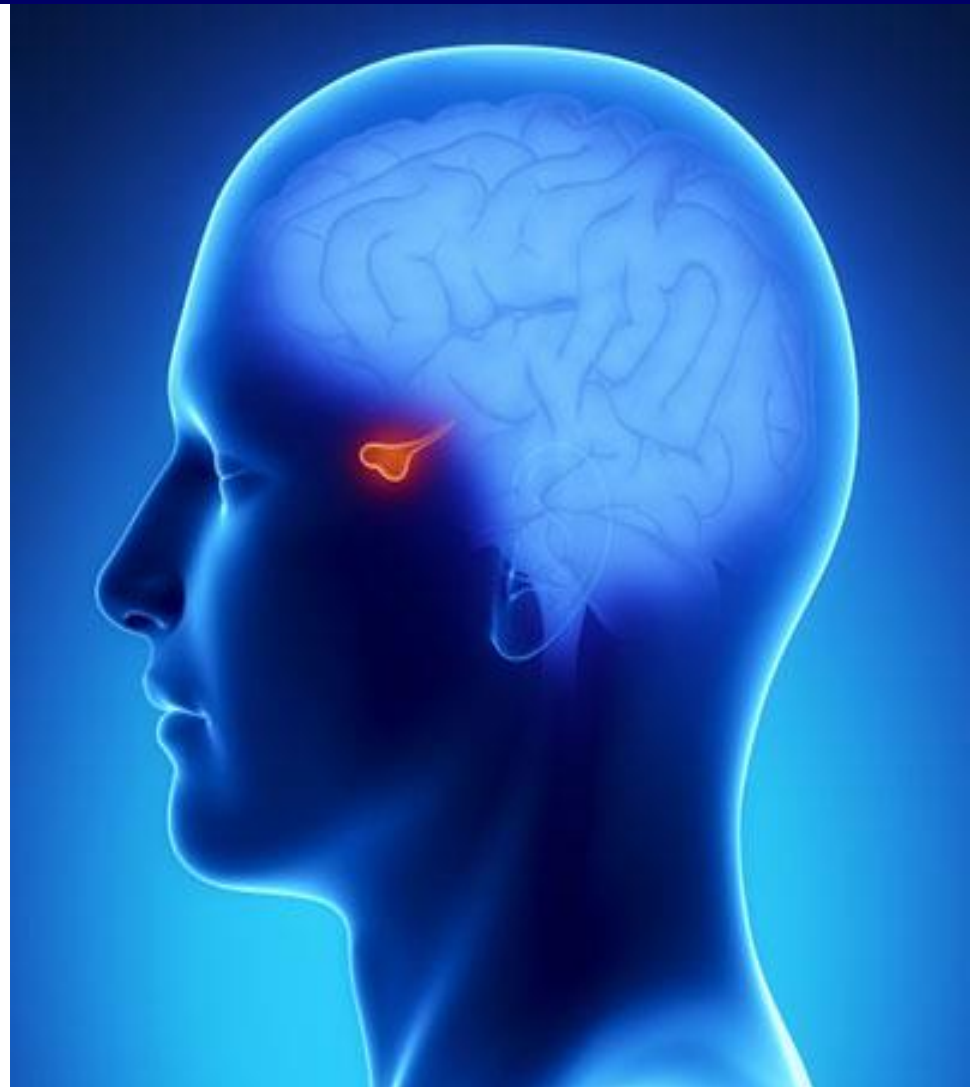
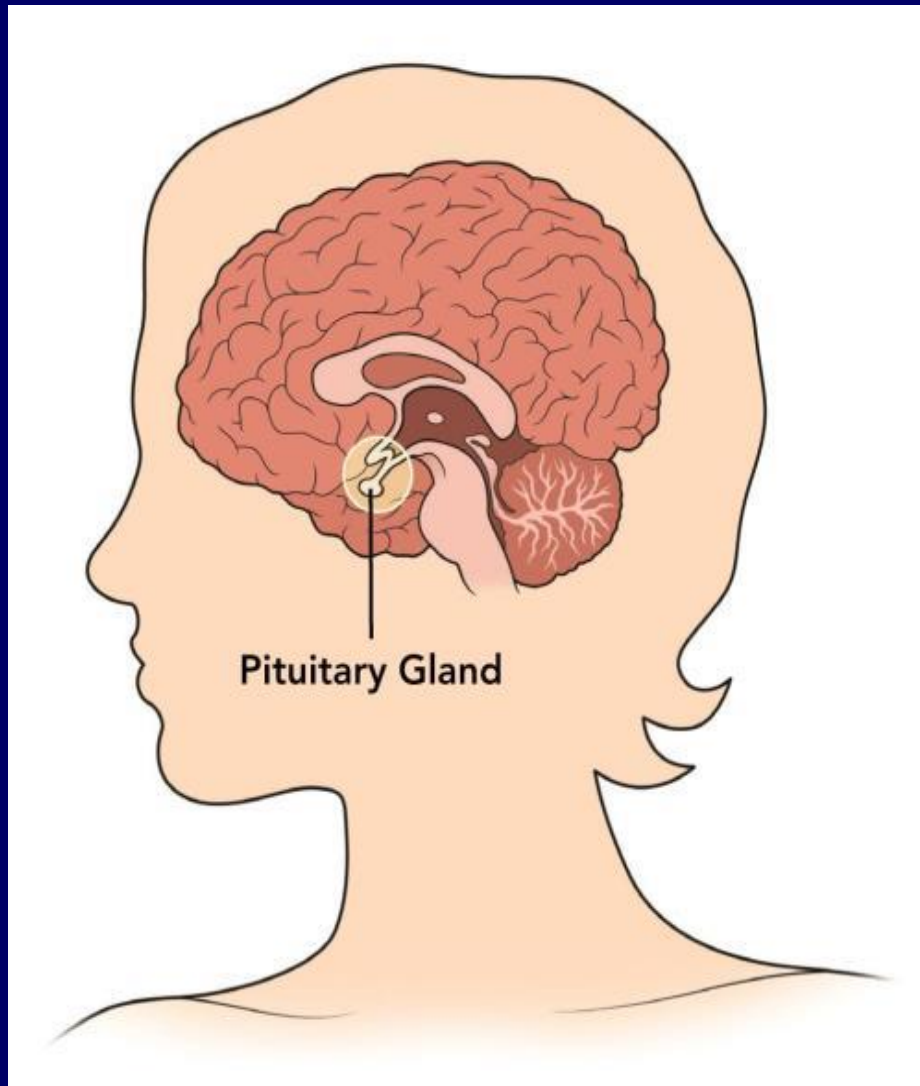
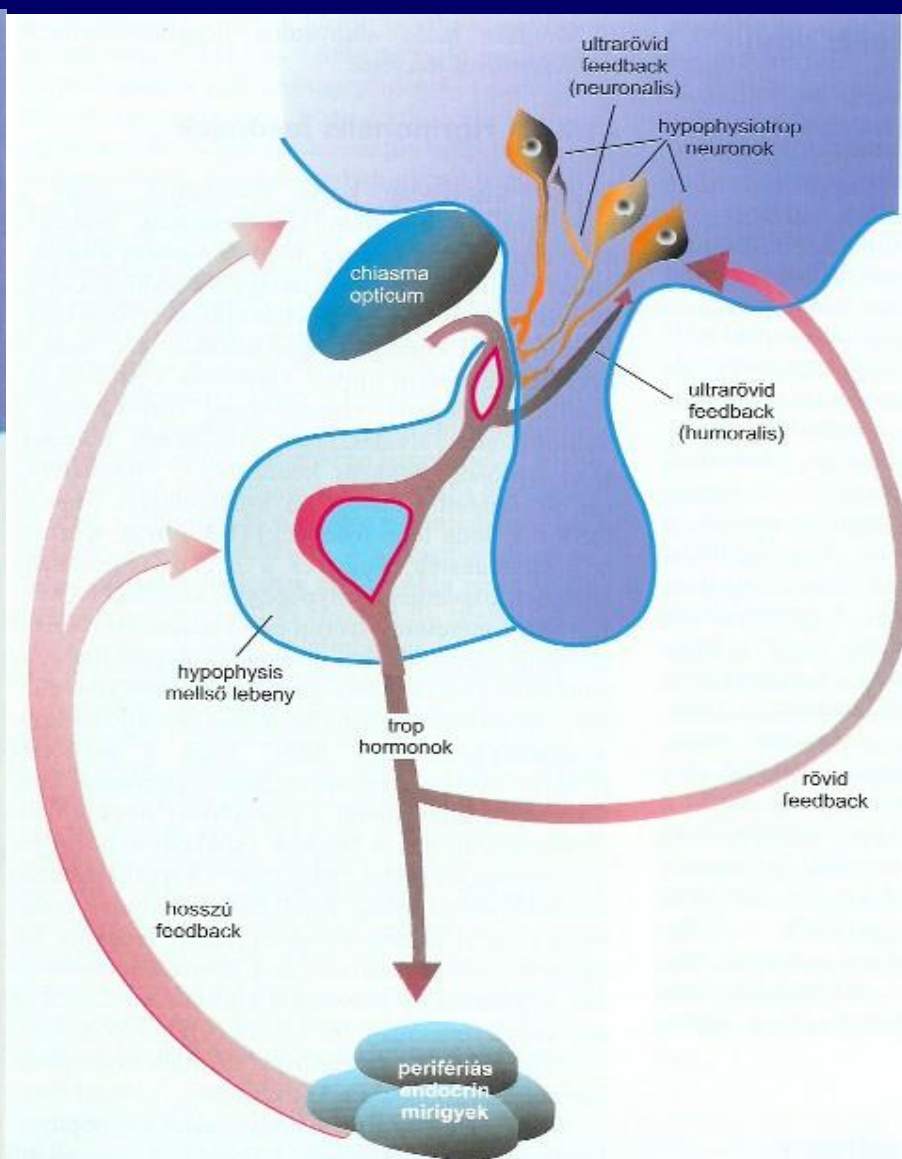
