

1. Cushing-szindróma

Glukokortikoidok tartós túltermelése miatt kialakuló klinikai tünetegyüttes.

1. Felosztás, etiológia

- exogén (iatrogén) – gyakori
- endogén (ritka)
 - ACHT dependens, secunder MVK hyperplasiával
 - az androgének és mineralokortikoidok elválasztása is nő → hirsutismus, MVK hyperplasia, sötétén pigmentált bőr
 - centrális: Cushing-kór → endogén Cushing 70%-a, főleg középkorú nőknél
 - 80% elülső hypophysis microadenoma, 20% hypothalamus túlműködés
 - ectopiás ACTH termelés: paraneoplasziás szindróma, leggyakrabban SCLC, carcinoid → gyakran nincsenek típusos klinikai tünetek
 - ectopiás CRH termelés: nagyon ritka
 - alkoholfogyasztás okozta Cushing-sy.
 - ACTH-independens, primer
 - adrenális: cortisol-termelő MVK tumor
 - ritkán micronodularis dysplasia vagy macronodularis hyperplasia

2. Klinikum

- Zsír-acs.: „átrendeződés” → holdvilágarc, bikanyak, tömzsi alkat, hypercholesterinaemia
- Fehérje-acs.: osteoporosis, csontfájdalom, myopathia izomatropiával
 - teszt: a beteg fel tud-e állni guggolásból a karok segítségével nélkül (kifejezett myopathiában nem lehetséges)
- CH-acs.: diabeteses anyagcsere-állapot
- Haemopoetikus rdsz.: leukocytosis, thrombocytosis, erythrocytosis + eosinophil és lymphocytaszám csökkenés
- Hypertonia
- Kültakaró: sebgyógyulási zavar, acne, furunculosis, fekély, livid stria, bőratrophia, decubitus, acanthosis nigricans
 - DD: a kézháti bőr vékony – más okú adipositasban vastag
- Nőknél: virilismus, hirsutismus, cikluszavarok
- Gyerekeknél: növekedés leállása
- Pszichiátria: pszichotikus zavarok
- Ionok: 5%-ban hypokalaemia (mineralokortikoid túltermelés miatt) → MVK-tumor, ectopiás ACTH-termelés valószínű
 - adenoma esetén főleg glukokortikoszteroid szint emelkedés

3. Differenciáldiagnosztika

- adipositas → dexamethason-szuppressziós teszt
- MVK incidentaloma
- depresszív szindróma → lehet enyhén emelkedett a kortizolszint
- fogamzásgátló szedés → emelkedhet a kortizolszint → emelkedett CBG és összhormonszint, normális szabad hormonszint mellett
- koritkoszteroid használat a kezelőorvos tudta nélkül

Pseudo-Cushing: a Cushing-sy. klinikai tüneteit és hormonális eltéréseit utánzó kórállapot, valamely más primer betegség miatt

- krónikus alkohol abusus, depresszió, obesitas, anorexia nervosa, bulimia

4. Diagnosztika

Alap hormon szintek:

- plazma kortizol
- ACTH
- androgének
- centrális gyanú esetén: TSH, LH/FSH, PRL

Diurnális ritmus:

- plazma kortizol: éjjel 23-24 óra között < 5 µg/dl, reggel 8-25 µg/dl
- nyál kortizol: a szabad kortizol mennyiségét jelzi, éjjeli és reggeli minta vehető

24 órás kortizol ürítés:

- 24 órán át gyűjtött vizeletből
- UFC (urine free cortisol): aktív, fehérjéhez nem kötött mennyiség, értéke napról napra változhat → több mérés kell, 3 normális eredmény kizárja a Cushingot

Dexamethason tesztek: szintetikus, hosszú hatású glukokortikoid, centrálisan gátolja a CRH-ACTH tengelyt, nem zavarja a kortizol mérést, normál esetben elnyomja a kortizol termelést

- Kis dózisú DXM teszt: éjjélkor 1 mg, vagy 2 napos teszt során 6 óránként 0,5 mg
- Nagy dózisú DXM teszt: Cushing kórban elnyomja a termelést, de ectopiás ACTH termelő daganatok esetén a kortizol nem változik → éjjélkor 8 mg, vagy 1 napos teszt során 6 óránként 2 mg
 - < 50% plazma kortizol csökkenés: mellékvese eredet (> 50% → centrális)
- CRH teszt: Cushing-kór és ectopiás Cushing elkülönítésére
 - centrális Cushingban reagálnak rá az adenoma sejtek → hyperreaktív válasz, míg ectopia esetén reakció nincs
 - iv. CRH, majd ACTH mérés -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 perckor
 - plazma kortizol >20%, ACTH >40% emelkedése kórjelző
- Metopyron-teszt: Cushing-kórban hyperreaktív, ectopiában csökkent válasz

Képzővizsgálatok (hormon vizsgálatok után)

- sella MR → daganat megléte, invazivitása
- hasi UH/CT → kétoldali MVK hyperplasia?
- ectopiás Cushing gyanú esetén tumor-kutatás → mellkas RTG/CT, hasi UH/CT/MRI

5. Kezelés

Hormonálisan aktív MVK daganat: adrenalectomia (nyitott/laparoscopos), peri-posztóp (2 év) exogén glukokortikoid pótlás, amíg az ellenoldali atrophizálódott mellékvese helyrejön

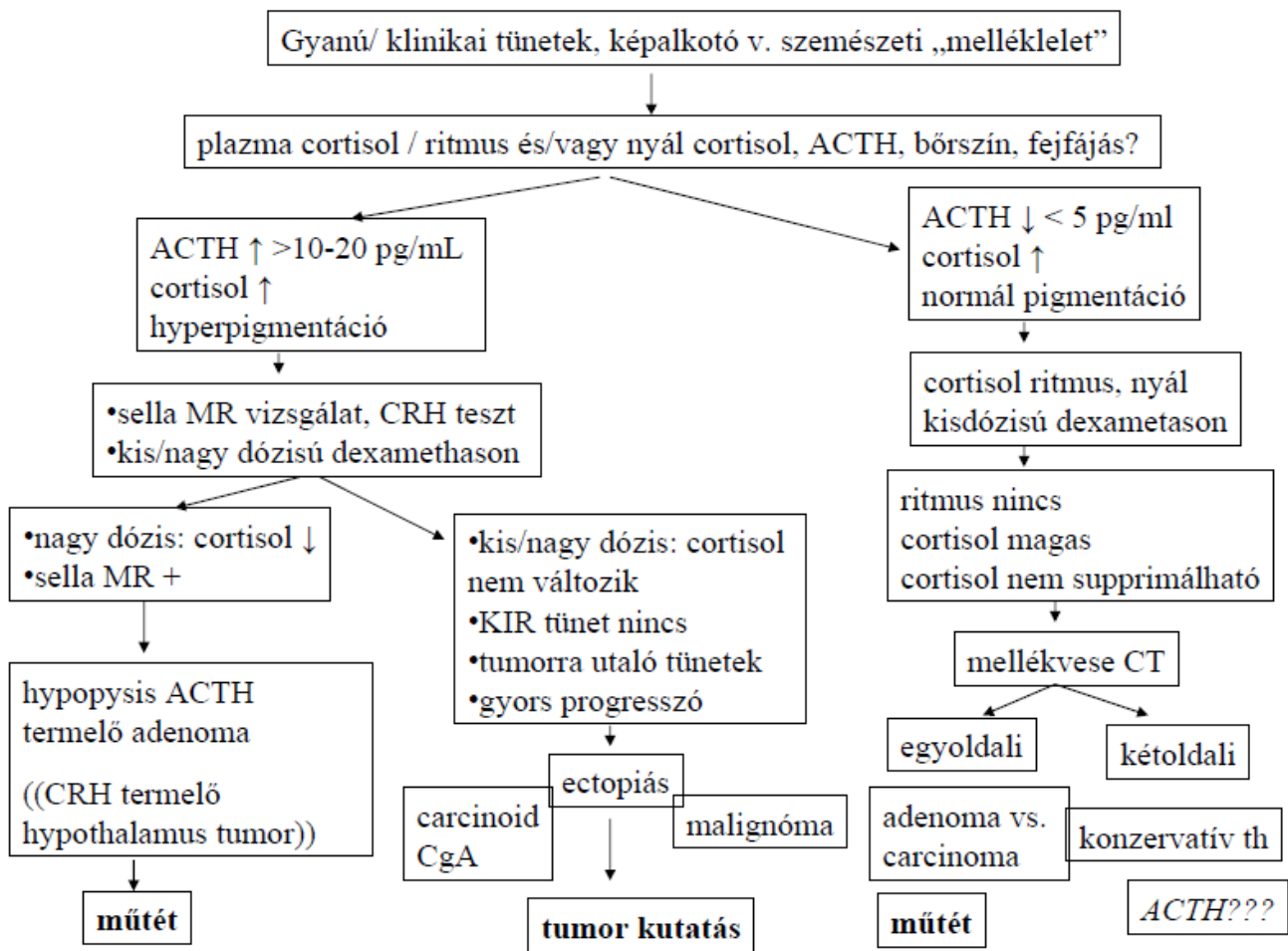
- a periop. szteroid kezelés a hypadreniás krízis elkerülésére szükséges

Hypotalamus-hypophysis eredetű Cushing-sy.

- transnasalis/transsphenoidal elváltás → 80% gyógyulási arány → posztóp. átmeneti hypocortisolismus, pótlás szükséges
- ha a műtét kontraindikált: hypophysis protonbesugárzás
- sikertelenség esetén: bilat. adrenalectomia, azonban ez nem oki TH!

Inop. MVK-carcinoma és paraneoplasziás sy.: adrenostaticus anyagok → kortizolszintézis blokádjá

- Mitotan, Metopyron, Ketoconazol → paradox módon kellhet mellé kortizol-pótlás



2. Acromegalia, gigantizmus

1. Etiológia: hypophysis hátsó lebeny somatotrop adenoma → GH túltermelés, 98%-ban hypophysisadenoma

2. Kórleletan:

- GH termelődés: legfőképpen alvás közben, koncentrációja nap közben alacsony. Éhezés, fizikai terhelés, stressz hatására kerül a vérbe. Szekrécióját fokozza a **GHRH** és gátolja a **somatostatin**.
- hatás: indirekten, szomatomedin C-n és IGF-1-en keresztül

3. Klinikum: a DG általában 5-10 év alatt születik meg

- a növekedés lezáródása előtt gigantizmus (>2m), azután acromegalia alakul ki
- vezető tünetek:
 - „durvává” váló arcvonások, kezek, lábak és a koponya megnagyobbodása
 - a nyelv megnagyobbodik, a fogak egymástól eltávolodnak, visceromegalia
- fakultatív tünetek:
 - fejfájás, hypertonia, látászavarok, bitemporalis hemianopsia
 - esetleg carpal tunnel sy. → n. medianus kompresszió
 - hyperhydrosis, hypertrichosis, kóros glükóztolerancia
 - secunder amenorrhoea
- RTG: orrmelléküregek megnagyobbodása, végtagsontok corticalisa megvastagodott, a mellkasfelvételen cardiomegalia (magnagyobbodott szívárnyék)

4. Szövődmények

- CH- és lipid-acs.: IR, csökkent glükóz-tolerancia, DM, hyperTG
- Cardiovasc: ISZB, cardiomyopathia, aritmia, bal kamra hypertrophia, diastolés zavar, hypertonia
- Respiratorikus szöv.: felső légutak beszűkülése, stridor, dyspnoe, OSAS
- daganatos betegségek, hypophysis macroadenoma esetén kompressziós tünetek

5. Differenciáldiagnózis: atlétikus alkat, doppingolás GH-val

6. Diagnosztika

- Hormonális vizsgálatok:
 - szérum GH (↑) → a diurnális ingadozás miatt több mintát kell venni
 - glükózterhelés → normál kk. elnyomja a GH-termelést, kóros esetben ez elmarad
 - < 1 ng/ml szérum GH kizárja az acromegaliát
 - standard teszt: 75g glükóz terhelés
 - IGF-1 szint (↑)
 - egyéb hypophysisfunkciók meghatározása az elégtelenség kizárására
- Helymeghatározás: hypophysisadenoma kimutatására CT, MRI

7. Kezelés

- műtéti: transspheenoidealis adenomectomia
- sugárterápia: RTG, vagy sztereotaktikus sugársebészeti kezelés (gamma-kés)
- a GH-szekréció- és hatás gyógyszeres gátlása → indikáció: műtét és sugár ellenjavallt
 - Dopamin-agonisták, pl. bromocriptin (csak 20%-ban hatásos)
 - somatostatin analógok, pl. octreotid/lanreotid → havi 1 sc. depot inj.
 - GH-receptor antagonisták

3. Hyperprolactinaemia, prolactinoma

1. Definíció: hypophysis elülső lebeny PRL-termelő adenomája

- microadenoma: < 1 cm, PRL < 200 ng/ml → 70%, többnyire nőknél
- macroadenoma: > 1 cm, PRL > 200 ng/ml → 30%

2. Előfordulás: a leggyakoribb aktív endokrin hypophysistumor, a secunder amenorrhéák 20%-ának háttérében ez áll. Nőknél 5x gyakoribb.

