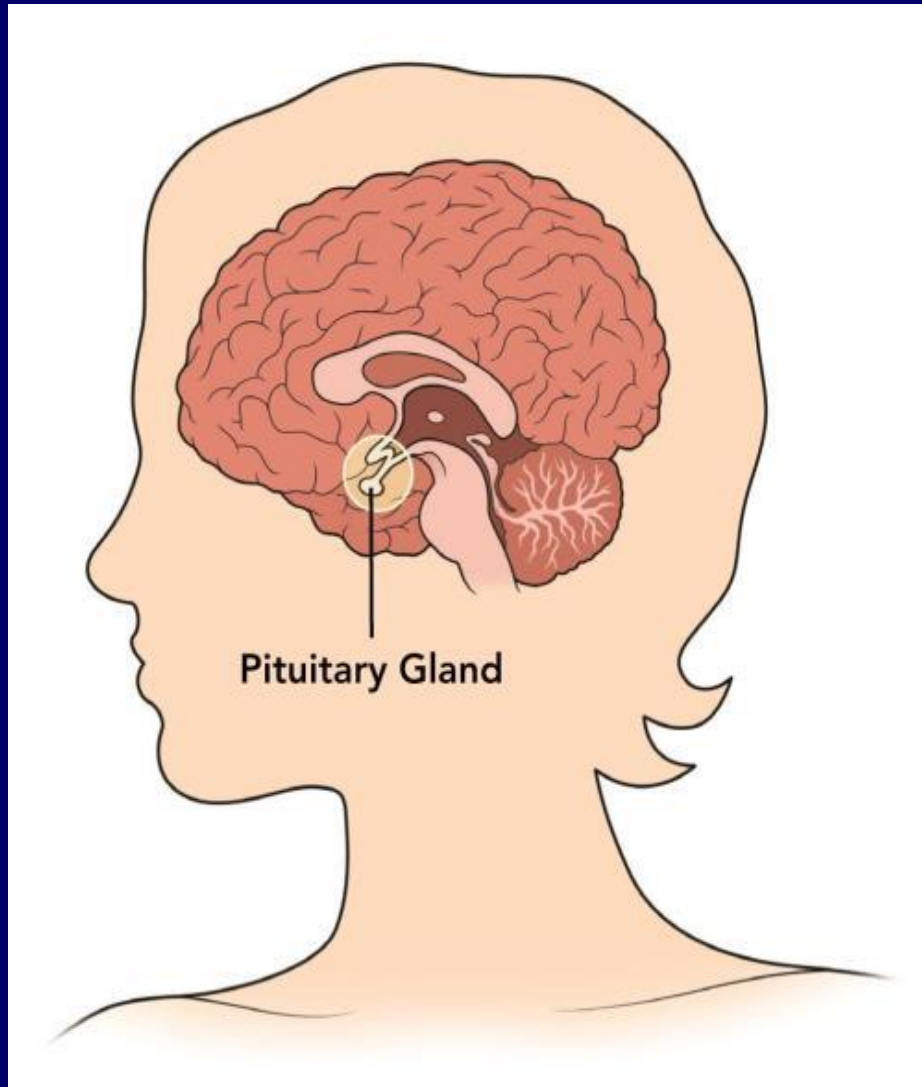
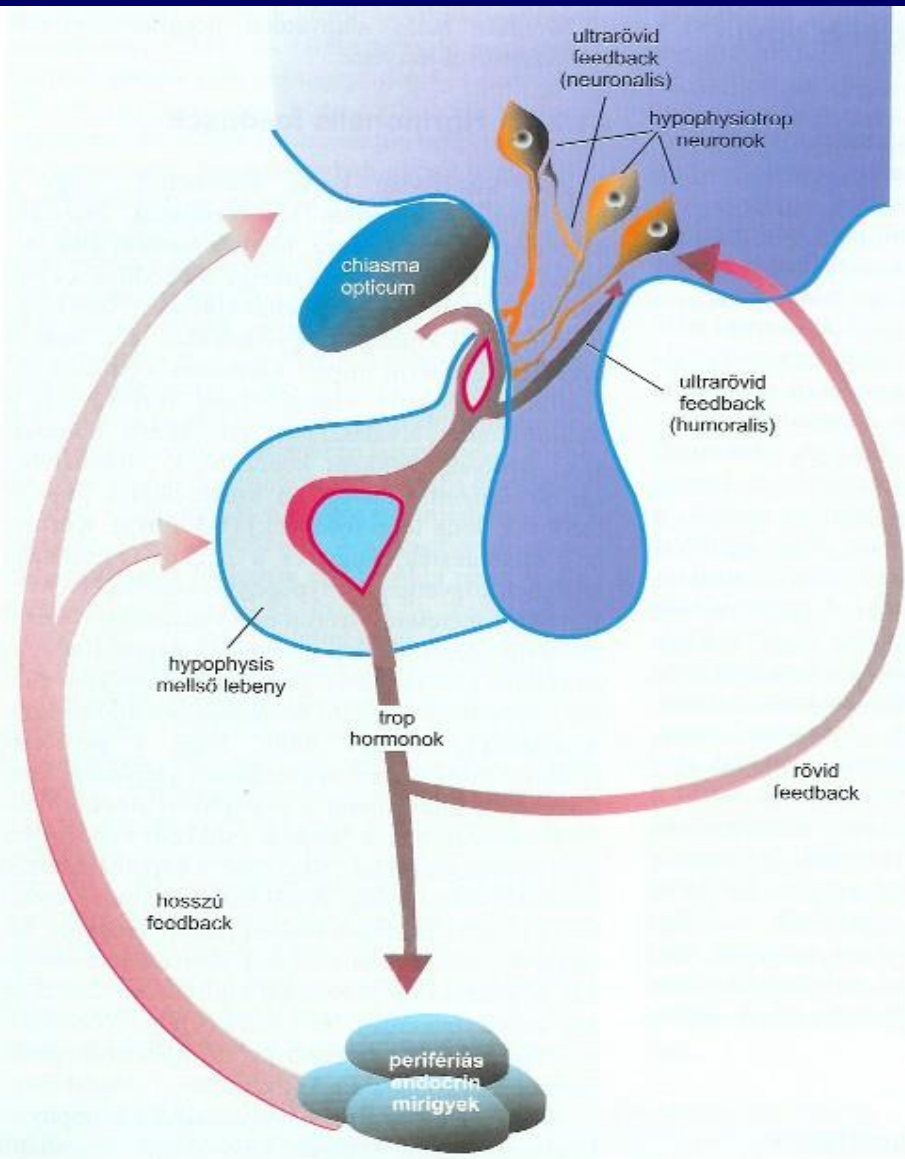