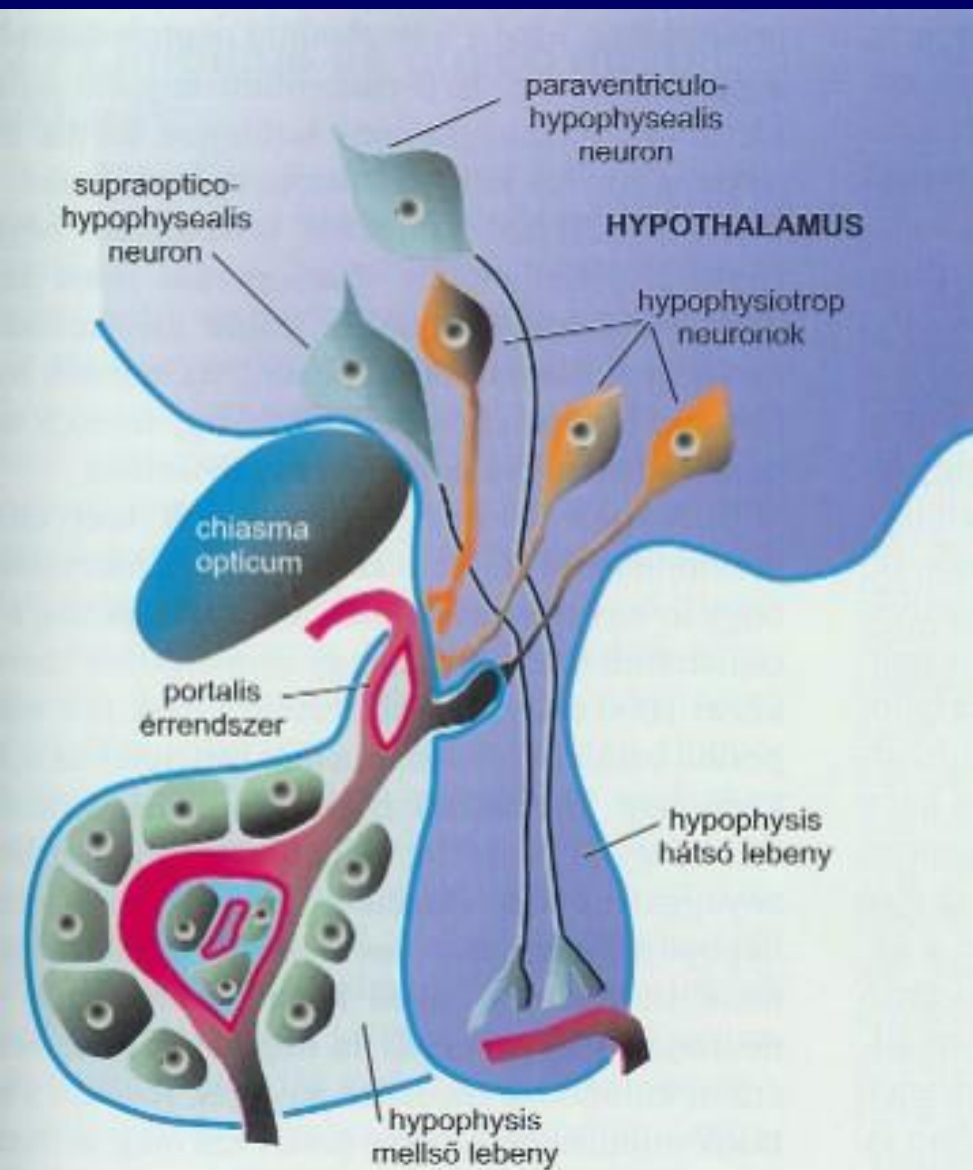
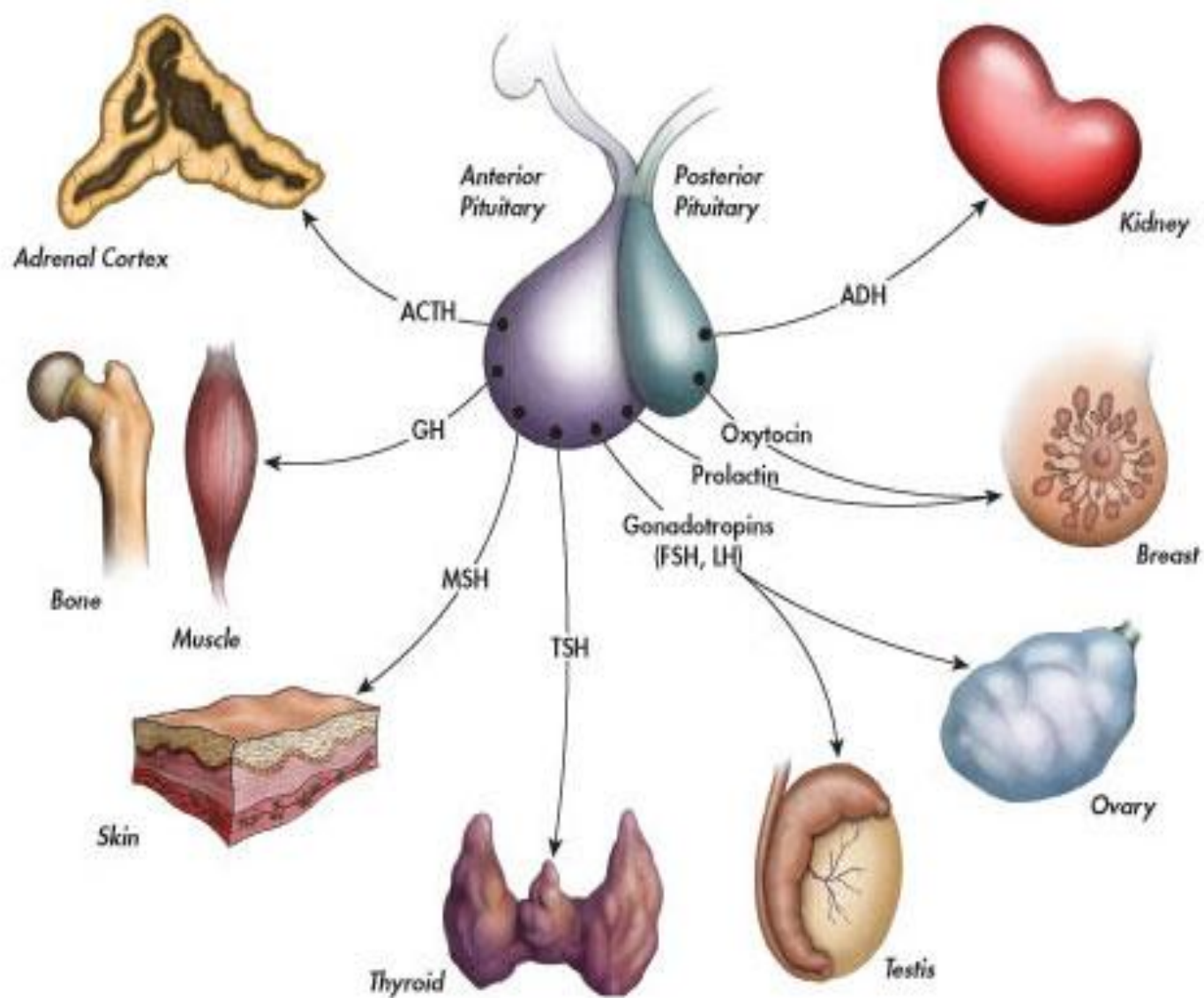


