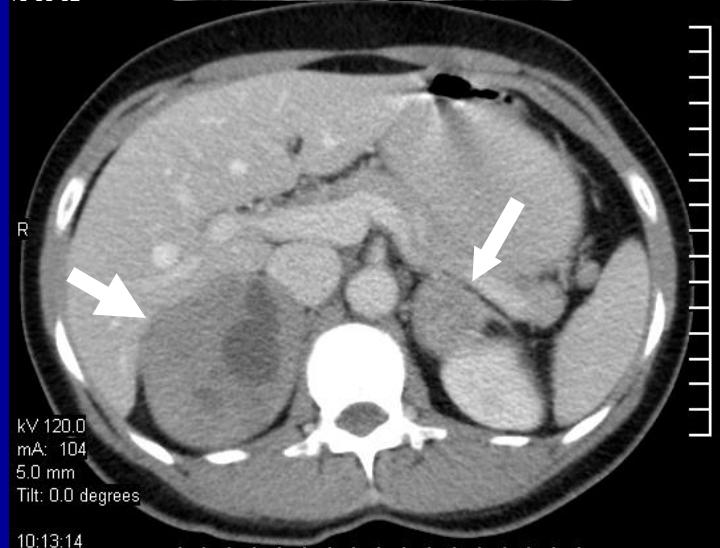


# Kétoldali phaeochromocytoma RET Cys611Tyr mutáció

Natív  
CT



Kontrasztos  
CT





# **A PRIMER ALDOSTERONISMUS**

Aldoszteron túltermelésével és szupprimált plazma-renin aktivitással, valamint hypertoniával, (hypokalaemiával) és alkalosissal járó kórképek megjelölésére használjuk a primer aldosteronismus elnevezést.

A primer aldosteronismus felderítése azért fontos, mert kezelése alapvetően eltér az esszenciális hypertoniától és nemcsak kezelhető, de akár gyógyítható!

# A primer aldosteronismus okai

- **Primer aldosteronismus (alacsony renin)**
  - **Aldoszterontermelő adenoma (APA)**  
általában kisméretű adenoma (<2 cm átmérő)
  - **Idiopathiás hyperaldosteronismus (bilateralis hyperplasia, IHA)**
  - **Aldoszterontermelő mellékvese carcinoma**  
(nagyon ritka)
  - **Glükokortikoiddal gátolható aldosteronismus (GRA)**

# A primer aldosteronismus fő jellemzői

- egyik leggyakoribb endokrin hypertonia
- hypertóniás betegek 0.5-10% (Mo több tízezer beteg)
- hypokalaemia, vagy hypokalaemiára való hajlam (az utóbbi időben a normokalaemias esetek lényegesen nagyobb számban fordulnak elő)
- a hypertonia súlyosságával nem magyarázható cerebrovascularis és cardiovascularis történések
- viszonylag fiatal életkor (35-50 év)
- 3-4x kombinációjú antihypertenzív terapia ellenére sem kielégítő vérnyomás

# A primer aldosteronismus diagnózisa

- Magas aldoszteron, szupprimált renin
- Aldoszteron (ng/dl)/renin aktivitás (ng/ml/h): ARR >20-30, reggeli nyugalmi aldoszteron >20 ng/dl – Szűrőteszt
- Megerősítés:
  - Parenteralis sóterhelés (2 liter NaCl infusio 4 óra alatt (kóros ha aldoszteron > 5 ng/dl),
    - per os fludrocortison teszt  
3 napon át 4x0.1 mg (2x0.2 mg)  
pozitív válasz: pl. aldoszteron > 6 ng/dl
    - per os sóterhelés  
24 órás aldoszteron excretio csökken, 3x1200 mg NaCl megfelelő sóterhelést igazol: Na-ürítés >200-250 mmol/nap
    - captopril teszt: 50 mg per os captopril
    - Posturalis teszt  
AHA-IHA differenciálása