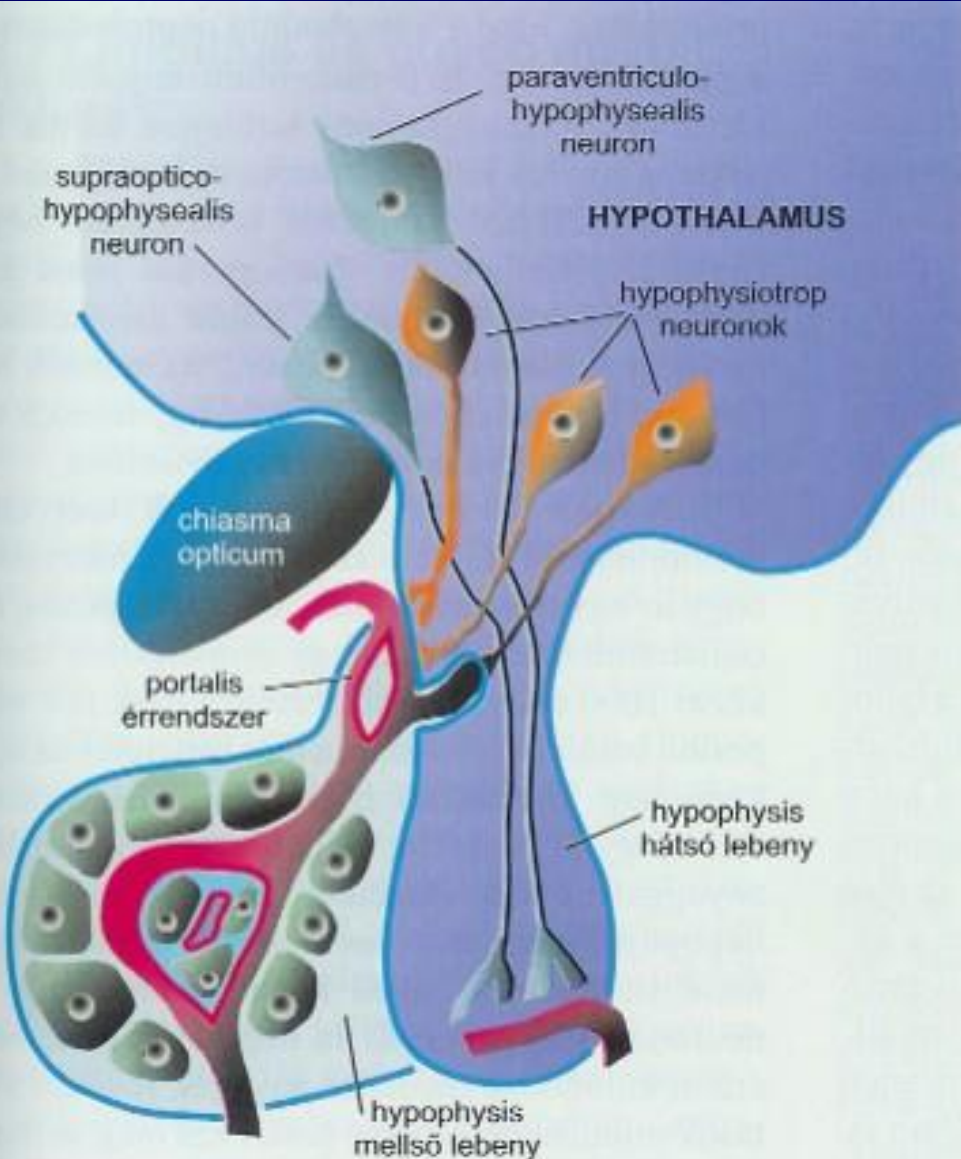