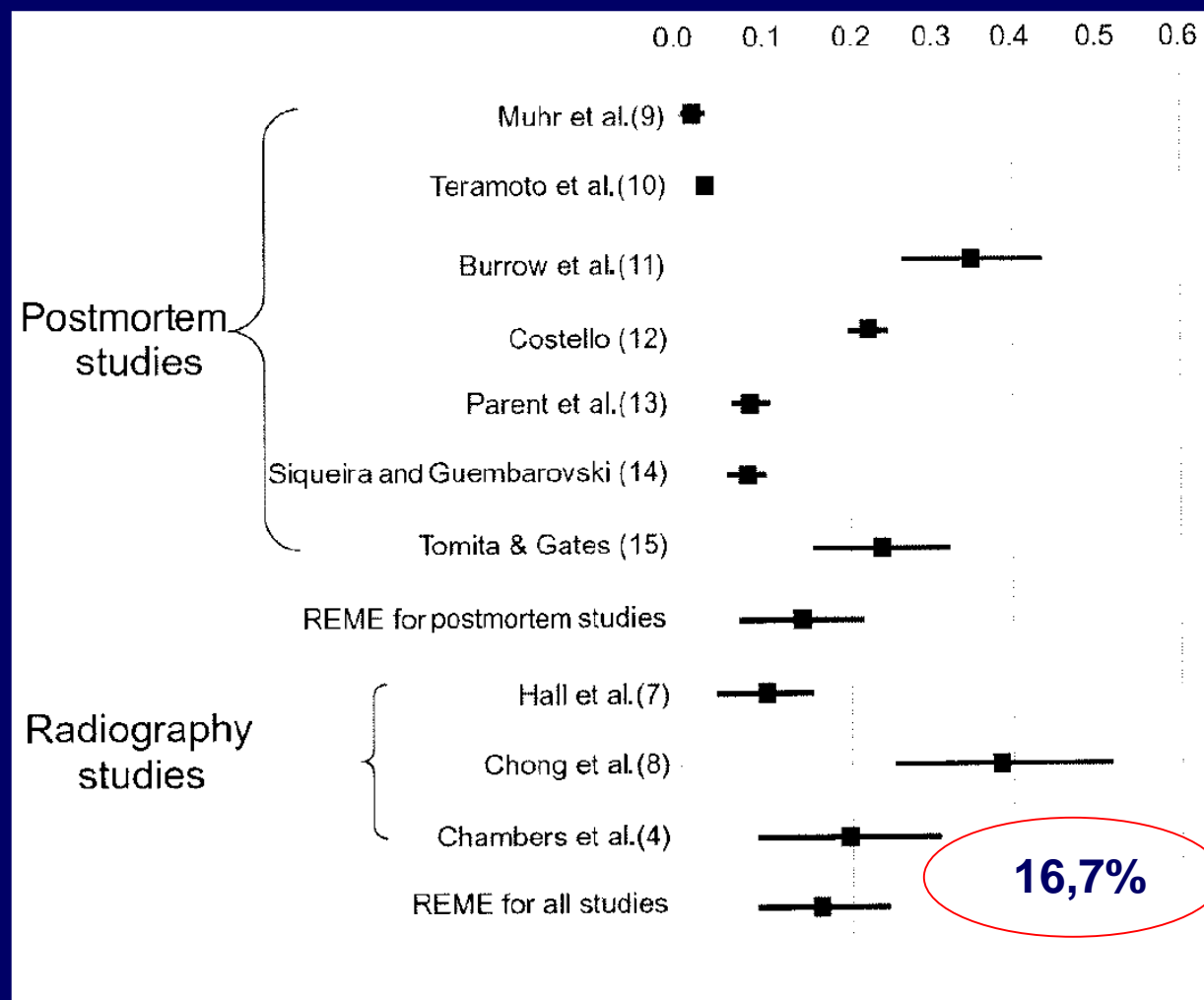
# A hypophysis betegségei







# Hypophysis adenomák prevalenciája




Makroadenoma: 0,16-0,2%

# Hypophysis tumorok hisztológiai megoszlása

**Table 2** Tumors of the pituitary and sellar regions in the German Registry of Pituitary Tumors, 1996–2005 (N=4122).

Tumor type	Number (N)	Percentage (%)
Pituitary adenoma	3489	84.6
Pituitary carcinoma	5	0.12
Craniopharyngioma, adamantinous	121	2.9
Craniopharyngioma, papillary	12	0.3
Meningioma	39	0.94
Chordoma	22	0.5
Metastasis	25	0.6
Squamous carcinoma	2	0.05
Gangliocytoma (with adenoma)	14 (13)	0.34 (0.31)
Chondrosarcoma	7	0.17
Other sarcomas	2	0.05
Granular cell tumor	7	0.17
Neurinoma	3	0.07
Astrocytoma	6	0.15
Pituicytoma	3	0.07
Ganglioglioma	1	0.02
Neurocytoma	1	0.02
Suprasellar germinoma	6	0.15
Gliomatous tumor, not classified	1	0.02
Histiocytosis of Langerhans	2	0.05
Neuroendocrine tumor, not classified	1	0.02
Malignant lymphoma	1	0.02
Fibroma	2	0.05
Hemangioma	3	0.07
Hamartoma	3	0.07

Fibrous dysplasia	4	0.1
Rathke's cyst	76	1.8
Colloid cyst	15	0.36
Arachnoidal cyst	9	0.22
Epidermoid cyst	10	0.24
Cyst, not classified	5	0.12
Mucocele	2	0.05
Plasma cell granuloma	1	0.02
Granulation tissue	3	0.07
Lymphocytic hypophysitis	14	0.34
Granulomatous hypophysitis	6	0.14
Granulomatous hypophysitis in generalized disease	1	0.02
Tuberculous hypophysitis	1	0.02
Peritumorous hypophysitis	2	0.05
Abscess	10	0.24
Chronic inflammation, not classified	9	0.22
Necrosis	2	0.05
Fibrosis or scar	17	0.4
Hyperplasia of ACTH cells	4	0.1
Hyperplasia of prolactin cells	6	0.15
Hyperplasia of GH cells	2	0.05
Hyperplasia of FSH/LH cells	1	0.02
Castration cells	2	0.05
Crooke cells (without adenoma)	76	1.84
Normal pituitary	53	1.3
No diagnosis (insufficient specimens)	13	0.32
Sum	4122	100

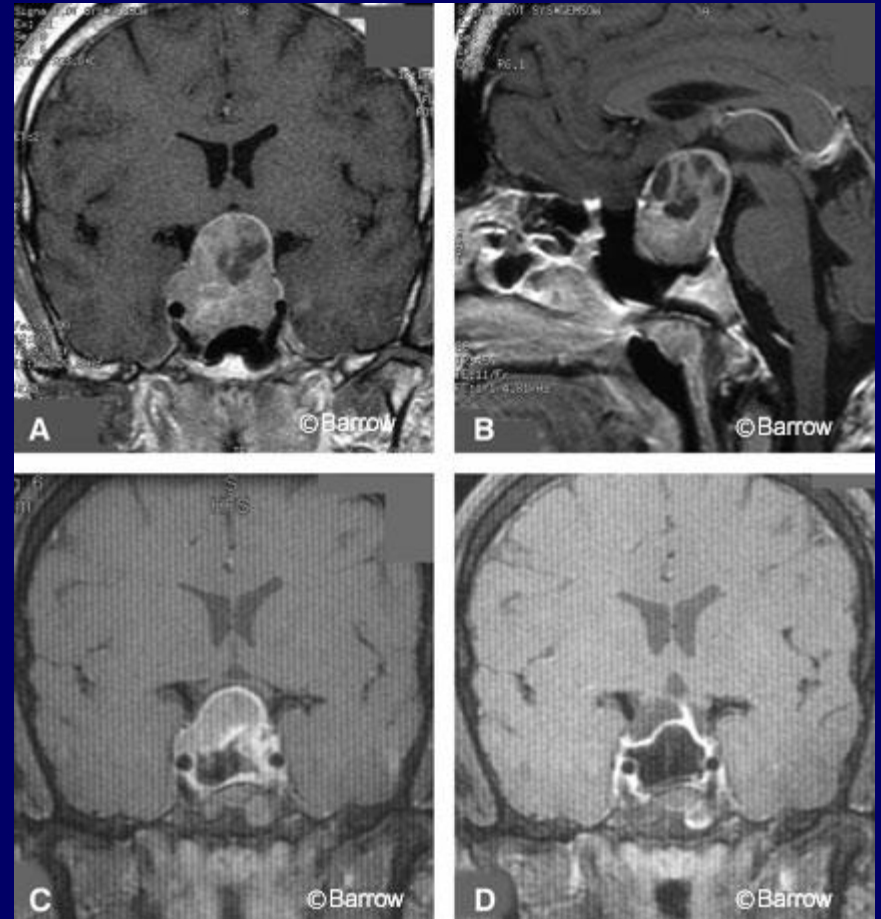


# A hypophysis adenomák csoportosítása

- Méret – mikro-, makroadenoma
- Invazivitás – agresszivitás - malignitás
- Hisztológia
- Immunhisztokémia
- Funkció
- Klinikopatológiai klasszifikáció

# Hypophysis daganatok tünete

- Hormontermelés  
következtében  
kialakuló tünetek
- Kompressziós tünetek
  - Chiasma opticum, n.  
opticus, n.  
oculomotorius  
érintettség
  - fejfájás
- Hypophysis hormonok  
hiányának tünete



# A hypophysis hormontermelés zavara

## ■ Hormon túltermelés

- Hyperprolactinaemia
- Acromegalia
- Cushing-kór
- Hyperthyreosis

## ■ Hormon hiány

- Hypadrenia
- Hypothyreosis
- Hypogonadismus
- Növekedési hormon hiány
- Diabetes insipidus

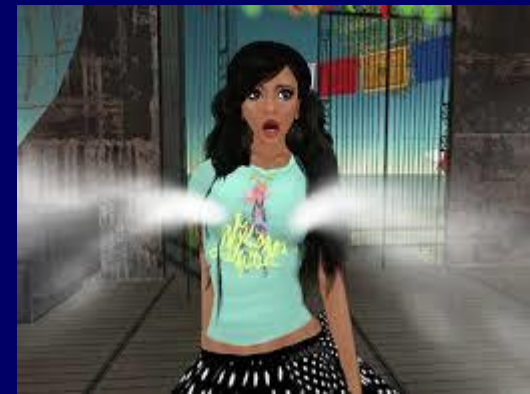
# Prolaktin

- Szekréciója tónusos gátlás alatt áll (egyedülálló)-a dopamin gátolja
- Az ösztrogén serkenti a prolaktin termelést, terhesség alatt a prolaktin szint 10x-re nő, szoptatás alatt is magas marad
- A stressz hyperprolactinaemiát okoz!
- Fő hatása az emlő előkészítése a laktációra, a laktáció beindítása és fenntartása.
- A magas prolaktin szint gátolja a GnRH termelést (szoptatás alatt nincs menstruáció).