# A primer aldosteronismus képalkotó diagnózisa és kezelése

- A hormonális diagnózis után mellékvese CT.
- Ha a kép egyértelmű egyoldali APA – műtéti kezelés
- Ha az oldaliság nem egyértelmű, szelektív mellékvese-véna katéterezés javasolt.
- IHA – gyógyszeres – spironolakton, eplerenon

# **Adrenocorticalis carcinoma (ACC)**

# Adrenocorticalis carcinoma (ACC)

- Ritka daganat
- Incidenciája 1-2/millió/év
- Két életkori csúcs:
  - <5 év gyermekekben
  - 4.-5. életévűekben
- Férfiakban valamivel gyakoribb.
- Általában előrehaladott stádiumban kerül felismerésre.
- Átlagos 5 éves túlélés 20-45%



# Az ACC klinikuma 1.

- Kb. 50 %-a hormontermelő, 50 % hormonálisan inaktív.
- Újabb adatok szerint, a hormonális inaktív daganatokban is kimutatható – klinikai tünetekkel kapcsolatba nem hozható hormontermelés – vizelet szteroidolomika.
- A hormonálisan inaktív ACC-k felismeréséhez a tumor méretbeli következményei ill. általános tünetek vezethetnek. Hasi diszkomfort, háti fájdalom, láz, testsúlycsökkenés.

# **Az ACC klinikuma 2.**

## **Hormonálisan aktív daganatok**

- **Kortizol túltermelés – Cushing-syndroma, gyors progresszió, diabetes mellitus, hypertonia**
- **Virilizáció – androgének (DHEAS)**
- **Feminizáció – ösztrogének**
- **Hypertonia – hypokalaemia – aldosteron túltermelés ritka, gyakoribb oka az extrém kortizol túltermelés következtében kialakuló funkcionális HSD11B2 kimerülés.**

# Rossz prognosisra utaló faktorok ACC-ben

- **Idős kor diagnóziskor**
- **III-IV. stádium (lokális nyirokcsomók – lokális szerv invázió, távoli metastasisok)**
- **Kortizol túltermelés → immunszupresszió, contralateralis mellékvese atrophia, postoperatív hypadrenia veszélye**

