

Mellékvesekéreg hormonszint mérések diagnosztikai jelentősége

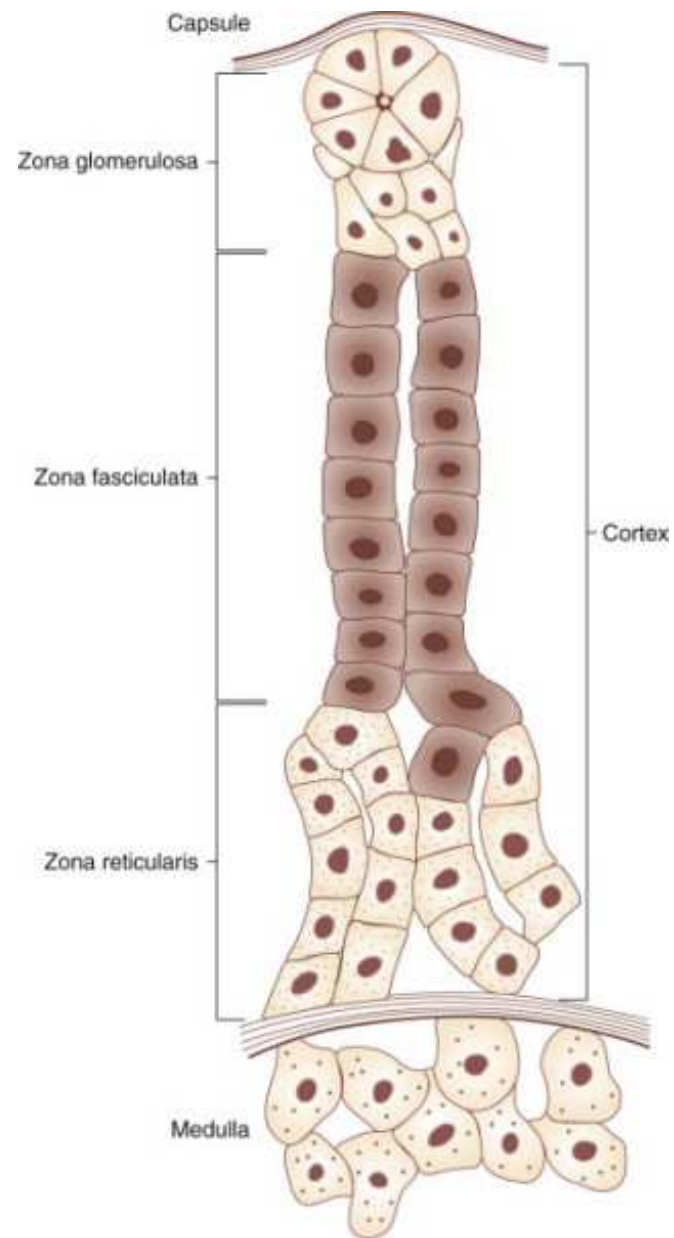
Endokrinológiai és anyagcsere megbetegedések
laboratóriumi diagnosztikája - kötelező szinten tanfolyam

2014. jan. 13.

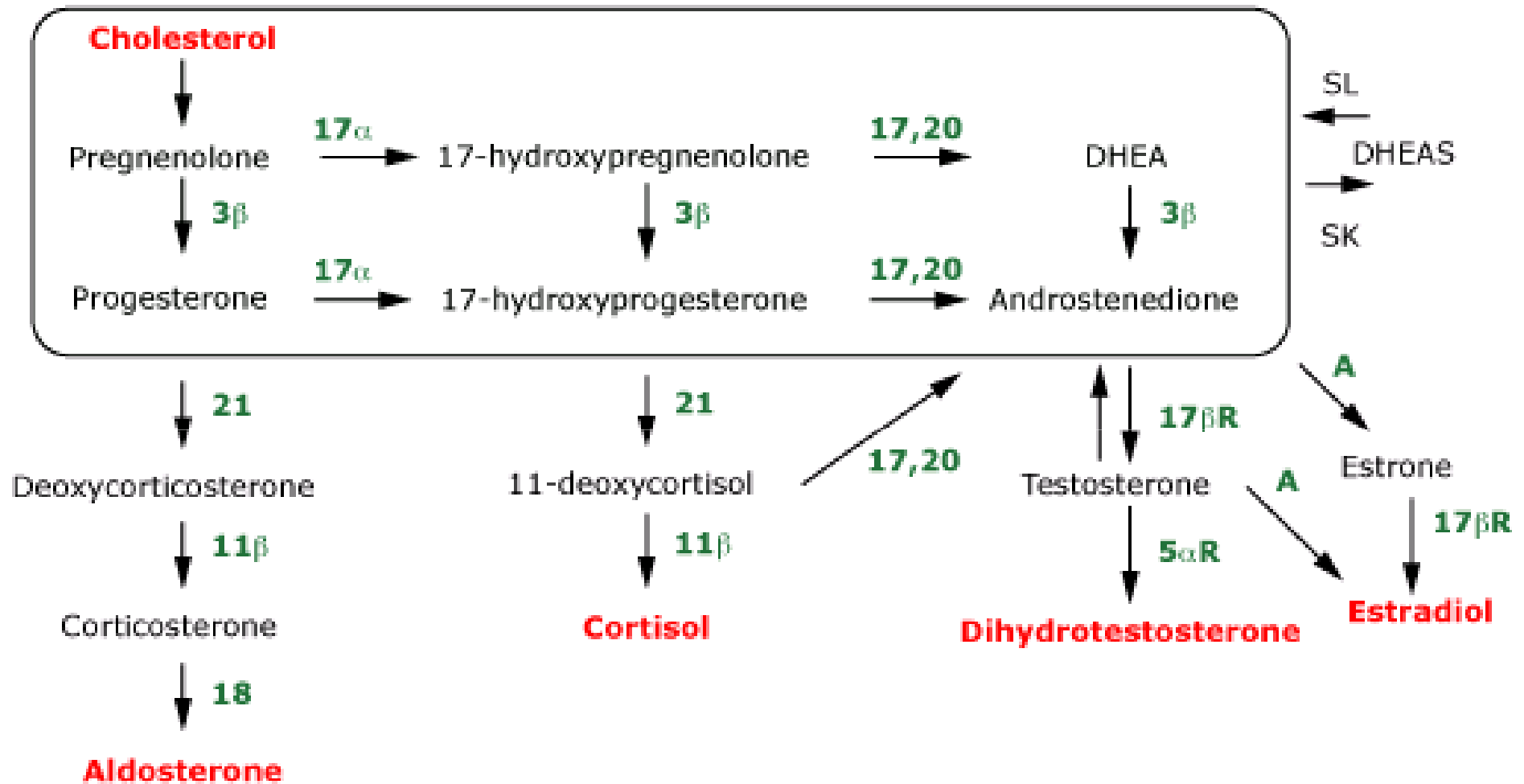
Dr. Tóth Miklós

**Semmelweis Egyetem, ÁOK
II. Belgyógyászati Klinika
Budapest**

A mellékvesekéreg és -velő sémás rajza



Szteroid-bioszintézis a mellékvesekéregben



17α: 17-alpha-hydroxylase (CYP17, P450c17); 17,20: 17,20 lyase (also mediated by CYP17); 3β: 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase; 21: 21-hydroxylase (CYP21A2, P450c21); 11β: 11-beta-hydroxylase; (CYP11B1, P450c11); 18 refers to the two-step process of aldosterone synthase (CYP11B2, P450c11as), resulting in the addition of an hydroxyl group that is then oxidized to an aldehyde group at the 18-carbon position; 17βR: 17-beta-reductase; 5αR: 5-alpha-reductase; DHEA: dehydroepiandrosterone; DHEAS: DHEA sulfate; A: aromatase (CYP19); SK: sulfokinase; SL: sulfotransferase.

Kortizol meghatározáson alapuló endokrin tesztek

szérum cirkadián

szérum diurnális ritmus

kis adagú dexamethason szuppressziós teszt

2 napos, overnight

nagy adagú dexamethason szuppressziós teszt

2 napos, overnight

vizelet kortizol ürítés

nyál kortizol

éjjel, reggel

metyrapon teszt

ACTH-teszt

rövid, hosszú

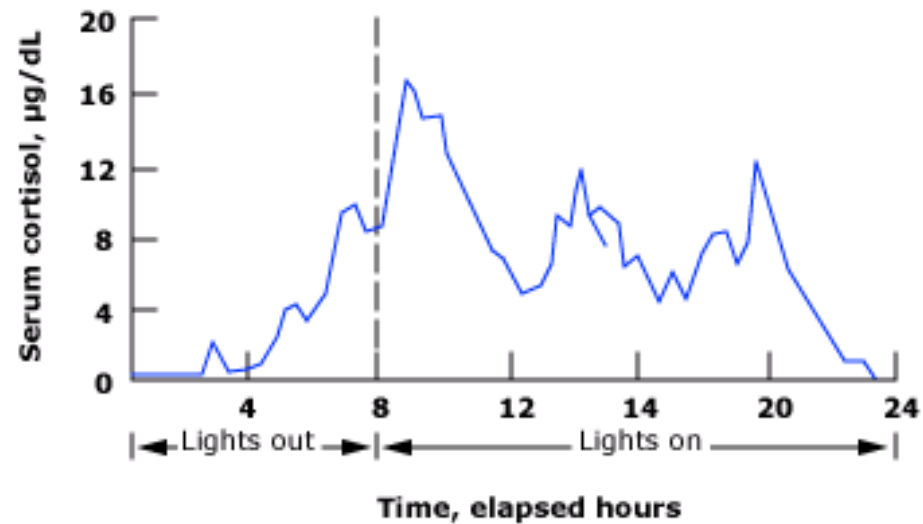
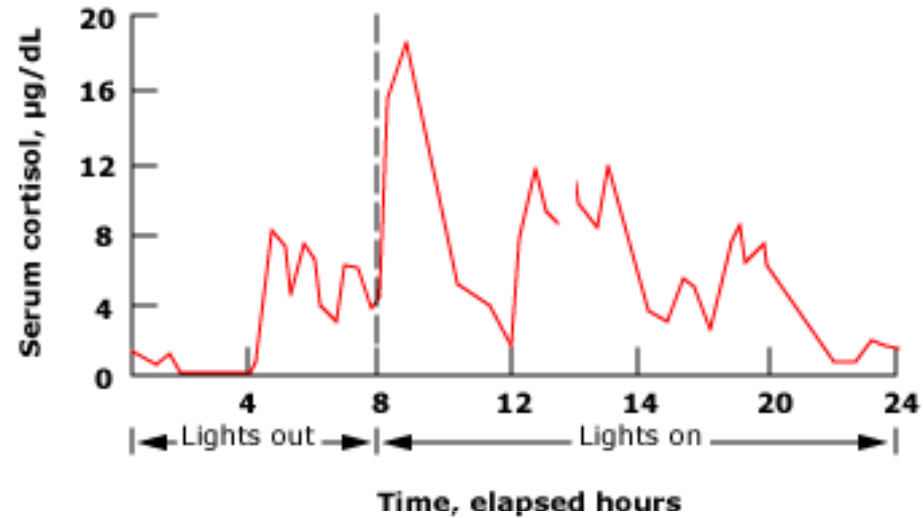
standard, kis dózisú