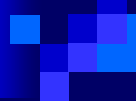
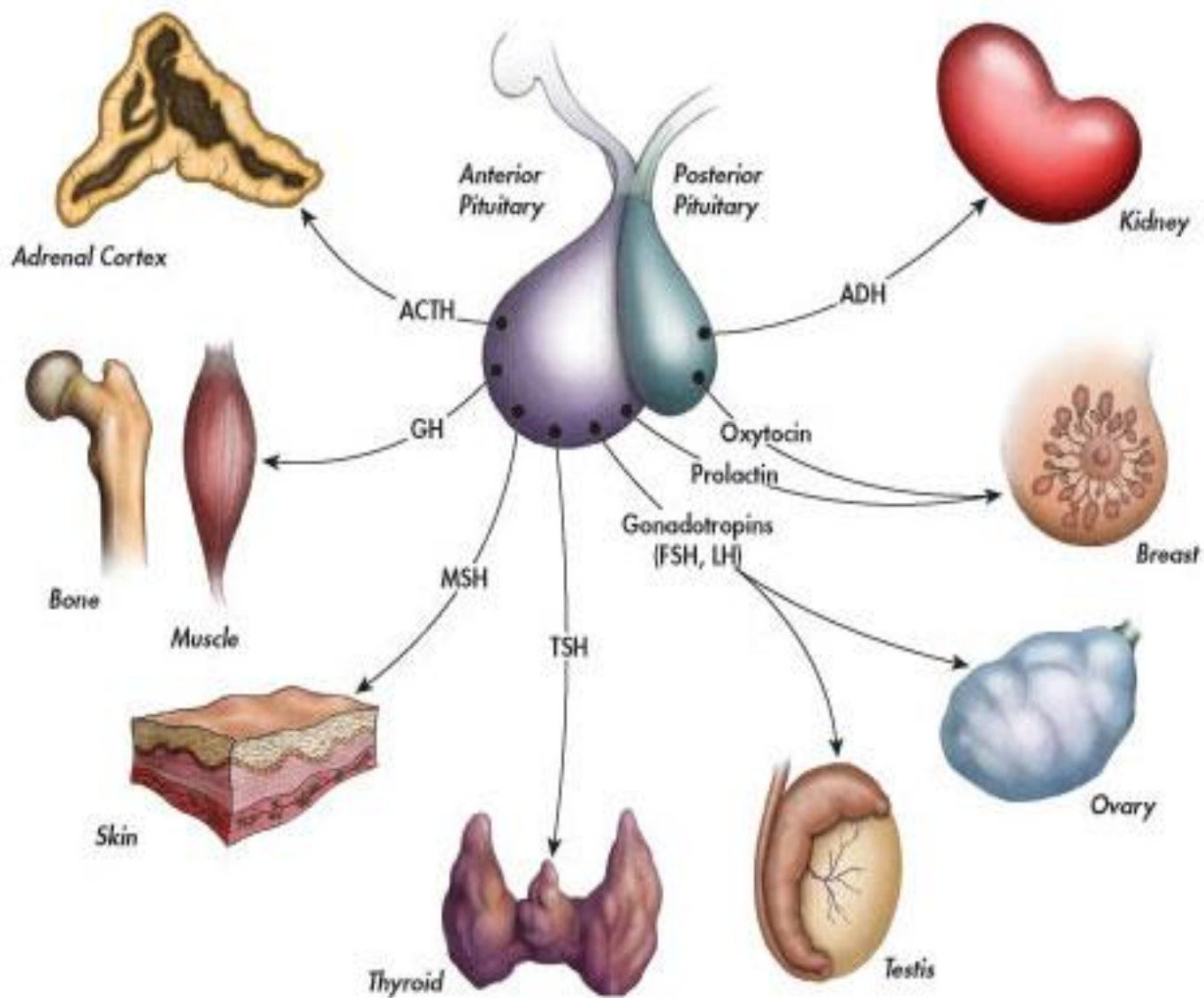