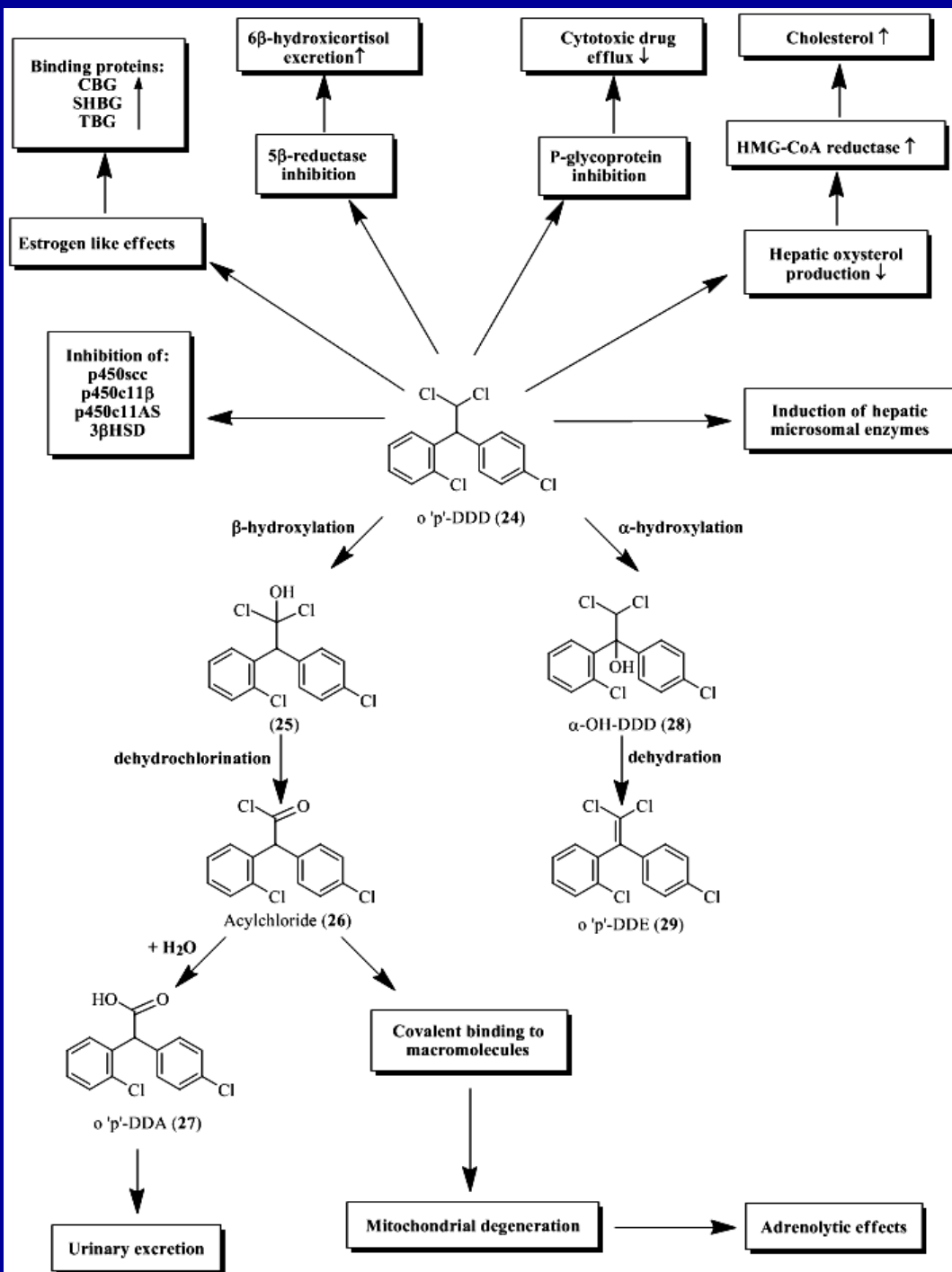
## ACC kezelése 2.

### Chemoterapia + adjuváns kezelés

- A chemoterapia hatékonysága 13-39% között mozog.
- Mitotán (Lysodren) adjuvánsként és kombinációban.
  - Lassú kifejlődésű hatás, zsírszövetben akkumulálódik
  - Kezdetben egyéb inhibitor is alkalmazható
- További szteroid bioszintézis inhibitorok: ketoconazol, etomidát, metyrapon

# A mitotán hatásai

Igaz et al., Curr Med Chem, 2008



Igaz et al., Curr Med Chem, 2008

# **PHAEOCHROMOCYTOMA**

# A phaeochromocytoma általános klinikai jellemzői

- A mellékvesevelő vagy extraadrenális paraganglionok chromaffin sejtjeinek daganata.
- A daganatok 80-85 %-a mellékvese, 15-20%-uk extraadrenális kiindulású (paraganglioma).
- A hypertóniás betegek körében a phaeochromocytoma prevalenciája 0.1-0.6%.
- A mellékvese incidentalomák kb. 5%-a phaeochromocytoma.
- Klasszikus 10 %-os szabály (10% gyermekkori, 10% malignus, 10% bilaterális, 10% öröklődő).
- A malignitás aránya újabb adatok szerint 5-26%, a hereditér formák 10%-nál gyakrabban fordulnak elő.

# A phaeo tüneteinek gyakorisága

▪ Fejfájás	60-90%
▪ Palpitációérzés	50-70%
▪ Izzadás	55-75%
▪ Sápadság	40-45%
▪ Hányinger	20-40%
▪ Kipirulás	10-20%
▪ Testsúlycsökkenés	20-40%
▪ Fáradtság	25-40%
▪ Psych. tünetek (szorongás, pánik)	20-40%
▪ Tartós hypertonia	50-60%
▪ Paroxysmális hypertonia	30%
▪ Orthostatikus hypotonia	10-50%
▪ Hyperglycaemia	40%



# Phaeo megjelenésére hajlamosító öröklődő kórképek

Újabb adatok szerint, a sporadikus phaeo-k 35-40%-ának háttérében csírasejt mutációk mutathatók ki, miáltal az öröklődő kórképek aránya a korábbi adatokhoz képest jóval magasabb.