CRH-teszt

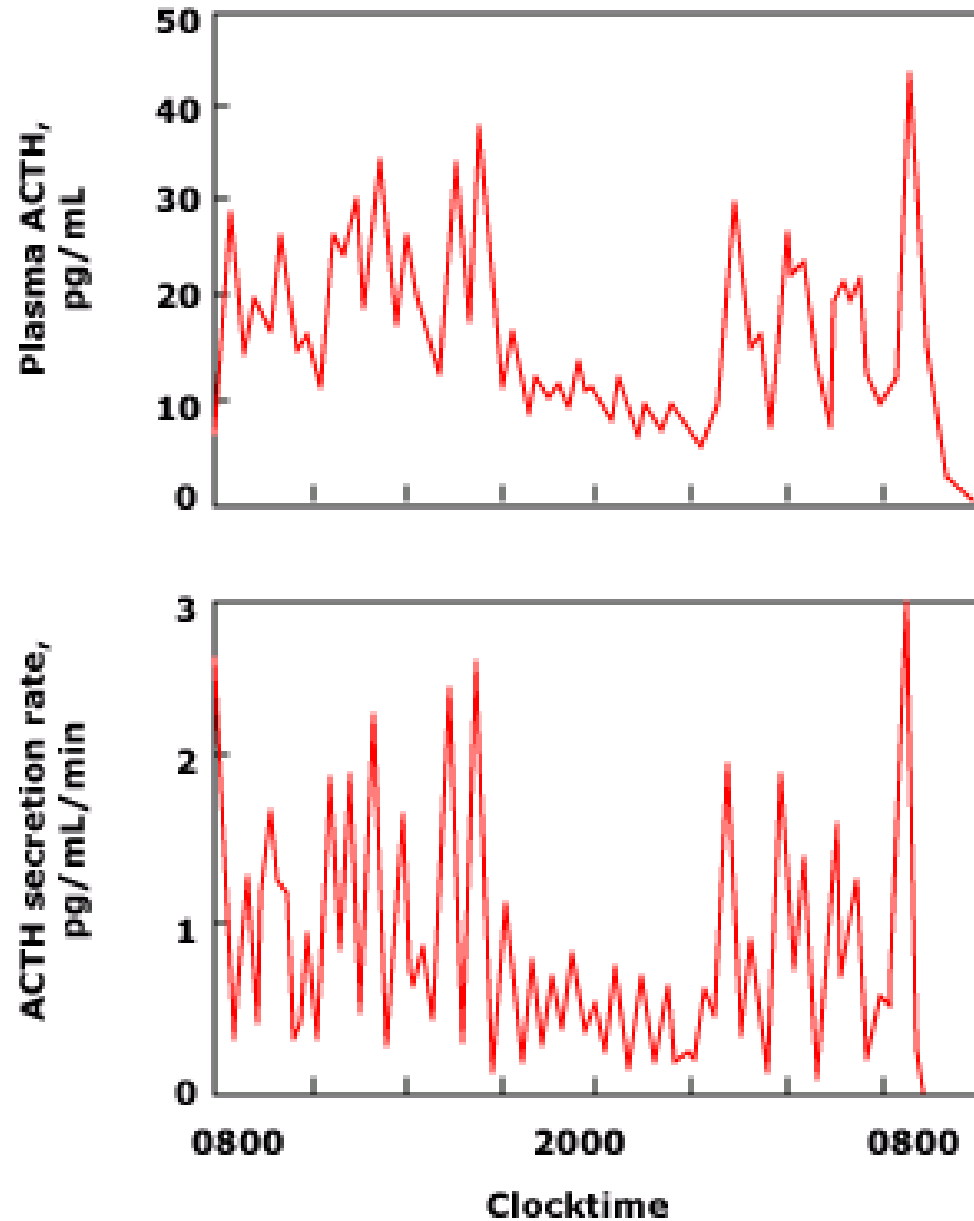
CRH + dexamethason teszt

inzulin-indukált hipoglikémia teszt

A szérumszékortizol koncentráció napszaki ingadozása



Az ACTH-koncentráció és -elválasztás napszaki ingadozása



A primer mellékvesekéreg elégtelenség

Definíció

mellékvesekéreg pusztulás következménye

Gyakoriság

5/millió/év

Etiológia

Autoimmun	60%
Tuberculosis	30%
Egyéb	10%

gombás infekciók, adrenoleukodystrophia
amyloidosis, lymphoma, daganat-áttét
mellékvese-bevérzés, haemochromatosis
ACTH-rezisztencia

A primer mellékvesekéreg elégtelenség laboratóriumi diagnosztikája

A, Elektrolit-eltérések

- hyponatraemia

- hyperkalaemia

- alkalosis

- (-enyhe hypercalcaemia)

B, Hormoneltérések

- alacsony, ACTH-val alig stimulálható pl. kortizol

- magas pl. ACTH

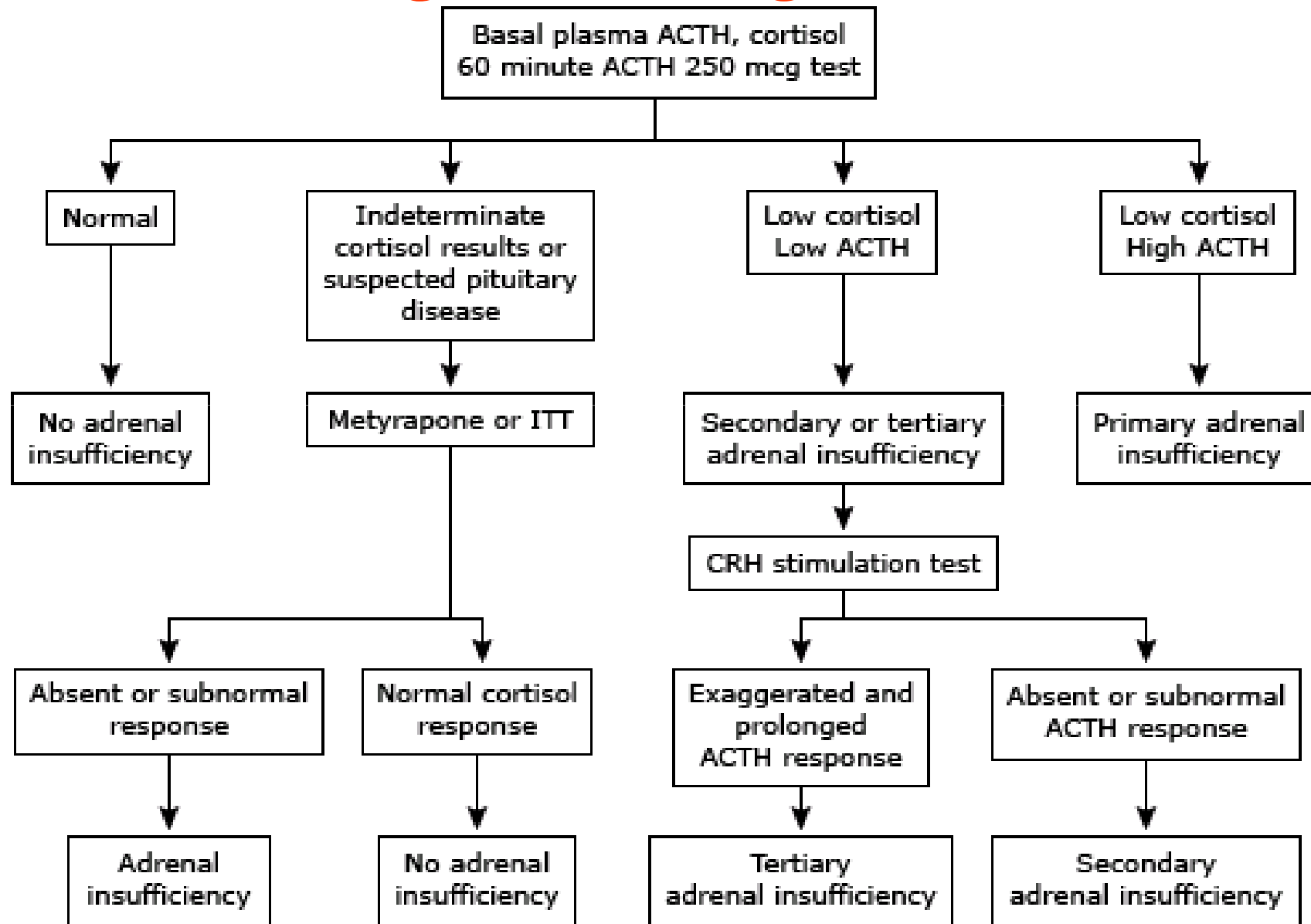
- alacsony pl. aldosteron

- emelkedett plazma renin aktivitás

Reggeli szérum kortizol koncentráció értékelése

	$\mu\text{g/dl}$	nmol/l
Referencia tartomány	10-20 (-25)	275-555 (-695)
Biztos hypadrenia	< 3	< 80
Szürke zóna	3-15	80-415
Hypadrenia valószínűtlen	≥ 15	≥ 415
Hypadrenia kizárható	≥ 18	≥ 500