3. Klinikum

- Nőknél: secunder amenorrhoea, anovulatio, sterilitas, osteoporosis, galactorrhoea, libidó ↓
- Férfiaknál: libidó és potencia elvesztése, gynecomastia
- hypophysisdaganatoknál kompressziós tünetek

4. Differenciáldiagnosztika:

- Fiziológiás hyperprolactinaemia
 - terhesség → ösztrogénhatás
 - a mamillák ingerlése, szoptatás
 - stressz
- Patológias okok
 - prolactinoma → hormon termelő hypophysis daganat
 - para/suprasellaris daganatok a dopamintermelés vagy –transzport csökkenésével
 - „üres sella sy.”
 - súlyos primer hypothyreosis, PCOS, krónikus máj-, vagy vesebetegség
 - hypothalamus és hypophysis nyél laesiók → daganat, cysta, gyulladás, trauma
 - neurológiai betegségek: epilepszia, pseudotumor cerebri, gerincvelő laesio
 - mellkasfal sérülés, herpes zooster
- Farmakológiai okok:
 - Neuroleptikumok/antipszichotikumok: fenotiazinok, tioxantének, butirofenonok, atípusos
 - Antidepresszánsok: TCA, MAO-I, SSRI
 - Vérnyomáscsökkentők: verapamil, reserpin, metildopa
 - Gasztroenterológiai szerek: H₂-atg, metoclopramid
 - Opiátok, kokain, proteázgátlók
 - Hormonok: ösztrogének, anti-androgének
- Secunder amenorrhoea egyéb okai + galactorrhoea esetén a mammacc. kizárása!

5. Diagnózis

- többszöri PRL-szint meghatározás → > 200 ng/ml esetén csaknem biztos a DG, 25-200 ng/ml között további vizsgálat szükséges
- PRL meghatározás TRH adás után → prolactinoma esetén nincs emelkedés
- gyógyszer okozta hyperprolactinaemia kizárása
- szemészeti diagnosztika
- lokalizáció: CT, MRI
- A PRL szint alapján következtetni lehet az etiológiára
 - fiziológiás, nyugalmi: nő 5-15 ng/ml, férfi 5-10 ng/ml
 - alvás alatt: < 50 ng/ml
 - terhesség, III. trimeszter: < 300 ng/ml
 - patológias:
 - microprolactinoma: < 250 ng/ml

- macroprolactinoma: > 250 ng/ml (gyakran > 1000 ng/ml)
- nyél kompresszió: < 150 ng/ml
- gyógyszerek, primer hypothyreosis: < 100 ng/ml

6. Kezelés

- nőgyógyász + endokrinológus + radiológus + szemész + idegsebész együttműködése
- először gyógyszeres kezelés: dopamin atg, pl. bromocriptin → 95%-nál csökken a PRL szint és a daganat mérete → terhességben, illetve macroprolactinoma esetén le kell állítani és a PRL szintet gyakran ellenőrizni
- bromocriptin mellékhatások: GIT panaszok, hypotonia, Raynaud-sy, orrdugulás, obstipatio, fejfájás
- műtéti indikáció:
 - progresszív neurológiai tünetekkel kísért hypophysis apoplexia
 - eredménytelen gyógyszeres kezelés
 - dopamin-agonista intolerancia
 - speciális körülmények → terhesség + macroprolactinoma, terhesség alatti progresszív daganat-növekedés

4. Felnőttkori növekedési hormon hiány

1. Etiológia - általában panhypopituitarismus részjelensége

- hypophysis térfoglaló folyamatok
 - hypophysisadenoma (endokrinológiailag aktív/inaktív), általában macroadenoma
 - cranio-pharyngeoma
 - meningeoma, tumorok, áttétek
- traumás és vascularis okok
 - balesetek, műtétek, besugárzás
 - Sheehan-sy. → terhesség alatt megnagyobbodás, majd a peripartum vérvesztés következtében ischaemiás necrosis
- gyulladás, infiltráció (ritka) → szisztémás granulomatosus megbetegedések, haemochromatosis, autoimmun
- ritka, öröklött betegségek

2. Klinikum

- abdominális zsírlerakódás
- izomtömeg csökkenés, izomatropia
- adynamia
- LDL ↑ / HDL ↓
- fokozott arteriosclerosis kockázat
- fokozott osteoporosis kockázat
- a hiány nem vezet akut krízishez

3. Diagnosztika

- szérumban alacsony GH és IGF-1 szintek

4. Kezelés

- humán rekombináns GH → napi 0,3-1 mg, sc. inj.

5. Diabetes insipidus

1. Def: a vese csökkent koncentrációképesége, melynek oka az ADH hiánya, vagy a vese ADH-rezisztenciája

2. Etiológia

- **Centrális DI:**
 - Idiopathiás (1/3): domináns öröklődés, vagy autoantitestek
 - Secunder (2/3)
 - hypophysis környéki daganatok, áttétek
 - trauma, idegsebészeti műtét
 - gyulladások: encephalitis, meningitis, stb.
- **Nephrogen DI:**
 - Veleszületett, 2 genetikus változat:
 - XR, mutáns vazopresszin receptor
 - AR, mutáns aquaporin-2
 - Szerzett: vesebetegségek tubuláris károsodással, hypokalaemia, hypocalcaemia

3. Patogenezis

- centrális: ADH hiány → a distalis vesetubulusokban és a gyűjtőcsatornában elmarad az ADH-től függő vizeletkoncentráció (aquaporin-2 kihelyeződés) → polyuria + a vizeletkoncentráció zavara (asthenuria) + ozmoregulatív okból polydipsia
- nephrogen: a distalis tubulusok nem reagálnak ADH-ra (receptorok károsodása miatt)

4. Klinikum

- triász: 5-25 l/24 h polyuria, polydipsia, asthenuria
- hypertoniás dehidrációhoz vezet

5. Differenciáldiagnózis

- pszichogén polydipsia
- DM
- diuretikum abusus
- hypercalcaemiás krízis

6. Diagnózis

- Szomjazzatási próba: egészséges egyénnél szomjazzatás hatására emelkedik az ADH-szint → nő a vizelet ozmolaritása
 - DI esetén a vizelet ozmolaritása < 300 mOsm/l szinten marad, miközben a plazma ozmolaritása > 295 mOsm/l szintre emelkedik
 - ebben az esetben a betegnek ADH/dezmopresszin adandó → centrális DI esetén emelkedik a vizelet ozmolaritása, nephrogen esetén változatlan marad
- lokalizációs diagnosztika: CT, MRI

7. Kezelés

- **Centrális DI:**
 - szimptomás formáknál az alaptergység kezelése
 - tüneti: desmopresszin intranasalis vagy orális használata
- **Nephrogen DI:** oki kezelés, tünetileg esetleg thiazid diuretikum/NSAID

6. Hypophysis hypofunctio

1. Etiológia

- Hypophysis térfoglaló folyamatok (leggyakoribb)
 - hypophysis adenoma (endokrin aktív/inaktív), főleg macroadenoma
 - cranio-pharyngeoma
 - meningeoma, tumor, áttétek
- Traumás és vascularis okok (második leggyakoribb)
 - hypophysis sérülései → baleset, műtét, besugárzás
 - Sheehan sy. → terhesség alatti megnagyobbodás + peripartum vérvesztés
 - korai tünetek: agalactia, másodlagos amenorrhoea
 - gyakran csak évek után manifesztálódik
- Gyulladás, infiltráció (ritka)
 - szisztémás granulomatosus megbetegedések, pl. sarcoidosis
 - haemochromatosis
 - autoimmun hypophysitis

2. Klinikum

- Térfoglaló daganat okozta panaszok, pl. fejfájás, látászavar
- Hormonhiányos szindrómák → csak 80%-os pusztulás esetén jelentkeznek a tünetek
 - kiesés sorrendje: GH → gonadotropin → TSH → ACTH
 - GH kiesés
 - a növekedési fázisban hypophyisaer törpenövés (normál intelligencia, arányos alkat)
 - felnőttkorban anyagcserezavarok (ld. 4)
 - Secunder hypogonadismus (LH, FSH hiány) → secunder amenorrhoea, libidó és potencia csökkenése, a nemi szőrzet elvesztése, depresszió, osteoporosis
 - Secunder hypothyreosis (TSH ↓) → hideg-intolerancia, bradycardia, fáradékonyság
 - Secunder MVK-elégtelenség (MSH- és ACTH-hiány) → adynamia, fogyás, sápadtság, artériás hypotonia, hypoglikaemia stb.
 - PRL kiesés szoptató anyáknál agalactiához vezet
- Akut insuffitientia és hypophyisaer coma:
 - GH, LH, FSH → hiánya nem vezet krízishez
 - ACTH, TSH → hiánya miatt akut hypophyisaer coma, aluszékonyság, stupor léphet fel
 - etiológia: fertőzés, trauma, műtét, hányás, hasmenés
 - tünetek: hypotonia, bradycardia, hypothermia, hypoglikaemia, hypoventilatio hypercapniával

3. Differenciáldiagnózis

- poliendokrin autoimmun szindróma
- súlyos általános megbetegedések endokrin zavarokkal (pl. máj-, veseelégtelenség)
- hypophyisaer coma → myxoedemás coma és Addisonos-krízis
- anorexia nervosa
- hypophyisaer törpeség: hypothyreosis, Turner-sy, Coeliakia

4. Diagnózis

- anamnézis, klinikai kép
- endokrinológiai funkcionális diagnosztika → alacsony hormonszintek + a releasing hormonra adott elégtelen válasz
- lokalizáció: CT, MRI

5. Kezelés

- oki TH, pl. hypophysistumor kezelése
- a csökkent mennyiségű hormonok pótlása
 - gonadotrop funkció: férfiaknál tesztoszteron, nőknél ösztrogén-gesztagén
 - thyreotrop funkció: L-thyroxin
 - kortikotrop funkció: hydrocortison, amelynek adagját megterhelő állapotok esetén emelni kell
 - somatotrop funkció: rekombináns GH
- hypophysaer coma esetén gyors iv. hydrocortison- és folyadékpótlás, majd 12-24 óra múlva a levothyroxin pótlása

7. Addison kór

(hypocortisolismus, MVK elégtelenség)

1. Etiológia és felosztás

Primer forma – emelkedett ACTH szint

- Addison-kór (**primer krónikus mellékvesekéreg elégtelenség**) → autoimmun adrenalitis (80%) → az autoantitestek elpusztítják a MVK-t
- Autoimmun poliendokrin szindróma (APS)
 - I. mucocutan candidiasis + hypothyreosis + Addison; csecsemőkori
 - II. Addison + IDDM + autoimmun thyreoiditis; felnőttkori
- Carcinomametastasisok, malignus tumorok → tüdőrák, melanoma, vesesejtes carcinoma
- Fertőző betegségek (infektív adrenalitis) → TBC, CMV, AIDS
- MVK aplasia vagy hypoplasia, enzimdefektusok
- Mellékvese bevérzés / thrombosis
- Egyéb: sarcoidosis, amyloidosis, histiocytosis, haemochromatosis

Secunder forma – csökkent ACTH szint

- Hypophysis elülső lebeny vagy hypothalamus elégtelenség
- Iatrogén → tartós kortikoszteroid TH (a kezelést Addison-krízis veszélye miatt nem szabad hirtelen leállítani)

Akut mellékvesekéreg elégtelenség okai

- Waterhouse-Friedrichsen-sy. → meningococcus sepsis okozta ischaemiás MVK infarctus
- Vérzések
- Mellékvesék műtéti eltávolítása
- Fennálló MVK-elégtelenség + fertőzés, eszméletlenség, hányás-hasmenés vagy egyéb megterhelés

2. Klinikum

- primer MVK elégtelenség esetén valamennyi kortikoszteroid szintézise kiesik, míg secunder formánál az ACTH-hiány miatt az aldoszteronszintézis kevésbé érintett → nem olyan jellemző az elektrolit-zavar
- hypophysis-elégtelenségnél az egyéb gonadotrop-hormonok szintézise is lecsökken → komplex endokrin hiánytünetek, ellenben az Addisonnal szemben a bőr itt sápadt és nem pigmentált

Addison-kór

- tünetek többnyire csak 90%-os kiesésnél → a spektrum a tünetmentességtől az adynamián keresztül a terhelésre váratlanul fellépő Addison-krízisig terjed
- 4 stádium
 - 1. látens MVK elégtelenség
 - FONTOS! fel nem ismert esetben megterhelésre dekompenzálódhat a beteg
 - 2. manifeszt MVK elégtelenség
 - gyengeség és gyors kimerülés
 - a bőr/nyálkahártyák pigmentálódása, esetleg vitiligo
 - fogyás, kiszáradás, alacsony artériás vérnyomás
 - hasi panaszok → hányinger, hányás, hasfájás, hasmenés/obstipatio
 - nőknél a nemi szőrzet elvesztése (androgénhiány)

- 3. endokrin krízis
 - exsiccosis, vérnyomásesés, shock, oliguria
 - pseudoperitonitis, hányás, hasmenés
 - hypoglikaemia, metabolikus acidosis
 - delirium, coma
- 4. endokrin coma

3. Differenciáldiagnózis

- egyéb okból fellépő adynamia és fogyás
- hasi megbetegedések
- egyéb okból fellépő hypoglikaemia, hyponatraemia, hyperkalaemia
- Addison-krízis: shock és akut has egyéb okainak kizárása
- kisgyermeknél adrenogenitalis sy.