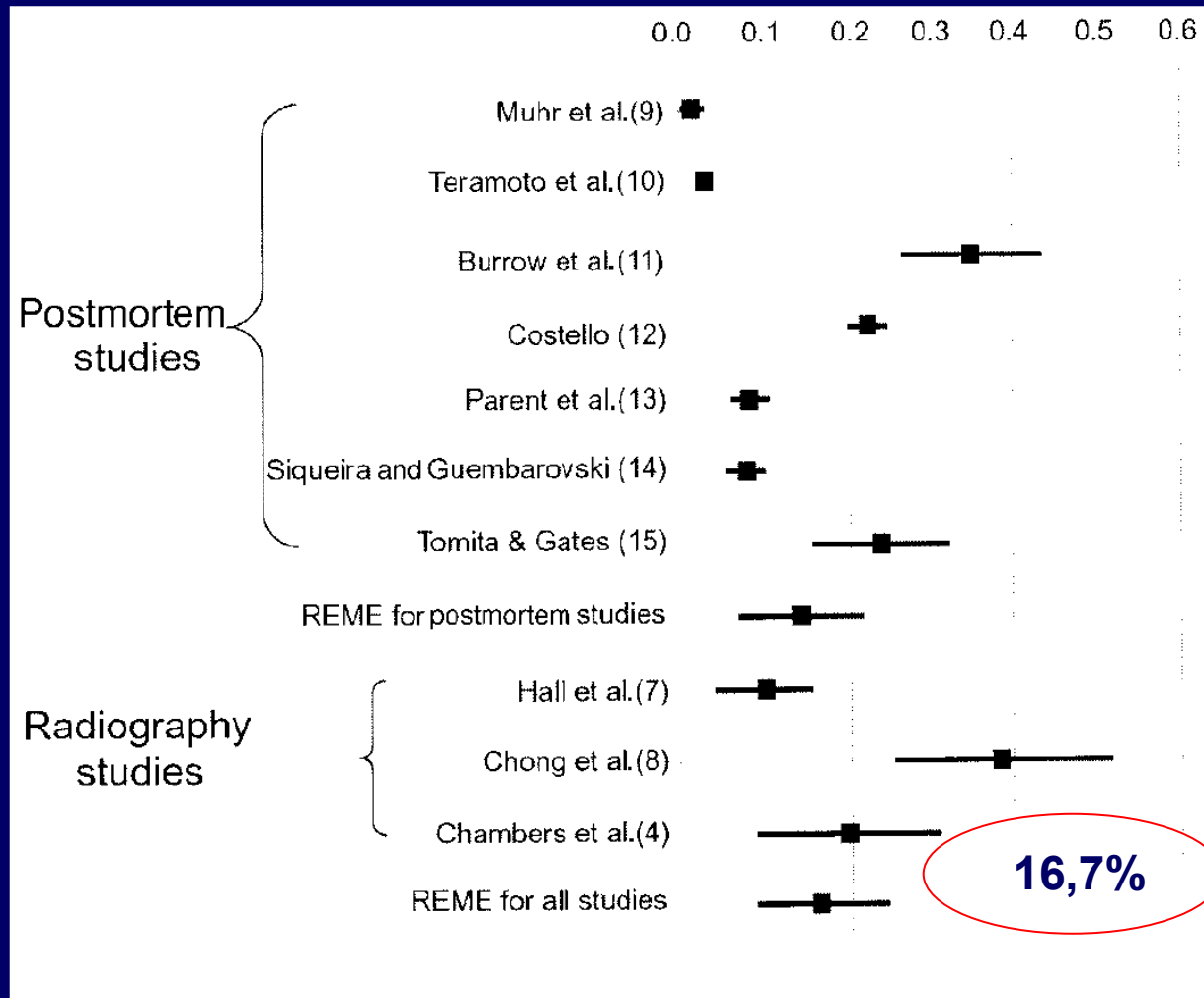
A hypophysis betegségei







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

A hypophysis hormontermelés zavara

■ Hormon túltermelés

- Hyperprolactinaemia
- Acromegalia
- Cushing-kór
- Hyperthyreosis

■ Hormon hiány

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

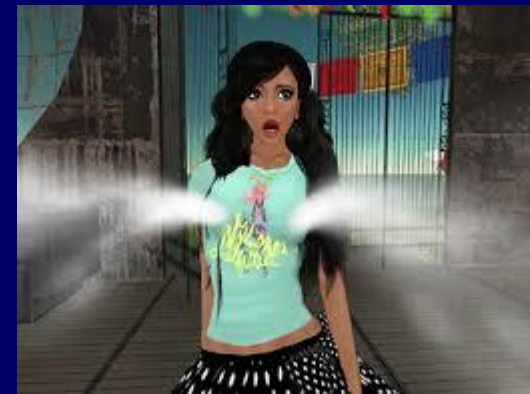
Prolaktin

- 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 diagnóziisa