- **1. Multiplex endokrin neoplasia syndroma 2-es típus**
- **2. von Hippel-Lindau syndroma**
- **3. neurofibromatosis 1-es típusa**
- **4. familiáris paraganglioma syndromák**
- **5. Új gének: TMEM127, MAX**

# **A biokémiai háttér**

- **Katekolamin túltermelés – adrenalin vagy noradrenalin**
- **Típusos tünetek adrenalin túltermelés esetén**
- **A noradrenalin túltermelése kevésbé okoz típusos tüneteket.**
- **Dopamin túltermelés orthostatikus hypotonia.**
- **Adrenalin termeléséhez magas glükokortikoid koncentráció kell, csak a mellékvese kiindulású phaeochromocytomákra jellemző**

# Multiplex endokrin neoplasia 2-es típus

Prevalencia: 1:30.000

- MEN2A MTC 90-95%

Phae 40-50%

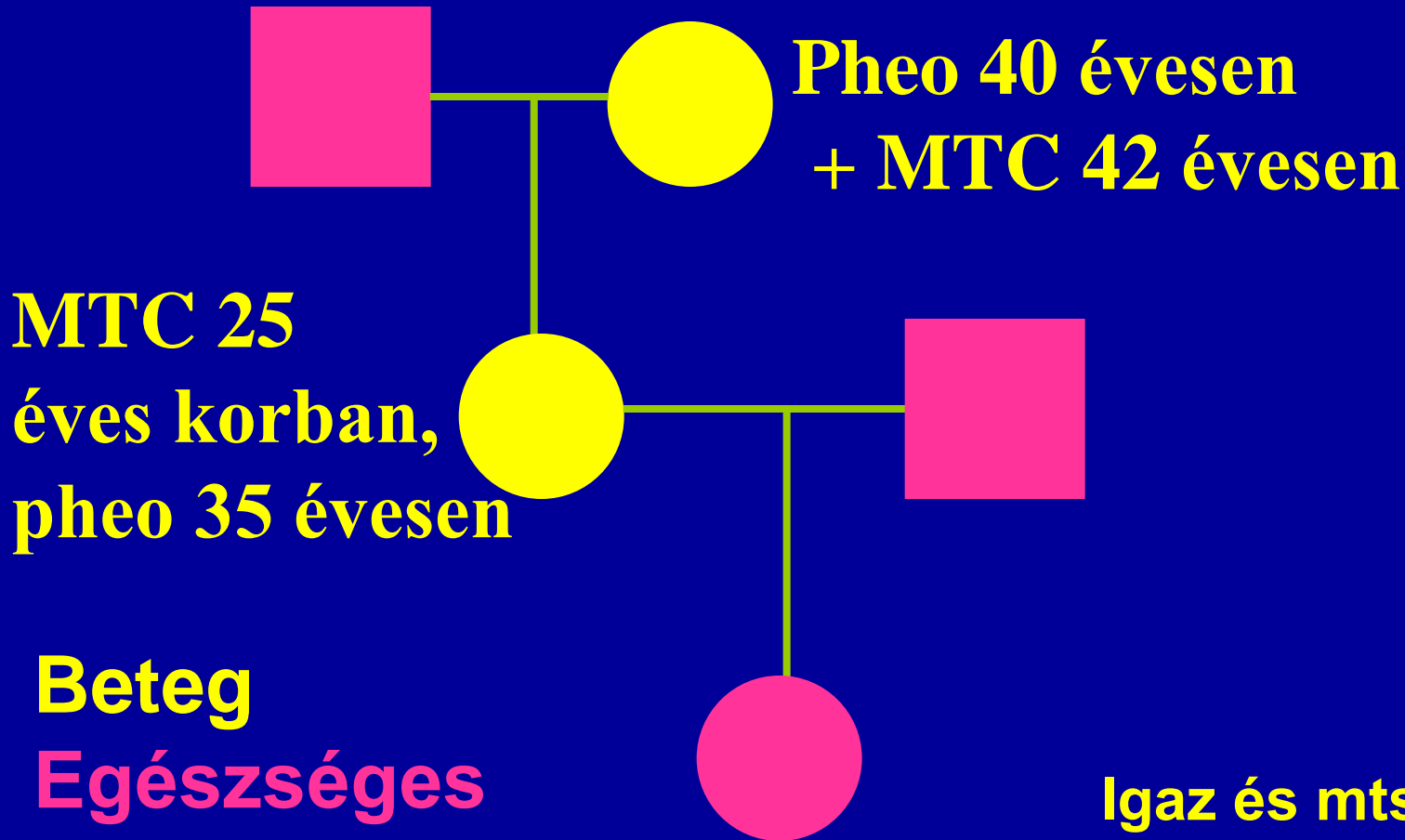
Hyperparathyreosis 20-30%

- MEN2B MTC 100%, Phaeo 50%

Marfanoid habitus, musculoskeletális eltérések, mucosális neurinomák, intestinális ganglioneuromatosis, corneális idegek hypertrophiája.