# Hyperprolactinaemia okai

## Terhesség, szoptatás!

- ☐ Hypothalamus és hypophysis tumorok
- ☐ Hypothyreosis
- ☐ Polycystás ovarium syndroma
- ☐ Gyógyszerek (neuroleptikumok , anxiolitikumok, antidepresszánsok, oestrogen, antiemetikum, H2-receptor antagonisták, opiátok)
- ☐ Pszichiátriai betegségek
- ☐ Veseelégtelenség
- ☐ Májcirrhosis
- ☐ Mellkasfal sérülései
- ☐ Funkcionális hyperprolactinaemia



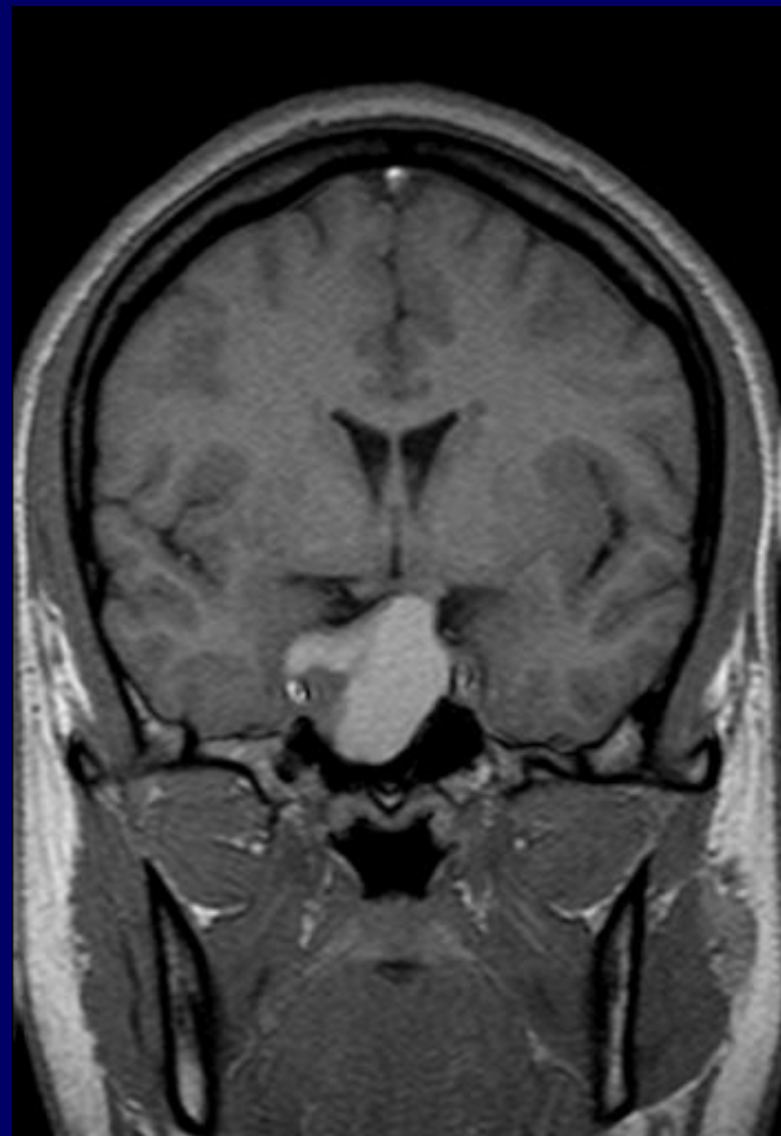
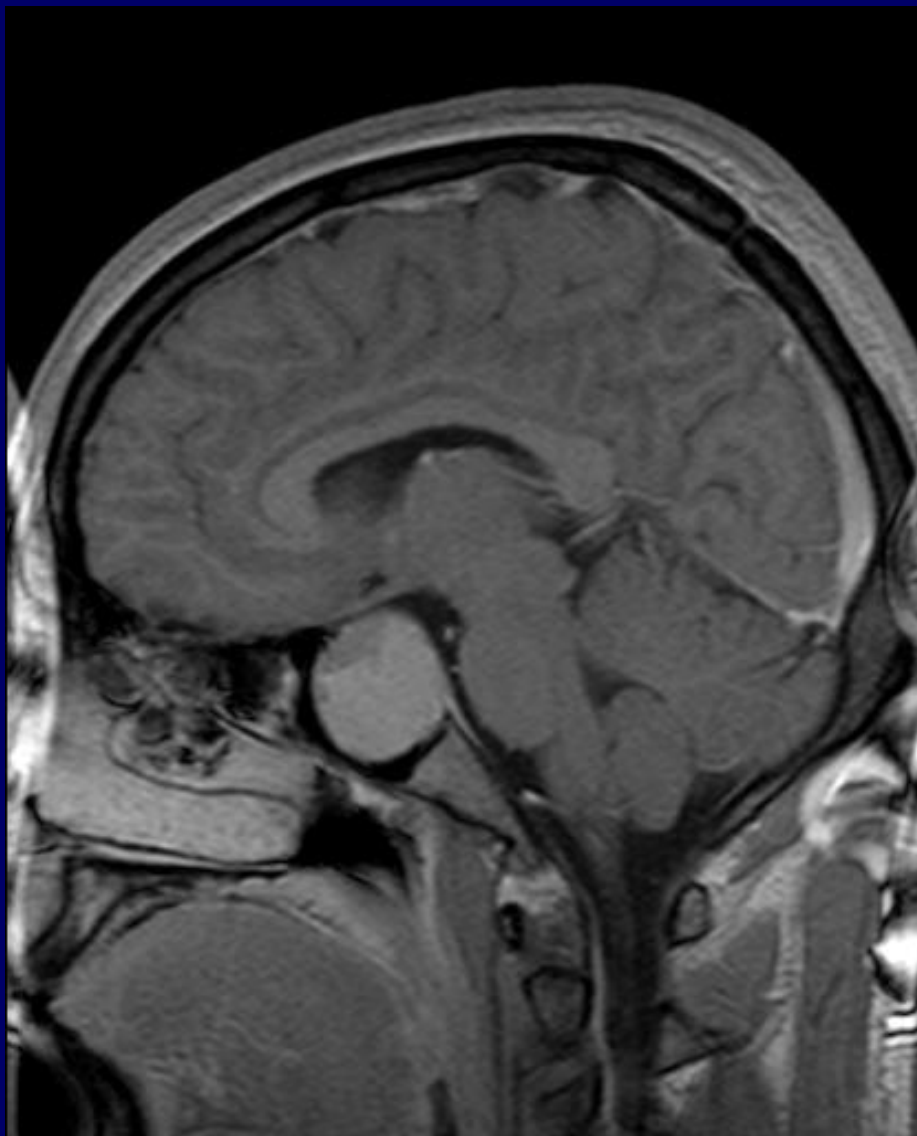
# Hyperprolactinaemia diagnózing

- Reggeli órákban
- Nőknél a ciklus első felében
- A stresszreakció kizárására szükség lehet 3x levett prolaktin átlagára
- Makroprolactin kizárása (PEG kicsapás után újabb prolactin meghatározás)
- Morfológiai diagnózis: sella MR