A primer mellékvesekéreg elégtelenség diagnosztikus algoritmus



A primer mellékvesekéreg elégtelenség etiológiájának megállapítása

Immun-adrenalitis

társuló autoimmun betegségek
vitiligo, thyreoiditis, coeliakia
mellékvese CT: atrophia
mellékvese ellenes antitest: pozitív

Mellékvesét destruáló folyamatok

CT: daganat-áttét, lymphoma, tuberculosis

Herediter kórképek

adrenoleukodystrophia

Az akut mellékvesekéreg-elégtelenség gyakorisága

Number of AC	PAI (<i>n</i> =254)		SAI (<i>n</i> =190)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
0	135	53.1	124	65.1
1	58	22.8	32	16.9
2	24	9.4	8	4.2
3	10	3.9	12	6.3
≥4	27	10.6	14	7.4

A mellékvesekéreg-elégtelenség előrejelzése

Vizsgált paraméterek

21-hydroxiláz antitest szintje

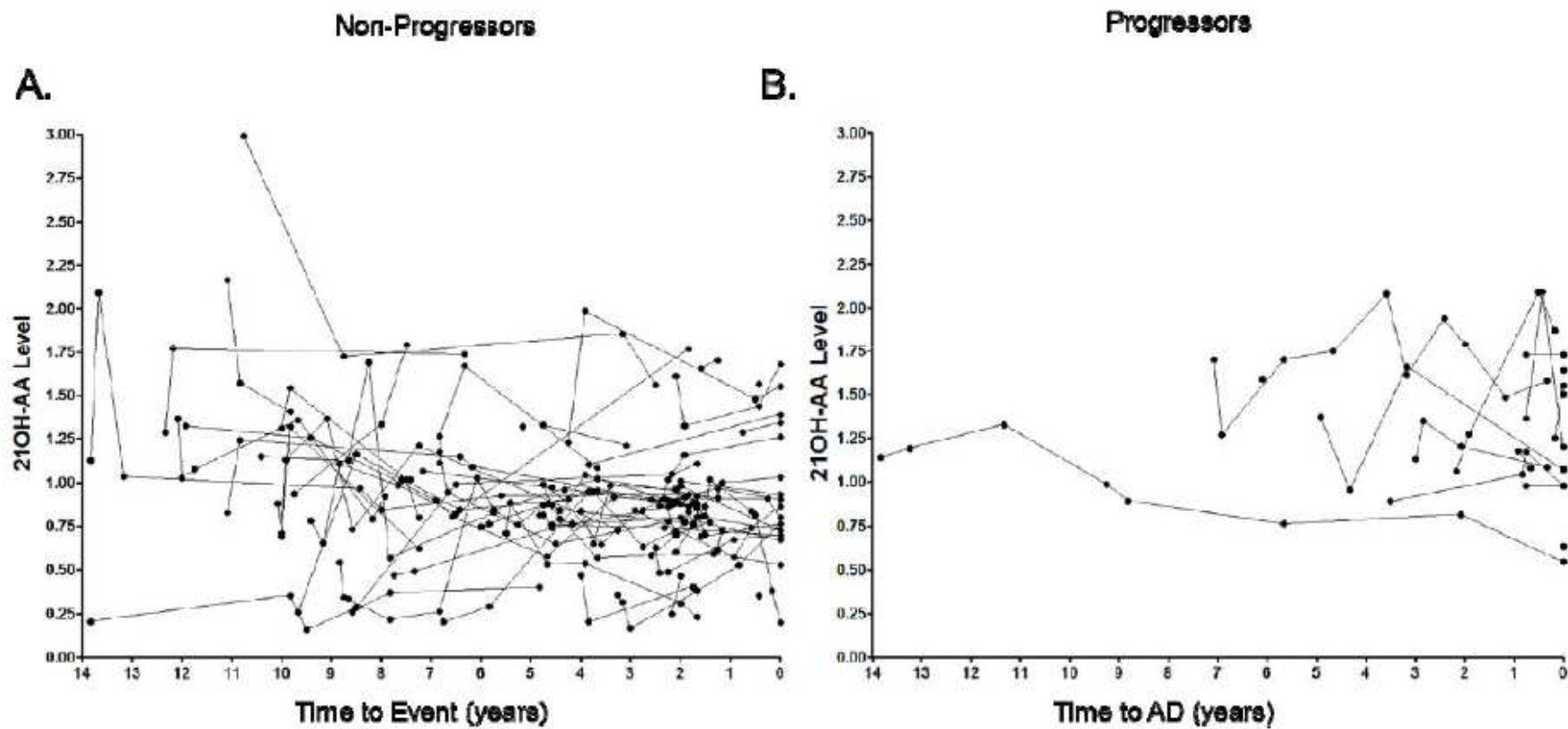
nyugalmi szérum kortizol

ACTH-stimulált szérum kortizol

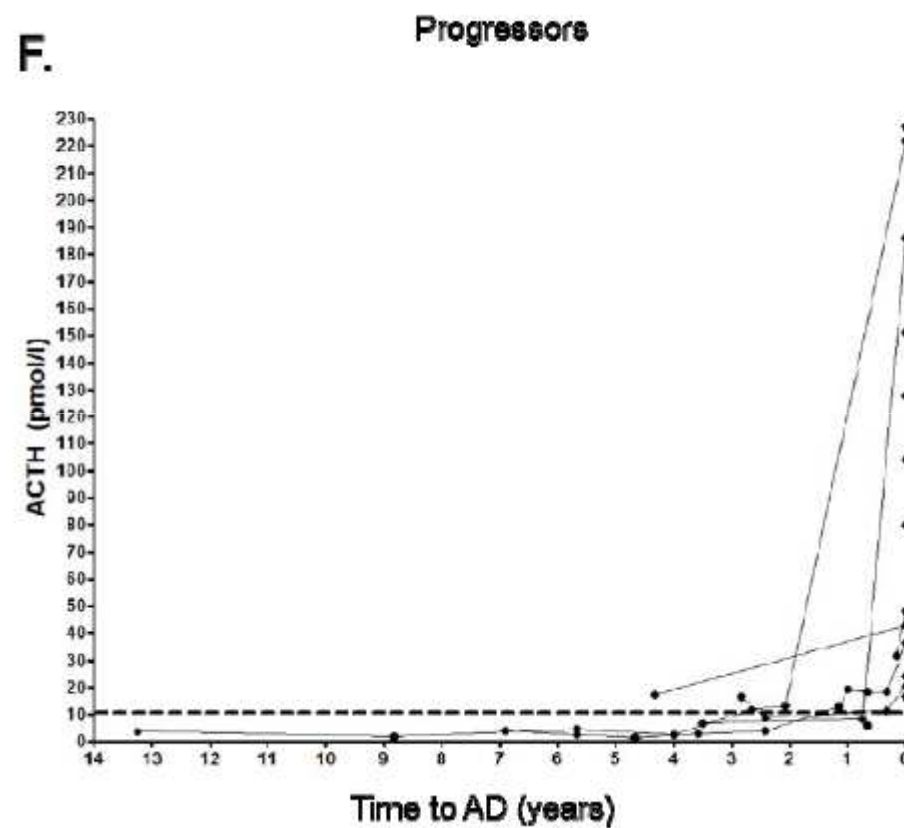
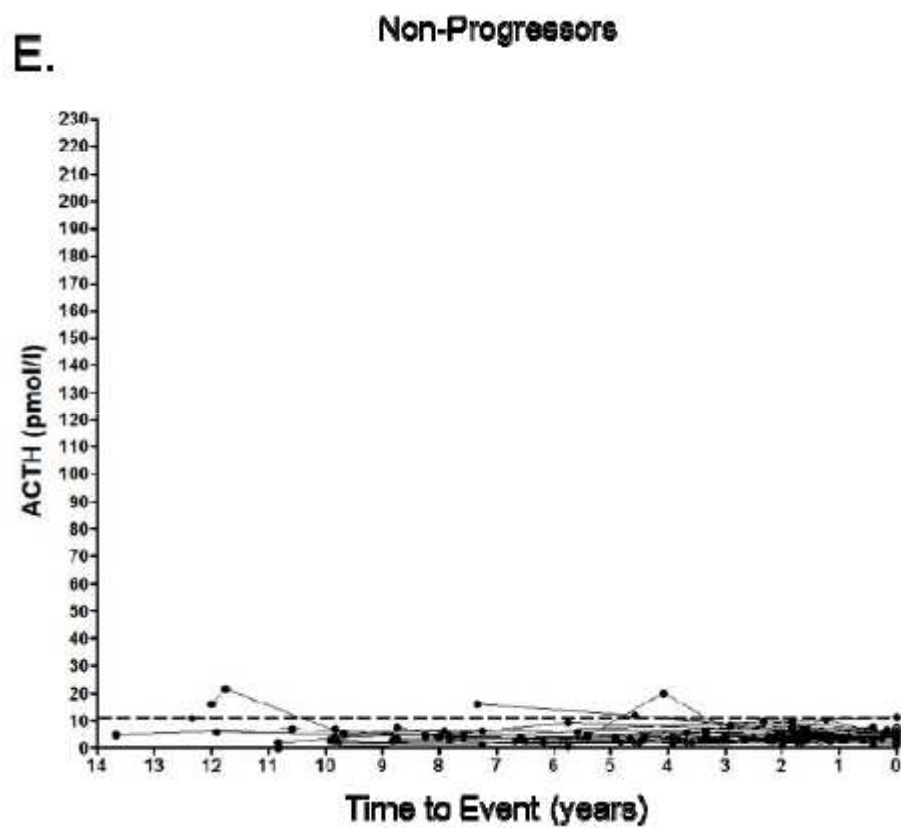
plazma ACTH