4. Diagnózis

- ACTH (Synachten)-teszt: szérumkortizol meghatározás 0,25 mg ACTH adása előtt, majd 60 perccel utána
 - Addison esetén az alapérték alacsony és ACTH adás után nem emelkedik 20 µg/dl fölé (ez a régóta fennálló secunder MVK elégtelenségre is igaz → MVK atrophia)
- plazma ACTH-szint: primer MVK elégtelenségben jelentősen emelkedett, secunder MVK elégtelenség esetén csökkent, és CRH stimulációra sem emelkedik
- Etiológia tisztázása:
 - MVK-autoantitestek keresése
 - MVK képző → UH, CT, angiographia

5. Kezelés

- glukokortikoid (+ Addisonban mineralokortikoid) pótlás
 - Glükokortikoid: 15-25 mg hydrocortison 2-3 részre osztva, terhelés esetén emelni kell, akár a napi adag 2-5-szörösére
 - Mineralokortikoid: 0,05-0,2 mg fludrocortison → beállítás: plazmarenin-aktivitás a normál felső határon legyen
 - ellenőrzés: kellemes közérzet, normál vérnyomás, Na-, K- és reninszint mérés
 - DHEA libidóvesztésről panaszkodó nőknél
- Addison-krízis kezelése:
 - kortizol- és ACTH meghatározásra vért venni
 - 0,9% NaCl és 5% glükóz infúzió → az összadagot a hypotoniás dehidráció mértéke, és a VC szabja meg
 - K-ot ne adjunk!!!
 - a hyponatraemiát a centralis pontin myelinolysis veszélye miatt lassan egyenlítsük ki
 - hydrocortison: 100 mg iv., majd 200 mg/24 óra (5%-os glükózban)

8. Primer hyperaldosteronismus

(Conn-sy, primer aldosteronismus: aldosteron túltermeléssel és szupprimált plazma reninaktivitással, valamint hipertóniával, hypokalaemiával és alkalosissal járó kórképek)

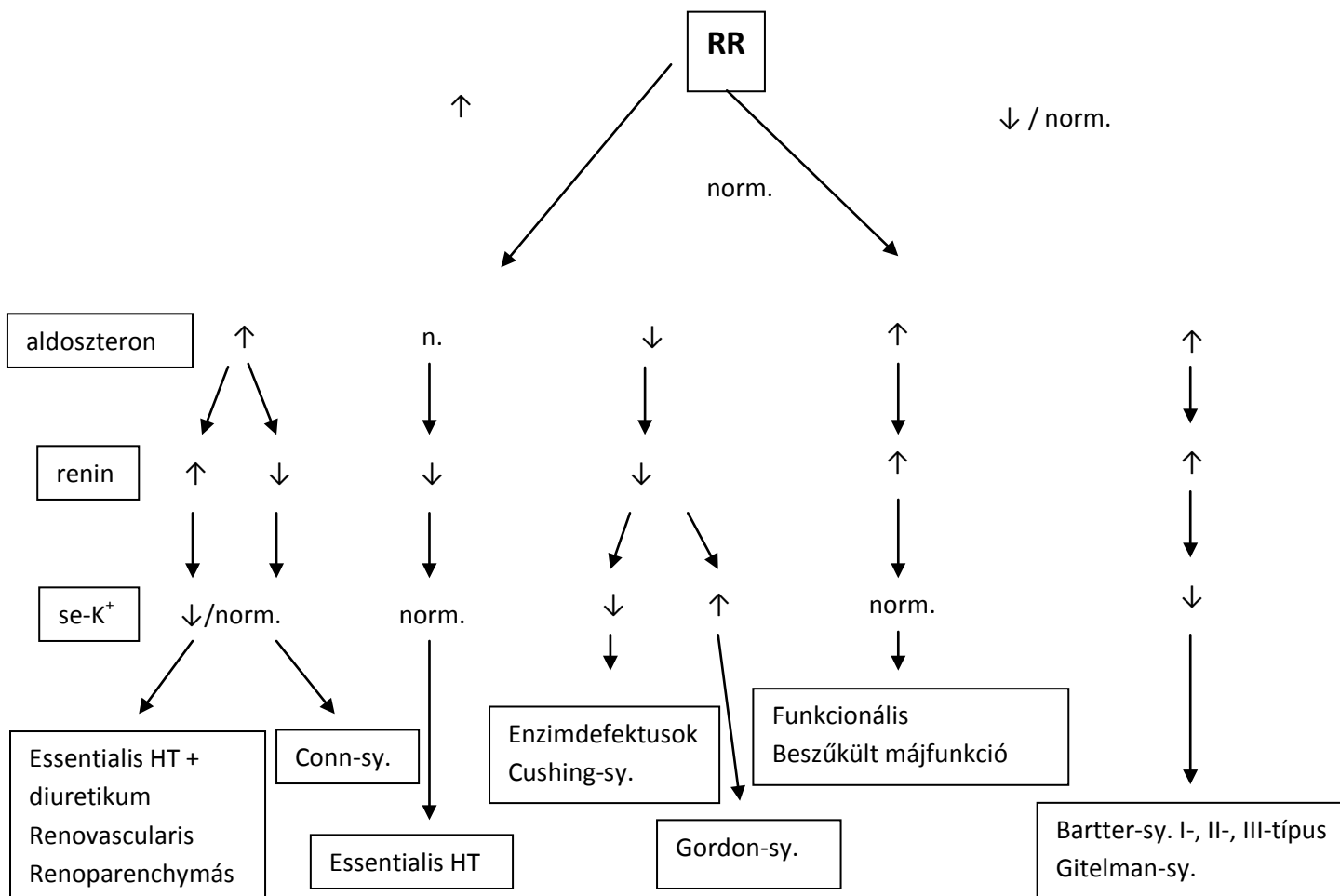
1. Etiológia

- Idiopathiás (IHA): esetek 2/3-a, MVK zona glomerulosa bilat. hyperplasia
- Aldoszteron termelő adenoma (APA): esetek 1/3-a, markáns hypokalaemia
- Ritka okok: familiáris I-es és II-es típusú hyperaldosteronismus
 - I: glükokortikoiddal szupprimálható hyperaldosteronismus
 - II: adenoma vagy hyperplasia

2. Klinikum

- többnyire csak a hipertonia tünetei
- kevesebb, mint 1/3-nál „klasszikus” klinikai triász
 - hipertonia, esetleg fejfájással és szervkárosodással
 - hypokalaemia, izomgyengeség, obstipatio, EKG-tünetek, polyuria, polydipsia
 - metabolikus alkalosis
- labor:
 - emelkedett plazma-aldoszteron, csökkent plazmarenin-aktivitás és koncentráció
 - aldoszteron/renin hányados \uparrow
 - hypokalaemia, metabolikus alkalosis
 - a 24 órás vizeletben emelkedett az aldoszteron metabolitok szinte
 - NINCS hypernatraemia

3. Differenciáldiagnózis



- Klinikai jelek: hypostenuria, izomgyengeség, polyuria, hypernatraemia, CH-tolerancia csökkenés, fejfájás, polydipsia, alkalosis, tetania, fáradékonyság (gyakorisági sorrend)
- Conn-sy. gyanú: súlyos, nehezen beállítható hypertonia, hypokalaemia spontán vagy diuretikum hatásra, mellékvese incidentaloma felfedezése
- Szűrővizsgálat: ARR (aldosteron-renin ratio) meghatározása a vérben
 - vérvétel előtt 4 héttel leállítani: spironolacton, eplerenon, drospirenon tartalmú fogamzásgátlók, triamteren, amilorid → tartósan befolyásolják a tesztpróbát
 - mérés előtt a se-K-nak normál szinten kell lennie + ügyelni kell a sóbevitelre
 - vérvétel: reggel, ültve → nem kielégítő eredmény esetén ismételni kell
 - kiértékelés:
 - normál ARR: < 20 ng/l
 - > 20 ng/l esetén igazoló próbát kell végezni
 - > 50 ng/l → Conn-sy.
- Igazoló próbák
 - Fludrocortison gátló teszt: „goldstandard”, legnagyobb specificitás és szenzitivitás
 - 0,1 mg fludrocortison 4 napon át 6 óránként, egyidejűleg 3x2 g NaCl adása
 - K-pótlással 4 mmol/l-re kell beállítani a plazma K-t
 - a 4. nap délelőttjén renin és aldosteron meghatározás a plazmában
 - kiértékelés: > 60 ng/l aldosteron esetén a hyperaldosteronismus igazolt
 - Konyhasóterhelés: 2 liter 0,9%-os NaCl oldatot kap a beteg iv., 4 órán keresztül, az infúzió kezdetén és végén meg kell határozni az aldosteron-szintet
 - > 50 ng/l megerősíti a gyanút
 - ellenjavallt szív- és veseelégtelenség, hypertonia és ritmuszavarok esetén
 - Captopril próba: 25-50 mg per os captopril → normális válasz: 30% csökkenés az aldosteron szintben
- alapvető altípusok meghatározása: CT, MRI, tisztázatlan esetben a mellékvesevéna katéterezése

5. Kezelés

- IHA: 50-100 mg spironolacton, esetleg K-spóroló diuretikum, további antihipertenzív szerek
- APA: laparoscopiás adrenalectomia, 4 hetes spironolacton előkészítés után
- GSH: alacsony dózis dexamethason + genetikai szűrés
- Aldosteron termelő cc: műtét + mitotan kemoterápia, rossz prognózis

9. Pheochromocytoma

A MVV chromaffin szövetének vagy az extraadrenalis paraganglionok katekolamintermelő daganata.

1. Definíció

- 85%-ban benignus, 90% egyoldali, 85% adrenalis
- 2/3-a adrenalint (A) és noradrenalint (NA) választ ki → a rekesz feletti extraadrenalis daganatok csak NA-t termelnek, malignus daganatok termelhetnek dopamint is
- 25% hereditár
 - MEN → RET proto-onkogén mutáció
 - von Hippel Lindau szindróma → VHL tumorszuppresszor gén mutáció
 - Neurofibromatosis I (Recklinghausen) → NF-1 gén mutáció
 - Familiáris paraganglioma
- a Pheo mindig funkcionál, a paraganglioma lehet nem funkcionáló is, és mindig extraadrenalis

2. Klinikum

- paroxysmalis hypertonia, vérnyomáskrízisekkel
- perzisztáló hypertonia
- a vérnyomáskrízist a has áttapintása is kiválthatja, a krízis során fejfájás, izzadás, palpítatio, tremor, nyugtalanság, hasi fájdalom jelentkezhethet (75%)
- sápadt bőrszín, fogyás
- hyperglükémiák, glucosuria
- leukocytosis

3. Differenciáldiagnózis

- Endokrin betegségek
 - Thyreotoxicosis
 - Primer hypogonadismus
 - Medullaris pajzsmirigy cc.
 - Inzulinoma
- Cardiovascularis betegségek
 - Esszenciális HT
 - Paroxysmalis aritmia, syncope, angina pectoris
 - Tüdőoedema
 - Renovascularis HT
- Pszichiátriai betegségek
 - Pánikbetegség, hyperventilláció
 - Szomatizációs kórképek
- Neurológiai betegségek
 - Autonóm neuropathia, posturalis orthostaticus tachycardia
 - Migraine, diencephalicus epilepszia, stroke

4. Diagnózis

- Pheochromocytoma felmerül:
 - paroxysmalis vagy rezisztens súlyos hypertonia, anesthesia során ismeretlen okú hypotonia
 - családi/egyéni anamnézisben genetikai szindróma
 - mellékvese incidentaloma
 - idiopathiás cardiomyopathia

- Diagnosztika feladatai:
 - (1) Biokémiai tesztek → katekolamin és metabolitok
 - metanephrin és normetanephrin meghatározása a plazmában → gyanús, ha az értékek a normál szint háromszorosát mutatják
 - katekolamin és metabolitok szintjének meghatározása a 24 órás gyűjtött, savanyított vizeletben → > 200 ng/l pheochromocytomára utal (< 50 ng/l normális)
 - malignitás gyanúja esetén meg kell határozni a dopamin és HVA szinteket is
 - Clonidin-gátló teszt: előfeltétele a 120 Hgmm feletti syst. vérnyomás → clonidin adása után a szimpatikus idegrendszer centrális gátlása miatt egészségesekben lecsökken a katekolamin-metabolitok plazmakoncentrációja → pheo-ban elmarad
 - (2) Lokalizáció → radiológiai képalkotók
 - UH, CT, MRI
 - Szcintigraphia, SPECT, jód¹²³-MIBG
 - DOPA-PET, főleg ha fennáll az ectopiás daganat gyanúja
 - (3) Malignitás vizsgálata
 - (4) Genetikai ok keresése

5. Kezelés

- Daganateltávolítás, ha lehetséges, laparoszkooppal
- Egyoldali esetben unilateralis adrenalectomia, MEN-2-nél és bilaterális daganatoknál szervkímélő adrenalectomia, hogy ne kelljen egész életen át szubsztituálni
- Műtéti szempontok:
 - „no touch” technika → katekolamin-kiáramlás elkerülésére
 - preoperatív α -blokkád phenoxybenzaminnal, tachyaritmita esetén β -blokkolóval
 - preoperatív volumen-kiegészítés → posztop. vérnyomásesés elkerülésére
 - posztop. hypoglikemiára ügyelni!
 - az első 5 évben utánvizsgálatok
- Konzervatív terápia
 - Inoperabilitás esetén: α -blokkoló (phenoxybenzamin, prazosin), vagy α -metiltirozin
 - Metasztatizáló pheo: MIBG¹³¹-terápia, ha a daganat MIBG¹²³-pozitív

10. Adrenogenitalis szindróma

A MVK kortizolszintézisének AR öröklődésű zavara.