- 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 diagnóziis: sella MR

Prolactinoma

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

Prolactinoma kezelése

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

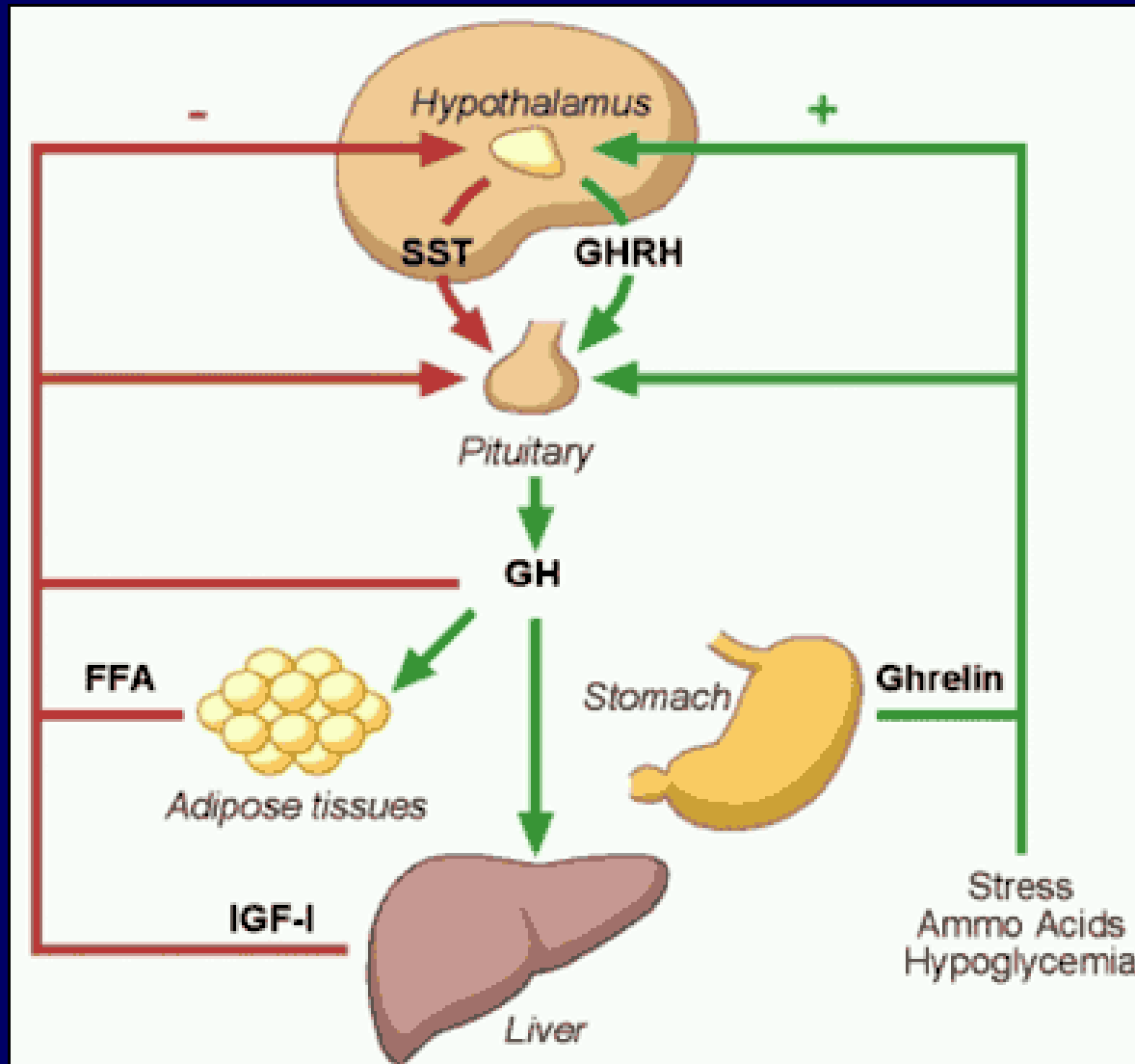
A hyperprolactinaemia gyógyszeres terápiája (dopamin agonisták)

- 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

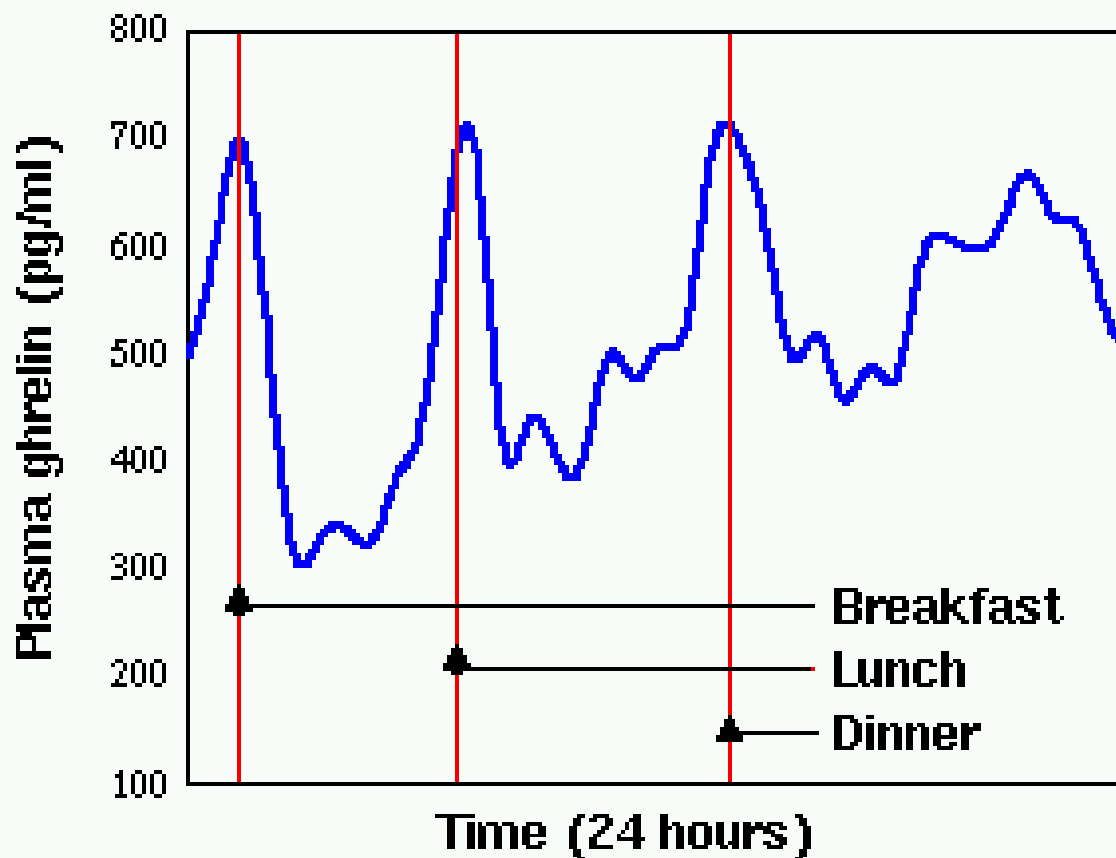
Növekedési hormon (GH)