plazma renin aktivitás

A mellékvesekéreg-elégtelenség előrejelzése



A mellékvesekéreg-elégtelenség előrejelzése



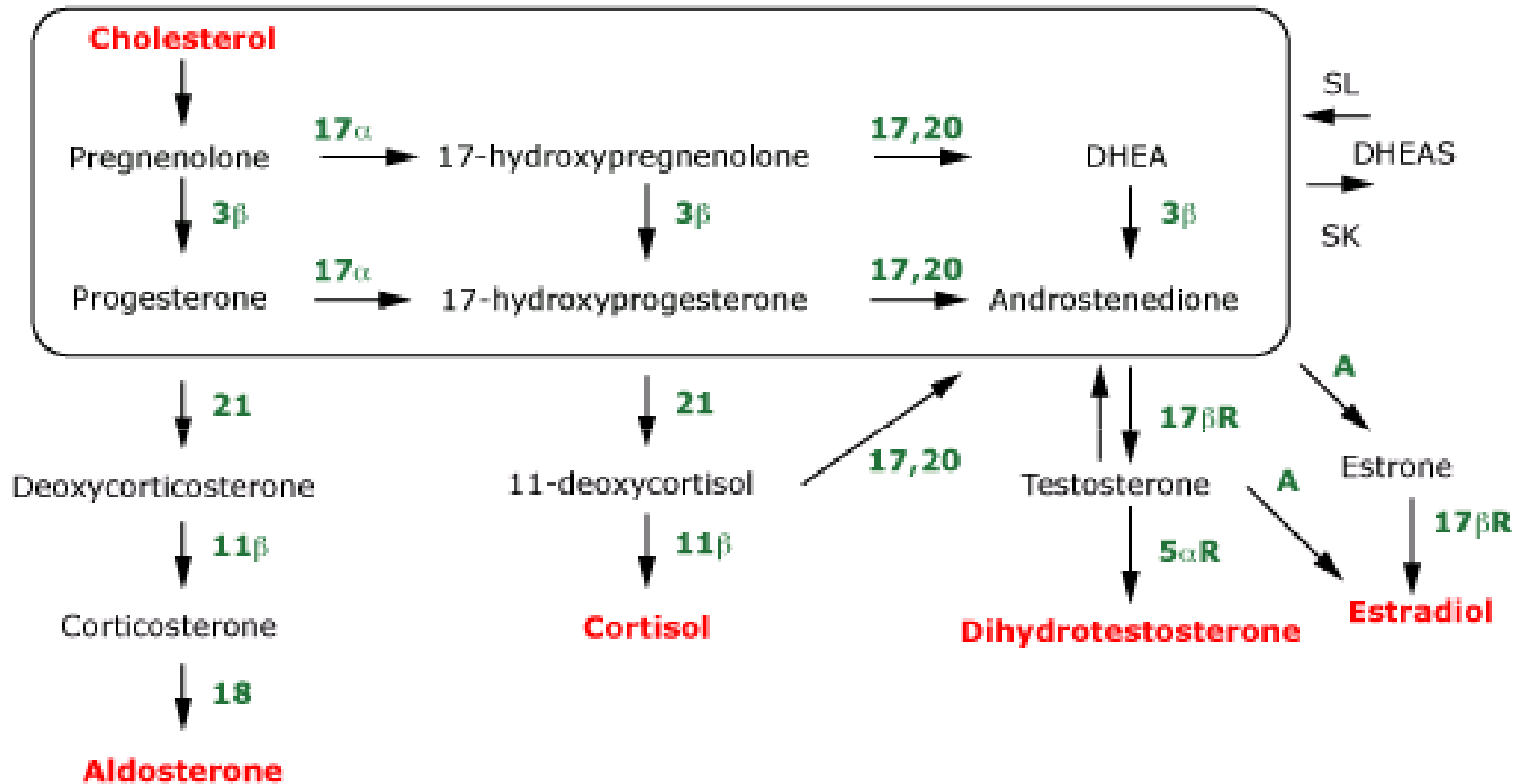
A mellékvesekéreg szteroid-bioszintézis enzimei

Gén szimbólum	Korábbi elnevezés	Triviális név
CYP11A1	P450scc	Koleszterin-oldallánc hasító enzim; dezmoláz
3 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz II	3 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz	3 β -hidroxiszteroid dehydrogenáz
CYP17	P450c17	17 alpha-hydroxyláz/17,20-liáz
CYP21A2	P450c21	21-hidroxiláz
CYP11B1	P450c11	11 β -hidroxiláz
CYP11B2	P450c11as	Aldoszteron szintáz, kortikoszteron methyl oxidáz

A congenitalis adrenalis hyperplasia különböző formái

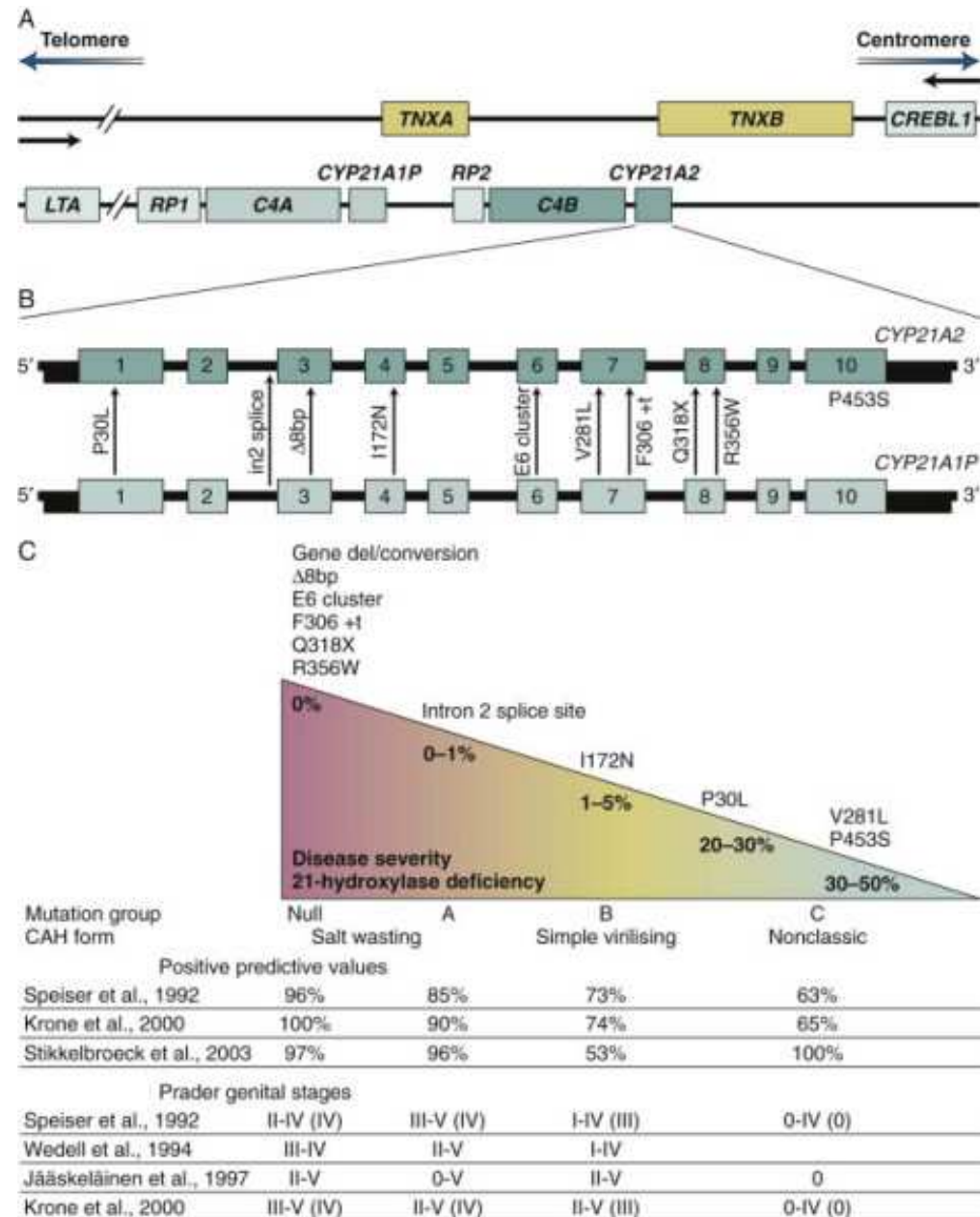
Disease	21-hydroxylase deficiency	11-beta-hydroxylase deficiency	Aldosterone synthase deficiency	17-alpha-hydroxylase deficiency	3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency	Lipoid hyperplasia
Defective gene	CYP21A2 (P450c21)	CYP11B1 (P450c11)	CYP11B2 (P450aldo)	CYP17 (P450c17)	HSD3B2 (3-Beta-HSD)	StAR (Steroid acute regulatory protein)
Ambiguous genitalia	+ in females	+ in females	No	+ in males No puberty in females	+ in males Mild in females	+ in males No puberty in females
Addisonian crisis	+	Rare	Salt wasting only	No	+	++
Incidence (general population)	1:11000 - 23000	1:100000	Rare	Rare	Rare	Rare
Hormones						
Glucocorticoids	↓	↓	Normal	Corticosterone normal	↓	↓
Mineralocorticoids	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Androgens	↑	↑	Normal	↓	↓ in males ↑ in females	↓
Estrogens	Relatively ↓ in females	Relatively ↓ in females	Normal	↓	↓	↓
Physiology						
Blood pressure	↓	↑	↓	↑	↓	↓
Na balance	↓	↑	↓	↑	↓	↓
K balance	↑	↓	↑	↓	↑	↑
Acidosis	+	± Alkalosis	+	± Alkalosis	+	+
Elevated steroid metabolites	17-OHP	DOC, 11- deoxycortisol	Corticosterone, ± 18-hydroxy-corticosterone	DOC corticosterone	DHEA, 17Δ5Preg	None

Szteroid-bioszintézis a mellékvesekéregben



17α: 17-alpha-hydroxylase (CYP17, P450c17); 17,20: 17,20 lyase (also mediated by CYP17); 3β: 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase; 21: 21-hydroxylase (CYP21A2, P450c21); 11β: 11-beta-hydroxylase; (CYP11B1, P450c11); 18 refers to the two-step process of aldosterone synthase (CYP11B2, P450c11as), resulting in the addition of an hydroxyl group that is then oxidized to an aldehyde group at the 18-carbon position; 17βR: 17-beta-reductase; 5αR: 5-alpha-reductase; DHEA: dehydroepiandrosterone; DHEAS: DHEA sulfate; A: aromatase (CYP19); SK: sulfokinase; SL: sulfotransferase.