1. Előfordulás – a klasszikus forma prevalenciája 0,1%, a heterozigóták gyakorisága 2%

2. Etiológia

- 90%-ban **21-hidroxiláz defektus**, 2 klinikai változat
 - „Egyszerű virilizáló forma”
 - „Sóvesztő forma” → virilisatio + sóvesztés
- Ritkább okok
 - 11β-hidroxiláz defektus (5%) → virilisatio + hypertonia
 - 17α-hidroxiláz defektus → feminisatio + hypertonia
 - 3β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz defektus

3. Klinikum (21-hidroxiláz)

Virilisatio

- a fokozott androgéntermelés fiúknál izoszexuális, lányoknál interszexuális zavarokhoz vezet
- fiúk: erősebb másodlagos nemi jelleg + hypogonadismus → pseudopubertas praecox
- lányok: clitoris hypertrophia, normális belső genitáliák → pseudohermaphroditismus
 - primer amenorrhoea, hiányzó emlőfejlődés
- a betegek gyermekként nagy, felnőttként kis termetűek → epiphysisfugák korai záródása miatt

Sóvesztő szindróma

- elektrolitzavarok → hyponatraemia és hypokalaemia
- hányás, hasmenés, exsiccosis

Lefolyási formák

- klasszikus: csecsemőkori manifesztáció
- „late-onset”: pubertáskori manifesztáció
- „cryptic”: lényegében tünetmentes

4. Differenciáldiagnózis

- PCOS: hyperandrogenaemiás ovariumelégtelenség + emelkedett LF/FSH arány (>2) → hirsutismus, amenorrhoea, sterilitás, acne, alopecia
- androgéntermelő ovarium-daganatok
- androgéntermelő MVK daganatok

5. Diagnózis → klinikai kép + laboreredmények

- kortizol ↓, ACTH ↑
- hormonális előalakok túltermelésének kimutatása → 21OH-hiányban 17α-hidroxiprogoszteron ↑
- heterozigóta jelhordozók keresése és genetikus tanácsadás
- újabb terhesség esetén prenatalis diagnosztika

6. Kezelés

- élethosszig tartó glükokortikoid szubsztitúció → az adag egy részét este kell bevenni a reggeli ACTH-csúcs elnyomására
- aldoszteronhiány esetén mineralokortikoid pótlás
- nőknél antiandrogén kezelés

11. MEN1 és MEN2

MEN-1

- Wermer-sy.; AD öröklődő vagy sporadikus
- MEN-1 gén → menin tumorszuppresszor gén mutáció
- primer hyperparathyreoidismus (90-100%)
- pancreasdaganatok: gastrinoma (40%), insulinoma (10%), hormonálisan inaktív daganatok (20%), glukogonoma, VIP-oma (< 2%)
- hypophysistumorok → adenoma (15-50%)
- carcinoid daganatok < 10%
- MVK daganatok (25-40%)
- lipoma, angiofibroma, ependymoma, meningeoma
- MEN-1 mutáció pozitív egyéneknél javasolt szűrővizsgálatok:
 - insulinoma, hypophysis 5 éves kortól
 - HPT 8 éves kortól
 - gastrinoma, egyéb pancreas tumor, carcinoid 20 éves kortól

MEN2

- AD vagy sporadikus, RET protoonkogén mutáció
- genetikai szűrés jelentősége:
 - betegség igazolása/kizárása → igazolt mutáció hiányában a klinikai szűrés felesleges
 - genotípus-fenotípus korrelációk → mikor végzendő profil. thyroidectomia, szűrés

MEN-2a

- Sipple-sy.
- medullaris, c-sejtes pajzsmirigy cc. (90-95%)
- pheochromocytoma (40-50%)
- primer hyperparathyreoidismus (20-30%)

MEN-2b

- Gorlin-sy.
- pajzsmirigy C-sejtes cc. (100 %)
- pheochromocytoma (50%)
- nyálkahártya-neurinoma
- ganglioneuromatosis (nyelv, belek stb.)
- Marfanoid alkat, musculoskeletális eltérések

12. Hypoparathyreosis, pseudohypoparathyreosis

14. Tetánia szindróma

A mellékpajzsmirigyek alulműködése a parathormon hiányával. Vezető tünet a hypocalcaemiás tetánia.

PTH hatások

- Renalis:
 - Ca-reabszorpció fokozódik
 - Foszfát-ürítés fokozódik
 - D-vitamin képződés stimulálása
- Ossealis
 - Csont resorpció fokozódik
 - Csont képződés fokozódik
- Intestinalis: D-vitamin képződés fokozásán keresztül hat → Ca-absorpció fokozódik

1. Etiológia

- leggyakrabban nyaki műtétek után, pl. strumectomia
- idiopathiás
- aplasia (nagyon ritka)

2. Klinikum

- Funkcionális tünetek
 - hypocalcaemiás tetánia → görcsrohamok jelentkezése ép tudat mellett, gyakran paraesthesiával együtt, özfejtartás, hangrészgörcs
 - Chvostek-jel: a fül alatt-előtt reflexkalapáccsal a n. facialisra ütve látens tetániában a szájszöglet, orrszárnyak és a musculus orbicularis oculi összehúzódása váltható ki
 - Trousseau-féle jel: látens tetániában vérnyomásmérővel 3 percre felfüggesztjük az áramlást az a. brachialisban → özfejtartás váltható ki
 - EKG: QT-szakasz megnyúlása
- Szervi elváltozások
 - haj- és körömnövekedési zavarok
 - cataracta
 - törzsdúc-elmeszesedés, osteosclerosis
- Pszichés elváltozások: ingerlékenység, depresszív hangulat

3. Differenciáldiagnózis

- Egyéb okú hypocalcaemia: pancreatitis acuta, malabszorpció, peritonitis, rachitis/osteomalatia gyógyulási fázisa, veseelégtelenség
- Normocalcaemiás tetania: az ionizált Ca csökkenése alkalosis miatt
- Pseudohypoparathyreosis: alacsony seCa és emelkedett seP, a PTH azonban nem csökkent, hanem emelkedett
 - családi halmozódást mutat, típusos szervi tünetek: kéz-, lábközépcsontok megrövidülése, tömzsi alkat, heterotop elmeszesedések

4. Diagnózis

- seCa és Mg ↓, seP ↑
- vizelet: Ca és P kiválasztás csökkent
- PTH csökkent
- Ellsworth-Howard-teszt: pseudohpoparathyreosis gyanúja esetén
 - PTH adás után egészségeseknél a foszfátszint több, mint kétszeresére emelkedik, pseudohpoparathyreosisban kisebb az emelkedés
- normális kreatininszint mellett (veseelégtelenség kizárása) a hypoCa és hyperP, valamint a normális albumin (malabszorpció kizárása) valószínűsíti a primer hyperPTH diagnózist, amit az alacsony PTH szint kimutatása megerősít

5. Kezelés

- tetániában 20 ml. iv. Ca-glukonát lassan beadva
- tartós th: valamilyen D-vitamin származék + Ca per os 0,5-1,5 g/nap
- céltartomány: a seCa-t a normál tartomány alsó szintjén kell tartani

13. Primer hyperparathyreosis

A mellékpajzsmirigyek primer megbetegedése, fokozott PTH szekrécióval.

1. Etiológia

- Szoliter adenoma (80%), multiplex adenoma (5%)
- Hyperplasia (15%) → oxyphil-, vagy fősejt-hyperplasia
- Carcinoma (<1%)

2. Patogenezis

- fokozott Ca-mobilizálás a csontokból
- fokozott Ca-felszívódás a bélből (D-vitaminon keresztül)
- fokozott tubularis Ca-reabsorptio

3. Klinikum

- a betegek > 50%-ának nincs, vagy jellegtelen panaszai vannak → véletlen felismert hypercalcaemia
- Vesetünetek (40-50%)
 - gyakori nephrolithiasis
 - ritkán nephrocalcinosis → prognosztikailag kedvezőtlen
 - jellemző a koncentrációképesség beszűkülése → ADH refrakter polyuria, polydipsia, előrehaladott esetben veseelégtelenség
- Csontpanaszok (50%): az osteoblastok és -clastok is felszaporodnak, de végül negatív a csont-egyenleg → a fokozott osteoclast működés kifejezett esetekben resorptios lacunákhoz és acro-osteolysishez vezethet a kezeken és lábakon
- GIT-tünetek (50%)
 - étvágytalanság, hányinger, obstipatio, meteorismus, fogyás
 - ritkán: ulcus duodeni/ventriculi (hyperCa → hypergastrinaemia → HCL)
 - ritkán: pancreatitis
- Neuromuscularis tünetek: gyors kimerülés, izomgyengeség, izomatropia, megrövidült QT-szakasz
- Pszichiátriai tünetek: depresszív hangulatzavar
- Hypercalcaemiás krízis (< 5%): minden előzetes figyelmeztető jel nélkül kialakulhat fellángolás
 - polyuria, polydipsia
 - hányás, exsiccosis, adynamia
 - pszichotikus tünetek, somnolentia, coma

15. Graves-Basedow kór

(Hyperthyreosis)

1. Előfordulás: az immunogén hyperthyreosis (Graves-Basedow) gyakorisága 40/100.000/év

2. Etiológia

Immunogén hyperthyreosis – Graves-Basedow betegség:

- az esetek 2/3-ában 35 éves kor fölött jelentkeznek, nőknél gyakoribb
- hyperthyreosis, struma nélkül
- hyperthyreosis, diffúz strumával
- hyperthyreosis göbös strumával

Hyperthyreosis pajzsmirigy-autonómiánál

- többnyire idős korban jelentkezik
- az autonóm pajzsmirigyszövet a szcintigráfián háromféleképpen helyezkedhet el
 - unifokális autonómia → autonóm adenoma
 - multifokális autonómia
 - disszeminált autonómia

Ritka megjelenési formák

- átmeneti, subacut thyroiditis során
- pajzsmirigy-cc.
- iatrogén → exogén pajzsmirigyhormon; amiodaron
- TSH túltermelés hypophysis adenománál
- paraneoplasticus TSH-termelés

3. Patogenezis

Immunogén hyperthyreosis – Graves-Basedow:

- genetikai diszpozíció (családi halmozódás) + ismeretlen kiváltó ok
- TSH-receptor autoantitest → stimulálja a pajzsmirigyet

Thyreoidalis autonómia

- leggyakoribb oka a jódt hiányos struma
- az autonóm módon termelt pajzsmirigyhormon mennyisége két tényezőtől függ:
 - az autonóm pajzsmirigyszövet mennyisége
 - a jódbevitel nagysága
- jódt hiányos területeken viszonylag nagy méretű autonóm pajzsmirigyszövet mellett is euthyreosis → exogén jódbevitelre azonban hyperthyreosis alakul ki

4. Klinikum

Hyperthyreosis klinikai képe

- struma (70-90%) → kifejezett vascularisatio esetén surranás hallható a pm. fölött
- pszichomotoros nyugtalanság → finomhullámú tremor az ujjakon, ingerlékenység, álmatlanság
- sinus tachycardia, aritmia (extrasystole, pitvarfibrilláció), hypertonia (főleg syst)
- fokozott étvágy, fogyás, hyperglykaemia, meleg, nedves bőr, vékony, puha haj
- melegintolerancia, izzadás, esetleg subfebrilitás
- gyakori székelési inger, hasmenés (de obstipatio mellett is lehet hyperthyreosis)
- myopathia, osteoporosis, patológiás glükóztolerancia, zsírmáj, cikluszavarok, infertilitás

A Grawes-Basedow kiegészítő tünetei

- endocrin ophthalmopathia (60%)
- Merseburgi-triász: struma + tachycardia + exophthalmus (50%)
- praetibialis myxoedema (<5%) → nem benyomható oedema, a subcutan szövetekben lerakódó GAG-ok miatt (spontán visszafejlődés lehetséges)
- ritkán acropathia → kéz- és lábujjak végperceinek bunkószerű megvastagodása