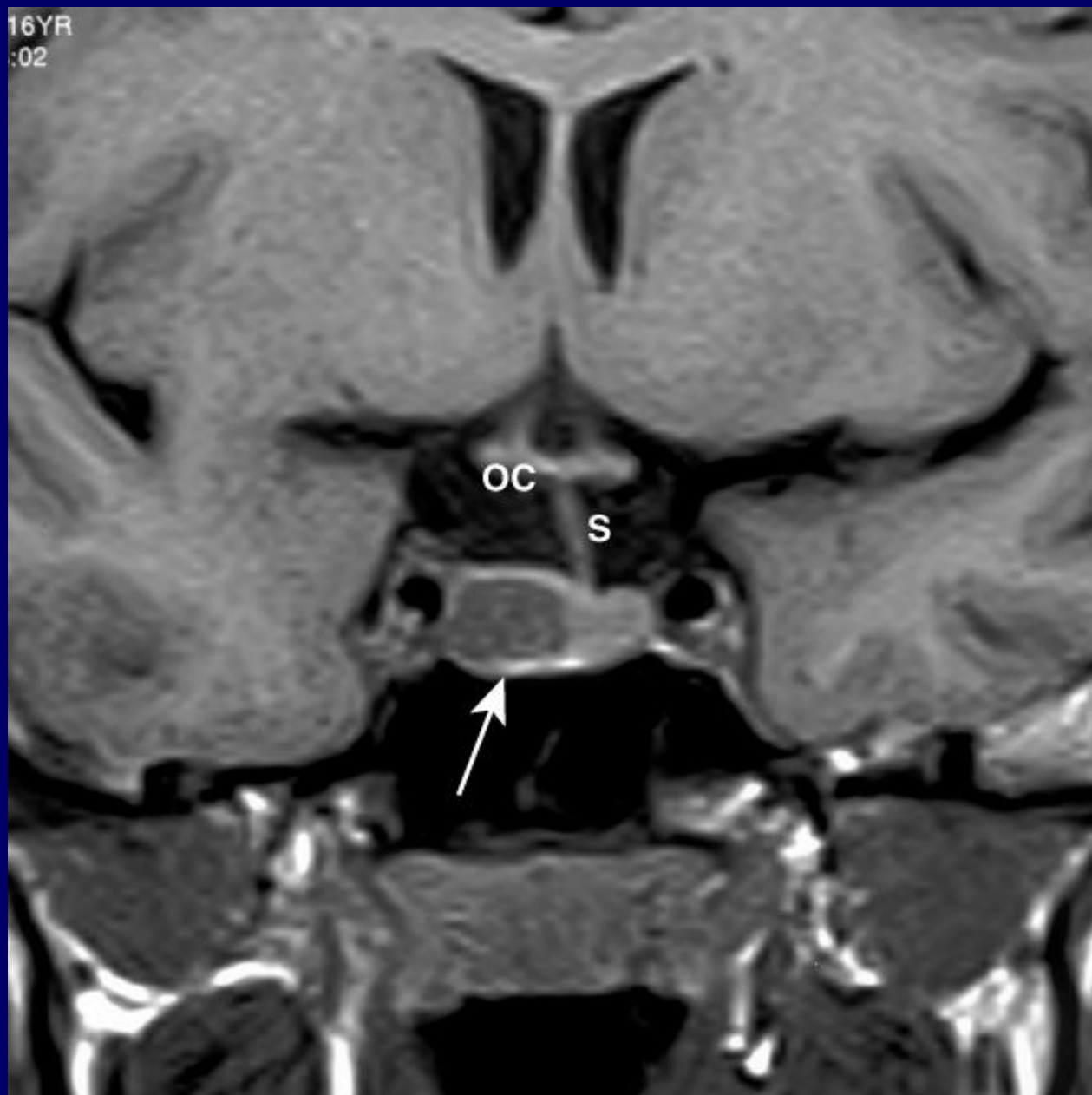
# Prolactinoma

- Prolaktin termelő hypophysis adenoma. A leggyakoribb hypophysis daganat.
  - Microadenoma < 1 cm
  - Macroadenoma > 1cm
- Tünetei:
  - galactorrhoea
  - amenorrhoea
  - infertilitás
  - férfiakban impotencia, libidocsökkenés

# 33 éves férfi, bevérzett prolactinoma



16YR  
:02



# Prolactinoma kezelése

- Általában gyógyszeres kezelés
- Chiasma kompressziót okozó vagy gyógyszeres kezelésre nem reagáló tumor esetén műtét
- Kivételes esetben irradiáció (invazív tumor)

# A hyperprolactinaemia gyógyszeres terápiája (dopamin agonisták)

## ■ Bromocriptin:

- kis adaggal kezdve, este étkezés közben bevéve a gyógyszert, a dózist fokozatosan emelve és csökkentve
- Napi dózis 1,25-10 mg
- Súlyos mellékhatások (hányinger, hányás, fejfájás, szédülés, hypotonia, obstipáció, pszichés tünetek)

## ■ Quinagolid (Norprolac):

- Dózis 75-300 ug,
- kevesebb mellékhatás, jobban tolerálható, bromocriptin rezisztens esetekben is hatékony lehet

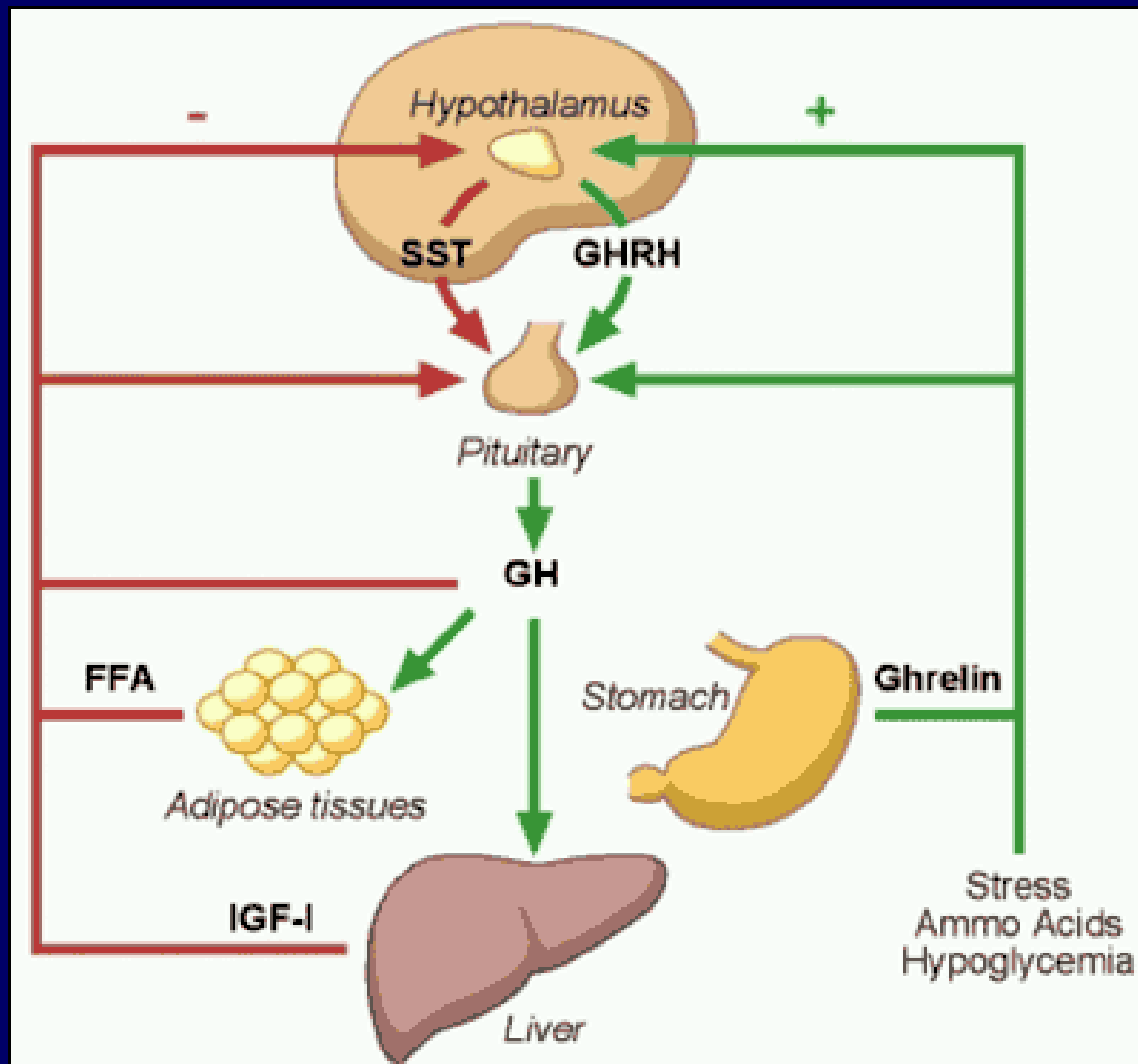
## ■ Cabergolin (Dostinex):

- Hosszú hatástartam, heti egyszeri adagolás, hatékony, kevés mellékhatás
- Dózis 0,5-3 mg/hét

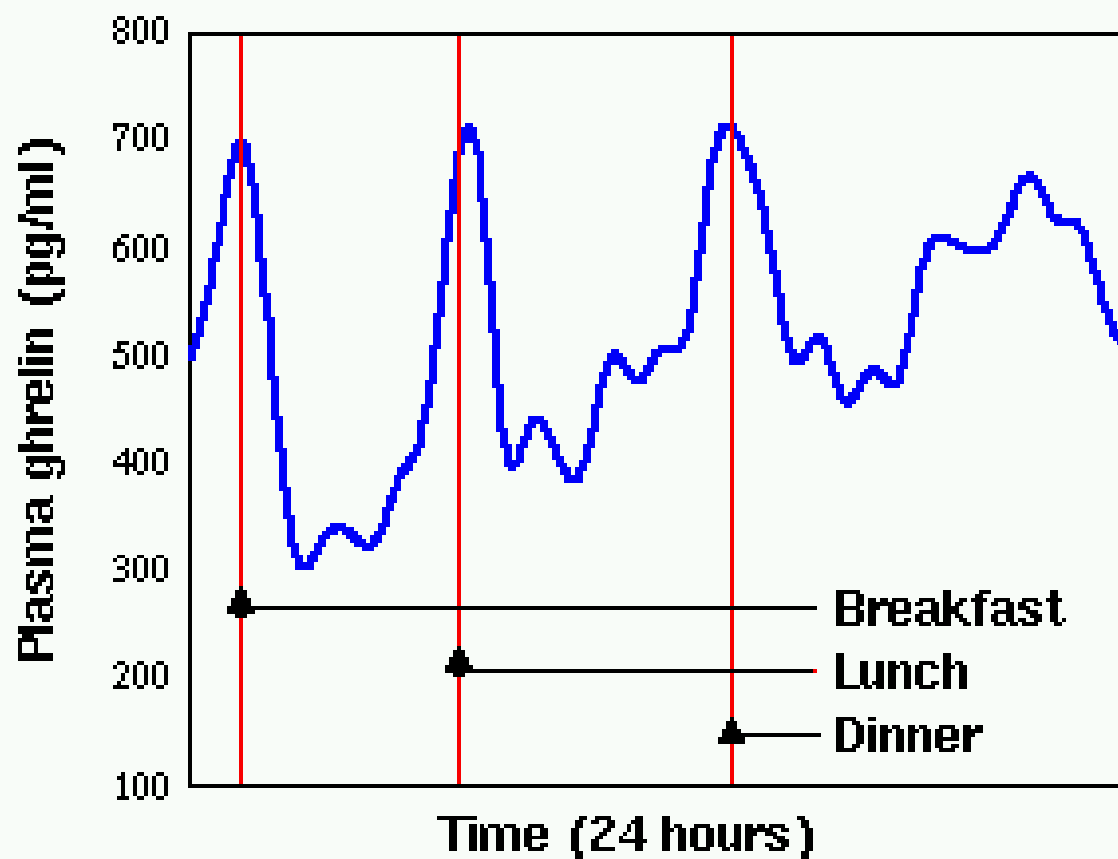
# Növekedési hormon (GH)