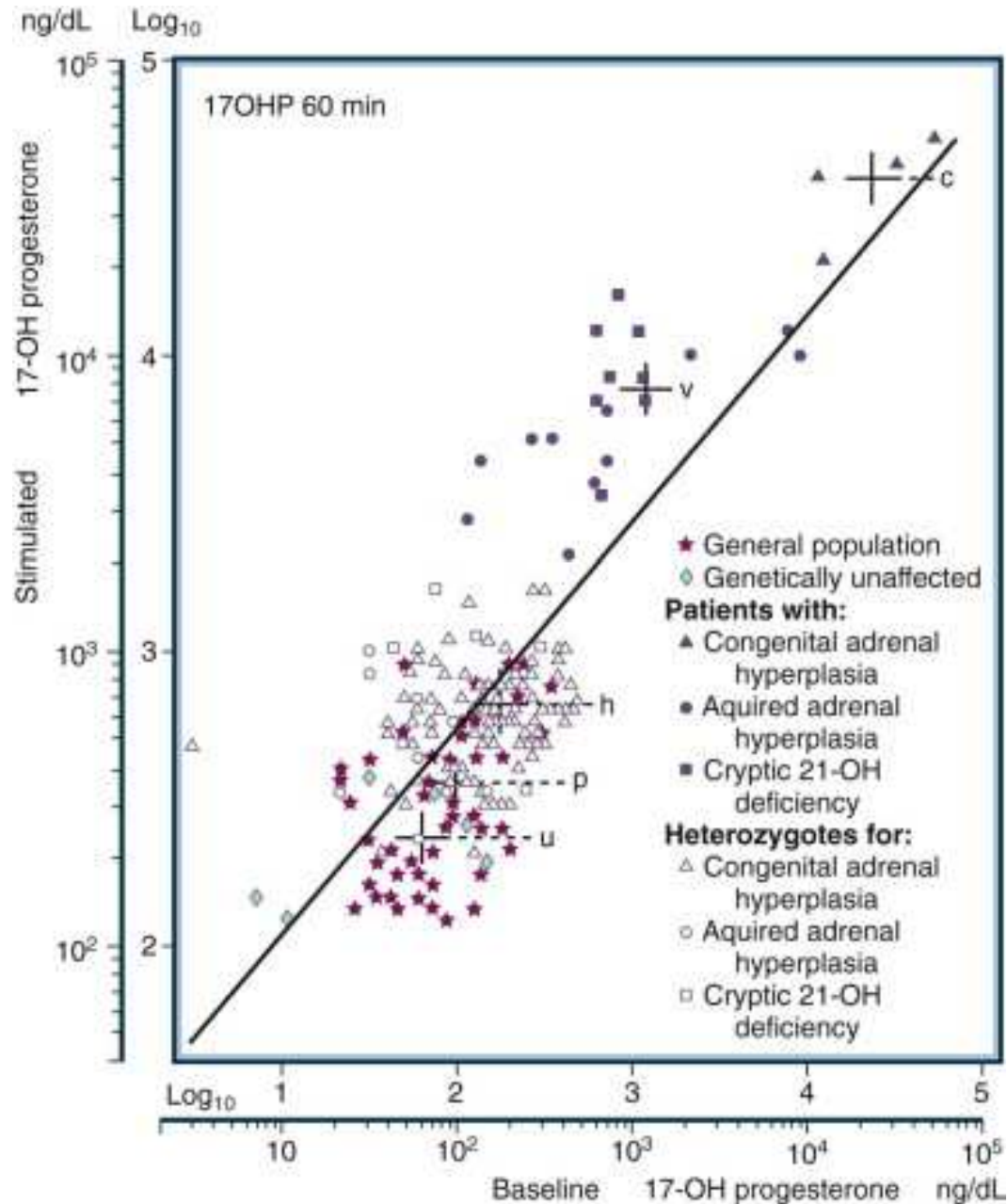
A 21-hidroxiláz defektus genetikája



A 21-hidroxiáz defektus osztályozása

Fenotípus	Klasszikus		Nem-klasszikus
	Sóvesztő	Egyszerű virilizáló	
Életkor a dg. felállításakor	0-6 hónap	<i>Leány:</i> 0-24 hónap <i>Fiú:</i> 2-4 év	Gyermekkor-felnőttkor
Külső nemi szervek	<i>Lány:</i> Kétes <i>Fiú:</i> Normális	<i>Lány:</i> Kétes <i>Fiú:</i> Normális	<i>Lány:</i> Virilizált <i>Fiú:</i> Normális
Incidencia	1 : 20,000	1 : 60,000	1 : 1000
Hormonok			
Aldosteron	Csökkent	Normális	Normális
Renin	Magas	Normális vagy magas	Normális
Cortisol	Csökkent	Csökkent	Normális
17-OHP	>5000 ng/dL	2500-5000 ng/dL	500-2500 ng/dL (ACTH stimulált)
Testoszon	Magas	Magas	Változó, magas
Növekedés	-2 - -3 SD	-1 to - 2 SD	Kb. normális
21-hidroxiáz aktivitás (a vad típus %-ában)	0	1-5	20-50
Típusos <i>CYP21A2</i> mutációk	Deléciók, konverziók, nt656g, G110Δ8nt, R356W, I236N, V237E, M239K, Q318X	I172N, Intron 2 splice site (nt656g)	V281L, P30L

17-OH-progeszteron meghatározás értékelése



c CYP21A2 hiányos betegek, klasszikus

v CYP21A2 hiányos betegek, nem-klasszikus

h heterozigóták

p egészségesek

u mutációt nem hordozó egyének

A hiperkortizolizmus osztályozása

Fiziológiás

stressz

terhesség

tartós fizikai megterhelés

éhezés

Patológias

Cushing-szindróma

Pszichiátriai betegségek

melankóliás depresszió

kényszerbetegség

krónikus aktív alkoholizmus

pánik-betegség

anorexia nervosa

narkotikum-megvonás

Szövődményes diabetes mellitus

Glükokortikoid rezisztencia

Obesitas

Az endogén Cushing-szindróma osztályozása

	Gyakoriság	
	felnőttkorban (%)	gyermekkorban (%)
ACTH-dependens formák		
hypophysis adenoma (Cushing-kór)	70	46
hypothalamicus CRH-túltermelés	ritka	
ektópiás ACTH/CRH-szindróma	15	3
ektópiás CRH-szindróma	<1	
ACTH-independens formák		
adrenokortikális daganat	15	41
mellékvese adenoma	----10	
mellékvese carcinoma	-----5	
bilaterális hiperplázia		
primer pigmentált noduláris adreno- kortikális betegség (PPNAD)	<2	6
macronodularis hiperplázia (AIMAH)	<2	nincs adat
McCune-Albright szindróma	<2	4
ektópiás mellékvese adenoma	ritka	

A Cushing-kór epidemiológiája

Incidencia:	2.4/millió/év (5-10?)
Prevalencia:	39/millió
Életkori megoszlás:	bármely életkor leggyakoribb: 25-45 év között
Nő/férfi arány:	5-10/1
Magyarországon operált esetek száma:	~ 5-10/év

A hiperkortizolizmus diagnosztikájában alkalmazott laboratóriumi vizsgálatok

24 órás vizelet kortizol ürítés

éjszakai szérumszint kortizol

kis dózisú dexamethason teszt

nyál kortizol

Vizeletgyűjtés kortizol meghatározás céljára

1-2-3 alkalommal gyűjtendő

A gyűjtés módjáról írásos instrukció adása javasolt

GFR < 30 ml/min esetén a cortisol ürítés falsan alacsony

Vizelet kreatininre történő korrigálás:

a gyűjtés adekvátságának igazolására

(a napi kreatinin-ürítés ingadozása < 10 %)

Gyermekekben testfelületre történő korrigálás szükséges

A vizelet kortizol meghatározás értékelése

4x a normál felső felett: általában Cushing-szindróma

Enyhébb cortisol emelkedés előfordul:

krónikus anxietas, depresszió, alkoholizmus,
terhesség, policisztás ovarium szindróma

Cushing-szindróma diagnosztikájában

szenzitivitás: igen magas

specificitás: relative alacsony

Klinikai értéke: ismételten normális UFC esetén
Cushing-kór kizárható

Fals-pozitív DST lehetséges okai

Betegségek

alkohol-megvonási szindróma
kényszerbetegség
Alzheimer-kór
jelentős testsúly-csökkenés
alvásmegvonás

A dexamethason felszívódásának zavara

Kortizol-kötő globulin (CBG) magas szintje

oralis antikoncipiens szedése

megoldás: vizelet kortizol-ürítés vizsgálata
éjféli nyál-kortizol
ismétlés OAC elhagyása után min. 6 héttel

terhesség

A dexamethason gyors metabolizálódása

a dexamethason metabolizáló enzim: CYP3A4

CYP3A4 induktorok:

phenytoin, barbiturátok, rifampicin, carbamazepin,
ethosuximid, meprobamat, troglitazon