- A GH koncentráció a legmagasabb a pubertás idején
- Diurnális ritmus (éjszaka a legmagasabb), pulzatis 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

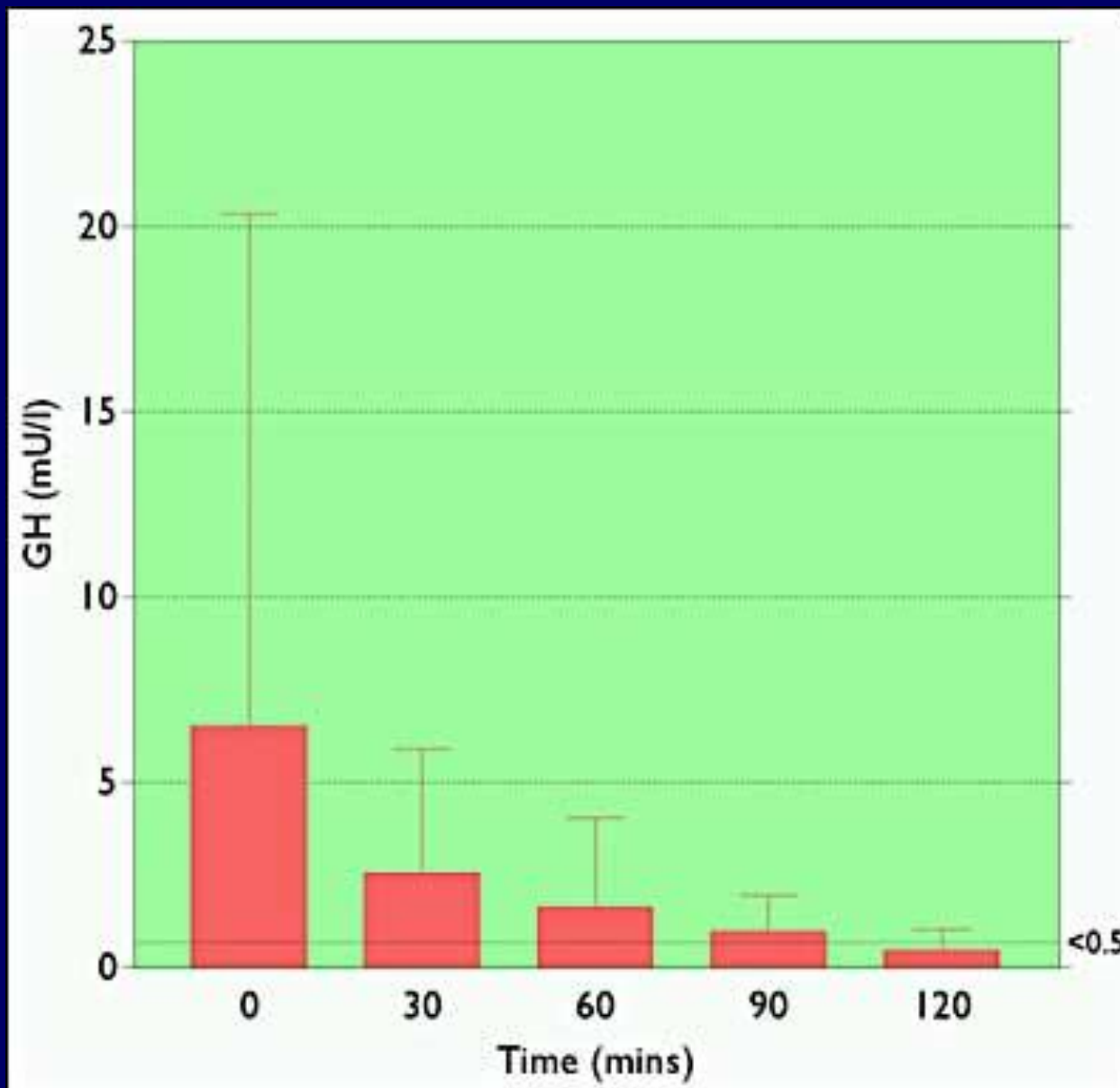
- vastag bőr
- a lágszövetek duzzanata az arcon, az ujjakon
- a kezek, lábak megnagyobbodnak
- a fej mérete növekszik
- fejfájás
- a fogak közötti távolság nő
- a hang mélyül
- Verejtékezés fokozott
- osteoporosis
- ízületi fájdalmak
- menstruációs zavarok
- férfiakban csökkent libido