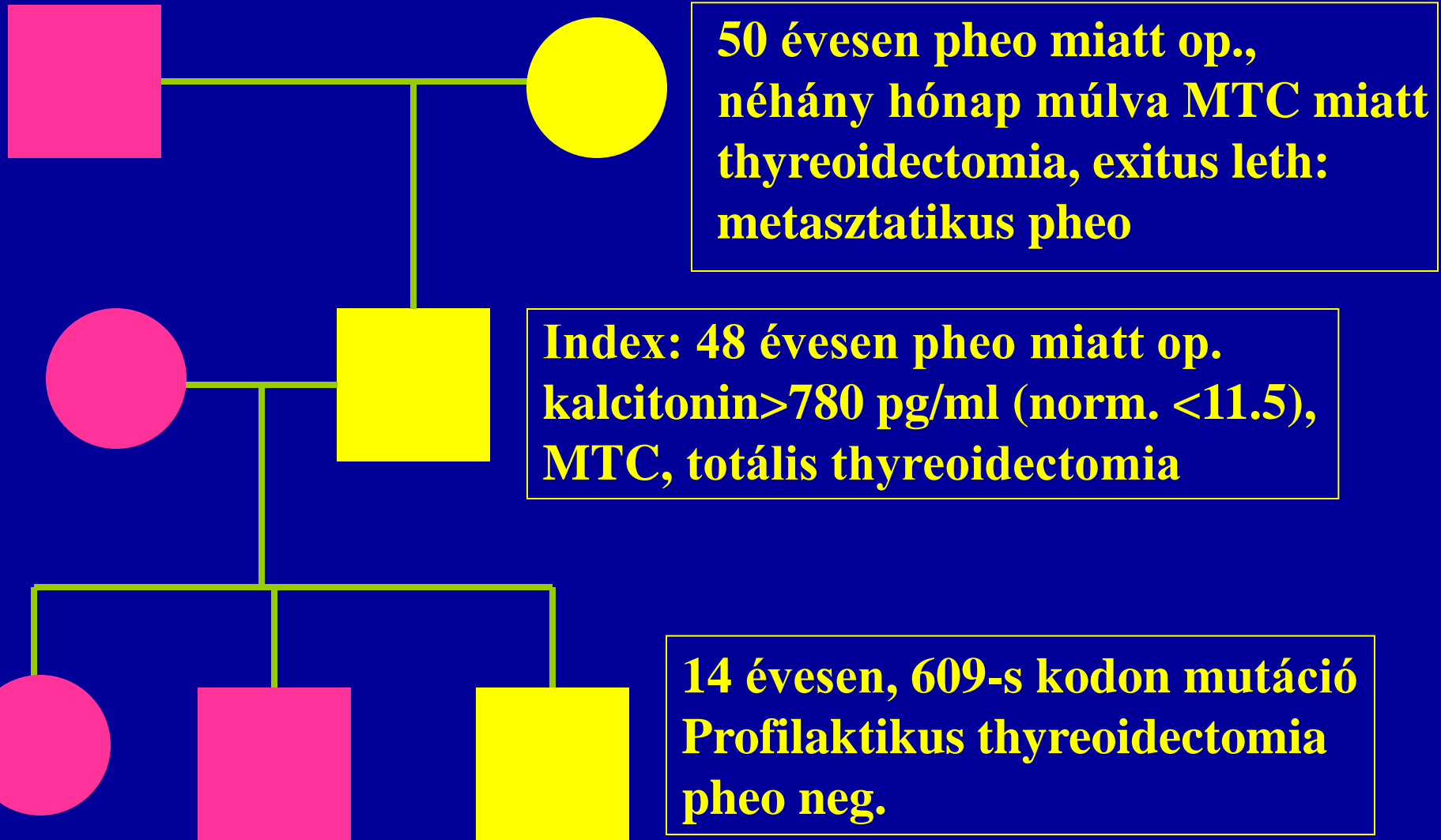
- FMTC (familiáris MTC) MTC ~100%

# Cys634Tyr mutáció egy magyar MEN2A családban



Igaz és mtsai,  
Orvosi Hetilap, 1999

# Magyar MEN2A család 10-s exon mutációval Cys609Ser



Igaz és mtsai, JCEM, 2002, 87, 2994.

# Von Hippel-Lindau betegség prevalencia: 1: 36.000

- Autoszomális dominánsan öröklődő (80%) ill. sporadikus (de novo) formák (20%).
- Tumor-szupresszor VHL gén inaktiváló mutációi.
- 3 nagyméretű exon
- Nagyszámú mutáció (>300 ismert) szinte valamennyi exonban
- Korlátozott geno-fenotípus korreláció.
- A sporadikus formák egy részében mozaicizmus miatt a mutáció a perifériás vér analízisével nem mutatható ki.

## A VHL klinikai formái

- **VHL1**: vesecysták és carcinoma, retinális és kp. idegr. haemangioblastomák, pancreas tumorok és cysták, epidydimis cystadenomák.
- **VHL2A**: kp. Idegr. Haemangioblastomák, phaeo, epidydimis cystadenomák.
- **VHL2B**: vesecysták és carcinoma, retinális és kp. idegr. haemangioblastomák, pancreas tumorok és cysták, **phaeo**, epidydimis cystadenomák.
- **VHL2C**: **phaeo egyedül.**

# Milyen esetben végezzünk genetikai vizsgálatot phaeo esetében?

- 1. lehetőség: mindenképp
  - Érvék: a.) tumor syndroma lehetősége más tumorokra hajlamosíthat
  - b.) mutáció pozitív esetekben a recidiva valószínűbb, követés lehetősége.
- 2. (racionálisabb lehetőség):

50 évesnél fiatalabb beteg, különösen gyermekek esetében. Emellett bilaterális tumor, multifokális extraadrenális folyamat, egyéb tumorok társulása is indikálja a genetikai vizsgálatot.



# Phaeo Diagnosztika 1.

## ■ Biokémiai diagnosztika

- Vizelet: katekolaminok, metanefrinek, VMA
- Plazma: katekolaminok, metanefrinek
- Szérum chromogranin A.