Rövid kis dózisú dexamethason teszt kivitelezése és értékelése

Rövid (overnight) dxm teszt

éjfélkor per os 1 mg dexamethason
8 h: vérvétel pl. cortisol meghatározásra

Értékelés

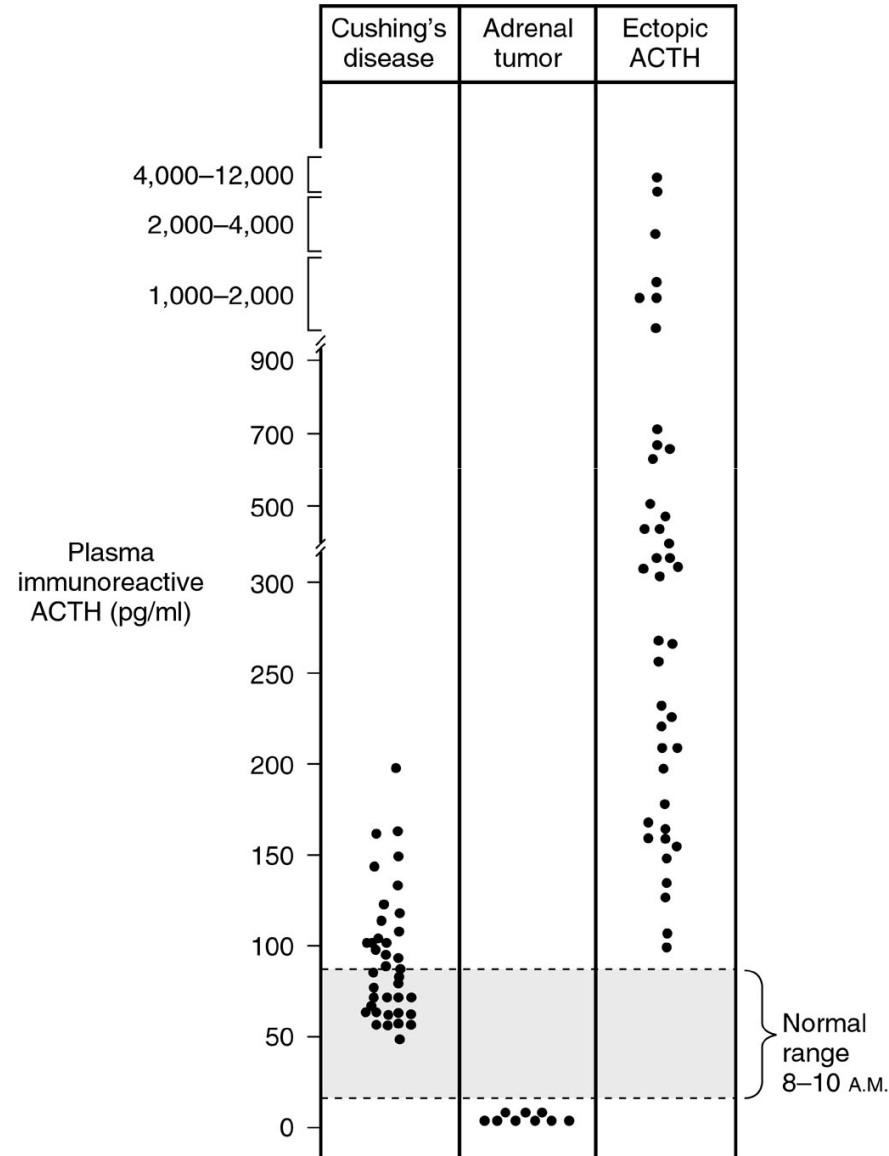
normális válasz: pl. kortizol < 5,0 µg/dl (<140 nmol/l)
újabbban: < 1,8 µg/dl (<50 nmol/l)

Legfontosabb diagnosztikai érték: magas szenzitivitás

Egyes laboratóriumi tesztek diagnosztikai értéke a Cushing-szindróma és a kontroll csoport elkülönítésében

	Határ- érték	ROC görbe alatti terület (95% CI)	Szenziti- vítás (%)	Specificitás (%)
Nyál kortizol, 24:00 h ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	0,36	0,9790 (0,956-1,003)	91,3	94,5
Szérum kortizol, 24:00 h ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	11,3	0,9940 (0,983-1,004)	95,7	94,8
Vizelet kortizol ürítés (nmol/24 h)	371	0,9950 (0,986-1,005)	94,7	97,8
Szérum kortizol, KDD után ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	7,1	0,9930 (0,980-1,007)	100,0	98,7
Szérum oszteokalcin (ng/ml)	12,9	0,9220 (0,860-0,984)	90,9	75,5

Plazma ACTH-koncentrációk hypophysaer, adrenalis és ektópiás Cushing-szindrómában



A Cushing-kór gyógyulásának postoperatív igazolása

Plazma kortizol az utolsó hydrocortison dózis után min. 24 órával

A sikeres műtét legjobb korai jele:

a postop. 5-14. napon pl. kortizol $<1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($<50 \text{ nmol}/\text{l}$)

Hosszabb távon:

ismételten normális plazma kortizol

vizelet kortizol ürítés a normál tartományban

A hosszútávú kimenetel előre jelzése

(korai) CRH-teszt

(korai) desmopresszin-teszt

(korai) loperamid-teszt

Cushing-szindróma szokatlan megjelenési formái

Periódikus Cushing-szindróma

-intermittáló, ciklikus

Okkult ektópiás ACTH-szindróma

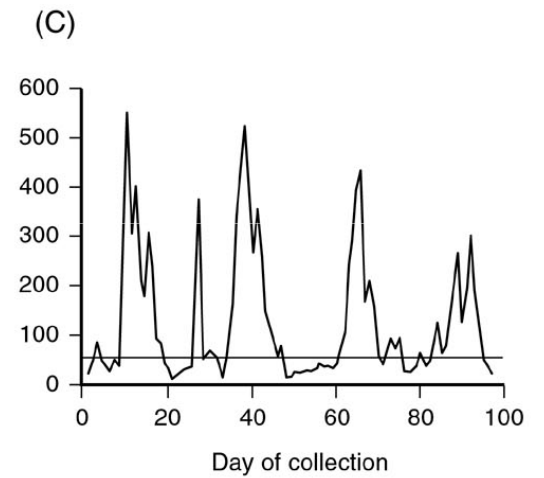
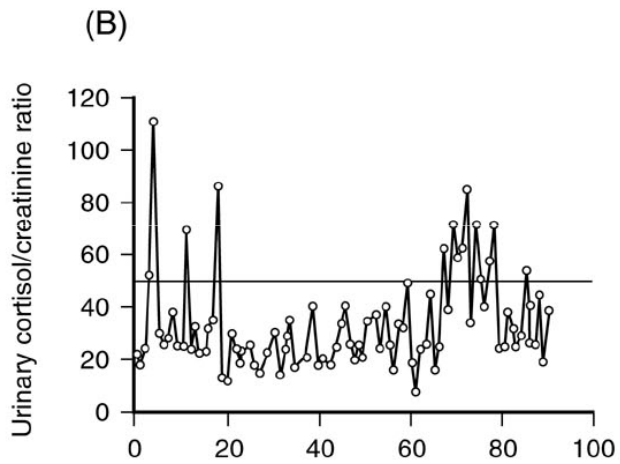
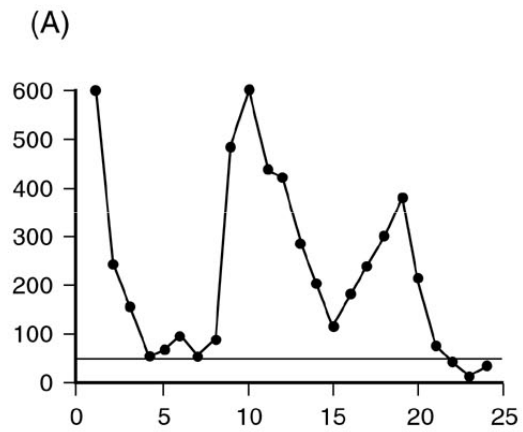
Cushing-szindróma terhességben

Nem-hypercortisolaemiás Cushing-szindróma

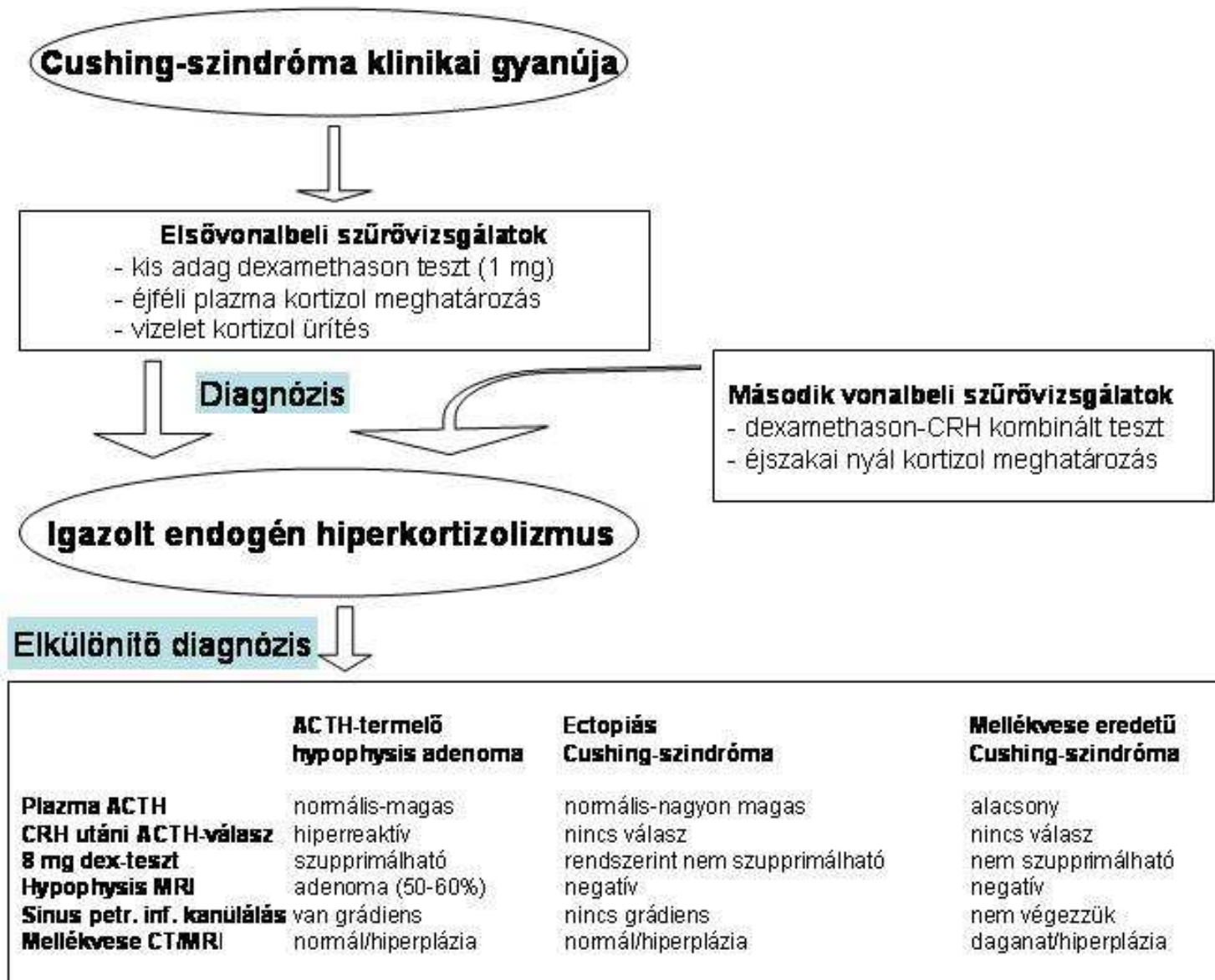
-glükokortikoid hiperszenzitív szindróma