Különleges hyperthyreosisformák klinikuma

- Időskori hyperthyreosis: 60 év felett
 - súlyvesztés, erőtlenység, szívelégtelenség, időskori „depresszió”, aritmiák
 - fontos a daganatkeresés, de vigyázni kell a jódos kontraszttal (thyreotox. krízis)
- Thyreotoxicus krízis/coma → hyperthyreosisnál spontán is felléphet
 - pajzsmirigy-autonómia esetén jódfelvétel után (kontrasztanyag, gyógyszerek)
 - műtétek/súlyos betegségek után florid hyperthyreosisnál
 - stádiumai:
 - I. tachycardia, láz, izzadás, exsiccosis, hányás, hasmenés, izomgyengeség
 - II. I + eszméletzavarok, aluszékonyság, pszichózis, tájékozódási zavarok
 - III. II + coma, esetleg MVK elégtelenség, keringés-összeomlás

5. Diagnózis

- Hormonvizsgálatok
 - szupprimált TSH (→ normál: 0,3-3,5 mIU/l)
 - magas T3 és T4
- Antitestvizsgálat
 - TRAK (TSH-receptor elleni antitest) kimutatása → 90%-ban pozitív
- Izotóp vizsgálat → élénk, diffúz szcintigráfias felvétel

6. Terápia

Gyógyszeres thyreostaticus terápia

- indikáció: az euthyreosis eléréséig minden hyperthyreosist ezzel kell kezelni
- a kéntartalmú thyreostaticumok gátolják a MIT és DIT szintézist → a kész hormonok szekréciójára nem hatnak → a hatásig 6-8 napos lappangás, pl. propylthiouracil, thiamazol, carbamazol
- perklorátok: gátolják a jódfelvételt a pajzsmirigybe → indikáció: gyors gátlás igénye pm-autonómiában, vagy jódos kontrasztanyag alkalmazásának szükségessége miatt
 - mellékhatás: allergiás reakciók, kiütés, láz, ízületi-, izomfájdalmak, allergiás agranulocytosis, májenzim eltérések, cholestasis
 - pl. carbimazol → thiamazollá alakuló prodrug
- pm-autonómiánál az euthyreosis elérése után definitív TH kell → radiojód, vagy műtét
- Grawes-Basedownál a kezelést kb. 1 évig kell folytatni → a utána fél évvel a TRAK szint > 10 IU/l, akkor a remisszió nem valószínű és definitív TH kell (radiojód vagy műtét)

Műtéti kezelés

- előkezeléssel euthyreosist kell elérni, csak ezután szabad műtétet végezni
- Grawes-Basedow → csaknem totális resectio (< 2ml maradvány)
- malignoma gyanúja → totális thyreoidectomia
- indikáció:
 - nagy struma
 - diszlokációs tünetek

- malignitás gyanúja → pl. hideg csomó
- thyreotoxicus krízis
- kontraindikáció: kis, diffúz struma, inoperabilitás, kezeletlen florid hyperthyreosis
- szövődmények:
 - posztoperatív, szubsztitúciót igénylő hyperthyreosis (100%)
 - n. recurrens paresis (< 1%),
 - parathyreoptív tetania (< 1%)
 - letalitás: különösen ritka

Radiojód-TH

- csak hetek után kezd hatni, így előtte-utána thyreostaticus kezelés kell
- I¹³¹-adagolás, 200-2000 MBq
 - funkció-optimált adagolás → alacsony hypothyreosis rátával
 - ablációs adagolás, rendszerint hypothyreosisal
 - mindkét esetben élethosszig tartó hormonszubsztitúció szükséges
- Indikáció
 - Graves-Basedow
 - pm autonómia
 - strumectomia utáni hyperthyreosis recidíva
 - kis strumák
 - kontraindikált műtét
 - progrediáló endocrin ophthalmopathia
- Kontraindikáció
 - növekedési fázis, fogamzóképes korú nők (6 hónap megelőző fogamzásgátlás nélkül)
 - terhesség, szoptatás
 - florid (kezeletlen) hyperthyreosis
 - malignitás gyanúja → műtéti indikáció
- Szövődmény
 - átmeneti, veszélytelen thyreoiditis
 - hypothyreosis
 - endocrin ophthalmopathia rosszabbodása (→ profilaktikusan szteroidot kell adni)

Látens hyperthyreosis kezelése

- jódtartalmú kontrasztanyagok és gyógyszerek használata kontraindikált, ha feltétlenül szükséges, akkor megelőzően perclorátot kell adni

Thyreostaticus krízis kezelése

- mindig intenzív terápiás osztályon
- Oki kezelés:
 - hormonszintézis gátlása → 80 mg iv. thiamazol 8 óránként
 - jód okozta krízis esetén plazmapheresis és near total thyreoidectomy
- Tüneti kezelés
 - folyadék-elektrolit-háztartás, kalóriabevitel rendezése parent. → 3-4 l folyadék, 3000 kcal
 - β-blokkolók
 - glükokortikoidok → a relatív MVK elégtelenség miatt, másrészt gátolják a T₄-T₃ átalakulást
 - fizikális hőmérsékletcsökkentés
 - esetleg szedatívumok
 - thromboembólia megelőzése

16. Thyreoiditisek

1. Akut suppuratív thyreoiditis

- Előfordulás: ritka → veszélyeztetettek: idős, rossz általános állapotú betegek
- Etiológia: bakteriális fertőzés → *S. haemolyticus*, *S. pneumoniae*, anaerobok, gombák
- Klinikum: akut kezdet lázzal, lokális fájdalommal, esetleg regionális nyacs-duzzanat, fluktuáció
- Szövődmény: mediastinitis
- Labor: CRP, We, leukocytosis, euthyreosis
- UH: beolvadáskor echomentes területek
- Finomtű biopszia: granulocyták, kórokozó kimutatása
- TH: széles spektrumú AB, tályognál punctio, esetleg incisio → tenyésztés, biopszia

2. Sugárkezelés okozta thyreoiditis: ritka, a besugárzás után lép fel, magától elmúlik → a fájdalomra NSAID, prednizolon

3. De Quervain subacut thyreoiditis

- Előfordulás: nőknél ötször gyakoribb, főleg 3-5. évtized
- Etiológia: nem tisztázott, gyakran légúti vírusfertőzés után, genetikus hajlam (HLA-B-53)
- Klinikum:
 - levertség, betegségérzet, láz, de nyacs-duzzanat nincs
 - a pm gyakran nyomásérzékeny, de lehet fájdalommentes
- Labor: extrém magas We és emelkedett CRP, de a leukocytaszám normális
 - pm-funkció: kezdetben gyakran hyperthyreosis, majd euthyreosis, esetleg hypothyreosis
- UH: echoszegény, „térképszerűen” beolvadó pajzsmirigyterületek
- Szcintigram: csökkent radionuklid-felvétel, hideg-göbök
- FNAB + szövettan: granulomatosus thyreoiditis, epithelodi és Langhans-óriássejtekkel
- TH: 80%-ban spontán gyógyulás
 - thyreostaticumot ne adjunk, esetleg NSAID, lokális panaszoknál 1 mg prednizolon/ttkg
 - ha szteroidra nem javul, ellenőrizni kell a DG helyességét

4. Krónikus lymphocytás thyreoiditis (Hashimoto-thyreoiditis)

- Előfordulás: prevalencia 5-10%, nőknél 9-szer gyakoribb, 30-50 éves kor között, a hypothyreosis leggyakoribb oka, gyakran társul más autoimmun megbetegedésekkel
- Etiológia: családi hajlam, gyakran társul HLA-markerekkel (HLA-DR3, -DR4, -DR5), gyakori a vitiligo, alopecia
- Szövettan: lymphocytás thyreoiditis (cytotoxikus T-sejtek), később fibrosis/atrophia
- Klinikum: észrevétlen kezdet, legtöbbször a késői stádiumban kerül felismerésre, amikor a gyulladás már hypothyreosishoz vezet
- UH: kis méretű, inhomogén, echoszegény pm
- Szcintigram: csökkent radionuklid felvétel
- DiffDG: autoimmun pm megbetegedések
 - Hashimoto-thyreoiditis: TPO-AT pozitivitás, Tg-AT pozitivitás
 - Grawes-Basedow: TRAK pozitivitás, TPO-AT pozitív
- DG: képkalkotó vizsgálatok, AT-kimutatás, pm működés vizsgálata
- TH: immunszuppresszorok és szteroidok alkalmazása hiábavaló
 - hormon-szubsztitúció a kialakult hypothyreosisban, rendszeres ellenőrző vizsgálatok

5. Silent thyreoiditis: sporadikus, ill. post partum

- autoimmun, hirtelen kialakuló hyperthyreosis, diffúz, fájdalommentes struma, TH β -blokkoló

17. Hypothyreosis

1. Veleszületett hypothyreosis

Előfordulás: 1/5000 újszülött

Etiológia: athyreosis, pm-dysplasia, vagy –ectopia, ritkábban a hormonszintézis defektusa, extrém ritkán hormonrezisztencia

Klinikum

- Születéskor:
 - icterus neonatorum prolongatus
 - lusta szopás, obstipatio
 - kevés mozgás, renyhe sajátreflexek
 - köldöksérv
- Később
 - visszamaradt növekedés (testmagasság), visszamaradt érési folyamat (fog-, és csontkor)
 - szellemi és pszichés retardáció, alacsony intelligencia → világszerte a leggyakoribb oka a jódhány → a nem kezelt, kiteljesedett klinikai kép a cretenizmus

Diagnózis

- a prognózist meghatározza a korai DG
- a szűrés törvényileg van rögzítve → a 3. életnapon nyert vércseppből a basalis TSH meghatározása → veleszületett hypothyreosis esetén emelkedett

TH: amint lehet, el kell kezdeni az élethosszig tartó szubsztitúciót + a hormonstátusz rendszeres kontrollja → a kisművés későn megkezdett pótlással is befolyásolható, de az agyi károsodás irreverzibilis

2. Szerzett hypothyreosis

Etiológia

- Primer (thyreogen) hyperthyreosis
 - Leggyakrabban autoimmun betegség (Hashimoto) következménye
 - Iatrogén: strumectomia után, radiojód-TH következtében, gyógyszeres kezelés során
- Secunder (hypophysaer) hyperthyreosis: nagyon ritka, hypophysis-elégtelenség
- Tercier (hypothalamicus): nagyon ritka

Klinikum

- testi és szellemi teljesítőképesség csökkenése, fáradékonyság, meglassultság, obstipatio
- hideg-intolerancia, száraz, hideg, térsztatapintatú bőr, hámlás, száraz, töredezett haj
- generalizált myxoedema (nem benyomható) → testsúlynövekedés
- durva, rekedtes hang
- myxoedemás szív: bradycardia, cardiomegalia, low voltage EKG
- hypercholesterinaemia → korai arteriosclerosis
- myopathia, CK-emelkedés
- esetleg menstruációs zavarok, infertilitás, spontán vetélés, koraszülés
- idős emberek hypothyreosisa gyakran tünetszegény, jellegtelen → depresszió, emlékezetzavarok esetén gondolni kell rá

Myxoedemás coma – manapság ritka, magas letalitású, fertőzés-műtét-trauma kapcsán manifesztálódik

- hypothermia (a rectalis hőmérséklet gyakran nem mérhető)
- hypoventiláció, hypoxia, hypercapnia, bradycardia, hypotonia, myxoedemás küllem

Diagnózis

- Latens (szubklinikai) hypothyreosis:
 - szabad hormonszintek normális tartományban
 - basalis TSH emelkedett (> 4 mU/l)
- Manifesztálódott hypothyreosis: klinikai kép + laboreredmények
 - a szabad hormonszintek csökkentek
 - a basalis TSH primer hypothyreosisban emelkedett, sekunderben (hypophysaer) csökkent
 - Hashimoto: TPO-AT, thyreoglobulin-AT kimutatás
- UH
- Szcintigraphia

Kezelés

- Manifeszt hypothyreosis esetén: hormonszubsztitúció + élethosszig kontrollvizsgálatok
- Latens hypothyreosis → csak akkor kell szubsztituálni, ha a nőbeteg családot tervez és infertilis
- Myxoedemás coma
 - intenzív osztályos kezelés
 - légzéstámogatás, vitális funkciók monitorozása és fenntartása
 - glükokortikoid adás, glükóz-infúzió, folyadék-elektrolit háztartás szabályozása
 - thyroxin, sz.e. lassú felmelegítés
- Gyógyszeres kezelés
 - levothyroxin: átlagos dózis 50-200 µg (L-thyroxin, Eltroxin, Euthyrox, Letrox)
 - trijód-tironin
- Levothyroxin igényt módosító tényezők
 - életkorral csökken
 - terhesség alatt nő, majd szülés után csökken
 - thyreoiditis progressziója
 - nephrosis szindrómával társulva nő
 - testsúlyvesztéskor csökken
 - rifampicin, carbamazepin, phenobarbital: a gyógyszerigény fokozódik