- A GH koncentráció a legmagasabb a pubertás idején
- Diurnális ritmus (éjszaka a legmagasabb), pulzatilis szekréció
- Termelését a GHRH serkenti, a somatostatin gátolja
- Szöveti hatását az IGF-I közvetíti – negatív feedback a GH termelésre (mind a HT, mind a HY szintjén)
- Termelése fokozódik hypoglycaemiában, fehérjedús táplálkozás, stressz hatására
- Fő hatása a növekedés, felnőttkorban az anyagcsere szabályozója
- Fokozza a fehérjetermelést (anabolikus hatású)
- Emeli a vércukorszintet (kontrainzuláris hormon)
- Lipolitikus

## A GH termelés szabályozása



# A ghrelin szint éhezésben nő, étkezés után csökken



*Adapted from Cummings et al. Diabetes 50:1714, 2001.*

# Az akromegália tünetei

- vastag bőr
- a lágszövetek duzzanata az arcon, az ujjakon
- a kezek, lábak megnagyobbodnak
- a fej mérete növekszik
- fejfájás
- a fogak közötti távolság nő
- a hang mélyül
- Verejtékezés fokozott
- osteoporosis
- ízületi fájdalmak
- menstruációs zavarok
- férfiakban csökkent libido



# Acromegaly due to Pituitary Tumor



Pituitary tumor

Large nose

Large lips

Large jaw



Macroadenomas are present in 85% of patients with acromegaly

# Hands in Acromegaly

**Thick fingers, Spade-like hands**

**Acromegaly**

**Control**



**Tufting of terminal phalanges**

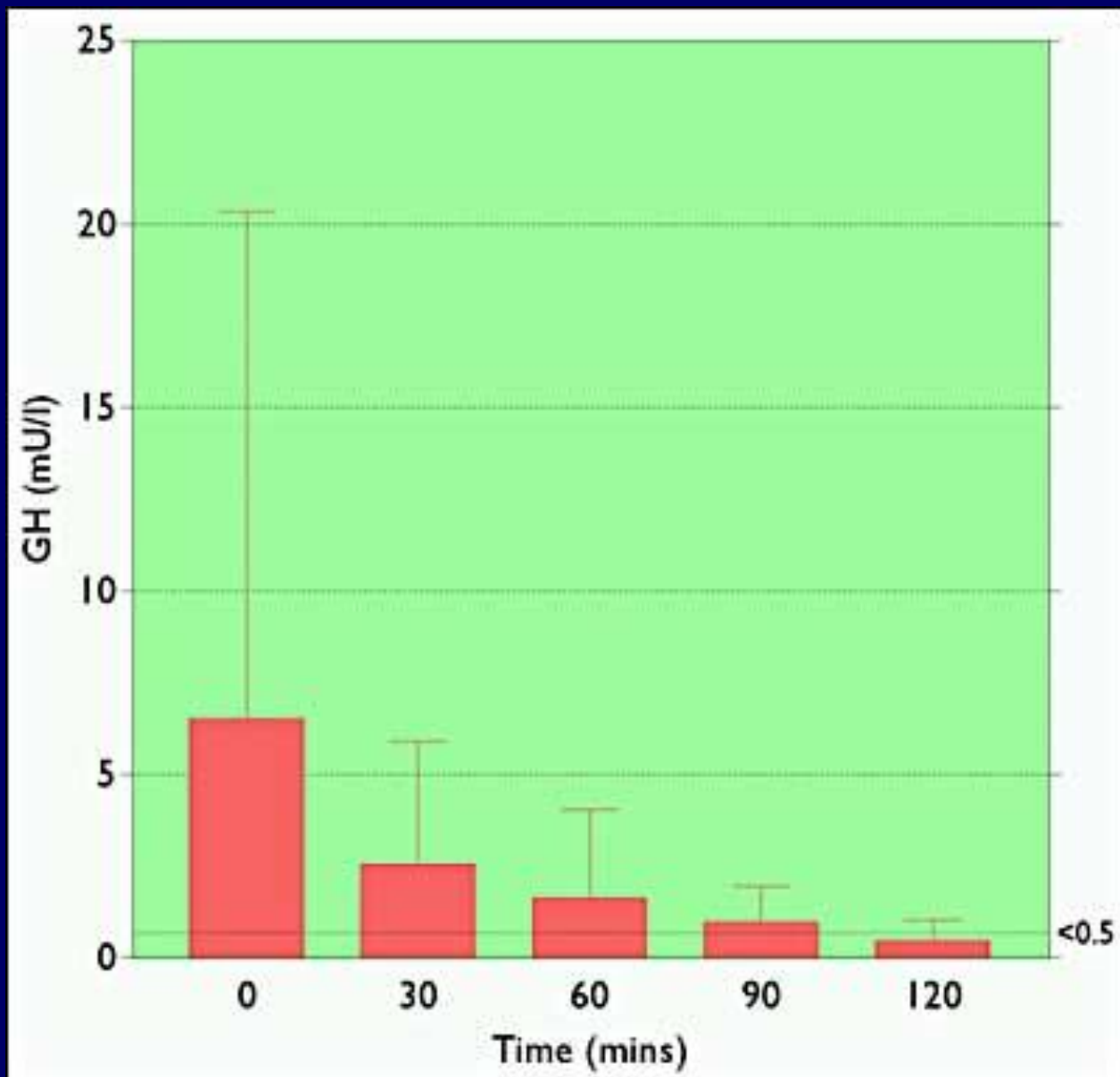




# Az acromegalia diagnosztikája

- Egyszeri GH nem elegendő
- Öt pontos GH
- IGF-I
- OGTT során a GH nem szupprimálható
- Morfológiai diagnosis: sella MR

## Normál GH válasz OGTT során

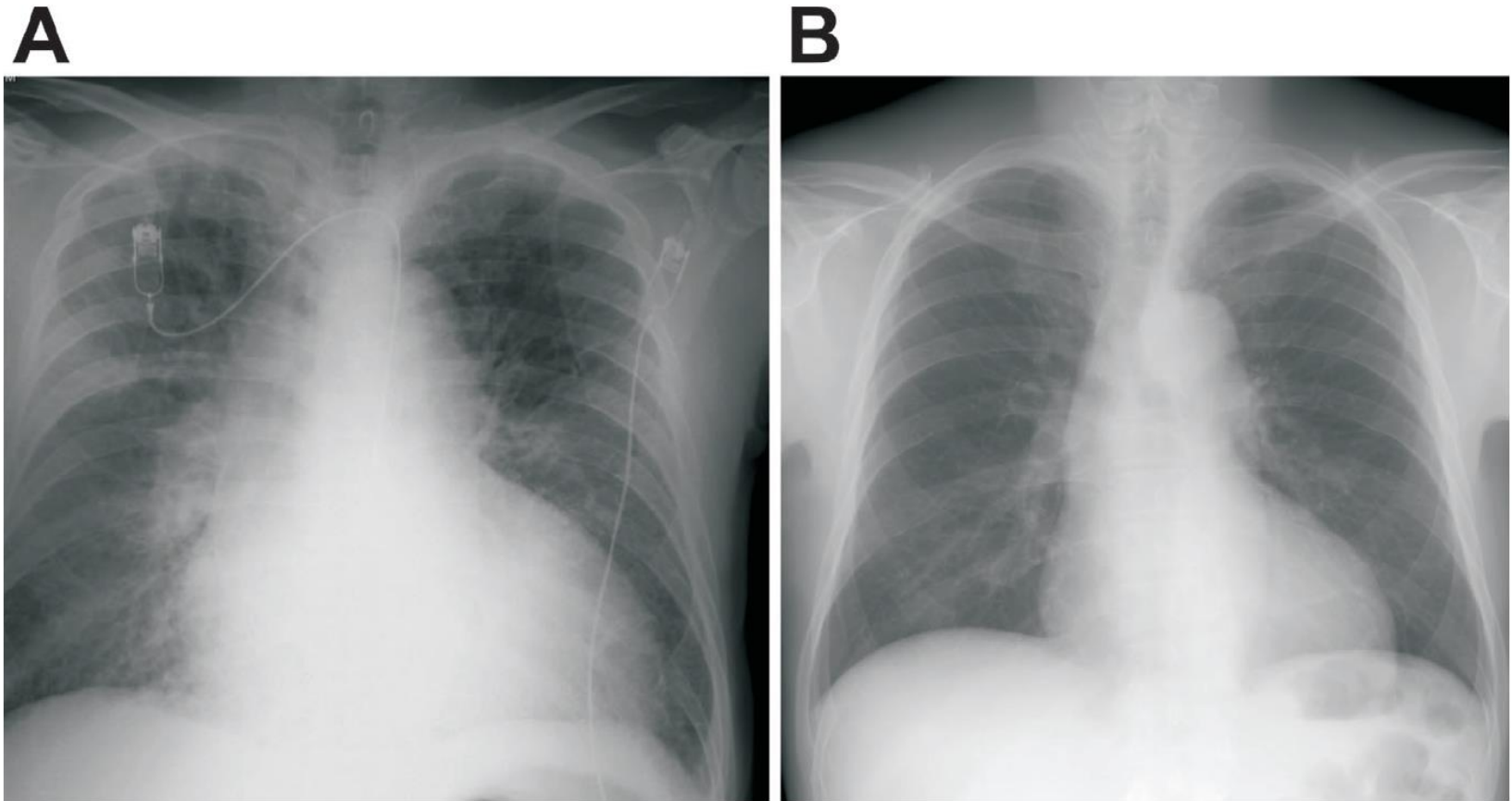




# Komorbiditások akromegáliában

- hypertonia
- cardiomyopathia
- cukorbetegség
- colon polyposis és carcinoma
- osteoarthropathia
- obstruktív alvási apnoe
- struma