Plazma kortizol szintek

Ciklikus Cushing-szindróma három esete



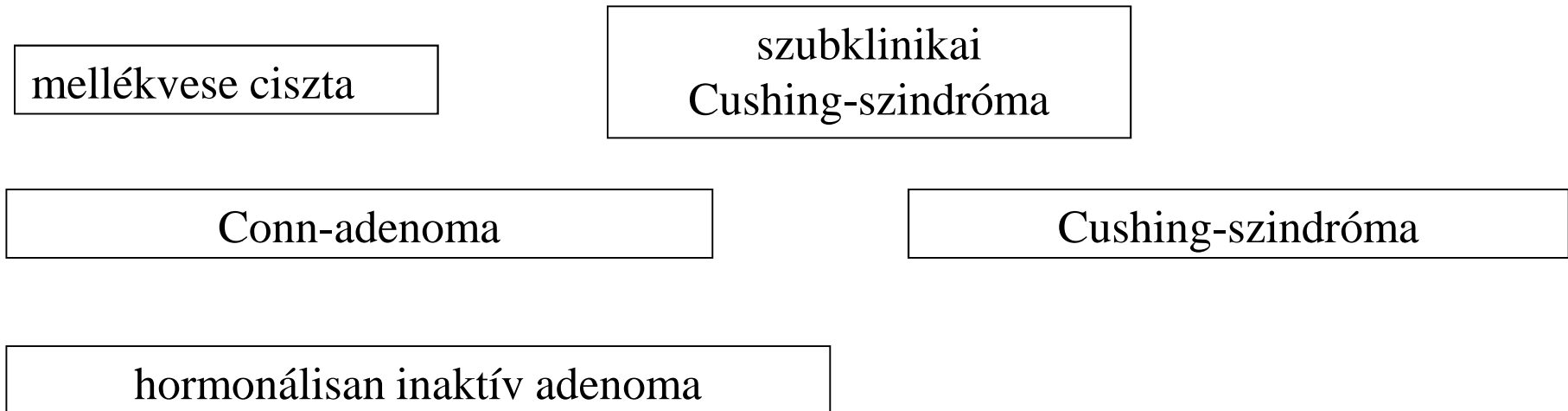
A Cushing-szindróma diagnosztikus algoritmus



Speciális állapotok, betegcsoportok a Cushing-szindróma laboratóriumi diagnosztikájában

	Ajánlott vizsgálat	Nem ajánlott vizsgálat
Terhesség	vizelet kortizol	dexamethason teszt
Epilepsziás beteg	vizelet kortizol éjféli szérum/nyál kortizol	dexamethason teszt
Veseelégtelenség	dexamethason teszt (+nyál kortizol?)	vizelet kortizol
Ciklikus Cushing-szindróma gyanúja	vizelet/nyál kortizol	dexamethason teszt
Mellékvese incidentaloma	dexamethason teszt nyál kortizol	vizelet kortizol
Gyógyszeres kezelés hatékonyságának megítélése	vizelet kortizol	
Műtét eredményességének megítélése	reggeli szérum kortizol	

A mellékvesedaganatok a glükokortokoid-termelés szempontjából spektrumot képeznek



A szubklinikai Cushing-szindróma definíciója

hiperkortizolizmus laboratóriumiilag igazolható

klasszikus Cushing-szindróma tünetei, jelei hiányoznak

A szubklinikai Cushing-szindróma gyakran használt szinonímái

preklinikai Cushing-szindróma

látens Cushing-szindróma

silent Cushing-szindróma

forme fruste Cushing-szindróma

Szubklinikai Cushing-szindróma

Definíció

Gyakoriság

mellékvese incidentaloma	10-30%
osteoporosis	4-5%
diabetes mellitus	0-11%

Kórok

mellékvesedaganat > hypophysis adenoma

Laboratóriumi diagnózis

tesztek kombináció

Talán a legjobb kombináció

dexamethason teszt + vizelet kortizol + ACTH

Incidentálisan felfedezett mellékvese adenomás betegek "minimum" endokrinológiai kivizsgálása

- * Kis dózisú dexamethason teszt (rövid teszt, 1 mg)
- * Plazma vagy vizelet metanephrinek meghatározása
- * Hypertóniás beteg esetében

-kálium, aldoszteron/renin aktivitás arány

Az enyhe hypercortisolismus igazolására alkalmazott vizsgálatok

Gyakran használt vizsgálatok

kis dózisú dexamethason teszt
24 órás vizelet kortizol ürítés
nyál kortizol
nyugalmi plazma ACTH

Ritkábban használt vizsgálatok

CRH utáni ACTH rezerv
DHEAS
mellékvesekéreg szcintigráfia

A Conn-szindróma gyakorisága

Felnőtt hipertóniás betegek között:	> 10%
- a gyakoriság a hipertónia súlyosságával fokozódik	
Rezisztens hipertóniások körében:	17-23%
Spontán vagy diuretikum indukált hipokalémia:	nagyon gyakori
Mellékvese incidentaloma	2% (1.1-10%)

A primer hiperaldoszteronizmus diagnosztikájának lépcsőfokai

Szűrés

Konfirmálás

Cél: az aldoszteron-túltermelés autonóm voltának igazolása

Differenciál-diagnosztika

Cél: egy- és kétoldali formák elkülönítése

A primer hiperaldoszteronizmus diagnosztikája

Szűrés

Szűrésre korábban ajánlott módszerek

- hipertonia és hypokalaemia együttes előfordulása
- fokozott K-ürítés a vizeletben
- elektrolit-eltérések + alkalosis
- nyál Na/K-hányados $< 0,5$
- Adrenoszonda
- aldoszteron meghatározás

Aldoszteron/plazma renin aktivitás arány

Az aldoszteron/renin arány meghatározása

1. Hypokalaemia megszüntetése

2. Legalább 4 héten át elhagyandó gyógyszerek

spironolacton, epleronon, amilorid, triamteren
kálium-vesztő diuretikumok

3. Legalább 2 héten át elhagyandó gyógyszerek

béta-blokolók, centrális alfa-2 agonisták, NSAID-ek,
ACE-gátlók, ARB-k, kalcium-antagonisták