18. A pajzsmirigy malignus daganatai

1. Előfordulás: a leggyakoribb endokrin daganat, 4/100.000 megbetegedés évente → a differenciált cc. nőknél gyakoribb, a C-sejtes és anaplasticus cc-ben nincs nemi különbség

2. Etiológia

- genetikus tényezők (medullaris cc.)
- ionizáló sugárzás
- egyéb, ismeretlen tényezők

3. Felosztás

- Differenciált cc.
 - papillaris cc. (60%)
 - jellemzően lymphogén terjedés, nyacs-metastasisok klinikailag gyakran a primer daganat előtt lépnek fel
 - a nyaki tumoron kívül tünetszegény, lassan nő, prognózisa ált. jó, ált. I-II. stádium
 - prognózis becslés: MACIS rendszer → Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size
 - follicularis cc. (30%)
 - többnyire haematogén metastasis (tüdő, csontok)
 - a nyaki tumoron kívül tünetszegény, lassan nő, lehet kifejezetten invazív, ált. II. st.
 - a primer daganat és az áttétek I¹³¹-el jól kezelhetők
- Nem differenciált (anaplasticus) cc. (5%) → nem vesz részt a jódforgalomban, így radiojóddal nem kezelhető
- Medullaris (C-sejtes - MTC) cc. (5%)
 - nem vesz részt a jódforgalomban → radiojóddal nem kezelhető
 - sporadikus MTC: többnyire 50-60 éves kor között
 - familiáris (FMTC) → MEN-szindrómákban
 - felismeréskor 50%-ban nyaki nyacs áttét, tumormarkerei: calcitonon, CEA
- TNM besorolás
 - T1 - < 2 cm
 - T2 - 2-4 cm tumorátmérő
 - T3 - >4cm, vagy extrathyroidealis terjedés
 - T4 - szomszédos szervek érintettek
 - N0/1 - regionális nyacs érintettség
 - M0/1 - távoli áttét

4. Klinikum

- az UH-val felfedezett betegek csak 25%-ának vannak klinikai tünetei!!!
- kemény tapintatú strumagöbök
- helyi tünetek: durva tapintatú, púpos struma, amely felett a bőr nem mozdítható el
 - fixált cervicalis és/vagy supraclavicularis nyirokcsomók, rekedtség (n. recurrens paresis)
 - Horner-triász: ptosis, myosis, enophthalmus
 - nyak-, fül- és tarkótáji fájdalom, stridor, nyelési panaszok, felső vénás pangás jelei

5. Diagnózis

- UH: malignomára gyanúsak a szabálytalanul elhatárolt, echoszegény területek, elmeszesedések
- Szcintigráfia: hideg göbök, amelyek nem tárolnak jódot → ha ilyet találunk: FNAB, de inkább műtét
- Calcitonin a szérumban: MTC-nél emelkedett
- Pentagasztrin teszt: MTC gyanú és csak enyhén emelkedett calcitonin esetén → a pentagasztrin stimulálja a calcitonin szekréciót → MTC betegnél az alapértékhez képest ötszörösére emelkedik
- nyaki régió CT, MRI
- metastasis keresés: mellkas-RTG és CT, hasi UH, szcintigráfia, PET
- genetikai vizsgálat → C-sejtes cc.-nél RET protoonkogén

6. Kezelés: mindig műtéti, nukleármedicinás és sugárterápiás kombinációban

- Műtét: radikális thyreoidectomia + regionális nyaki nycs.-eltávolítás
- Ablációs radiojód-TH → 3-4 héttel a műtét után I^{131} -egésztest-szcintigráfiával kimutathatók a jódraktározó pajzsmirigymaradványok és metastasisok → ezt követően magas dózisu radiojód kezelés több frakcióban addig, amíg már nem mutatható ki jódraktározó szövet
 - mkh: átmeneti thyreoiditis, gastritis, sialadenitis
- Szuppressziós pajzsmirigyhormon-kezelés: levothyroxin adag emelése a tolerancia határáig → a TSH inger hatásának megakadályozása a még meglévő áttétekre
- Externalis sugárkezelés → nem differenciált tumoroknál
 - a **C-sejtes** daganatok **sugárrezisztensek** → a TH sikerét a műtét határozza meg
- Palliatív kemoterápia: inoperábilis, radiojódot nem raktározó daganatoknál és gyorsan progrediáló MTC-nél jön szóba, tirozin-kináz inhibitorok
- differenciált cc. recidíva korai felismerése:
 - tapintás, nyaki UH
 - szérumban thyreoglobulin meghatározás, teljes test szcintigráfia

7. Prognózis – 10 éves túlélés

- papillaris cc. > 90%
- follicularis cc. > 75%
- MTC kb. 50%
- anaplasticus cc. – a közepes túlélési idő 6 hónap

19. Endokrin ophthalmopathia

1. Előfordulás

- az esetek > 90%-ában immunogén hyperthyreosisal társul (Basedow)
- megelőzheti a hyperthyreosist, azzal párhuzamosan, vagy azt követően is felléphet
- súlyossága nem függ össze az aktuális pajzsmirigy működéssel

2. Etiológia: valószínűleg genetikai, autoimmun megbetegedés → TSH-R az orbitalis szövetben

3. Szövettan

- autoreaktív T-sejtek infiltrációja, fibroblast proliferáció a kollagén felszaporodásával
- GAG lerakódás a perifériás szövetekben és a külső szemizmokban
- eredmény: exophthalmus, a bulbus mozgékonyasága beszűkül → kettős látás

4. Klinikum

- Ritkább pislogás (Stellwag jel)
- Egyenes előretekintéskor a szaruhártya felett sclerasáv látható (Dalrymple-jel)
- Lefelé tekintéskor a felső szemhéj mozgása elmarad (Graefe-jel)
- A konvergencia gyengülése (Möbius-jel)
- A legkorábbi jel: a szemöldök laterális részének (gyakori) duzzanata
- Fénykerülés, idegentest-érzés, nyomásérzés, kettős látás, a látásélesség romlása
- Gyakran kísérik a hyperthyreosis tünetei, azonban EO euthyreosisban is előfordulhat!
- Az aktivitás 7 tünettől mérhető → ha 3 fennáll, az aktív EO-ra utal
 - spontán retrobulbaris fájdalom, fájdalmas szemmozgás
 - duzzadt caruncula lacrimalis, belövellt conjunctiva
 - chemosis (szemkötőhártya-oedema), vöröses szemhéj, a szemhéj oedemás duzzanata

5. Súlyossági fokozatok

- I. anamnesztikus panaszok → idegentest-érzés, könnyezés, fényérzékenység, retrobulb. nyomásérzés
- II. Szemhéj és kötőszövet elváltozások → conjunctivitis, chemosis, periorbitalis duzzanat
- III. Protrusio bulbi → mérés: a szaruhártya és az orbitabemenet közötti távolság → enyhe-kp-kifejezett
- IV. A szemizmok blokádja, kettős látás
- V. A szaruhártya kifeléyenesedése a lagophthalmus miatt
- VI. A visus romlása, akár egészen a megvakulásig

6. DG: klinikai kép + pajzsmirigy diagnosztika + szemészeti vizsgálatok

- labor: antitestek → minél magasabb, annál aktívabb az EO lefolyása + gyakran hyperthyreosis
- képalkotó: UH, MRI, kórlefolysis követése fényképekkel

7. DiffDG: retrobulbaris tumor, sinus cavernosus thrombosis, tályog stb. → de: EO többnyire kétoldali

8. Kezelés: oki TH nem ismert

- euthyreosis helyreállítása → thyreostaticumok, de hypothyreosis ne legyen! + dohányzás elhagyása
- lokálisan: éjszakára dexapenthol szemkenőcs, napszemüveg, alváshoz a fejrész megemlése, szükség esetén műkönyv
- szteroid → iv. jobban hat, mint per os
- orbita retrobulbaris sugárterápiája, esetleg operatív dekompressziója
- enyhe: mindennapi életet nem akadályozza, exop. <3mm, nincs kettőslátás → aktív megfigyelés
- közepes-súlyos: mindennapi élet korlátozott, exop. >3mm, diplopia → szteroid, műtét, besugárzás
- vaksággal fenyegető: nagy adag szteroid + műtét

20. Osteoporosis

Alacsony csonttömeeggel és a csont finomszerkezetének romlásával járó progresszív szisztémás csontbetegség, következményes csontfragilitással és fokozott törési hajlammal.

1. Előfordulás: idős korban a leggyakoribb csontbetegség, 95%-ban primer, a betegek nagy része postmenopausában lévő nő (80%)

- ritkán secunder → immobilizáció, szteroidkezelés
- klinikailag jelentős következmény a combnyak, alkar és csigolyák törése

2. Etiológia

Primer osteoporosis (95%):

- Fiatalkori idiopathiás (ritka)
- Postmenopausal (I-es típus)
- Senilis (II-es típus)

Secunder osteoporosis (5%)

- Endokrin: hypercortisolismus, hypogonadismus, hyperthyreosis, PTHP stb.
- Malabsorptios sy., postgastrectomiás állapot
- Immobilizáció, iatrogén (pl. szteroid kezelés, PPI, antiandrogén stb.)

Osteoporosisal társuló betegségek: RA, Cronh, IDDM

Öröklött betegségek: osteogenesis imperfecta, Ehlers Danlos, Marfan

3. A primer osteoporosis és törések kockázati tényezői

- Kezeléssel nem befolyásolható: életkor, nem, genetikus tényezők
- Kezeléssel befolyásolható: nemi hormonok hiánya, fizikai inaktivitás, Ca- és D-vitamin hiány, soványság, cachexia, gyakori elesés

4. Metabolikus jellemzők

- „Fast loser” beteg: fokozott átépülés okozza a csonttömeg-vesztést, a trabeculák sűrűsége évente >3%-al csökken → jellemző a korai postmenopausal osteoporosisra
- „Slow loser” beteg: csökkent átépülés okozta csonttömeg-vesztés, a trabeculák sűrűsége <3%-ot csökken évente → késői postmenopausal osteoporosis (> 10 évvel a menopause után)

5. Eloszlási típusok

- Generalizált:
 - Postmenopausal osteoporosis (I) → spongiosa
 - Senilis osteoporosis (II) → spongiosa és compacta
- Lokalizált, pl. Sudeck sy., RA
- Klinikai fokozatok
 - 0. Osteopenia – preklinikai osteoporosis
 - I. Osteoporosis fractura nélkül
 - II. Manifesztálódott osteoporosis, fracturákkal
 - III. Előrehaladott osteoporosis

6. Klinikum

- felnőttkorig a nemi hormonok hatására épül a csontszövet → 20 éves kor körül „peak bone mass”
- 40 éves kor fölött a csonttömeg mindkét nemnél lassan csökken, évente kb. 0,5%-al
- menopausa után az első 10 évben fokozott, 2% vagy több
- csontfájdalom, különösen a hátban
- a mellkasi csigolyák összeroppanása miatt görbült hát, a testmagasság csökken (>4cm), a hátán fenyőfaszerű bőrredők

7. Csontdenzitometria (DEXA)

- ágyéki csigolyán, femur prox. végén és a combnyakon mérik az ásványi anyagok felszíni sűrűségét, majd a három mérés legalacsonyabb értékét veszik a TH kiválasztásának alapjául
- T-score: 30 éves egészséges egyén maximális csontsűrűségének középértékétől való eltérés
- Z-score: a beteg korának, nemének és etnikumának megfelelő átlagtól való eltérés
- normál T-score: > -1
- alacsony csonttömeg (osteopenia): (-1) – (-2,5)
- osteoporosis: < -2,5

8. RTG: csonttörés gyanújakor kétirányú felvétel, de <30% csonttömeg-csökkenés nem látható a RTG-n

- normális csigolya: finom szövetre emlékeztet
- kezdődő osteoporosis: a fedőlemez és a verticalis trabeculák kerülnek előtérbe
- kifejezett osteoporosis: verticalis trabeculák ritkábbak, erősen kihangsúlyozottak
- „halcsigolya”
- „ékcsigolya”, „crush-fracture”
- csigolyatörések fokozati beosztása (Genant): a magasság %-ban kifejezett csökkenése alapján → <25% 1. fokozat, 25-40% 2. fokozat, >40% csökkenés 3. fokozat

9. Labor

- süllyedés, CRP, minőségi vérkép, Ca, P, gammaGT, kreatinin, elektroforézis, basalis TSH érték
- kivőbített: tesztoszteron, ösztrogén, D-vitamin, PTH
- csontfelépülés/leépülés paraméterei → a terápia kontrollja érdekében
 - csontfelszívódás jelei (osteoclast aktivitás) → piridium keresztkötések, karboxiterminális I-es kollagén telopeptid, karboxiterminális octapeptid, tartarátrezisztens savas foszfatáz, BSP
 - csontfelépülés jelei (osteoblast aktivitás) → ALP, osteocalcin, I-es kollagén karboxi- és aminoterminális propeptid (PICP és PINP)

10. DiffDG

- malignomák → plasmocytoma, Waldenström betegség, csontmetastasisok
- primer hyperparathyreosis
- osteomalacia

11. DG

- Részletes anamnéziszfelvétel, esések elemzése, kockázatot fokozó gyógyszerek, betegségek
- A következő 10 évben fellépő törések kockázatának becslése
- DEXA, labor, képalkotók
- fontos: a primer osteoporosis kizárásos diagnózis!!!