Az acromegalia diagnosztikája

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

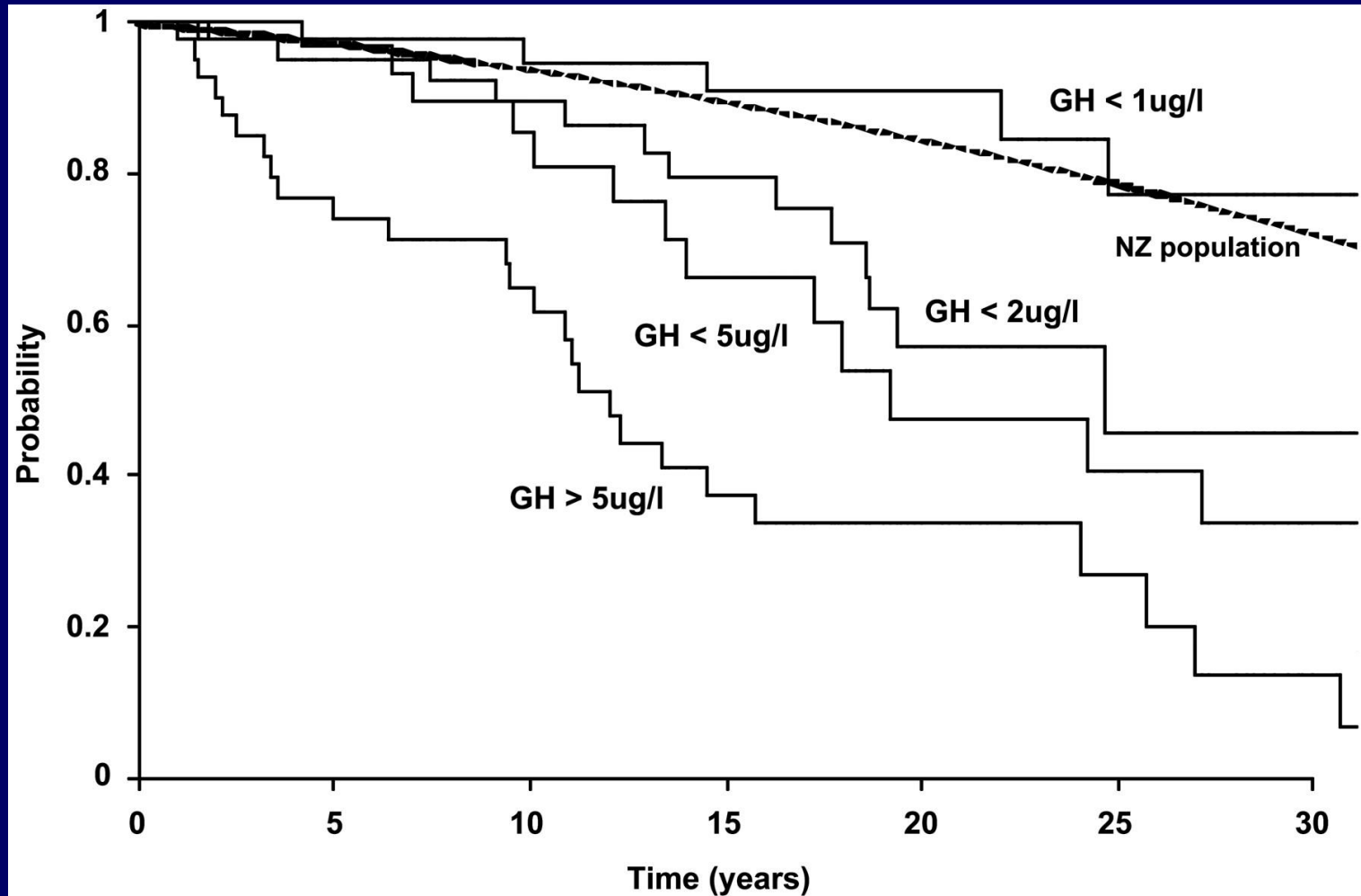
Normál GH válasz OGTT során



Komorbiditások akromegáliában

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

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



Transspheenoidealis hypophysis műtét

Előnyei:

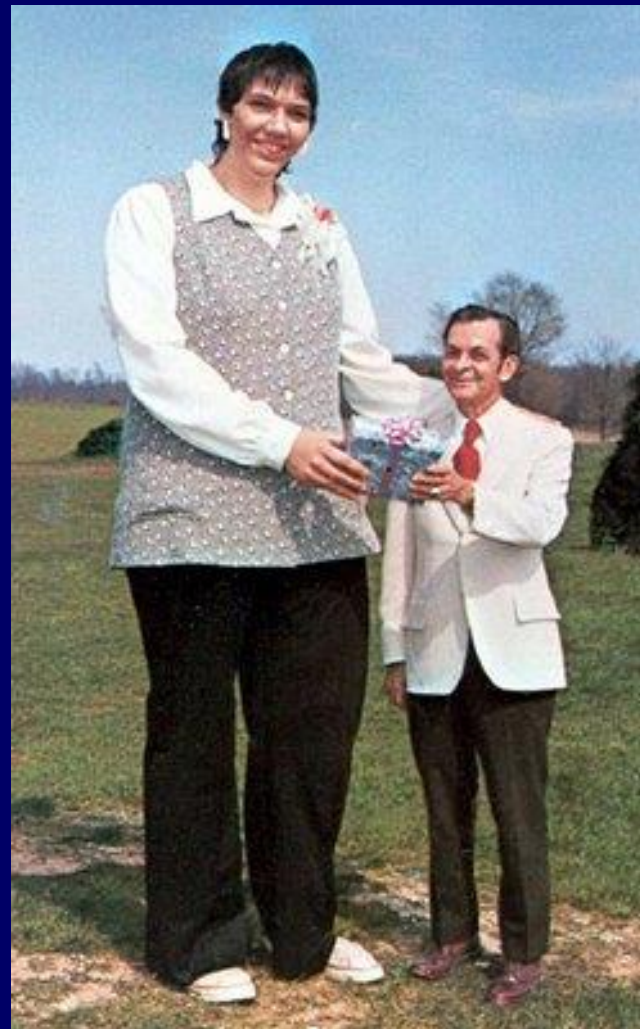
- postop GH szint 60-70 %-ban normalizálódik
- helyi kompressziós tünetek enyhülése
- Klinikai tünetek enyhülése a legtöbb esetben

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 antagonist (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:

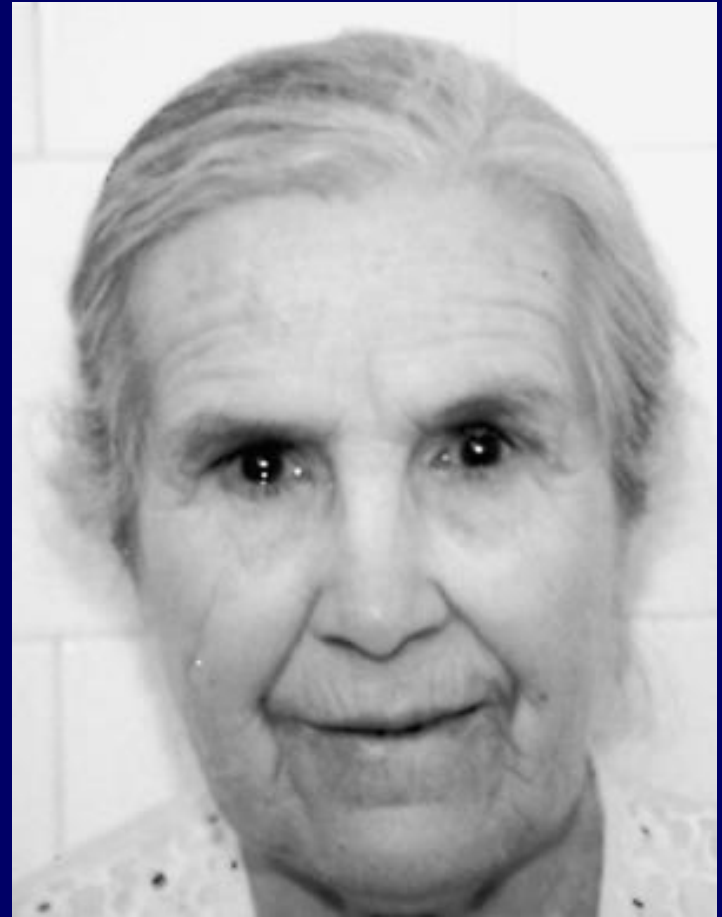
- a szőrzet kihullik
- a bőr elvékonyodik és pigmentációja csökken
- pergamentszerű sápadtság
- a szem és a száj körül finom ráncok
- meglassult mentális működés
- apátia
- alacsony vérnyomás
- bradycardia hajlam
- depresszió
- aluszékonyság
- anaemia

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
- Inzulin rezisztencia
- Zsíranyagterfogat nő
- Hidráltság csökken
- Oxigén felhasználás csökken
- Veseperfúzió csökken
- Lassult 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/m²
- 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, félélétidő: 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.
 - Szerepe 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>
	<i>Terhesség (Fokozott vazopresszináz aktivitás)</i>	

Kivizsgálás

- Vizeletmennyiség $>3\text{l}/24$ 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 plasmáét, 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