4. Megengedett gyógyszerek

verapamil (SR), hydralazin, prazosin, doxazozin, terazozin

5. Vérvétel ambulanter

2 órás fennlélet és 5-15 perc ülést követően

Az aldoszteron/renin arány értékelése

Plazma aldoszteron - ng/dl

Plazma renin aktivitás - ng/ml/óra

Referencia tartomány: 3-30

Conn-szindróma tartomány: 20-1000

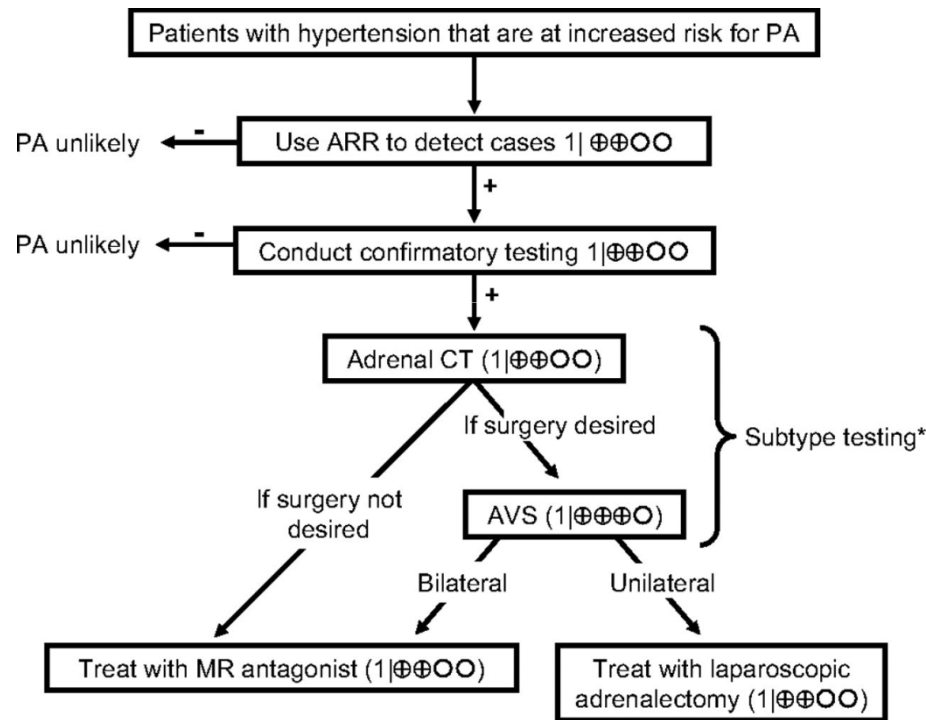
értékelése

kóros: >20-30

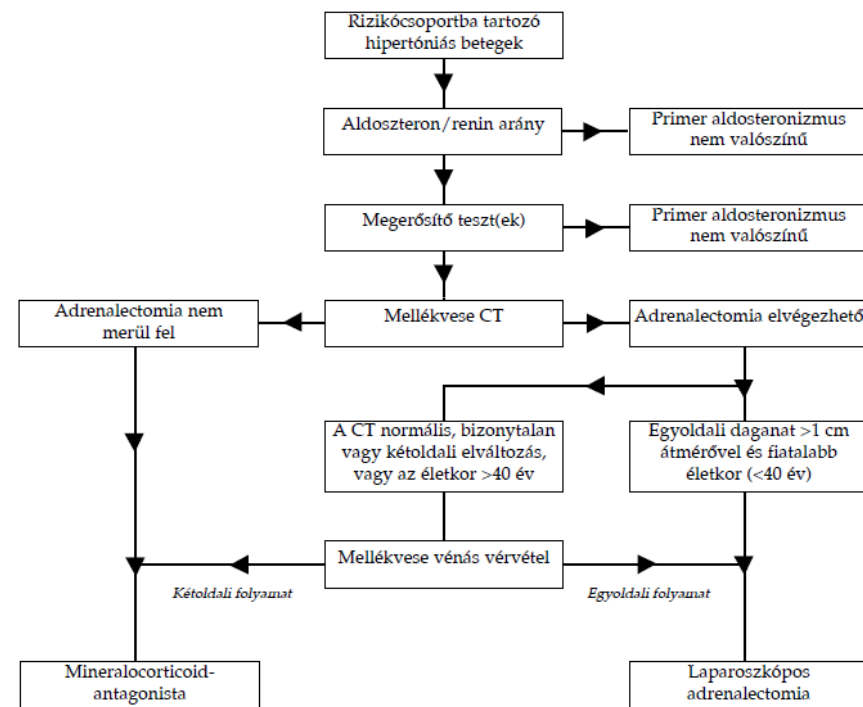
nagyon kóros (=Conn-szindróma): >50

A primer aldoszteronizmus kivizsgálása és kezelése

MEAT Útmutató, 2009



The Endocrine Society, Guideline, 2008

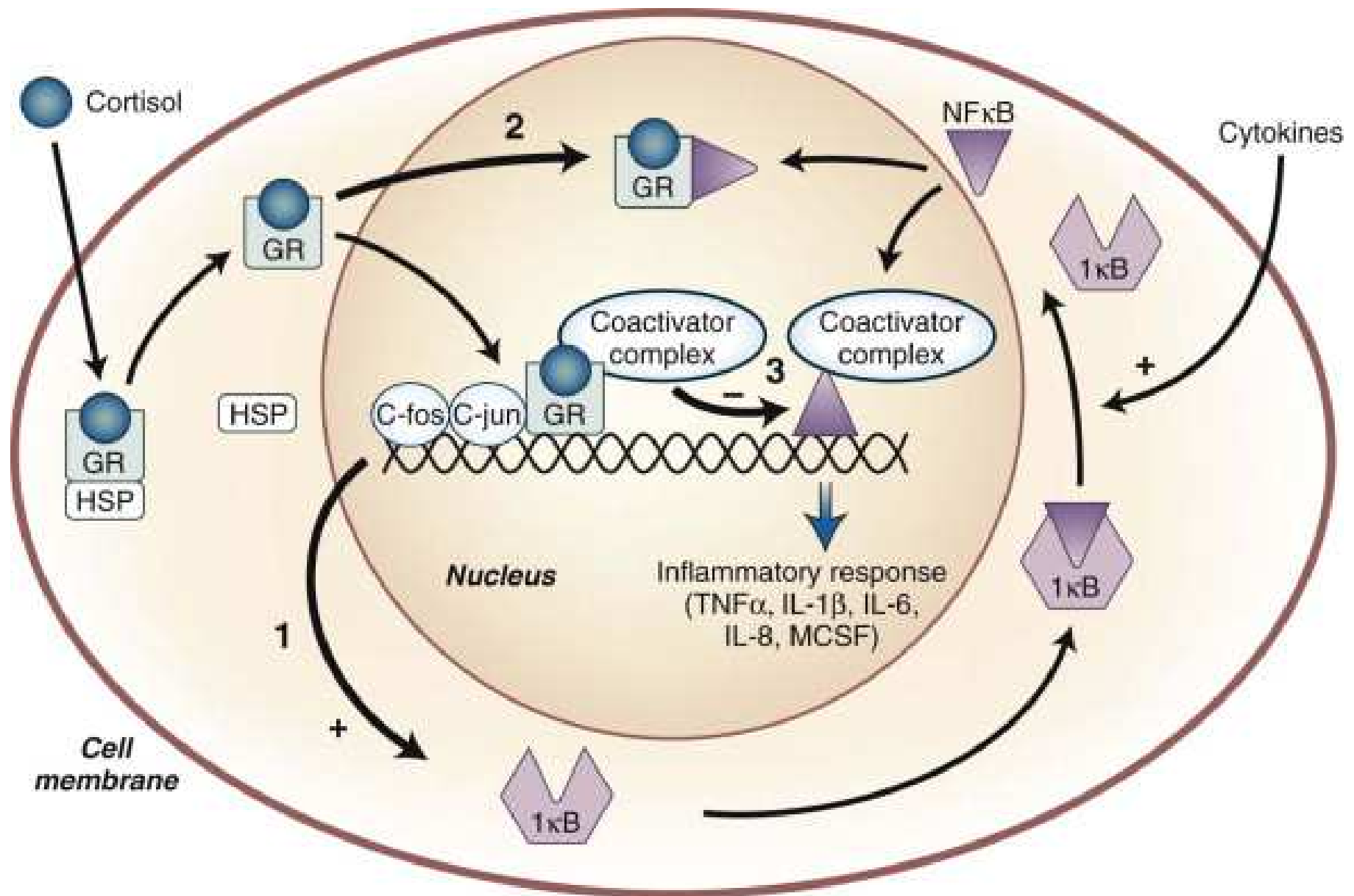


MEAT Útmutató, 2009

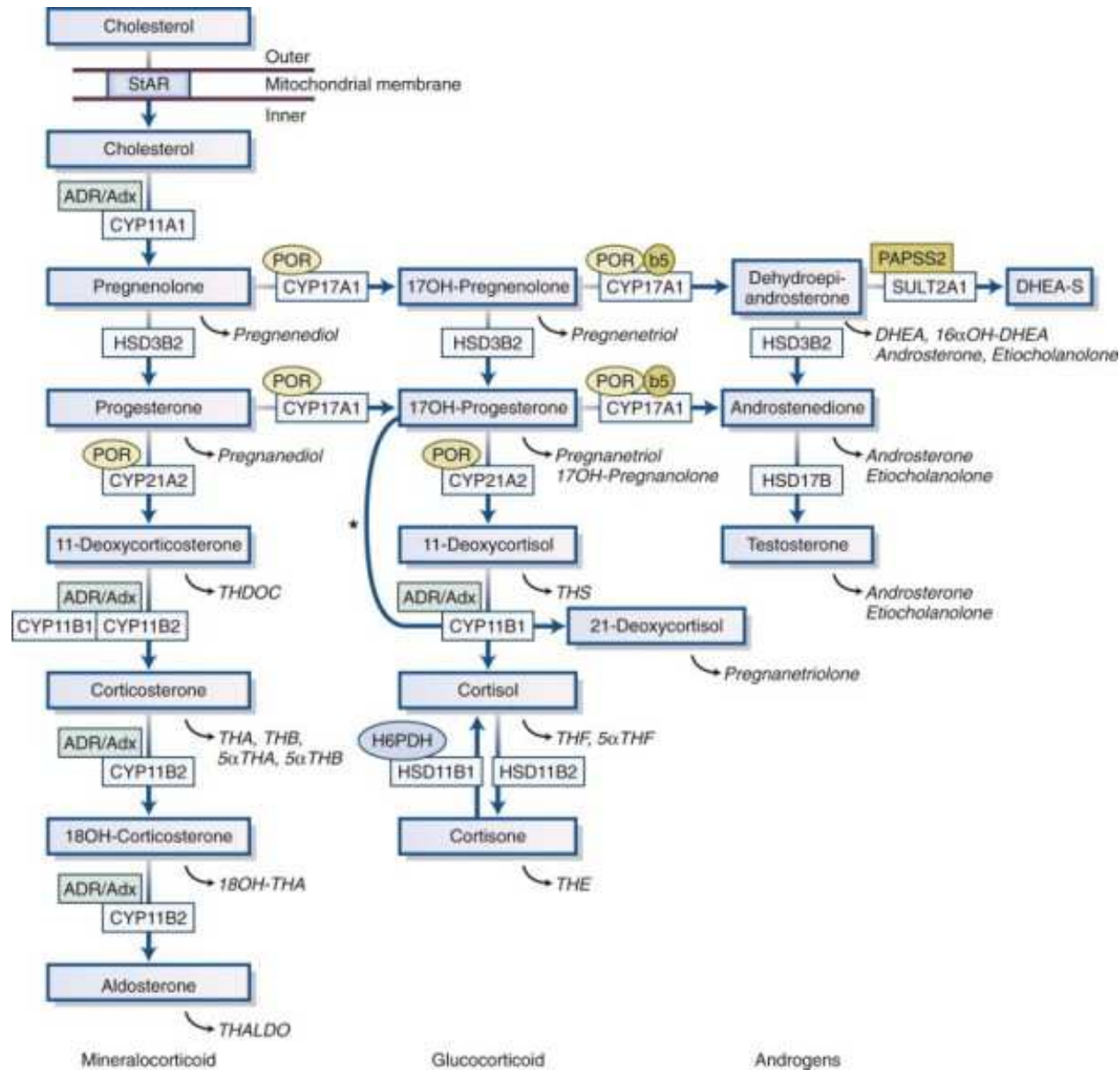
Köszönöm a figyelmet!

kb. 20 perc

Glükokortikoid hormonhatás



A primer mellékvesekéreg elégtelenség kezelése



Mineralocorticoid hormonhatás