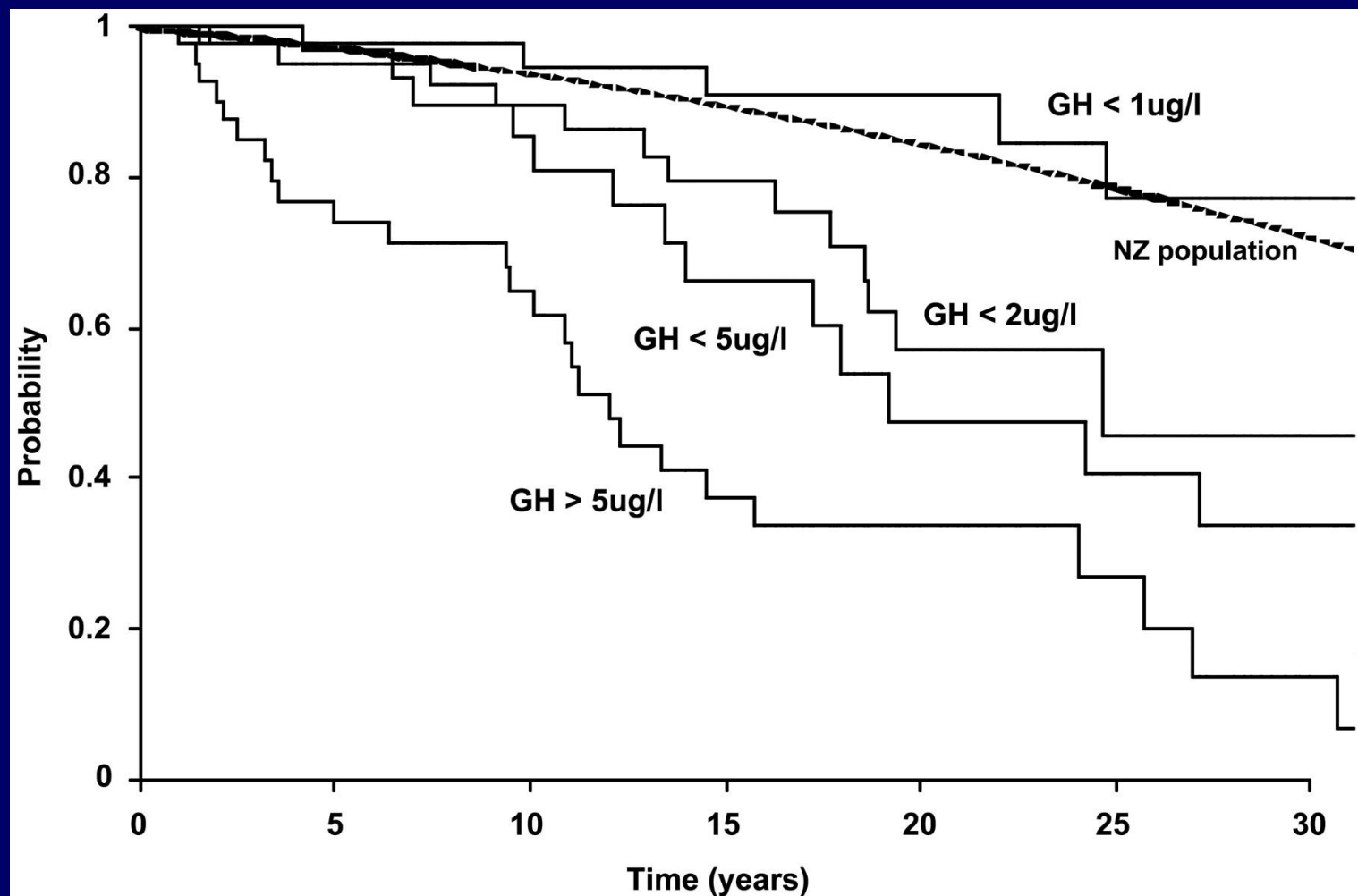
# Akromegáliás cardiomyopathia



**Figure 1.** Chest X-ray. Chest X-ray (A) on first admission and (B) after surgery.

**Akaza et al. *Inter Med* 48: 697-700, 2009**

# A túlélés valószínűsége akromegáliában, az eseti GH függvényében



# Az akromegalia kezelésének céljai

- A mortalitás csökkentése (korai diagnózis, komorbiditások kezelése)
- A tumor eltávolítása vagy a tumortömeg megkisebbitése, a kompressziós tünetek elkerülése
- A hormonális kontroll biztosítása, a tünetek enyhítése
- A hypophysis működés normalizálása



# Sebészeti kezelés

- Az esetek 40-60 %-a macroadenoma
- Primer műtéti kezelés, amelyet SRL kezelés követ, sze. radioterápiával kiegészítve
- A tumorszövet sebészi megkisebbitése javítja az SRL kezelésre adott választ
- Primer gyógyszeres kezelés



# Transsphenoidal hypophysis műtét

## Előnyei:

- postop GH szint 60-70 %-ban normalizálódik
- helyi kompressziós tünetek enyhülése
- Klinikai tünetek enyhülése a legtöbb esetben

## Szövődményei:

- Presistáló betegség 30-40 %-ban
- Tumor recidíva
- Hypophysis elégtelenség 20 %-ban
- Diabetes insipidus 3 %-ban

# Gyógyszeres kezelés

- Somatostatin receptor ligandok
  - Octreotid (Sandostatin LAR) 10-30 mg/hó im.
  - Lanreotid (Somatuline autogel) 60-120 mg/hó sc.
  - Pasireotide (Signifor 40-60 mg/hó)
- Dopamin agonista
- GH receptor antagonista (Pegvisomant 10 mg/nap sc.)





# Az acromegalia gyógyulásának kritériumai

- Normális IGF-I szint
- OGTT során a  $GH < 1$  ng/ml
- A random meghatározott  $GH < 2,5$  ng/ml

# Panhypopituitarismus (Simmonds-kór)

ACTH, TSH, GH és gonadotropin hiány, diabetes insipidus is társulhat

## ■ Klinikai tünetek:

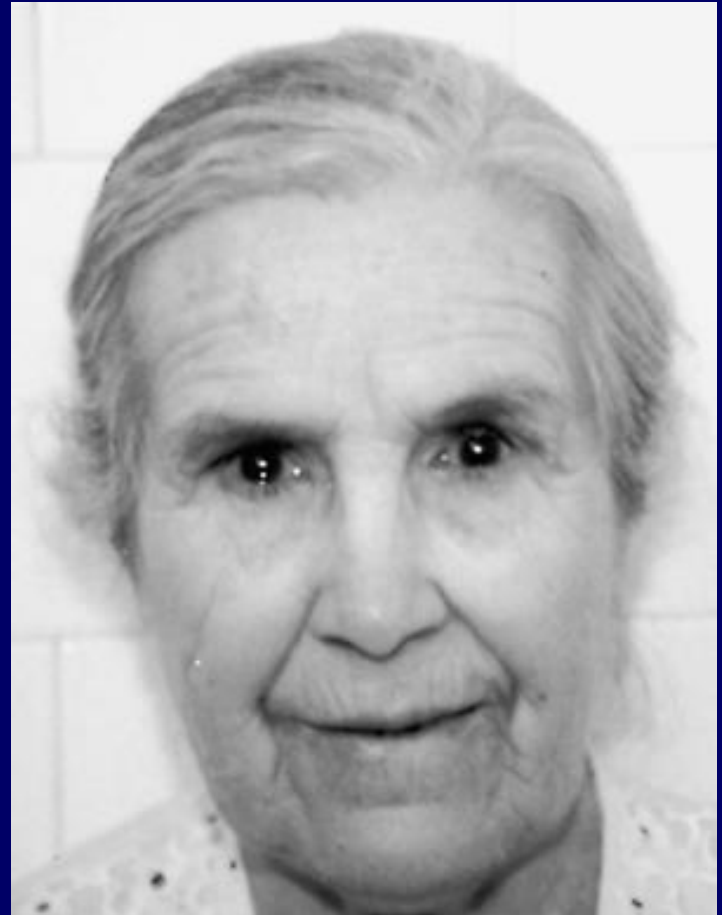
- ☐ a szőrzet kihullik
- ☐ a bőr elvékonyodik és pigmentációja csökken
- ☐ pergamentszerű sápadtság
- ☐ a szem és a száj körül finom ráncok
- ☐ meglassult mentális működés
- ☐ apátia
- ☐ alacsony vérnyomás
- ☐ bradycardia hajlam
- ☐ depresszió
- ☐ aluszékonyság
- ☐ anaemia

# Hypopituitarismus okai

- Daganatok: hypophysis, sella tájéki, metastatikus
- Nyélsérülés vagy kompresszió : műtét, trauma, üres sella, aneurysma, cysták
- Irradiáció
- Gyulladásos és infiltratív betegségek: hypophysitis, sarcoidosis, histiocytosis X, tbc, meningitis, stb.
- A vérellátás zavara :Sheehan syndroma, hypophysis apoplexia
- Egyéb: fejlődési rendellenességek, idiopathiás

# TSH hiány

- száraz bőr
- bradycardia
- opstipatio
- hideg intolerancia
- feledékenység
- fáradékonyság
- depresszió





# Gonadotropin hiány tünetei

- Amenorrhoea
- az emlő atrophiaja
- a szőrzet kihullása
- férfiakban libidocsökkenés, impotencia
- hereatrophia

## A tesztoszteron hiány

A férfiak tesztoszteron szintje 30 év felett évente 1-2%-ot csökken, 70 éves korra a férfiak 30%-ánál a referenciatartomány alattivá válik, a biológiailag aktív, szabad tesztoszteron csökkenése még kifejezettebb.