	Szenzitivitás	Specificitás
Plazma metanefrinek	99%	89%
Plazma katekolaminok	84%	81%
Vizelet katekolaminok	86%	88%
Vizelet metanefrinek (nem frakcionált)	77%	93%
<b>VMA</b>	<b>64%</b>	<b>95%</b>

# A vizelet és vér katekolamin metabolitok vizsgálatának előnyei és hátrányai

## ■ Gyűjtött vizelet

- 24 h-s integrált eredmény
- Konjugált metabolitok-dekonjugálás után
- Körülményes gyűjtés (savas közeg, sötét üveg)
- Vizeletgyűjtés nehézségei
- Könnyebben elérhető

## ■ Vérplazma

- Magas szenzitivitás és specificitás
- Konjugálatlan metabolitok
- Epizódikus szekréció
- Speciális laboratóriumi technikát igényel

# A vizelet katekolamin-, metanefrin- és VMA-ürítést befolyásoló gyógyszerek és állapotok.

	Gyógyszerek, vegyületek	Állapotok, betegségek
<b>Ürítést növelik</b>	Amfetamin Bronchodilatátorok Kokain Efedrin, szimpatomimetikumok Labetalol LevoDOPA Nitrátok MAO gátlók $\alpha$ -receptor blokkolók Ca-csatorna gátlók SSRI antidepresszáns	Carcinoid daganatok Diabeteses ketoacidosis Eclampsia Égés Hypoglycaemia Idegrendszeri betegségek Infarctus myocardi Psychosis, stress Porphyria (akut) Szívelégtelenség Stroke
<b>Ürítést csökkentik</b>	Rtg. kontrasztanyagok Fenfluramin	veseelégtelenség

# **A beteg javasolt előkészítése a katekolamin metabolitok vizsgálatához**

- Szimpatomimetikumok kerülése
- A katekolamin meghatározást zavaró gyógyszerek kihagyása
- Koffeintartalmú italok kerülése
- Plazma
  - 30 perc nyugalom után vérvétel heparinos csövekbe, -20 °C-os tárolás, 3 hónapon belül mérés
- Vizeletgyűjtés
  - Sötét üveg, hűvös helyen, pH 4.0 körül (rutinszerűen sajnos nem mérjük, vizeletmennyiségtől is függ)