12. Kezelés

- Oki → pl. tesztoszteron pótlása, szteroidterápia csökkentése/leállítása
- Tüneti
 - mozgékonyság elősegítése, izomerő és koordináció javítása

- elesések elkerülése, segédeszközök alkalmazása
 - orális szteroidok használatának kritikus felülbírálása
 - D-vitamin és Ca-ellátás optimalizálása → 1000-2000 IU D-vitamin és 1000-1500 mg Ca/nap
 - alultápláltság elkerülése, dohányzás elhagyása, sz.e. analgetikumok használata
- Gyógyszeres: ajánlott, ha a 10 éves töréskockázat > 30%
 - Biszfoszfonátok → alendronsav, risedronsav, zoledronsav, ibandronsav
 - hatás: osteoclastok gátlása, a csontszövet sűrűsége fokozódik
 - mkh: oesophagus nykh izgatása, GIT panaszok, scleritis, osteonecrosis
 - Stroncium-ranelát → postmenopausalis osteoporosisban, csökkenti a törések kockázatát
 - kalcimimetikus hatás, osteoblast stimuláció, osteoclast gátlás
 - mkh: hányinger, hasmenés, fejfájás, dermatitis, ekcéma, thromboembólia
 - Raloxifen, bazedoxifen: SERM → a csontokra és lipidanyagcserére ösztrogénszerűen hat, az emlőre és az uterusra azonban nem
 - csak a csigolyatörés kockázatát csökkenti + klimaxtünetek léphetnek fel
 - Denosumab → humán monoklonális antitest, megköti a RANK-L-t → osteoclast gátlás
 - mkh: húgyúti fertőzések, felső légúti fertőzések, cataracta, obstipatio, bőrkiütések
 - PTH terápia → subcutan adva rövid ideig tartó hatása főleg a csontépülést stimulálja
 - Ösztrogének → postmenopausalis osteoporosisban antireszorpciós hatásúak, azonban az AMI, apoplexia, thromboembolia és emlőrák fokozott kockázata miatt nem ajánlott

21. Férfi hypogonadismus

1. Definíció, osztályozás

4 patogenetikai dimenzió

- „Vertikális”: elsődleges ártalom szabályozási séma szerinti helye
 - centrális: hypothalamus (tercier), hypophysis (secunder) → hypogonadotrop hypogonadismus
 - testicularis (primer)
 - szállítási zavar (pl. ductus deferens occlusio), vagy célszerv zavar (pl. androgén-rezisztencia, antiandrogén-kezelés)
- „Horizontális”: csak a spermatogenezis vagy a hormonszintézis károsodott (szelektív zavar), vagy mindkettő (teljes hypogonadismus)
- „Mélységi”: kiesés mértéke → részleges vagy teljes
- Időtényező: mely életszakaszban lépett fel az ártalom (intrauterin/prepubertalis/postpubertalis)

2. Hypogonadotrop (centrális) hypogonadismus

Hypothalamicus (tercier) hypogonadismus

- Kallmann-sy, Laurence-Moon-Biedl-sy, Frölich-sy, Prader-Willi sy.
- Veleszületett, idiopathiás hypogonadotrop hypogonadismus
 - 1/10.000 lakos gyakoriság
 - a növekedés gyermekkorban normális, de a pubertáskori növekedés és a pubertás elmarad
 - a here növekedése elmarad, az epiphysisporcok későn záródnak, eunuchoid alkat
 - elhízás, gynaecomastia
 - a gonadotropinok és a tesztoszteron szintje alacsony, de GnRH serkentésre emelkedik az LH, pulzatilis GnRH kezeléssel pedig kiváltható a pubertás

Hypophysaer (secunder) hypogonadismus

- Idiopathiás panhypopituitarismus: veleszületett, valamennyi trophormont érintő betegség
 - kezelés nélkül nanosmia alakul ki, eunuchoid alkat nincs
 - hypophysaer infantilizmus, hypadreniával és hypothyreosissal
 - hormonszubsztitúció szükséges, de spontán pubertás emellett sem jön létre
- Hypophysistumor, suprasellaris daganat: fejfájás, látászavar, trophormon-kiesések
- Cushing-kór vagy szindróma: gonadotropin szuppresszió + a kortizoltúltermelés miatti fokozott aromataz aktivitás okozta ösztrogénszint növekedés miatt
- Hypophysectomia
- Hyperprolactinaemia: LH és FSH csökkenéssel, hypogonadismussal jár → libidócsökkenés, potenciazavar, oligozoospermia, meddőség, alacsony tesztoszteronszint
 - pulzatilis GnRH-val a hereműködés helyreállítható
- CAH, ösztrogéntermelő MVK és Leydig-sejt tumorok, hCG-termelő heredaganat, nagy adagú exogén tesztoszteron → hypophysis gonadotrop működésének visszaszorítása
- Szelektív FSH- és LH-hiány

Hypogonadotrop hypogonadismus kezelése

- hypophysis károsodása esetén androgénpótlás, vagy FSH/LH adás → fertilitás csak az utóbbival
- GnRH hiány esetén ennek pótlása, vagy clomiphen-citrát, ha a stimulálhatóság megtartott
- hyperPRL esetén bromocriptin, vagy más dopaminagonista
- hCG: a Leydig-sejtek tesztoszterontermelését serkenti és megnöveszti a herét, adagja 1x5000 E im.inj.
 - mkh: gynaecomastia az aromatazaktivitás fokozódása miatt
 - ha csak a pubertás késik, ezzel elindítható

3. Hypergonadotrop (primer) hypogonadismus

Praepubertalis kasztráció

- funkcionális kasztráció is lehet → trauma, vérellátási zavar, gyulladás
- gyermekkorban rendszerin észrevétlen, csak a pubertás elmaradásakor válik felismerhetővé
- a genitális rendszer infantilis marad, a hang magas marad, eunuch alkat alakul ki kezelés nélkül
- alacsony tesztoszteron, magas LH és FSH, kariotípus 46,XY
- a herecsökevényből nyert biopsziás anyag működőképes tubulusokat és Leydig sejteket nem tartalmaz

Veleszületett anorcia: herét képpalkotókkal sem találni egyik oldalon sem, hCG-vel nem váltható ki tesztoszteronszint-emelkedés → sokkal gyakrabban féloldali, ami nem okoz kifejezett hypogonadismust

- a masculin külső genitáliák azt jelzik, hogy volt működő hereszövet

Postpubertalis kasztráció

- a tünetek kb. 4 hónap alatt fejlődnek ki; zsírszövet eloszlása megváltozik, az arcszörzet gyengül
- a libidó egy ideig megmaradhat, a külső nemi szervek nem változnak, a prostata megkisebbedik
- a bőr vékonyabbá, simábbá válik, pigmentációja csökken

Klinefelter-sy. és változatai

- szexkromoszómák szétválási zavara a gametogenezis során, 47,XXY, gyakoriság 1/500-2.000
- a klinikai kép típusosan pubertáskor jelentkezik → gynaecomastia, a here kicsi marad, a penis fejlődése a várttól elmarad, eunuchoid testarányok, potenciacsökkenés, DM gyakori
- kórisme: kariogramm, azoospermia, herebiopszia (csökkent átmérőjű, hyalinizált tubulusok), tesztoszteron a normál tartomány alsó határán
- az androgénhiány tesztoszteronpótlással kezelhető
- fontos a rendszeres emlővizsgálat → emlőcc. gyakorisága olyan, mint nőkben!!!

Noonan-sy.: AD veleszületett eltérés, Turner-sy. szerű tünetekkel, változó mértékű testicularis hypogonadissal → pubertástól tesztoszteronadás szükséges

Dystopia myotonica: AD öröklődésű betegség, izomdystrophia + testicularis hypogonadismus + frontális kopaszodás + cataracta + inzulinrezisztencia, azonban a meddőség nem obligát tünet

Sertoli-sejt-sy.: spermatogenezisre vonatkozó szelektív zavar, végleges meddőséggel, ép Leydig-sejt működés, így férfias alkat mellett

Kartagener-sy.: veleszületett, a dinein fehérje hiánya miatt a csillók, így a spermiumok is mozgásképtelenek

Szerzett hereártalmak:

- Fizikai behatások: vibráció, melegehatás, lázas állapot, ionizáló sugárzás
- Kémiai ártalmak: mérgek, gyógyszerek, alkohol, dohányzás, kábítószer
- Biológiai tényezők: torsio, varicocele (pangás), mumps-orchitis, egyéb gyulladások
- Gyógyszerek: citosztatikumok, szteroidok és antagonistáik, antiandrogének, antihipertenzív szerek

4. Szisztémás betegségeket kísérő hypogonadismus

- Májcirrhosis: hereatrophia, gynaecomastia, alacsony tesztoszteron
- DM, haemochromatosis, veseelégtelenség, hypertonia, atherosclerosis

5. Perifériás (posttesticularis) hypogonadismus

- spermiumok, vagy tesztoszteron szállítása, illetve androgénérzékenység zavara
- ondóhólyag agenesia, spermiumok ürülését akadályozó tényezők
- SHBG-szint növekedése → csökkenő szabad hormonszint (idült májbetegség, hyperthyreosis)
- 5 α -reduktáz elégtelenség vagy receptorzavar miatti elégtelen tesztoszteron hatás

6. Androgénpótlás

- felnőttkorban im. tesztoszteronészter-készítmények kéthetente, vagy havonta, a klinikai hatás 1-2 hét után várható
- a bevezető injekciós kezelés után célszerű per os vagy transzdermalis készítményre áttérni, pl. testosteron-undecanoat kapszula, mesterolon tableta
- transzdermalis bevitel géllal vagy tapasszal → hasra, comb belső felére, scrotum bőrére
- prepubertásban csak rövid ideig, szigorú javallattal adható tesztoszteron
- pubertáskorban kis adaggal kezdve, fokozatosan emelve tesztoszteron, ha a testmagasság nem nő az elvárt mértékben, akkor GH-val kiegészítve
- tesztoszteron-TH ellenjavallt prosztatatarák, ill. férfi- emlőcc. esetén
- mkh: nyugtalanság, ingerlékenység, gynaecomastia, fiúkon az epiphysisfuga korai záródása, emésztőrendszeri panaszok, Na- és vízretenció

22. PCOS

Stein-Leventhal-synd = polycystás ovarium-syndroma PCO: mko. ovarium megnagyobbodott, mpx follicularis cysták, cortex vastag = nagy fehér petefészek, obesitas, hyperinsulinaemia, hirsutismus, LH-hypersecretio, theca-stromasejt-túlműködés, hyperandrogenismus, FSH-granulosasejt-alulműködés miatt csökkent ösztrogéntermelés → endometrium prolif alulmarad → sec. amenorrhoea, társul anovulatio, meddőség. Enzimzavar miatt ösztrogén-előalakok termelődnek, pl. androsztendion, mvk-eredetű DHEAS, virilisatio, acne, alopecia. Kezelések: hirsutismus ellen antiandrogén cyproteron-acetát, terhességre: antiösztrogén clomifen-citrát v. tiszta FSH progeszteronnal v. ovulatioindukció pulsatilis GnRH-val (5-10 mg/90 min iv./sc.), hormonrezisztens PCO: petefészek-ékkimetszés

1. Incidencia: reprodukív korú nők leggyakoribb endokrin betegségeik, 18-55 éves kor között 5-10%

2. Patogenezis

- inzulinrezisztencia, petefészek-, hypophysis-, mellékvesehormon elválasztásának zavara, szteroidhormonok metabolizmusának zavara
- FSH-csökkent hatása → anovuláció
- megnövekedett inzulin és IGF-1, valamint tesztoszteronsztin → androgénhatás
- megnő az LH és csökken az FSH-elválasztás

3. Klinikai tünetek

- rendszerint pubertáskori kezdet, amenorrhoea, oligomenorrhoea → első mensesstől fennáll
- hyperandrogenismus: hirsutismus, acne, androgén alopecia → fokozatosan alakul ki
- a betegek egy része elhíz, de nem obligát, ha igen, jellemzően abdominális
- gyakori az IR, de ennek mechanizmusa nem pontosan tisztázott
- kezelés nélkül infertilitás

4. Kórisme

- anamnézis: krónikus anovuláció + hyperandrogenismus → hyperandrogenismus egyéb okainak kizárása, pl. Cushing, kortizolrezisztencia, nem klasszikus 21-hidroxiláz hiány
- hyperPRL, hypothyreosis kizárása → anamnézis, fizikális, labor
- emelkedett szérumszint tesztoszteron, szérumszint SHBG csökkenés
- emelkedett szérumszint LH, növekedett LH/FSH arány
- magas basalis inzulinszint
- a kevés, de folyamatosan termelődő FSH a folliculusok részleges érését és növekedését okozza, ez vezet a jellegzetes cystás petefészek-átalakuláshoz → 2-10 mm-es, számos cysta → hüvelyi UH