## Tünetek

1. Szexuális diszfunkció: csökkent libidó, erektilis diszfunkció
2. Csökkent izomerő és izomtömeg
3. A zsírszövet felszaporodása
4. Osteoporosis
5. Csökkenő szőrzet
6. Az életminőség, erőnlét, kedélyállapot romlása
7. Gynecomastia
8. Kardiovaszkuláris betegségek és a diabetes mellitus fokozott kockázata

# Felnőttkori növekedési hormon hiány

## ■ Tünetek

- Testösszetétel változás
- Osteoporosis
- Az izomerő és a fizikai teljesítmény csökken
- A cardiovascularis morbiditás növekszik
- Szénhidrát- és zsíryanycsere zavar
- Rossz közérzet

## ■ Patofiziológiai eltérések

- Endothel diszfunkció
- Kholesterin nő, HDL/LDL csökken
- Insulin rezisztencia
- Zsírszövet térfogata nő
- Hidráltság csökken
- Oxigén felhasználás csökken
- Veseperfúzió csökken
- Lelassult csontturnover

# A hypophysis működés vizsgálata

- Insulin hypoglycaemiás teszt
- Glucagon teszt
- GHRH teszt
- TRH teszt (általában elegendő a TSH és a perifériás hormonok vizsgálata)
- LH-RH teszt (alacsony nemi hormon és alacsony gonadotropin szint esetén a hypogonadismus egyértelmű)

# Hormonpótló kezelések - mellékvese

- Csak glucocorticoidot adunk
- Napi cortisol termelés: 6-11 mg/m<sup>2</sup>
- A cortisol szintet csak hydrocortison adása mellett nézzük
  - Csúcskoncentráció a Cortef bevétele után 1-1,5 órával: 600-1000 nmol/l
  - Völgykoncentráció 5-7 óra múlva: >150 nmol/l
- Szokásos dózis: 15-25 mg, 2-3 részletben, legalább 50% reggel, felkelés után, féléléletidő: 90 perc
- Sürgősségi szituációk!

# Hormonpótló kezelések - pajzsmirigy

- A thyroxin pótlás inadekvát volta hozzájárul a fokozott mortalitáshoz
- Nem kezdjük el a hypadrenia kezelése előtt
- A TSH mérés nem segít, a szabad hormonok alapján próbáljuk beállítani, a normál tartomány felső 50%-ába – ez azonban kitenként jelentősen változik
- Ellenőrzés 6 hét múlva
- Szokásos dózis:  $1,5 \pm 0,3$  ug/kg/nap
- Idős, korábban tartósan hypothyreoid betegeknél fokozatos felépítés
- Szívbetegeknél kompromisszum

# Hormonpótló kezelések - nemi hormonok

- A hypogonadismus nőknél a mortalitás fokozódásával jár
- Nőknél 50-55 éves korig adjuk, férfiaknál nincs életkori határ
- A női hormonpótlás hatását nem tudjuk mérni.
- Transzdermális adás javasolt GH-pótlás és androgén hiány esetén
  
- Férfiaknál teljes androgén pótlásra transzdermalis adás (AndroGel, Testim) a legkényelmesebb, 3 havonta im. adható depot injekció is van (Nebido)
- Laborkontroll: PSA, haematocrit, lipidek
  
- A testosteron pótlás ellenjavallt
  - Prostata carcinoma
  - Panaszt okozó prostata hyperplasia
  - PSA > 3 ng/ml
  - Haematocrit > 50 %
  - Obstructive alvási apnoe
  - Súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV.)

# Hormonpótló kezelések - GH

- Kontraindikációk:
  - Aktív malignus betegség
  - Invazív hypophysis daganat
  - Proliferatív diabeteses retinopathia
  - Benignus intracraniális nyomásfokozódás
  - terhesség
- Fokozatos dózisemelés
- IGF-I SDS: 0-2 között legyen
- Készítmények: Genotropin, Humatrope, Norditropin SimpleXx, Saizen, Omnitrope

# Vazopresszin

- A vazopresszin elválasztás szabályozásában a legfontosabb tényezők

- ☐ a plazma ozmolalitás
- ☐ a keringő vértérfogat

Befolyásolja

- ☐ a vérnyomásváltozás
  - ☐ a hányinger
  - ☐ az emocionális stressz
- Élettani hatása a vízdiurézis gátlása.
  - Szepe van a szisztémás artériás vérnyomás szabályozásában is

# Diabetes insipidus



- ADH (vazopresszin) hatás hiánya
- A vizelet nagy mennyiségű (4-12 liter) a vesetubulusok disztális részében folyó, vazopresszin függő vízvisszaszívás kiesése miatt
- A vizelet alacsony ozmolaritású ( $<200$  mosmol/kg), fajsúlyú ( $<1010$ ) és Na tartalmú
- Ha a polydipsia nem tudja ellensúlyozni a vízvesztést, hyperosmolaris dehydratio lép fel
- Típusai a centralis és a nephrogén diabetes insipidus

## A diabetes insipidus osztályozása

### Centrális diabetes insipidus

Primer	Genetikus	<i>DIDMOAD (Wolfram) syndroma</i> <i>Autoszomális dominánsan öröklődő forma</i>
	Fejlődési rendellenesség	<i>Septo-opticus dysplasia</i> <i>Lawrence-Moon-Biedel syndroma</i>
	Idiopathiás	
Szekunder	Trauma	<i>Fejsérülés</i> <i>Műtét utáni állapot (transcranialis, transphenoidalis)</i>
	Tumor	<i>Craniopharyngeoma, pinealoma, germinoma, metastasis, hypophysis macroadenoma</i>
	Gyulladásos	<i>Sarcoidosis, histiocytosis</i> <i>Infekciók</i> <i>Guillaine-Barre syndroma</i> <i>Autoimmun</i>
	Vascularis	<i>Aneurysma</i> <i>Infarctus</i> <i>Sheehan syndroma</i> <i>Sarlósejtes anaemia</i>
	Terhesség ( Fokozott vazopresszináz aktivitás)	

# Kivizsgálás

- Vizeletmennyiség  $>3\text{l}/24\text{ óra}$
- Differenciáldiagnózis:
  - Diabetes mellitus (glu)
  - Kompenzáló polyuria vesebetegségekben (eGFR)
  - Primer aldosteronismus (K)
  - Primer hyperparathyreosis (Ca)
  - Psychogén polydipsia

# A diabetes insipidus kivizsgálása

## ■ Alapvizsgálatok

- Napi vizeletürítés
- Folyadékfelvétel
- Vércukor, szérum Na, K, Ca, kreatinin, plasma ozmolaritás
- vizelet általános, vizelet ozmolaritás

## ■ A vasopressin érzékenység vizsgálatával összekapcsolt szomjazási próba

# A vasopressin érzékenység vizsgálatával összekapcsolt szomjazási próba

- Szomjazás közben óránként nézzük
  - a vizeletmennyiséget,
  - a vizelet ozmolaritást,
- 3 óránként
  - a testsúlyt
  - serum ozmolaritást
- Ha a beteg nem bírja tovább a szomjazást vagy a testsúly 3-5%-kal csökken, orrcseppben DDAVP-t adunk, majd ismét ellenőrizzük a vizelet ozmolaritást

# A szomjazási próba értékelése

- CDI-ben a szomjazás során a vizelet ozmolaritása nem haladja meg a plazmáét, nem növekszik, de a DDAVP-re a vizelet ozmolaritása emelkedik
- NDI-ben a vizelet ozmolaritása DDAVP-re sem emelkedik
- Psychogén polydipsiában a vesemedulla kimosódása miatt csak mérsékelten emelkedik a szomjazás során a vizelet ozmolaritás (a parciális centralis diabetes insipidustól nehéz lehet az elkülönítés), DDAVP-re a vizelet koncentrálttá válik.

# Kezelés

- CDI: DDAVP (desmopressin)
  - hosszú hatástartam, 20x hatékonyabb antidiuretikum, mint a vasopressin és nincs pressor hatása
  - Dózis: Nocutil, Minirin orrspray: 2-3x1 puff, 2-3x1 tabl (100-200ug)
- NDI
  - Nincs specifikus terápiája
  - Indometacin: 2-3x 50 mg tabl
  - Hydrochlorothiazid: 25-50 mg tabl
  - Amilorid: 1-2x 5-10 mg
  - Kombinációban is megpróbálható, a várható terápiás eredmény szerény, kb 50%-os diurézis csökkenés

# Köszönöm a figyelmet!