# Étrendi problémák

- **Déligyümölcsök – banán, ananász**
- **Magvak**
- **Koffeintartalmú italok**

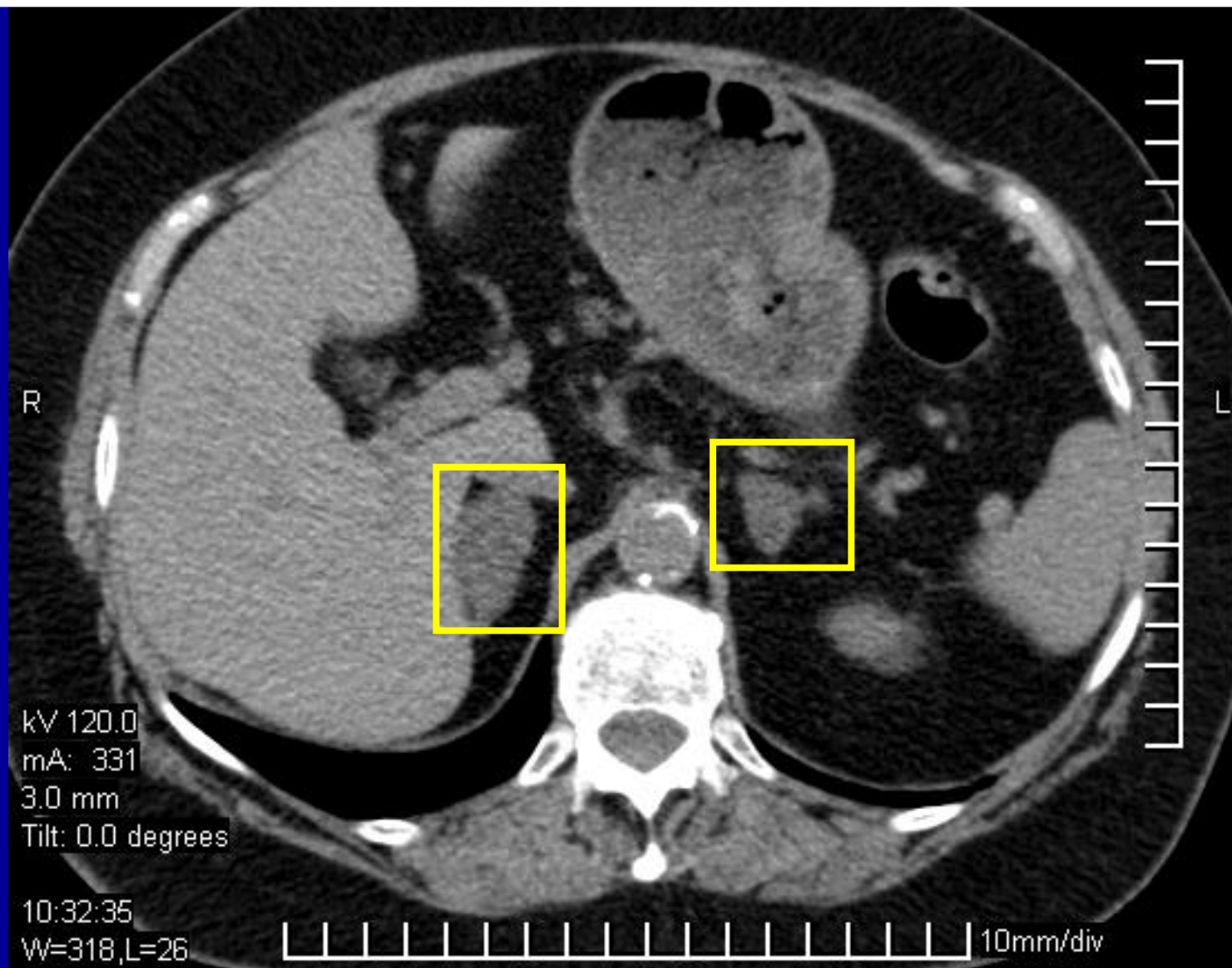
# **Klonidin-teszt az enyhe normetanefrin emelkedettség vizsgálatára**

- **Enyhe normetanefrin emelkedettség differenciálására**
- **A klonidin a neuronális noradrenalin szekréciót gátolja.**
- **Klonidin adására a normetanefrin normalizálódása szimpatikus aktivitásra és nem Pheo-ra utal.**
- **Klonidin adására elmaradó normetanefrin csökkenés (40 %-ot el nem érő csökkenés 3 órával a beadás után) pheo-ra utal 100%-os érzékenység és 96 %-os specicifitás mellett**

# **A katekolamin metabolitok a pheo típusok elkülönítésében hasznosak lehetnek**

- **Metasztatikus daganatokra a dopamin, 3-metoxi-tiramin jellemző lehet.**
- **Plazma 3-metoxi-tiramin a malignus pheo jó jelzője lehet.**
- **VHL és SDH mutációk talaján kialakult pheo-k nem termelnek adrenalint.**
- **Adrenalintermelés MEN2 és NF1 esetén jellemző.**

# A CgA álpozitivitás gyakori (PPI, szteroidok, essentialis hypertonia, veseelégtelenség)





# Phaeo Diagnosztika 2.

## ■ Képalkotó diagnosztika

- UH
- CT
- MRI
- $^{123}\text{I}$ -MIBG-scintigraphia
- PET ( $^{18}\text{F}$ -fluorodopamin,  $^{18}\text{F}$ -fluoroDOPA,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglükóz,  $^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrin)

# A phaeo kezelése

- **Műtét**
- **Műtét előtti gyógyszeres kezelés:**
  - **$\alpha$ -blokkoló**
    - Irreverzibilis, non-kompetitív: phenoxybenzamin
    - Kompetitív: doxazosin, prasosin, urapidil
  - **kombinált  $\alpha$ - $\beta$ -blokkoló (CAVE: labetalol  $\beta$ -blokkoló hatása erősebb).**
  - **Ca-csatorna blokkolók.**
- **Malignus phaeo:  $\alpha$ -metiltirozin.**