5. Kezelés

Általános: ha a beteg elhízott, testsúlycsökkentés → diétás tanácsadás, életmódváltás

Gyógyszeres kezelés:

- gyermekvállalási szándék esetén a cél az ovuláció kiváltása
 - antiösztrogén clomiphen-citrát (menses kezdete utáni 3-7. nap között) → megszünteti a negatív feedback hatást, lehetővé teszi a normál FSH-LH elválasztást, így a normál ciklust
 - orális antidiabetikumok (metformin): inzulinérzékenység növelése, hyperinsulinaemia csökkentése → javulhat a menstruációs zavar és a hyperandrogén tünetek
 - eredménytelen clomiphen-citrát kezelés → gonadotropin-TH → FSH adagolás a 10.000 IU hCH adásával kiváltott ovulációig egyre emelkedő adagban
- ha a beteg nem kíván terhességet: a legegyszerűbben az orális fogamzásgátló alkalmazható → szabályossá teszi a vérzést, csökkenti az endometriumcc. kockázatát, mérsékli a hirsutismust

- komolyabb hyperandrogenismus esetén: etinil-ösztadiol + cyproteron acetát
- nem reagáló esetben: GnRH analóg → petefészek hormontermelésének szuppressziója

Sebészi kezelési lehetőségek:

- régen ovarium-ékresectio, de ezt ma már nem alkalmazzák
- laparoscopos lézeres sebészi eljárások, de a javulás átmeneti, 1-2 éves, így kizárólag a fogamzókéesség helyreállítására alkalmazzák
- előnye, hogy a gyógyszerrel szemben nem okozhat ovarium-hyperstimulációt, azonban invazív, hatása átmeneti, túlzottan kiterjedt beavatkozás esetén pedig petefészek-elégtelenség jöhet létre

23. Neuroendokrin tumorok

1. Definíció: azért neuroendokrin, mert olyan sejtekből származnak, amelyek az endokrin szövetek morfológiai és funkcionális jellemzőit mutatják, azonban az idegsejtekben előforduló antigéneket bocsátanak ki magukból (neuroendokrin tumor = NET)

2. Szövettan

- jól differenciált neuroendokrin tumor (G1)
- kevésbé jól differenciált neuroendokrin tumor (G2)
- rosszul differenciált neuroendokrin carcinoma (G3) (kissejtes/nagysejtes)
- vegyes adenoneuroendokrin carcinoma

3. Lokalizáció: 50% appendix, 20% duodenum, 15% terminalis ileum, 15% colon, rectum

4. Klinikum

Pancreas-gyomor-duodenum daganatai

- Insulinoma → inzulin → hypoglikæmia
- Gastrinoma → gastrin → gyomorfekély, hasmenés
- Glukagonoma → glukagon → DM, exanthema
- Somatostatinoma → somatostatin → DM, epekövek
- VIP-oma → vazóaktív intestinalis polipeptid → vizes hasmenések

Jejunum, ileum, colon ascendens daganatai

- NET máj metastasisával → szerotonin, neurotensin B → carcinoid szindróma → ld. 25

Colon transversum, colon descendens, sigma, rectum daganatok

- Chromogranin A → nem funkcionális daganat

5. Gyomor NET

- leggyakrabban (75%) autoimmun atrophias gastritis talaján fejlődik ki és nem képez áttéteket

6. Insulinoma

Definíció: a leggyakoribb endocrin pancreas (B-sejtes) daganat, >90% benignus, 90% szoliter

Klinikum: Whipple-triász

- I. Éhezés okozta spontán hypoglikæmia (<2,5 mmol/l)
- II. Autonóm tünetek → izzadás, hőhullámok, palpitiatio, tachycardia, reszketés, gyengeség, látászavar, szédülés, fejfájás, zavartság, aphasia, görcsök, kóma, halál
- III. Azonnali javulás per os vagy iv. glükózra, a farkasétvágy miatt testsúlynövekedés

Diagnózis:

- Éhezési próba → éhezés okozta hypoglikæmia kiváltása max. 72 óra éhezéssel, osztályon, gyakori VC-méréssel
- Emelkedett proinzulin-szint
- Lokalizációs diagnosztika

Kezelés

- adenoma sebészi eltávolítása
- inop. esetben az inzulinszekréció gyógyszeres gátlása → octreotid, lanreotid

7. Gastrinoma – Zollinger-Ellison sy.

Definíció: 80%-ban a pancreasban elhelyezkedő, többnyire (60-70%) malignus daganat

- fokozott savszekréció a gyomorban, felső GIT multiplex fekélyek
- 75%-ban sporadikus

Klinikum

- terápiarezisztens, recidiváló, gyakran atípusosan lokalizált fekélyek a gyomorban, duodenumban vagy jejunumban + hasmenések, esetleg zsírszéklet (a gyomorsav inaktiválja a lipázt)

DiffDG: PPI, CAG, veseelégtelenség

Diagnózis

- Emelkedett éhgyomri, basalis gastrinszint (>1000 ng/l)
- Secretinteszt → provokáció után > 100%-al emelkedő gastrinszint
- Lokalizációs diagnosztika, fekélyre endoszkópia

Terápia

- Kuratív: tumorresectio → csak metastasis hiányában lehetséges
- Gyógyszeres savgátlás PPI-vel

8. Verner-Morrison sy. – VIP-oma

Definíció: ritka, többnyire malignus pancreastumor, fokozott VIP produkcióval

Klinikum

- WDHH → watery diarrhea, hypokalaemia, hypochlorydia
- a VIP a koleratoxinhoz hasonlóan aktiválja az adenilát-ciklázt
- DM, fogyás, kiszáradás, hasi görcsök, zavartság

Diagnózis: VIP meghatározás a plazmában + képalkotó diagnosztika

DiffDG: ganglioneuroblastoma, hashajtó abusus

TH: operatív eltávolítás ritkán lehetséges → egyéb: ld. insulinoma

9. Glukagonoma

Klinikum: erythema necrolyticum migrans az arcon és acrácon, DM

DG: klinikai kép, emelkedett glukagonszint, képalkotó diagnosztika

TH: ld. insulinoma

24. Paraneoplasziás szindrómák

- azok a tünetegyüttesek, amelyek a daganat miatt alakulnak ki, de függetlenek annak helyétől és méretétől
- tumor által termelt hormonok vagy citokinek, autoimmun jelenségek, jelátvivő anyagok termelésének megváltozása okozhatja
- daganatos megbetegedések 7-15%-ában fordulnak elő, jelezhetik a daganat visszatérését, előrehaladását is, az eredményes kezelés során megszűnnek

1. Általános paraneoplasziás tünetek

- testúlycsökkenés, tumoros cachexia, láz → daganat által termelt IL-1, TNF α , IL-6
- akut fázis fehérjék termelése fokozódhat

2. Paraneoplasziás endocrinopathiák

- Humoralis hypercalcaemia
 - Parathyreoid-szerű fehérje: laphámcc, emlőcc, neuroendokrin tumorok, veserák, melanoma, prostatarák
 - Kalcitriol: lymphoma (sarcoidosis, berylliosis, TBC, gombafertőzések)
- ACTH
 - POMC: SCLC, pulmonalis carcinoid, medullaris pmcc., szigetsejtes tumor, phaeochromocytoma, ganglioneuroma
 - CRH: medullaris pmcc, paraganglioma, prostatarák, szigetsejtes tumor
- HCG: chorioc, testicularis embryonalis sejtes cc, seminoma
- Hypoglikemia: insulinoma, sarcomák
- Fokozott ADH-elválasztás: SCLC
- EPO: veserák, hepatoma, phaeochromocytoma

3. Vértképzőszervi paraneoplasziás szindrómák

- Erythrocytosis → világossejtes veserák, hepatoma
- Anaemia
 - normocytar normochrom vagy microcytar hypochrom
 - pure red cell aplasia: thymoma
- Granulocytosis → Hodgkin-lymphoma, solid tüdőtumork
- Granulocytopenia → esetleg non-Hodgkin, de ritka
- Eosinophilia, basophilia: Hodgkin, mycosis fungoides, idült myeloprolif. betegségek
- Thrombocytosis: solid tumorok, Hodgkin
- Thrombophlebitis
- Coagulopathiák

4. Vesét érintő paraneoplasziás szindrómák

- Glomerularis betegségek → tüdő, vastagbél, gyomor; jelentős proteinuria, haematuria, hypertensio

5. Bőrgyógyászati paraneoplasziás jelenségek

- Kóros keratinisatio → acanthosis nigricans (GIT daganatok), palmaris hyperkeratosis (nyelőcsőrák, emlő- és méhcc.), exfoliatív dermatitis (lymphoma)
- Bőr elszíneződése → melanoma, ACTH-termelő daganatok (egyenletes szürkésbarna elszíneződés), myeloma multiplex (lapos sárgás xanthomák a törzsön), melanoma (vitiligo)
- Neutrophil dermatosisok → lázas állapot neutrophiliával, arc-nyak-felső végtagi fájdalmas erythemákkal, a bőrt neutrophilek szűrik be (főként akut leukaemia kapcsán)
- Érzjelenségek → flush (carcinoid, leukaemia), vasculitis (SCLC, lymphoma, nyelvcsőrák)
- Migráló necrolyticus erythema → glukagonoma
- Bullosus bőrelváltozások → B-sejtes lymphoprolif. betegségek
- Collagenosis → női reproduktív daganatok, légzőrendszeri daganatok
- Pruritus → Hodgkin, T-sejtes cutan lymphoma, PV, ET

6. Neurológiai paraneoplasziás szindrómák

- jelentős részükben neuron, glia és izomsejtek ellen irányuló autoantitestek mutathatók ki
- Szubakut szenzoros neuropathia és encephalomyeloneuritis → SCLC
- Limbicus encephalopathia → emlékezetzavar, agitatio, görcsroham, biopsziával lymphocytábeszűrődés (SCLC, emlő, colon, parotiszrák)
- Autonóm neuropathia → székrekedés, orthostaticus hypotonia, rendszerint SCLC-hez társul
- Progresszív cerebelláris degeneráció → hetek-hónapok alatt járásképtelenség, kettős látás, szédülés, kézügyesség elvesztése, dysarthria, nystagmus (emlő, petefészkek, Hodgkin-kór)
- Paraneoplasziás látásvesztés → SCLC
- Opsoclonus-myoclonus → neuroblastoma, emlőrák, nőgyógyászati daganatok

25. Carcinoid szindróma

1. Definíció: a neuroendokrin rendszer enterochromaffin-sejtjeiből kiinduló daganatok, amelyek szerotonint, kallikreint, tachykinint és prosztaglandinokat termelnek

2. Előfordulás: 1/100.000/év, leggyakrabban 40-70 éves kor között

3. Lokalizáció

- Intestinalis (90%): leggyakrabban az appendixben (50%) és az ileum distalis 60 cm-es szakaszán
- Extraintestinalis (10%): többnyire bronchus carcinoid, esetleg máj

4. Kórélettan

- Szerotonin → hasmenés, endocardialis fibrosis
- Kallikrein → a kininogen bradykininné alakul → flush-szindróma
- Aktiválódik a prosztaglandin szintézis → asthmarohamok

5. Klinikum

- 2/3-ban nem funkcionális NET, az első tünet a stenosis
- 1/3 funkcionális NET → carcinoid szindróma képében jelentkeznek, triász: flush, hasmenés, kardiális tünetek, melyeket stressz, alkohol és egyéb élelmiszerek provokálhatnak
 - flush (70%) → rohamokban jelentkező hőhullámok, arc-nyak kipirulása
 - intermittáló, fájdalmas subileus (50%), hasmenés (70%), fogyás
 - kardiális tünetek: endocardialis fibrosis → többnyire a jobb szívfelet érinti: tricusp. insuff, esetleg pulmonalis stenosis
 - lehet még: asthmaroham, teleangiectasia, pellagraszerű bőrelváltozások, Cushing

6. Differenciáldiagnózis: szisztémás mastocytosis

7. Diagnózis

- 5-hidroxi-indolecetsav mérése a 24 órás vizeletben → szerotonin lebontási termék, emelkedik
 - előtte a szerotoninban gazdag ételek mellőzése (banán, avokádó, dinnye, paradicsom), antihisztamin TH leállítása
- szerotonin és chromogranin-A szint mérése a szérumban → emelkedik (szűrésre nem, de követésre jó)
- képalkotó vizsgálatok
- áttétkeresés a májban
- Ki67 index meghatározása → proliferációs aktivitás megítélése

8. Kezelés

- Primer daganat eltávolítása a regionális nyirokcsomókkal együtt, octreotid védelemben
- Metasztázáló esetben műtét + konzervatív TH
 - szomatostatin analógok: octreotid, lanreotid
 - radionuklid TH
 - sunitinib, everolimus
 - tüneti kezelésként esetleg szerotonin-atg → cyproheptadin

9. Prognózis: a 10 éves túlélés appendix carcinoidnál 99%, metasztázisok nélkül > 90%, metasztázisokkal 50%